Campbell

Urología

Director Jefe

Patrick C. Walsh, MD

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

Directores

Alan B. Retik, MD

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

E. Darracott Vaughan (h.), MD

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

Alan J. Wein, MD

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

Subdirectores

Louis R. Kavoussi, MD

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

Andrew C. Novick, MD

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

Alan W. Partin, MD, PhD

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

Craig A. Peters, MD

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

Campbell

Urología

8ª EDICIÓN

TOMO 4

EDITORIAL MEDICA panamericana

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

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

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
efectuada por los doctores, Silvia Cwi, Diana Klajn, Ronaldo McKenzie, Gustavo Mezzano, Marta Papponetti, Ubaldo Patrone, Silvia Rosenthal, Jorgelina Taveira, Karina Tzal y Marcelo Vaccarezza

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

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

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

EDITORIAL MEDICA panamericana

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

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

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

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

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

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

ISBN 950-06-0443-4 - Tomo 4
950-06-5089-4 - Obra completa
84-7903-848-9 - Tomo 4
84-7903-849-7 - Obra completa

Walsh Patrick C.
Campbell: Urología / Walsh Patrick C...[et al.]. - 8ª ed. - Buenos Aires: Médica Panamericana, 2004.
v. 4,: 1618 p.: il. ; 28×20 cm.

Traducido por: Gustavo Mezzano, Jorgelina Taveira y Karina Tzal

ISBN 950-06-0443-4

1. Urología. I. Mezzano, Gustavo, trad..II. Tzal, Karina III. Taveira, Jorgelina, trad. VI. Título.
CDD 616.6

IMPRESO EN LA ARGENTINA



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

© 2005. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires - Argentina
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.
Alberto Alcocer 24 - Madrid - España

Esta edición se terminó de imprimir y encuadernar
en el mes de enero de 2005
en los talleres de Compañía Gráfica Internacional S.A.
Av. Amancio Alcorta 1695, Buenos Aires. Argentina

COLABORADORES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

la obstrucción del tracto urinario; Las glándulas suprarrenales

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

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

Alan J. Wein, MD
Profesor y Presidente, División de Urología, University of Pennsylvania School of Medicine; Jefe de Urología, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania
Atlas color de dermatología genital; Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional; Disfunción neuromuscular de las vías urinarias inferiores y su manejo

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

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

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

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

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

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

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

PREFACIO

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

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

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

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

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

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

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

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

PATRICK C. WALSH
Los directores

ÍNDICE

Tomo 1

I
ANATOMÍA 1

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

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

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

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

II
EXAMEN UROLÓGICO Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS 85

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

Anamnesis 87
Examen físico 97
Análisis de orina 103
Resumen 116

4
Instrumentación básica y cistoscopia 119
H. Ballentine Carter

Cateterismo uretral 119
Dilatación uretral 123
Uretrocistoscopia 125
Pielografía retrógrada 128

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal aguda 295
Insuficiencia renal crónica 311

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

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

10
Trasplante renal 377
John M. Barry

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

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

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

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

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

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

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

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

IV
ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INFLAMATORIAS DEL TRACTO GENITOURINARIO 557

14
Infecciones urinarias 559
Anthony J. Schaeffer

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

15
Prostatitis y trastornos relacionados 655
J. Curtis Nickel

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

16
Cistitis intersticial y afecciones relacionadas 685
Philip M. Hanno

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tomo 2

V
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN DE LA MICCIÓN 899

23
Fisiología y farmacología de la vejiga y la uretra 901
Michael B. Chancellor y Naoki Yoshimura

Anatomía y biomecánica 902
La vejiga urinaria 906
La uretra 914
Control nervioso del tracto urinario inferior 917
Farmacología 928
Mecanismos de inestabilidad vesical 943
Resumen 949
Investigación futura 949

24
Fisiopatología y clasificación de la disfunción miccional 963
Alan J. Wein

Función del tracto urinario inferior normal 963
Mecanismos subyacentes en las dos fases funcionales 965
Generalidades sobre el ciclo miccional: simplificación 967
Anormalidades del llenado/almacenamiento, y del vaciamiento/emisión: generalidades fisiopatológicas 967
Clasificación 969
Terminología moderna: el debate sobre la hiperactividad vesical 975

25
La evaluación neurourológica 977
George D. Webster y Michael L. Guralnick

Antecedentes del paciente 977
Examen físico 980
Evaluación de laboratorio 981
Evaluación radiológica 982
Examen endoscópico 982
Evaluación urodinámica 982
Pruebas electrofisiológicas 1005

26
Disfunción neuromuscular de la vías urinarias inferiores y su manejo 1013
Alan J. Wein

Objetivos y reseña general 1015
Patrones generales de la disfunción miccional neuropática 1017
Enfermedad en el tronco encefálico y por encima de él 1019
Enfermedades que afectan principalmente la médula espinal 1025
Enfermedad distal a la médula espinal 1038
Trastornos diversos relacionados de manera definitiva, probable o posible con una disfunción neuromuscular 1042
Tratamiento de la disfunción miccional neuromuscular 1051
Tratamiento para facilitar el llenado vesical/almacenamiento de orina 1052

27
Incontinencia urinaria: revisión de la fisiopatología, la evaluación y el manejo 1121
Jerry G. Blaivas y Asnat Groutz

Fisiología de la micción 1121
Definición y clasificación de la incontinencia urinaria 1123
Etiología y fisiopatología de la incontinencia uretral 1126
Evaluación diagnóstica 1131
Descripción general del tratamiento 1138

28
Incontinencia posprostatectomía 1149
Victor W. Nitti

Incidencia e impacto en la calidad de vida 1149
Anatomía y fisiología de la continencia en el hombre 1151
Patogenia de la incontinencia posprostatectomía 1152
Factores de riesgo 1155
Evaluación de la incontinencia posprostatectomía 1157
Tratamiento 1161
Conclusión 1163

29
Incontinencia urinaria: Tratamiento no quirúrgico 1167
Christopher K. Payne

Prevalencia e impacto de la incontinencia urinaria 1167
Indicación y fundamento de las terapias "conservadoras" 1168
Visión general
Herramientas: Tratamientos primarios 1168
Neuromodulación de la vejiga hiperactiva 1180
Un enfoque práctico del tratamiento conservador. Tratamiento individualizado 1183
Vejiga hiperactiva refractaria 1188
El problema de la incontinencia mixta 1188
Resumen 1189

30
Cirugía reconstructiva vaginal para la incontinencia esfinteriana y el prolapso 1193
Sender Herschorn y Lesley K. Carr

Epidemiología de la incontinencia urinaria, la incontinencia anal y el prolapso de órganos pelvianos 1193
Anatomía del piso pelviano, estructuras de sostén y órganos pelvianos 1196
Prolapso de los órganos pelvianos 1205
Cirugía vaginal para la incontinencia de esfuerzo 1217
Cirugía vaginal para el prolapso 1222

31
Cirugía de suspensión retropúbica para la incontinencia femenina 1243
George D. Webster y Michael L. Guralnick

Principios de las suspensiones retropúbicas 1243
Indicaciones para la reparación retropúbica 1244
Procedimientos quirúrgicos retropúbicos para la incontinencia de orina de esfuerzo en mujeres 1244
Complicaciones de las reparaciones retropúbicas 1250
Comparaciones entre los procedimientos para la incontinencia 1252

32
Cabestrillos pubovaginales 1255
Edward J. McGuire y J. Quentin Clemens

Reseña histórica 1255
Clasificación urodinámica y radiológica de la incontinencia de esfuerzo 1256
Estudios videourodinámicos 1256
Otras indicaciones para cabestrillos además de la incontinencia femenina de esfuerzo 1257
Indicaciones de cabestrillos en mujeres con incontinencia de esfuerzo 1257
Deficiencia intrínseca del esfínter 1257
Tratamientos alternativos 1258
Evaluación preoperatoria 1259
Técnica que emplea la aponeurosis del recto 1262
Otras técnicas de cabestrillo 1265
Evolución 1267
Complicaciones 1272

33
Tratamiento con inyecciones para la incontinencia urinaria 1279
Rodney A. Appell

Selección de pacientes 1279
Materiales inyectables 1280
Técnicas para la inyección 1282
Cuidados posoperatorios 1285
Eficacia y resultados comparativos 1286
Complicaciones 1288
Seguridad 1289
Futuro de los agentes inyectables en la incontinencia de orina de esfuerzo 1290

34
Implante de esfínter genitourinario artificial 1295
John J. Smith III y David M. Barrett

Perspectiva histórica 1295
Selección de pacientes 1296
Evaluación del paciente 1296
Preparación del paciente y procedimiento quirúrgico 1297
Complicaciones 1300
Resultados 1301
Conclusiones y futuro 1301

35
Cirugía para la fístula vesicovaginal, la fístula uretrovaginal y el divertículo uretral 1303
Roger Dmochowski

Fístula vesicovaginal 1303
Fístulas uretrovaginales y reconstrucción uretral completa 1311
Divertículo uretral 1315

36
Incontinencia y disfunción miccional geriátrica 1327
Neil M. Resnick y Subbarao V. Yalla

Impacto de la edad sobre la incontinencia 1327
Causas de incontinencia transitoria 1329
Incontinencia establecida 1331
Enfoque diagnóstico 1333
Tratamiento 1338
Resumen 1334

VI
HIPERPLASIA BENIGNA DE LA PRÓSTATA 1349

37
Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales 1351
Alan W. Partin y Ronald Rodríguez

Desarrollo y biología celular 1352
Control endocrino del desarrollo prostático 1359
Regulación del desarrollo prostático en el nivel celular por esteroides y factores de crecimiento proteicos 1365
Regulación del crecimiento prostático: equilibrio entre replicación y muerte celular 1389
Principales componentes no peptídicos de las secreciones prostáticas 1394
Proteínas secretorias prostáticas 1397
Coagulación y licuefacción del semen 1401
Secreciones prostáticas y transporte de fármacos 1402

38
Etiología, fisiopatología, epidemiología y evolución natural de la hiperplasia prostática benigna 1417
Claus G. Roehrborn y John D. McConnell

Etiología 1417
Fisiopatología 1424
Epidemiología y evolución natural 1428

39
Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna 1463
Herbert Lepor y Franklin C. Lowe

Diagnóstico 1463
Evaluación de la eficacia y la seguridad del tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna 1472
Tratamiento médico de la hiperplasia prostática benigna 1475
Tratamiento con bloqueantes α-adrenérgicos 1477
Supresión de andrógenos 1489
Tratamiento combinado 1496
Inhibidores de la aromatasa 1498
Fitoterapia 1499
Estrategias futuras para el desarrollo de fármacos en la hiperplasia prostática benigna 1503

40
Manejo mínimamente invasivo y endoscópico de la hiperplasia prostática benigna 1511
John M. Fitzpatrick y Winston K. Mebust

Tutores intraprostáticos 1512
Ablación transuretral de la próstata con aguja 1518
Tratamiento con microondas transuretrales 1523
Láseres 1529
Prostatectomía transuretral 1538
Vaporización transuretral de la próstata 1549
Incisión transuretral de la próstata 1551
Conclusiones 1553

41
Prostatectomía retropúbica y suprapúbica a cielo abierto 1561
Misop Han, Harold J. Alfert y Alan W. Partin

Revisión 1561
Indicaciones para la prostatectomía a cielo abierto 1562
Evaluación preoperatoria 1562
Preparación en el día de la operación 1563
Técnica quirúrgica 1563
Manejo posoperatorio 1570
Complicaciones 1571
Resumen 1571

VII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN REPRODUCTIVAS 1573

42
Fisiología reproductiva masculina 1575
Peter N. Schlegel y Matthew Hardy

El eje reproductivo masculino 1575
Testículo 1579
Epidídimo 1596
Espermatozoides 1604
Conducto deferente 1606
Resumen 1607

43
Infertilidad masculina 1615
Mark Sigman y Jonathan P. Jarow

Revisión 1615
Antecedentes 1616
Evaluación de la mujer 1618
Examen físico 1619

Examen de laboratorio básico inicial 1620
Algoritmos diagnósticos basados en la evaluación inicial 1626
Pruebas adicionales 1631
Revisión del tratamiento 1642
Categorías diagnósticas 1643
Técnicas de reproducción asistida 1659

44
Manejo quirúrgico de la infertilidad masculina y otros trastornos escrotales 1677
Marc Goldstein

Anatomía quirúrgica 1679
Biopsia testicular 1679
Vasografía 1682
Vasectomía 1686
Vasovasostomía 1693
Cirugía del epidídimo 1703
Resección transuretral de los conductos eyaculatorios 1711
Electroeyaculación 1712
Técnicas de recuperación de espermatozoides 1713
Fertilización in vitro con inyección intracitoplasmática de espermatozoides 1717
Reparación del varicocele 1718
Reparación del hidrocele 1727
Orquidopexia en los adultos 1729
Orquialgia crónica 1730

VIII
FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN SEXUAL 1737

45
Fisiología de la erección peniana y fisiopatología de la disfunción eréctil y el priapismo 1739
Tom F. Lue

Fisiología 1739
Fisiopatología de la disfunción eréctil 1753
Priapismo 1760
Perspectivas 1763

46
Evaluación y manejo no quirúrgico de la disfunción eréctil y el priapismo 1771
Gregory A. Broderick y Tom F. Lue

Historia contemporánea del manejo de la disfunción eréctil 1772
Enfoque dirigido al diagnóstico de la disfunción eréctil en un paciente nuevo 1774
Evaluación del paciente complejo, pruebas adicionales y momento apropiado para la derivación 1780
Tratamiento no quirúrgico de la disfunción eréctil 1805
Diagnóstico del priapismo 1821
Tratamiento no quirúrgico del priapismo 1822
Conclusión 1823

47
Cirugía para la disfunción eréctil 1833
Ronald W. Lewis y Gerald H. Jordan

Asesoramiento del paciente con respecto a la cirugía de la disfunción eréctil 1834
Prótesis penianas 1834
Cirugía vascular para la disfunción eréctil 1850
Cirugía para el priapismo 1855
Enfermedad de Peyronie 1856

48
Función y disfunción sexual femenina 1873
Ridwan Shabsigh

Anatomía y fisiología sexual femenina 1873
Disfunción sexual femenina 1881
Resumen 1895

Tomo 3

IX
UROLOGÍA PEDIÁTRICA 1899

49
Desarrollo normal y anormal del sistema urogenital 1901
John M. Park

Desarrollo del riñón 1901
Desarrollo de la vejiga y el uréter 1913
Desarrollo genital 1917

50
Función renal en el feto, el neonato y el niño 1931
Robert Chevalier y Stuart S. Howards

Estadios anatómicos del desarrollo 1931
Desarrollo funcional en el feto 1932
Evaluación de la función renal fetal 1933
Desarrollo funcional posnatal 1933
Evaluación de la función renal en el lactante y el niño 1934
Control hormonal de la función renal durante el desarrollo 1939
Respuesta funcional de los riñones en desarrollo a la malformación o la lesión 1941

51
Urología perinatal 1949
Craig A. Peters

Diagnóstico fetal 1949
Fisiopatología de la obstrucción congénita 1958
Manejo de las uropatías fetales 1962
Evaluación y manejo en el período posnatal 1965
Emergencias urológicas neonatales 1970

52
Evaluación del paciente urológico pediátrico 1983
Douglas A. Canning

Clasificación del paciente urológico pediátrico 1983
Atención en el consultorio de urología pediátrica 1990
Resumen 2002

53
Enfermedad renal en la infancia 2005
Shane Roy, III, y H. Norman Noe

Anamnesis y examen físico 2005
Datos de laboratorio 2006
Hematuria 2009
Proteinuria 2014
Trastornos de los túbulos renales 2017

54
Infecciones urinarias en lactantes y niños 2019
Linda M. Dairiki Shortliffe

Epidemiología de las infecciones urinarias pediátricas 2020
Diagnóstico de la infección urinaria 2020
Clasificación de la infección urinaria 2022
Bacterias 2023
Patogenia de la infección urinaria en los niños 2024
Problemas asociados 2032
Factores que modifican el riesgo de bacteriuria y daño renal por infección urinaria niños 2033
Tratamiento de las infecciones urinarias pediátricas 2039
Evaluación radiológica 2042
Manejo de problemas específicos 2045
Otras infecciones y síndromes genitourinarios 2047
Función renal y cálculo del índice de filtración glomerular 2050
Consideraciones sobre el tratamiento de los niños con infecciones urinarias 2051

55
Anomalías del tracto urinario superior 2061
Stuart B. Bauer

Anomalías del número 2062
Anomalías del ascenso 2071
Anomalías de la forma y fusión 2076
Anomalías de la rotación 2084
Anomalías de la vasculatura renal 2086
Anomalías del sistema colector 2091

56
Disgenesias renales y nefropatía quística 2103
Kenneth I. Glassberg

Genética molecular del desarrollo renal 2103
Agenesia renal 2108
Displasia 2109
Hipoplasia e hipodisplasia 2111
Enfermedad quística 2116
Poliquistosis renal autosómica recesiva ("del lactante") 2119
Poliquistosis renal autosómica dominante ("del adulto") 2122
Complejo nefronoptisis juvenil - enfermedad quística medular 2132
Nefrosis congénita 2135
Nefropatía glomeruloquística hipoplásica familiar (enfermedad microquística cortical) 2135
Síndromes de malformación múltiple con quistes renales 2136
Riñón displásico multiquístico 2141
Quiste multilocular benigno (nefroma quístico) 2147
Quistes simples 2150
Riñón en esponja medular 2156
Enfermedad glomeruloquística esporádica 2158
Nefropatía quística adquirida 2159
Divertículo calicinal (quiste pielogénico) 2163
Quistes parapiélicos y de los senos renales 2165
Conclusión 2168

57
Anomalías y cirugía de la unión pieloureteral en los niños 2179
Michael C. Carr

Evidencia 2179
Etiología 2180
Síntomas/presentación 2182
Diagnóstico 2183
Reparación quirúrgica 2185
Resultado 2188

58
Uréter ectópico, ureterocele y otras anomalías del uréter 2191
Richard N. Schlussel y Alan B. Retik

Terminología 2191
Embriología 2192
Anomalías de la desembocadura 2195
Anomalías de la estructura 2206
Anomalías en el número 2223
Anomalías de la posición 2229

59
Reflujo vesicoureteral y megauréter 2239
Anthony Atala y Michael A. Keating

Perspectivas históricas 2240
Datos demográficos 2240
Etiología y patogenia 2243
Clasificación del grado de reflujo 2247
Diagnóstico y evaluación 2248
El reflujo y el riñón 2254
Anomalías y trastornos asociados 2261
Embarazo y reflujo 2264
Historia natural y tratamiento 2265
Decisiones terapéuticas 2267
Tratamiento médico 2267
Tratamiento quirúrgico 2270

Tratamiento endoscópico del reflujo 2281
Tratamiento laparoscópico del reflujo 2284
Megauréter 2284

60
Síndrome de abdomen en ciruela pasa 2309
Edwin A. Smith y John R. Woodard

Fisiopatología 2310
Persentación clínica y evolución natural 2315
Manejo 2317
Pronóstico 2326

61
Extrofia, epispadias y otras anomalías vesicales 2329
John P. Gearhart

Extrofia vesical 2331
Diagnóstico prenatal y su manejo 2340
Reconstrucción quirúrgica moderna 2341
Procedimiento quirúrgico 2344
Cierre funcional moderno por etapas. Evolución y resultados 2362
Fallas en reconstrucción de la extrofia 2366
Función sexual y fertilidad en los pacientes con extrofia 2369
Adaptación a largo plazo 2371
Extrofia cloacal 2371
Epispadias 2378
Otras anomalías de la vejiga 2384

62
Técnica quirúrgica para la reconstrucción en un tiempo del complejo extrofia-epispadias 2395
Richard W. Grady y Michael E. Mitchell

Antecedentes 2395
Técnica de desmantelamiento con reparación primaria completa de la extrofia: consideraciones 2396
Cuidados preoperatorios 2397
Cuidados posoperatorios 2397
Consideraciones quirúrgicas 2398
Técnica quirúrgica de reparación primaria completa de la extrofia: extrofia de la vejiga 2398
Reparación primaria completa de la extrofia: extrofia cloacal 2401
Resultados 2402
Complicaciones 2403
Conclusiones 2404

63
Válvulas uretrales posteriores y otras anomalías uretrales 2405
Edmond T. Gonzales, (h.)

Válvulas uretrales posteriores 2406
Obstrucción uretral anterior 2422
Megauretra 2424
Duplicación uretral 2426
Pólipos de la uretra prostáticas 2427

64
Disfunción miccional en los niños: neurogénica y no neurogénica 2431
Stuart B. Bauer, Stephen A. Koff y Venkata R. Jayanthi

A. Disfunción neurogénica del tracto urinario inferior 2431
Stuart B. Bauer

Introducción 2431
Evaluación urodinámica 2432
Disrafismos neuroespinales 2434
Lesiones del sistema nervioso central 2454

B. Disfunción no neurogénica del tracto urinario inferior 2464
Stephen A. Koff y Venkata R. Jayanthi

Biología del desarrollo del control urinario
Síndromes de eliminación disfuncional de la infancia 2465

65
Hipospadias 2489
Alan B. Retik y Joseph G. Borer

Introducción 2490
Desarrollo 2491
Etiología 2493
Epidemiología 2496
Hallazgos asociados 2497
Consideraciones especiales: preoperatorias 2497
Aspectos históricos de la reparación del hipospadias 2500
Principios generales de la reparación del hipospadias 2500
Consideraciones especiales: perioperatorias 2508
Algoritmo intraoperatorio 2510
Reparación primaria del hipospadias 2511
Complicaciones 2528
Reoperación de hipospadias 2530
Seguimiento a largo plazo 2531
Tendencias actuales 2532
Conceptos futuros 2533
Conclusiones 2533

66
Anormalidades de los genitales en los varones y su manejo quirúrgico 2541
Jack S. Elder

Genitales anormales y asociación con anormalidades de otros aparatos y sistemas 2541
Anomalías genitales masculinas 2542

67
Anormalidades de los testículos y el escroto y su manejo quirúrgico 2561
Francis X. Schneck y Mark F. Bellinger

Desarrollo y diferenciación normales de las gónadas y los genitales externos en el varón 2561
El testículo no descendido 2564

Hernias e hidroceles 2588
Escroto agudo 2590
Varicocele 2596
Anomalías congénitas del conducto deferente, las vesículas seminales y el epidídimo 2601

68
Diferenciación sexual: normal y anormal 2609
David A. Diamond

Diferenciación sexual normal 2609
Diferenciación sexual anormal 2618
Evaluación y tratamiento del recién nacido con genitales ambiguos 2637

69
Manejo quirúrgico de la intersexualidad, la malformación cloacal y otras anomalías de los genitales en las niñas 2645
Richard C. Rink y Martin Kaefer

Embriología reproductora y caudal femenina 2646
Anomalías estructurales de los genitales internos femeninos 2647
Clasificación de las anomalías del seno urogenital y de la cloaca 2661
Conclusión 2682

70
Oncología urológica pediátrica 2687
Michael Ritchey

Neuroblastoma 2687
Rabdomiosarcoma genitourinario 2694
Tumor de Wilms 2700
Otros tumores renales 2714
Tumores testiculares 2176

71
Reconstrucción del tracto urinario en los niños 2731
Mark C. Adams y David B. Joseph

El tracto urinario "funcional" 2732
Evaluación del paciente 2735
Preparación del paciente 2737
Terapia antirreflujo 2737
Reconstrucción del cuello vesical 2740
Cistoplastia de ampliación 2749
Derivación urinaria continente 2770
Enemas anterógradas para la continencia 2780
Desderivación urinaria 2781
Resumen 2782

72
Endourología y laparoscopia pediátrica 2791
Steven G. Docimo y Craig A. Peters

Endourología pediátrica 2791
Laparoscopia pediátrica 2799
Resumen 2817

73
Perspectivas de la ingeniería tisular en la cirugía reconstructiva 2823
Anthony Atala

Introducción 2823
Ingeniería tisular: estrategias para la reconstitución de los tejidos 2824
Biomateriales para la ingeniería tisular genitourinaria 2825
Ingeniería tisular de las estructuras urológicas 2827
Principios básicos para las estructuras renales de ingeniería 2842
Unidades renales funcionantes ex vivo 2842
Otras aplicaciones de la ingeniería tisular genitourinaria 2845
Conclusión 2851

Tomo 4

X
ONCOLOGÍA 2855

74
Genética molecular y biología del cáncer 2857
Adam S. Kibel y Joel B. Nelson

DNA 2858
Expresión 2859
Desregulación 2863
Susceptibilidad heredada al cáncer 2865
Ciclo celular 2869
Reparación del DNA 2874
Apoptosis 2877
Telomerasa 2881
Reguladores del crecimiento 2882
Superficie celular 2884
Moléculas de adherencia 2886
Virus 2888
Angiogénesis 2889
Modelos de cáncer en el ratón 2893
Diagnóstico molecular en oncología 2895
Desarrollo racional de fármacos 2897
Genoterapia 2898

75
Tumores renales 2911
Andrew C. Novick y Steven C. Campbell

Consideraciones históricas 2912
Clasificación
Evaluación radiográfica de las masas ocupantes renales 2913
Tumores renales benignos 2918
Carcinoma de células renales 2926
Tratamiento del carcinoma de células renales localizado 2948

renales avanzado 2957
Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico 2960
Otros tumores renales malignos 2965

76
Tumores uroteliales del tracto urinario 2981
Edward M. Messing

Cáncer de vejiga 2981
Tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter 3021

77
Manejo del cáncer superficial de vejiga 3045
Stanley Bruce Malkowicz

Manejo endoscópico del cáncer superficial de vejiga 3046
Terapia con rayo láser 3047
Terapia fotodinámica 3048
Cistectomía en pacientes con enfermedad superficial 3048
Terapias alternativas 3049
Quimioterapia intravesical 3050
Vigilancia de la enfermedad 3058

78
Manejo del cáncer de vejiga invasor y metastásico 3067
Mark Schoenberg

Presentación clínica, diagnóstico y evaluación 3067
Diagnóstico por imágenes axiales 3068
Cistectomía radical por cáncer de vejiga invasor 3069
Adyuvantes del tratamiento quirúrgico estándar 3072
Alternativas al tratamiento estándar 3074
Manejo del cáncer de vejiga metastásico 3078
Tratamiento de rescate local y paliativo 3078
Marcadores moleculares y cáncer de vejiga invasor y avanzado 3078
Conclusiones 3079

79
Cirugía del cáncer de vejiga 3085
V. Keith Jiminez y Fray F. Marshall

Abordaje quirúrgicos 3086
Resección transuretral de tumores vesicales 3086
Cistectomía radical en el hombre 3090
Uretrectomía 3096
Cistectomía radical en la mujer 3099
Cistectomía simple 3106
Cistectomía parcial 3108

80
Manejo de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter 3113
Arthur I. Sagalowsky y Thomas W. Jarrett

Cirugía a cielo abierto con preservación de nefronas para tumores de la pelvis renal: pielotomía y ablación tumoral y nefrectomía parcial 3116
Nefroureterectomía radical a cielo abierto 3117
Nefroureterectomía radical laparoscópica y asistida por laparoscopia 3121
Ureterectomía segmentaria a cielo abierto 3124
Tratamiento endoscópico 3130
Citología positiva aislada del tracto superior 3138
Terapia adyuvante 3139
Seguimiento 3140
Tratamiento de la enfermedad metastásica 3142

81
Neoplasias del testículo 3147
Jerome P. Richie y Graeme S. Steele

Tumores de células germinales 3147
Estadificación clínica 3157
Otras neoplasias testiculares 3180
Tumores de los anexos testiculares 3186

82
Cirugía de los tumores testiculares 3197
Joel Sheinfeld, James McKiernan y George J. Bosl

Manejo del tumor primario 3197
Estadificación 3200
Retroperitoneo y tumor de células germinales 3200
Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales 3202
Opciones terapéuticas para el tumor de células germinales de estadio inicial 3209
Cirugía para el tumor de células germinales en estadio avanzado 3211

83
Tumores del pene 3225
Donald F. Lynch, (h.), y Curtis A. Pettaway

Lesiones benignas 3226
Lesiones cutáneas premalignas 3226
Lesiones dérmicas relacionadas con virus 3227
Tumor de Buschke-Löwenstein (carcinoma verrugoso, condiloma acuminado gigante) 3230
Carcinoma de células escamosas 3230
Tratamiento de los ganglios inguinales 3238
Reconstrucción del pene luego de la penectomía y la emasculación 3254
Procesos malignos no escamosos 3256

84
Cirugía del carcinoma de pene y de la uretra 3267
S. Machele Donat, Paul J. Cozzi y Harry W. Herr

Cirugía del cáncer de pene 3267
Cáncer de la uretra masculina 3276

Cirugía de la uretra masculina remanente luego de la cistectomía 3279
Cáncer de la uretra femenina 3281

XI
CARCINOMA DE PRÓSTATA 3285

85
Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata 3287
Robert E. Reiter y Jean K. deKernion

Epidemiología 3287
Mortalidad 3289
Factores de riesgo 3290
Etiología y genética molecular 3296
Desarrollo futuro: Eras genómica y posgenómica 3302

86
Anatomía patológica de la neoplasia prostática 3313
Jonathan I. Epstein

Neoplasia intraepitelial prostática 3313
Adenocarcinoma 3314
Subtipos de adenocarcinoma prostático 3321

87
Ecografía y biopsia de la próstata 3327
Martha K. Terris

Historia 3327
Instrumentación y técnica 3327
Diagnóstico por imágenes de la próstata 3333

88
Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata 3347
H. Ballentine Carter y Alan W. Partin

Detección del cáncer de próstata 3347
Método diagnóstico 3348
Estadificación del cáncer de próstata 3358

89
Prostatectomía radical 3375
James A. Eastham y Peter T. Scardino

Fundamentos del tratamiento quirúrgico 3357
Control del cáncer con prostatectomía radical 3378
Seguridad del tratamiento: complicaciones tardías 3384
Indicaciones y contraindicaciones: papel de los modelos pronósticos 3389
Terapia adyuvante 3392
Tratamiento del antígeno prostático específico en caso de aumento después de la prostatectomía radical 3396
Prostatectomía radical de salvataje 3398
Conclusiones 3399

90
Prostatectomía radical retropúbica anatómica 3405
Patrick C. Walsh

Anatomía quirúrgica 3405
Técnica quirúrgica 3409
Manejo posoperatorio 3423
Complicaciones 3423
Resumen 3426

91
Prostatectomía radical por vía perineal 3429
Robert P. Gibbons

Selección de los pacientes 3430
Preparación prehospitalaria 3431
Preparación en el quirófano 3431
Procedimiento 3431
Consideraciones anatómicas 3432
Manejo posquirúrgico 3440
Complicaciones 3441
Resumen 3441

92
Radioterapia para el cáncer de próstata 3445
Anthony D'Amico, Juanita Crook, Clair J. Beard, Theodore L. DeWeese, Mark Hurwitz e Irving Kaplan

Perspectiva histórica 3445
Enfermedad localizada 3446
Tratamiento: control del cáncer y calidad de vida 3449

93
Crioterapia para el cáncer de próstata 3473
Katsuto Shinohara y Peter R. Carroll

Antecedentes de la crioterapia 3474
Criobiología 3474
Equipo para la crioterapia 3475
Selección del paciente 3476
Técnicas actuales de crioterapia para el cáncer de próstata 3477
Evolución después de la crioterapia 3479
Complicaciones 3481
Futuro de la crioterapia 3483

94
Tratamiento hormonal del cáncer de próstata 3485
Fritz H. Schröder

Dependencia e independencia endocrinas 3485
Criterios de valoración 3487
Beneficios potenciales y límites del tratamiento endocrinológico 3491
Métodos de tratamiento endocrinológico y mecanismos de acción 3495
Bloqueo androgénico en las células diana 3499
Bloqueo androgénico máximo 3503
Formas alternativas de tratamiento 3505
Momento oportuno para el tratamiento endocrinológico 3506
Problemas no resueltos y desarrollos futuros 3510

95
Quimioterapia para el cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal 3517
Mario A. Eisenberger y Michael A. Carducci

Consideraciones clínicas en el manejo del paciente con enfermedad resistente al tratamiento hormonal 3518
Evaluación de los pacientes con cáncer de próstata resistente a los andrógenos 3520
Experiencia con la quimioterapia citotóxica 3521
Tratamiento paliativo de los pacientes con cáncer de próstata refractario a las hormonas: dolor y compresión de la medula epidural 3529
Nuevos enfoques sistémicos 3531

XII
LITIASIS URINARIA Y ENDOUROLOGÍA 3537

96
Litiasis urinaria: etiología, diagnóstico y manejo médico 3539
Mani Menon y Martin I. Resnick

Aspectos epidemiológicos 3541
Fisicoquímica 3544
Metabolismo de los minerales 3550
Fisiopatología de la formación de cálculos 3554
Presentación clínica 3582
Evaluación médica 3589
Principios del tratamiento médico 3591
Otras localizaciones anatómicas 3603
Urolitiasis pediátrica 3606
Litiasis en las mujeres embarazadas 3609

97
Ureteroscopia y acceso ureteral retrógrado 3625
Li-Ming Su y R. Ernest Sosa

Instrumental 3625
Obtención de un acceso ureteral 3632
Procedimientos y técnicas diagnósticas y terapéuticas 3636
Complicaciones del acceso ureteral y la ureteroscopia 3638
Resumen 3639

98
Abordajes percutáneos del tracto urinario superior 3641
Elspeth M. McDougall, Evangelos N. Liatsikos, Caner Z. Dinlenc y Arthur D. Smith

Reseña histórica 3641
Riesgos de irradiación 3642
Anatomía funcional del riñón para las técnicas percutáneas 3643
Nefrostomía percutánea: acceso y formación del trayecto 3645
Procedimientos percutáneos del tracto superior 3662

99
Manejo quirúrgico de la litiasis urinaria 3685
James E. Lingeman, David A. Lifshitz y Andrew P. Evan

Reseña histórica 3685
Cálculos renales 3689
Factores relativos a los cálculos 3691
Cálculos ureterales 3707
Cálculos vesicales 3714
Cálculos en las derivaciones urinarias 3717
Cálculos en la cistoplastia de ampliación 3719
Cálculos urinarios durante el embarazo 3720
Eliminación de los cálculos: técnicas quirúrgicas y tecnología 3722
Manejo ureteroscópico de los cálculos ureterales 3768
Manejo ureteroscópico de los cálculos intrarrenales 3771
Cirugía abierta de los cálculos 3773

XIII
CIRUGÍA UROLÓGICA 3791

100
Bases de la cirugía laparoscópica urológica 3793
Inderbir S. Gill, Kurt Kerbl, Anoop M. Meraney y Ralph V. Clayman

Principios básicos, técnicas y equipo de la cirugía laparoscópica 3794
Consideraciones fisiológicas en el adulto 3813
Resolución de problemas en cirugía laparoscópica 3817
Bases de la laparoscopia retroperitoneal y extraperitoneal 3837
Antecedentes históricos 3837
Anatomía aplicada 3838
Posicionamiento del paciente 3839
Técnicas de acceso 3839
Técnicas para ampliar el espacio preperitoneal 3842
Colocación de los trocares 3843
Fisiopatología 3844
Limitaciones 3846
Ventajas 3846

101
Las glándulas suprarrenales 3849
E. Darracott Vaughan, (h.), Jon D. Blumenfeld, Joseph Del Pizzo, Steven J. Schichman y R. Ernest Sosa

Reseña histórica 3849
Anatomía, histología y embriología 3850
Fisiología suprarrenal 3853
Síndrome de Cushing 3858

Carcinoma suprarrenal 3866
Oncocitoma suprarrenal 3872
Quistes suprarrenales 3872
Insuficiencia suprarrenal 3872
Hiperaldosteronismo primario 3875
Feocromocitoma 3884
Cirugía de las glándulas suprarrenales 3894
Suprarrenalectomía laparoscópica 3899

102
Cirugía del riñón 3917
Andrew C. Novick

Aspectos históricos 3918
Anatomía quirúrgica 3918
Preparación preoperatoria 3920
Isquemia renal intraoperatoria 3921
Abordajes quirúrgicos del riñón 3922
Nefrectomía simple 3933
Nefrectomía radical 3937
Nefrectomía parcial por enfermedad maligna 3951
Nefrectomía parcial por enfermedad benigna 3962
Reconstrucción de la arteria renal 3963
Indicaciones para el tratamiento 3964
Consideraciones preoperatorias 3965
Bypass aortorrenal 3965
Técnicas alternativas de bypass 3969
Cuidados posoperatorios 3980
Resultados clínicos 3980
Complicaciones 3981
Otras operaciones renales 3987

103
Cirugía laparoscópica del riñón 3995
Jay T. Bishoff y Louis R. Kavoussi

Reseña histórica 3995
Evaluación y preparación del paciente 3996
Abordajes quirúrgicos 3997
Nefrectomía simple 3998
Nefrectomía transperitoneal laparoscópica del donante 4005
Biopsia renal 4012
Enfermedad quística renal 4014
Nefropexia 4019
Pielolitotomía 4020
Diverticulectomía calicinal 4021
Laparoscopia para las neoplasias renales 4022
Nefrectomía radical 4023
Nefrectomía parcial 4029
Técnicas laparoscópicas de ablación 4031
Complicaciones de la cirugía renal laparoscópica 4032
Conclusiones 4033

104
Otras aplicaciones de la cirugía laparoscópica 4041
Howard N. Winfield y Jeffrey A. Cadeddu

Disección linfática pelviana laparoscópica 404
Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica para el cáncer de testículo 404
Resección laparoscópica del varicocele 404
Disección laparoscópica de las vesículas seminales 4051
Prostatectomía radical laparoscópica 4053
Ablación laparoscópica del linfocele 4055
Otras aplicaciones 4056

105
Traumatismos genitourinarios 4061
Jack W. McAninch y Richard A. Santucci

Lesiones renales 4061
Lesiones ureterales 4070
Lesiones vesicales 4076
Lesiones uretrales 4081
Lesiones de los genitales externos 4089

106
Uso de segmentos intestinales y derivación urinaria 4103
W. Scott McDougal

Anatomía quirúrgica 4104
Selección del segmento de intestino 4106
Preparación del intestino 4107
Anastomosis intestinales 4110
Anastomosis ureterointestinales 4121
Deterioro renal 4130
Función renal necesaria para la derivación intestinal urinaria 4131
Derivación urinaria 4131
Problemas metabólicos y neuromecánicos de la derivación intestinal urinaria 4138
Aspectos neuromecánicos de los segmentos intestinales 4144
Resumen 4145

107
Derivación urinaria continente cutánea 4151
Mitchell C. Benson y Carl A. Olsson

Selección de los pacientes 4151
Preparación de los pacientes 4152
Cistectomía 4152
Cuidados posoperatorios y comentarios 4154
Derivación urinaria continente 4155
Variaciones en la técnica quirúrgica 4192

108
Derivación urinaria ortotópica 4199
John P. Stein y Donald G. Skinner

Evolución de las derivaciones urinarias 4199
Principios de la derivación urinaria continente 4202
Selección de los pacientes 4204
Mecanismo de continencia en los pacientes sometidos a derivaciones ortotópica 4204
Preservación de la continencia 4205

Recurrencia uretral y pelviana en pacientes con cáncer de vejiga después de la cistectomía 4208
Antecedentes de radioterapia pelviana 4213
Derivación ortotópica y necesidad de prevenir el reflujo 4214
Técnicas para construir sustitutos vesicales ortotópicos 4217
Resultados de los sustitutos ortotópicos 4225
Uso de técnicas mediante suturas mecánicas reabsorbibles en sustitutos ortotópicos 4227
Calidad de vida después de la derivación urinaria 4228
Conclusión 4230

109
Cirugía de las vesículas seminales 4235
Jay I. Sandlow y Richard D. Williams

Embriología 4235
Fisiología 4236
Anatomía 4236
Diagnóstico 4237
Patología 4241
Tratamiento 4244
Conclusión 4250

110
Cirugía del pene y la uretra 4253
Gerald H. Jordan y Steven M. Schlossberg

Principios de la cirugía reconstructiva 4253
Procesos seleccionados 4267
Traumatismo penetrante del pene 4280
Estrechez uretral 4283
Tratamiento de la estrechez uretral 4288
Lesiones por separación de la uretra 4299
Defectos por sección vesicouretral 4309
Fístulas complejas de la uretra posterior 4310
Curvaturas del pene 4311
Reconstrucción total del pene 4316
Transexualidad mujer a hombre 4322
Índice analítico 4325

X
ONCOLOGÍA

74
GENÉTICA MOLECULAR Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER

Adam S. Kibel
y Joel B. Nelson

DNA

Expresión
Transcripción
Regulación mediante la transcripción
Modificación postranscripción
Matriz nuclear
Traducción
Marcación con ubicuitina (ubicuitinización)

Desregulación
Mutación
Oncogenes
Genes supresores tumorales
Hipermetilación

Susceptibilidad heredada al cáncer
Indicios de la presencia de cáncer
Síndromes genitourinarios
Polimorfismos y cáncer

Ciclo celular
Punto de control G_1S
Progresión a través de la fase S
Punto de control G_2M

Reparación del DNA
Reparación de escisión de nucleótidos
Reparación de escisión de bases
Reparación de errores de apareamiento
Reparación de rupturas del DNA de doble cadena

Apoptosis
Receptores de muerte celular inducida por apoptosis
Receptores de muerte celular y ligandos como blancos del tratamiento del cáncer
Apoptosis inducida por p53
Supervivencia celular y miembros de la familia Bcl-2
Muerte celular

Telomerasa

Reguladores del crecimiento
Factor de crecimiento epidérmico
Factor de recimiento transformador-β
Factor de crecimiento similar a la insulina
Ligandos acoplados a la proteína G
Bombesina
Endotelina-1

Superficie celular
Receptores
Receptores ligados a enzimas
Tirosincinasas receptoras
Receptores asociados con la tirosincinasa
Serina y treonin cinasas receptoras
Receptores acoplados con la proteína G

Moléculas de adherencia
Integrinas
Cadherina-E
Caveolina

Virus
Virus RNA
Virus DNA

Angiogénesis
Activadores de la angiogénesis
Inhibidores de la angiogénesis

Modelos de cáncer en el ratón
Injertos heterólogos y mutagénesis
Avances en ingeniería genética
Tumorigénesis inducida por oncogenes
Ratones noqueados

Diagnóstico molecular en oncología
Inmunohistoquímica
Genética molecular
Tecnología de biochip ("microarray")
Estudio de los proteomas ("proteomics")

Desarrollo racional de fármacos

Genoterapia

DNA

En las diversas manifestaciones de la vida, todos los organismos y numerosos virus comparten una molécula común que determina la estructura y la función de todos estos organismos: el ácido desoxirribonucleico (DNA), que es la huella genética que determina la vida de las generaciones pasadas, presentes y futuras. En el interior de estas series de repeticiones químicas simple se encuentra el código que determina el crecimiento y el desarrollo normales, pero que también puede definir el carácter inexorable de la enfermedad. Los conocimientos relacionados con el DNA y la biología asociada, conocida con el nombre de biología molecular, se han acumulado en forma exponencial; en el momento en que redactamos este capítulo se anunció la secuenciación de todos los fragmentos del DNA humano y es muy probable que a corto plazo se logre ordenar e interpretar el genoma humano de la misma forma en que se lee una guía telefónica (Marshall, 2000). En esta exquisita molécula se encuentra la clave para la comprensión cabal de la salud, la enfermedad y, en un futuro cercano, el tratamiento de la enfermedad (cuadro 74-1).

Desde una perspectiva rudimentaria el DNA es pro-

Cuadro 74-1. *Biología molecular: glosario de términos*

Alelo: una de las diversas formas de un gen particular en un locus particular de un cromosoma.
Amplificación: copias adicionales de una secuencia cromosómica; estas secuencias pueden incluir genes.
Aneuploidia: desviación de número de cromosomas en relación con el estado diploide normal.
Animales transgénicos: animales creados mediante la introducción de nuevo DNA en el interior de la estirpe germinativa (en el huevo).
Apareamiento: unión de dos cadenas simples de secuencias de DNA complementarias para formar una doble hélice.
Cariotipo: todos los cromosomas presentes en una célula.
cDNA: segmento de DNA complementario a una secuencia de RNA.
Código genético: correspondencia entre tripletes de DNA o RNA (codones) y los aminoácidos que conforman las proteínas.
Codón: tres nucleótidos secuenciales que representan un aminoácido o una señal de terminación particulares.
Cromosoma: segmento distintivo de DNA que expresa una gran cantidad de genes. En el ser humano existen 23 de estos segmentos.
Deleción: eliminación de un segmento de DNA con la reunión de los extremos externos.
Diploide: conjunto de cromosomas que contienen dos copias complejas de DNA.
Dominante: alelo que determina la expresión de un gen.
Empalme: eliminación de intrones con procesamiento de exclusión (spliced out) y la conexión con intrones empalmados entre sí, spliced together en el RNA.
Endonucleasa: enzima que cliva el DNA o el RNA en el interior de la cadena.
Enzima de restricción: estas enzimas reconocen secuencias breves de DNA y lo clivan en un sitio determinado.
Exón: secuencia de DNA representada por una secuencia de RNA complementario, también conocida como secuencia codificadora.
Fenotipo: apariencia o función de un organismo como reflejo de las contribuciones del genotipo y el medio ambiente.
Gen: segmento de DNA que contribuye a la formación de una proteína, incluidos los intrones (regiones no codificadoras) y los exones (regiones codificadoras) así como las regiones que anteceden y suceden a las regiones codificadoras.
Gen indicador: gen que codifica una proteína nueva o extraña que puede ser fácilmente detectado. Por ejemplo, el gen de la luciferasa, codificador de las proteínas generadoras de luz de las luciérnagas, es introducido en células que no expresan este gen.
Genotipo: composición genética de un organismo.
Hemicigoto: organismo que posee una sola copia de un generación de trombina debido, por ejemplo, a la pérdida de material cromosómico.
Heterocigoto: organismo que posee dos copias distintas (alelos) de un gen.
Hibridación: apareamiento físico de RNA y DNA complementarios.
Homocigoto: organismo que posee dos copias idénticas (alelos) de un gen.
Intrón: segmento de DNA que ha sido transcripto pero que es eliminado como consecuencia del empalme de los exones entre sí a ambos lados; parte de las secuencias no codificadoras de un gen.
Ligamiento: tendencia de los genes vecinos entre sí en un cromosoma a ser heredados juntos.
Locus: posición de determinado gen en determinado cromosoma.
Metilación: adición de un grupo metilo al nucleótido citosina; la metilación del DNA suele asociarse a una disminución en la transcripción de genes.
Mutación: cualquier alteración de la secuencia del DNA genómico.
Mutación del marco de lectura: deleción o inserción de DNA que desplaza los codones normales en un orden distinto para la traducción en una proteína.
Mutación puntual: alteración de una secuencia de DNA que afecta a un solo par de bases.
Mutación silenciosa: alteración de una secuencia de DNA que no altera el producto genético.
Northern blotting: técnica para transferir el RNA del gel de agarosa a un filtro de nitrocelulosa para la hibridación con DNA complementario.
Oncogenes: genes que codifican proteínas que tienen la capacidad para transformar células normales en células cancerosas.
Par de bases: relación física entre la adenina y la timidina y la guanina y la citosina con la doble hélice del DNA. La abreviatura bp representa la unidad de medición de pares de bases para el DNA.
PCR: reacción en cadena de la polimerasa, técnica basada en la utilización de ciclos de temperatura secuenciales que promueven la desnaturalización, el apareamiento de las secuencias cebadoras y la extensión con DNA polimerasa a fin de amplificar una gran cantidad de copias de una secuencia de DNA particular. Esta técnica puede utilizarse para detectar cantidades muy pequeñas de DNA mediante la generación de una enorme cantidad de copias idénticas.
Ploidía: cantidad de copias de cromosomas en el interior de una célula; las células diploides tienen dos copias, las células triploides tienen tres copias y las células tetraploides tienen cuatro copias.
Polimorfismo: existencia de numerosos alelos distintos para un gen único.
Promotor: región del DNA implicada en la fijación de la RNA polimerasa y la transcripción genética. Esta región a menudo es representada por la secuencia de 100 a 500 pares de bases del DNA inmediatamente precedentes al sitio de iniciación.
Recesivo: alelo que no se expresa en presencia de un alelo dominante.
Southern blotting: técnica para transferir el DNA del gel de agarosa a un filtro de nitrocelulosa para la hibridación con DNA complementario.
Traducción: síntesis de proteína a partir de un modelo de RNA mensajero.
Transcripción: síntesis de RNA sobre un modelo de DNA.
Transfección: agregado de secuencias de DNA a una célula.
Vector de expresión: vector concebido para codificar una secuencia de DNA o un gen particulares para la transcripción y la traducción en una proteína.
Vector: un plásmido, un bacteriófago o un virus portador de nuevo DNA hacia el interior de una célula. Los vectores a menudo son creados para producir una gran cantidad de proteína codificada por el gen presente en el interior de la célula huésped.

ducto de la fusión de tres elementos distintos: una base (una pirimidina o una purina), un azúcar (en el caso del DNA, la 2-desoxirribosa y en el caso del RNA, la ribosa) y un fosfato (el cual une entre sí a cada nucleótido). Las conexiones repetidas entre los fosfatos y los azúcares representan la columna vertebral desde donde provienen las bases portadoras de información. En esta forma "en reposo" o no replicante esta cadena de elementos forma una hélice compuesta por dos cadenas complementarias; esta doble hélice, con sus cadenas unidas por ligaduras de hidrógeno, están conformadas por una cadena de bases ordenada en una dirección y otra cadena de bases con un ordenamiento *idéntico* en la dirección opuesta. Basada en la conexión de un fosfato con un azúcar esta cadena finaliza con una porción del anillo del azúcar expuesta; esta porción abierta se designa como 5' o 3'. Por convención, la cadena primaria se dirige de 5' a 3' y la cadena complementaria de 3' a 5'.

En el momento de la replicación del DNA cada cadena de la doble hélice provee un modelo de apareamiento que ordena las bases para la formación de una nueva cadena. Los fundamentos fisicoquímicos de las bases requieren que una purina forme una unión hidrógeno con una pirimidina: la purina adenina (A) y la pirimidina tiamina (T) deben estar unidas, así como la purina guanina (G) y la pirimidina citosina (C) (Watson y Crick, 1953). En consecuencia, cuando la cadena madre expone las bases en el orden AGCT, la nueva cadena hija debe ordenar las bases como TCGA. Este requisito que obliga a una réplica exacta de la cadena original del DNA por una cadena hija garantiza que el código contenido en los pares de bases repetidos sea idéntico. En realidad el proceso de formación de una cadena madre que se une a una nueva cadena hija para formar una doble hélice se denomina replicación semiconservadora (Meselson y Stahl, 1958). Se adujo, tal vez con la sola intención de destacar la importancia del DNA, que la perpetuación del DNA mediante la replicación es el fin último de la vida. Si bien la replicación del DNA es clave para las manifestaciones de la vida, este proceso esencialmente facilita la propagación del DNA de una generación hacia la siguiente.

EXPRESIÓN

El código genético contenido en el interior del DNA determina en parte lo que somos y cómo funcionamos. La sencilla elegancia del DNA confundió a los primeros investigadores que intentaban comprender la forma en la que cuatro bloques estructurales básicos eran capaces de determinar diferencias fenotípicas marcadas entre plantas, hongos y animales. En defensa de estos pioneros cabe señalar que el código genético representa solo el comienzo de este camino. **La expresión de la información contenida en las secuencias de DNA requiere otros dos procesos, conocidos con los nombres de transcripción y traducción.** Las localizaciones físicas del DNA, su código genético y la síntesis proteica (la manifestación de ese código) son fenómenos separados; el DNA se encuentra en el núcleo y la síntesis de proteínas tiene lugar en el citoplasma. Para salvar esta brecha se elaboran copias, o transcripciones, del DNA en el núcleo y el lenguaje de estas transcripciones es traducido en el lenguaje de las proteínas (Brenner y col., 1961). Uno de los aspectos más notables del código genético es su simplicidad. El DNA desenrollado es una estructura lineal; es decir, los nucleótidos se suceden en la forma de una sola fila. **En el proceso de transcripción el DNA lineal se transforma en RNA lineal. En el proceso de traducción el RNA lineal se convierte en un conjunto lineal de aminoácidos como primer paso en la formación de proteínas funcionales (figs. 74-1 a 74-4)** (Sanger, 1988).

Transcripción

Para expresarlo en forma sencilla, **la transcripción es el proceso de generación de una cadena única de RNA como copia de las cadenas del DNA.** Estructuralmente el RNA es muy similar al DNA, pero en el RNA el elemento azúcar es representado por la ribosa y la timina es reemplazada por el uracilo, una pirimidina. La enzima RNA polimerasa II es responsable de la síntesis de la primera copia de RNA, que es una réplica directa del modelo de DNA. En las células eucarióticas esta primera cadena de RNA, llamada RNA nuclear heterógeno, contiene las secuencias codificantes del DNA, llamadas exones, y las secuencias no codificantes o silenciosas de DNA, denominadas intrones. Dado que esta cadena contiene secuencias que no son necesarias para la producción de proteínas los intrones experimentan un proceso de desempalme ("splicing out") y los exones se empalman

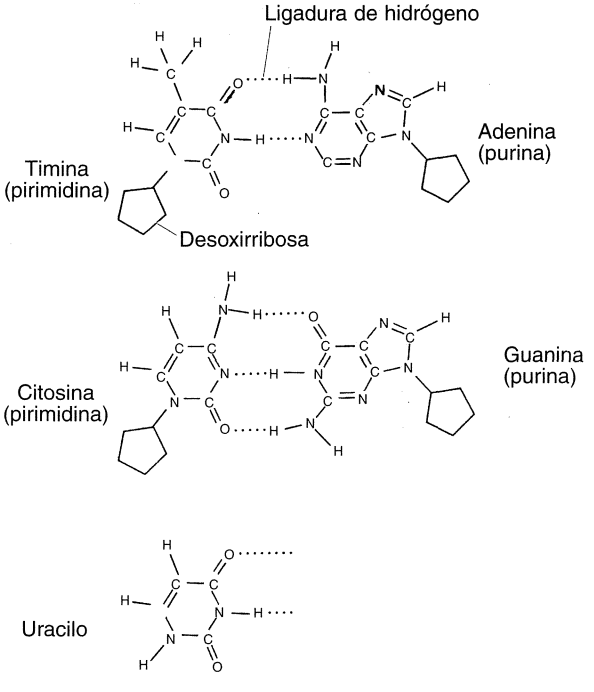


Fig. 74-1. El alfabeto consta de cuatro bases: las purinas adenina (A) y guanina (G) y las pirimidinas timina (T) y citosina (C). En el caso del RNA la tiamina puede ser reemplazada por uracilo (U). La combinación de una base y un azúcar (desoxirribosa) se designa con el nombre de *nucleósido*.

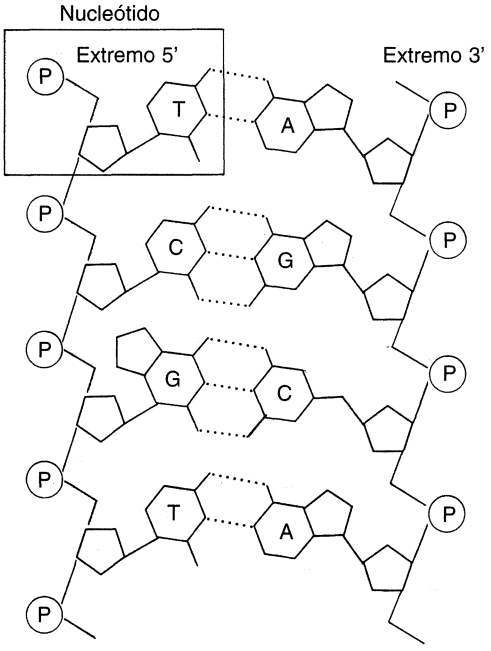


Fig. 74-2. La combinación de un grupo azúcar fosfato y una base constituye un *nucleótido*. La doble hélice está compuesta por dos cadenas de varios nucleótidos, cada una de ellas compuesta de una serie de uniones azúcar fosfato 5'- a 3'- que conforman una columna vertebral de la cual protruyen las bases. La doble hélice mantiene una distancia transversal constante dado que las purinas invariablemente se enfrentan a las pirimidinas en los pares de bases A-T y G-C complementarios, respectivamente.

para conformar el mensaje condensado y funcional conocido como RNA mensajero (mRNA). En consecuencia, por definición, **los exones son las secuencias de DNA**

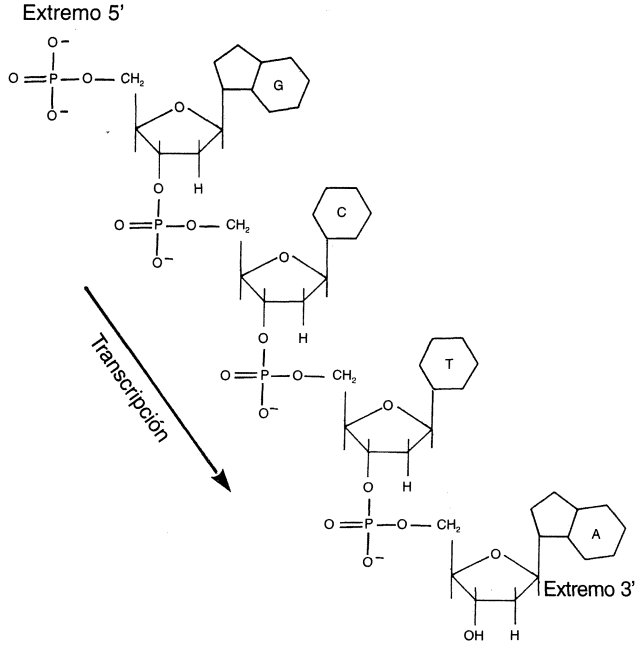


Fig. 74-3. Durante la transcripción el DNA se utiliza como modelo para el RNA mensajero. Este proceso siempre tiene lugar en la dirección 5' a 3'.

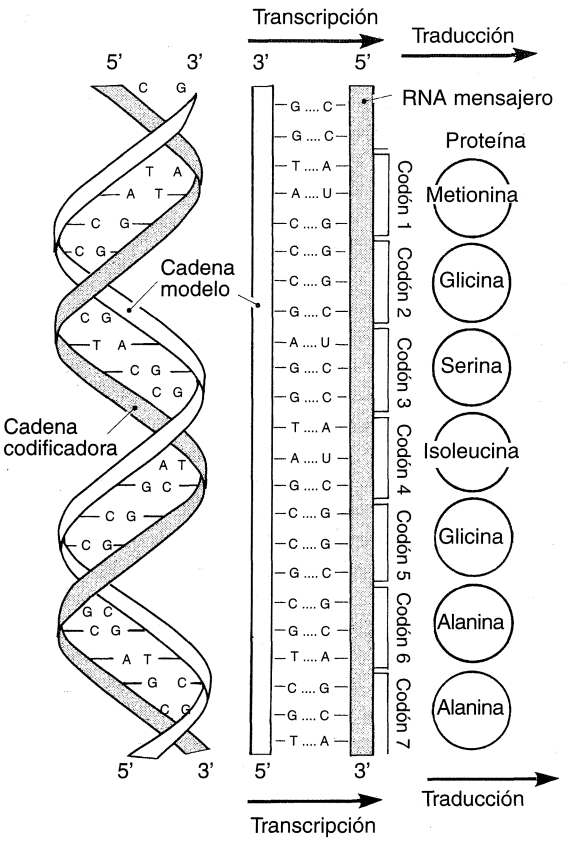


Fig. 74-4. Durante la transcripción la cadena codificadora envía su mensaje mediante la cadena modelo para crear RNA mensajero que más tarde será traducido en polipéptidos por los ribosomas. La relación entre la secuencia de DNA y la proteína correspondiente se denomina *código genético,* el cual se lee en tripletes, o *codones.*

que poseen secuencias correspondientes en el mRNA y los intrones son regiones del DNA no representadas en el mRNA (Witkowski, 1988).

En las células eucarióticas el mRNA experimenta una modificación antes de ser transportado al citoplasma. En el extremo del mRNA sintetizado en primer término (el extremo 5') se agrega una guanina, lo que determina la formación de un casquete ("cap") metilado; en el extremo sintetizado en último término (el extremo 3') se agrega una cadena de aproximadamente 200 adeninas denominada la cola ("tail") poli A (Jackson y Standart, 1990). Esta modificación podría aumentar la estabilidad del mRNA.

Regulación mediante la transcripción

Salvo en las células germinativas, todas las células del cuerpo humano poseen el mismo DNA y podrían generar cualquier transcripción imaginable. Cabe preguntarse entonces cuál es la razón de que el antígeno prostático específico (PSA) sea específico para el epitelio prostático y la testosterona producida por las células de Leydig y la corteza suprarrenal y no por el uréter. Si el proceso de transcripción de un gen dado fuese un acontecimiento aleatorio, las células del cuerpo humano se comportarían como teratocarcinomas y expresarían ectodermo, mesodermo y endodermo en forma desorganizada. La regulación de la

transcripción determina cuáles proteínas se producirán en última instancia y el momento en el cual se producen; específicamente, **el aspecto más importante del control de la expresión genética es la regulación de la iniciación de la transcripción del RNA** (Maniatis y col., 1987).

Existen dos componentes generales implicados en la regulación de la transcripción: secuencias específicas en el interior del DNA y proteínas que interactúan con estas secuencias (Mitchell y Tijian, 1989). Además de la información genética contenida en el interior de la secuencia de nucleótidos del DNA, el DNA también aporta sitios específicos para la localización de las proteínas que aumentan la eficacia del proceso de transcripción. Por ejemplo, la proteína reguladora genética Sp1 reconoce específicamente la secuencia de nucleótidos GGGCGG y se fija a ella (Kadonaga y col., 1997; Kadonaga y col., 1988). **Otras secuencias específicas del DNA presentes en las regiones promotora o potenciadora ("enhancer") de un gen, conocidas con el nombre de elementos de respuesta, actúan promoviendo la iniciación de la transcripción genética.** Estas secuencias, también llamadas secuencias consensuales, se encuentran presentes en muchos genes que responden en forma coordinada a una señal específica. Por ejemplo, los glucocorticoides que se fijan a sus receptores específicos reconocen una secuencia consenso de 15 nucleótidos en la región potenciadora de numerosos genes, lo que conduce a la activación del promotor y la iniciación de la transcripción (Evans y Arriza, 1989). Aunque la transcripción de estos genes puede tener lugar en respuesta a otros estímulos, la respuesta a los glucocorticoides requiere la presencia de estos elementos. En el cáncer de próstata la aparición de una enfermedad independiente de los andrógenos a menudo es anunciada por un aumento de la expresión de PSA en ausencia persistente de andrógenos. Evidentemente existen otros factores capaces de estimular la transcripción del gen para el PSA.

Modificación postranscripción

Como se mencionó antes, el RNA experimenta un proceso de empalme: los intrones son eliminados y los exones se empalman. En muchos genes, el RNA puede sufrir un proceso alternativo; es decir, ciertos exones pueden ser incluidos o excluidos del transcripto de mRNA. Este proceso determina que un solo gen sea capaz de codificar varias secuencias polipeptídicas (Sharp, 1987). Por ejemplo, el gen del receptor para el factor de crecimiento fibroblástico codifica un pre-mRNA único pero, mediante un proceso significativo de empalme alternativo, puede producir una gran cantidad de transcriptos de mRNA distintos y, por lo tanto, numerosas isoformas proteicas del receptor (Chellaiah y col., 1994). En un modelo de cáncer de próstata la desregulación de este proceso de empalme acompaña la transición de células dependientes de andrógenos bien diferenciadas a células independientes de los andrógenos más agresivas (Carstens y col., 1998).

Matriz nuclear

Una característica común a todas las células cancerosas es la configuración anormal del núcleo. En realidad estas alteraciones nucleares de las células cancerosas son tan universales que en general se utilizan como marcadores histopatológicos de transformación. La configuración nuclear refleja la estructura y los procesos nucleares internos y es determinada, al menos parcialmente, por la matriz nuclear (Pienta y col., 1989). **La matriz nuclear desempeña un papel central en la regulación de procesos celulares importantes, como la replicación y la transcripción del DNA** (Getzenberg, 1994). La matriz nuclear representa el marco estructural, o andamiaje, del núcleo y está formada por la lámina periférica y los complejos porosos, una red de proteínas ribonucleicas interna y nucléolos residuales (Berezney y Coffey, 1974). La matriz nuclear contiene aproximadamente un 10% de las proteínas nucleares y está virtualmente desprovista de lípidos, DNA e histonas (Fey y col., 1991).

Los componentes estructurales del núcleo desempeñan un papel central en la organización topológica específica del DNA. El DNA nuclear no está organizado en forma aleatoria. **Aunque en realidad solo alrededor del 10% del DNA codifica proteínas, en el interior del núcleo solo existen genes específicos que permiten la expresión de genes "constitutivos" ("housekeeping genes") y específicos de tipo celular.** El núcleo de la mayoría de las células somáticas de un mamífero contiene el equivalente lineal de 2 m de DNA almacenado en una condensación lineal 200.000 veces menor, en un núcleo de 10 μ. La técnica de la hibridación in situ (McNeil y col., 1991) reveló evidencias directas de una organización tridimensional específica del DNA intranuclear (Carter y Lawrence, 1991; Haaf y Schmid, 1991). Células funcionalmente diferentes presentan un patrón específico de organización tridimensional de interfase cromosómica (Manuelidis y Borden, 1998). Por ejemplo, la comparación entre la topografía cromosómica de los linfocitos, las células del líquido amniótico, los fibroblastos humanos y muestras cerebrales y cerebelosas humanas demuestra que la organización topológica del DNA es específica para el tipo celular (Arnoldus y col., 1989; Emmerich y col., 1989). La estructura de orden superior del DNA se asocia con un patrón particular de expresión genética específica para los distintos tejidos.

La matriz nuclear es el sitio de transcripción del mRNA. Se ha observado que los genes activos se asocian con la matriz nuclear solo en los tipos celulares en los cuales se expresan (Getzenberg, 1994). Los factores de transcripción estarían localizados o secuestrados en la matriz nuclear (van Wijnen y col., 1993; Nardozza y col., 1996). La asociación de los genes activos con la matriz nuclear se basa en un sitio de anclaje del bucle de DNA en las regiones potenciadoras o las secuencias intrónicas de varios genes (Roberge y Gasser, 1993). Por ejemplo, existe una matriz nuclear ligadora de proteínas en las vesículas seminales que podría participar en la regulación específica tisular de los genes que codifican las proteínas secretoras de la vesícula seminal (Horton y Getzenberg, 1999). La matriz nuclear también desempeña un papel central en el procesamiento del DNA y es el sitio de fijación de productos derivados del clivaje del RNA y productos intermedios del procesamiento del RNA (Carter y col., 1993).

Aunque todos los tipos celulares comparten la mayoría de las proteínas de la matriz nuclear (PMN) conocidas, algunas PMN aparentemente son específicas de ciertos tipos celulares. **La composición proteica de la matriz nuclear es específica de los tejidos y puede servir como huella genética de cada tipo de célula o tejido** (Getzenberg y Coffey, 1990). Además, la proliferación y la diferenciación celulares alteran la composición y la estructura de las PMN (Stuurman y col., 1989; Dworetzky y col., 1990). También se observan diferencias de la composición de las PMN en diversos cánceres humanos, como el cáncer de próstata (Getzenberg y col., 1991; Partin y col., 1993), el carcinoma de células renales (Konety y col., 1998) y el carcinoma del epitelio de transición (Getzenberg y col., 1996). En el cáncer de vejiga se han utilizado anticuerpos contra una de las PMN específicas (BLCA-4) como marcadores biológicos del carcinoma del epitelio de transición. En estudios preliminares la BLCA-4 mostró ser un marcador muy sensible (96,4%) y específico (100%) del cáncer vesical (Konety y col., 2000).

Traducción

La traducción de un mensaje compuesto de cuatro partes (nucleótidos A, U, C, G) en 20 aminoácidos requiere un grupo funcional de tres nucleótidos adyacentes que se conoce con el nombre de codón (Crick y col., 1961; Crick, 1970). La lectura del código en grupos de tres nucleótidos permite enviar 64 mensajes independientes posibles, lo que por cierto representa una cantidad que supera la cantidad total de aminoácidos. Actualmente se sabe que muchos de los aminoácidos son codificados por más de un codón; por ejemplo, los codones CAA y CAG codifican la glutamina. Existen tres codones (UAA, UAG y UGA) que no codifican ningún aminoácido sino que actúan como codones de terminación y señalan la finalización de la cadena. Entre otras cosas este código genético implica la posibilidad de un desplazamiento del marco de lectura, como se observa en el caso de mutaciones en las que se producen deleciones o adiciones. En la medida en que no señalen un codón de terminación las sustituciones de una base sola solo pueden alterar un solo aminoácido o, en casos conocidos con el nombre de polimorfismo, codificar un aminoácido idéntico.

Existen otras dos formas de RNA importantes en el proceso de traducción. El RNA de transferencia (tRNA) es una molécula adaptadora pequeña (75 a 85 bases de longitud) que presenta una unión covalente con un solo aminoácido en un extremo y un anticodón en la mitad de la cadena. Este anticodón consiste en un triplete de nucleótidos complementarios para el codón que representa un aminoácido particular. El RNA ribosómico (rRNA), que constituye casi el 80% del RNA intracelular, constituye una parte del ribosoma; es decir, la estructura citoplasmática integral para la síntesis de proteínas. En las células eucarióticas los ribosomas están compuestos por subunidades grandes (60S) y pequeñas (40S) (la letra "S" se refiere a la velocidad de sedimentación de las subunidades en una ultracentrifugadora); en el interior de la subunidad de mayor tamaño se encuentran un rRNA de 28S, un rRNA de 5,8S y un rRNA de 5S, mientras que la subunidad de menor tamaño contiene un rRNA de 18S. (Dado que los rRNA de 28S y los rRNA de 18S son tan abundantes, estos rRNA se utilizan como marcadores en el análisis Northern blot del mRNA.) El ribosoma tiene tres sitios de fijación para el RNA: dos para el tRNA (designados P y A) y uno para el mRNA.

La síntesis de proteínas se lleva en tres etapas. La iniciación representa el primer paso (y a menudo el paso limitante) de la traducción (Hunt, 1980; Merrick, 1992). El ribosoma 30S se liga al mRNA y forma un complejo de iniciación que fija un tRNA con un aminoácido unido a él; dado que el codón de iniciación es AUG todas las proteínas nuevas comienzan con el aminoácido metionina. La segunda etapa, denominada elongación, es la más rápida; durante esta etapa los aminoácidos se agregan a la cadena de péptidos a razón de uno por vez con el ribosoma que se moviliza a lo largo de la cadena mRNA, de la misma forma en que una cuenta se desplaza a lo largo de un rosario; para cada transcripto de mRNA se desplazan numerosos ribosomas en forma simultánea a lo largo de la cadena, lo que determina la formación activa de nuevas cadenas polipeptídicas (Rich, 1963). La terminación, la última etapa de la síntesis proteica, es señalada por uno de los tres codones de terminación (Tate y Brown, 1992). Las proteínas citoplasmáticas, también denominadas factores de liberación, ligan cualquier codón de terminación al ribosoma, lo que cataliza la liberación del extremo carboxilo de la cadena polipeptídica. En consecuencia, el terminal amino, denominado extremo-N, es el primer aminoácido de un polipéptido y el carboxilo terminal, denominado extremo-C, es el último aminoácido de la cadena. Después de la terminación, el ribosoma es liberado del mRNA y se disocia en sus dos subunidades, que están disponibles para recomenzar el proceso de traducción.

Marcación con ubicuitina (ubicuitinización)

En ausencia de un mecanismo eficiente para eliminar proteínas, su producción continua superaría rápidamente la capacidad funcional de las células. Además, no todas las proteínas producidas adoptan la configuración correcta y algunas proteínas son elaboradas en exceso como parte de complejos de mayor tamaño. Ciertas proteínas, como las del ciclo celular, actúan como potentes estimuladores o inhibidores en un momento y lugar determinados. Si estas proteínas irregulares o en exceso persistiesen, o si una proteína se encontrase activa en un momento que no corresponde, la función celular se alteraría. **Existe una proteína pequeña denominada ubicuitina que se une en forma covalente a las proteínas destinadas a la degradación y la destrucción** (Ciechanover y col., 1981). Luego se agregan otras fracciones de ubicuitina que forman una cadena poliubicuitina (Chau y col., 1989).

La destrucción efectiva de este complejo proteína-poliubicuitina tiene lugar en el proteasoma (Peters, 1994). Este complejo proteico de gran tamaño, identificable con el microscopio electrónico, tiene una configuración cilíndrica (Peters y col., 1993). Las paredes internas de este complejo contienen numerosas proteasas que degradan a las proteínas en pequeños péptidos. La inhibición específica de la función del proteasoma ha sido intro-

ducida como nueva estrategia antitumoral. Por ejemplo, el bloqueo de la degradación del inhibidor del ciclo celular p21 por parte del proteasoma conduce a la acumulación intracelular de esta proteína, lo que limita el ciclo celular y con el transcurso del tiempo conduce a la apoptosis (Adams y col., 1999). Otros investigadores demostraron la inducción de la muerte celular programada mediante la inhibición del proteasoma (Hermann y col., 1998). En el cáncer de próstata se observó que el nivel de la proteína bax, promotora de la muerte celular, es inversamente proporcional a la puntuación de Gleason y que la actividad de degradación de la bax mediada por el proteasoma aumenta a medida que aumenta el grado de la neoplasia (Li y Dou, 2000). Dicho de otra manera el cáncer de alto grado interferiría en forma creciente con esta señal para la apoptosis y de ese modo promovería su propia supervivencia.

DESREGULACIÓN

Dada la complejidad de los procesos biológicos descritos antes es sorprendente que el proceso del DNA para las proteínas funcionales pueda tener lugar en forma normal. Ante la aparición de un problema, la célula debe decidir si el problema puede ser resuelto; en caso de que ello no sea posible la célula sufre un proceso de muerte celular programada. Lamentablemente algunas células continúan dividiéndose a pesar de errores del DNA o la sobreexpresión de proteínas erróneas. En realidad las células cancerosas generalmente aprovechan estos defectos de la regulación y crecen más rápidamente para producir proteínas que contribuyen a la supervivencia y la propagación celulares.

Mutación

La secuencia del DNA puede modificarse de varias maneras. **Un solo par de bases puede reemplazarse por otro nucleótido (mutación puntual).** Cuando este fenómeno se produce en la región codificadora de un gen y provoca una alteración del codón, el resultado final es la presencia de un aminoácido distinto en la cadena polipeptídica o la lectura de una señal de terminación. **La pérdida de una secuencia de DNA, como ocurre en el caso de una deleción, puede conducir a una proteína trunca o a mutaciones del marco de lectura, en las que el triplete normal de nucleótidos es desplazado hacia un nuevo cuadro de lectura. Las adiciones y las amplificaciones agregan DNA a una secuencia. Las traslocaciones trasladan secuencias de DNA desde una parte del genoma hacia otra.** El ejemplo más clásico es el intercambio entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, lo que conduce a la formación del llamado cromosoma Filadelfia de la leucemia mielógena crónica (Nowell y Hungerford, 1960; Groffen y col., 1984).

La contribución de una mutación a la carcinogénesis y la progresión tumoral requiere que este defecto sea hereditario; la modificación del DNA debe ser transmitida a las células hijas (Nowell, 1976). En consecuencia, muchas mutaciones no representan una amenaza real dado que la alteración es silenciosa (se produce en una región no codificadora del gen o no altera la secuencia polipeptídica final) o conduce a la muerte de la célula en la que se produce mediante la alteración de algún producto genético esencial. Si se consideran todos los genes posibles en el DNA humano, las mutaciones asociadas con neoplasias afectan a una cantidad relativamente escasa de genes y a menudo se observan en genes asociados con la estimulación o la inhibición de la proliferación celular. **Los genes promotores del crecimiento (o protooncogenes) que sufren una mutación y se tornan hiperactivos se conocen con el nombre de oncogenes** (Heldin y Westermark, 1984). La mutación y la inactivación de un gen inhibidor del crecimiento pueden tener un efecto neto similar; esta situación es comparable con una falla del sistema de frenos de un automóvil; es decir, la proliferación celular continúa en forma desenfrenada. **Estos genes supresores tumorales se definen por su ausencia en los procesos malignos y es posible identificarlos con mayor precisión en los cánceres hereditarios** (Marshall, 1991).

Oncogenes

Los oncogenes representan la forma mutada de genes normales (protooncogenes) que a menudo se asocian con la proliferación celular (Cross y Dexter, 1991). Muchos oncogenes fueron identificados por primera vez por su presencia en una clase de virus RNA conocidos como retrovirus, capaces de inducir una transformación maligna de células normales (Martin, 1970). Estos genes *virales*, designados con el prefijo *v-* (p. ej., *v-src*), inducen la formación de tumores en animales; sus contrapartidas *celulares*, designadas con el prefijo *c-*, fueron identificadas en tumores humanos. Por ejemplo, el retrovirus resonsable de la mielocitomatosis aviana (MC29) es portador del oncogén *v-myc*. El protooncogén MYC codifica un producto genético de respuesta temprana (activación en el curso de los 15 minutos posteriores a la exposición a un factor de crecimiento) denominado Myc; este factor de transcripción regula la proliferación celular. El oncogén *c-myc* se encuentra sobreexpresado en numerosos cánceres (Wong y col., 1986).

En otro ejemplo, el factor de crecimiento de los hepatocitos, también llamado factor de dispersión, actúa a través de un receptor codificado por el protooncogén *c-met* (Bottaro y col., 1991). El factor de crecimiento de los hepatocitos ejerce diversas acciones sobre el riñón: este factor desempeñaría una función en el desarrollo renal normal, actuaría como un potente mitógeno para las células tubulares renales e induciría la tubulogénesis de las células renales in vitro (Stocker y col., 1987; Montesano y col., 1991; Santos y Nigam, 1993). En la mayoría de los carcinomas de células renales se detectó inmunorreactividad *c-met* y este hallazgo fue más frecuente en los cánceres más avanzados (Pisters y col., 1997). En el carcinoma de células renales hereditario, caracterizado por una predisposición al desarrollo de tumores renales papilares bilaterales múltiples, las mutaciones de aminoácido del protooncogén MET conducirían a la activación de la proteína MET en estos tumores (Schmidt y col., 1997). En los carcinomas espinocelulares de la cabeza y el cuello las mutaciones del protooncogén MET serían selectas en las

lesiones metastásicas; los transcriptos de alelos mutantes están claramente presentes en las metástasis pero no en los tumores primarios (DiRenzo y col., 2000). Por lo tanto, como puede apreciarse en este ejemplo, un receptor celular normal asociado con el crecimiento y la diferenciación celulares puede sufrir una activación anormal y contribuir a la carcinogénesis y la progresión tumoral.

Existen como mínimo tres mecanismos mediante los cuales un protooncogén puede convertirse en un oncogén. En primer lugar, puede haber una mutación en el interior de la secuencia codificadora, con la producción de un gen permanentemente activado. Si el gen regula la proliferación celular, la célula recibirá una señal continua que estimula la proliferación, que provocará un crecimiento descontrolado. El protooncogén ERBB codifica el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Downward y col., 1984). Las mutaciones de ERBB pueden conducir a la sobreexpresión activa del receptor. Uno de los miembros de la familia de receptores para EGF, conocido como ERBB2, se encuentra sobreexpresado en un subgrupo de cánceres de mama; para el tratamiento de estos tumores se utiliza un anticuerpo anti-ERBB2 humanizado (trastuzumab [Herceptin®]). En modelos animales preclínicos de cáncer de próstata el trastuzumab solo o combinado con agentes citotóxicos se asoció con una inhibición significativa del crecimiento tumoral (Agus y col., 1999).

Un segundo mecanismo responsable de la conversión de un protooncogén en un oncogén es la amplificación genética. Los genes pueden ser amplificados como consecuencia de errores de la replicación cromosómica, situación frecuente del cáncer conocida con el nombre de aneuploidía. En este proceso los modelos de DNA generan gran cantidad de transcriptos de mRNA con una sobreproducción de la proteína resultante. Por ejemplo, en el cáncer de vejiga humano se observa un aumento de mRNA para c-Myc y la amplificación genética (numerosas copias del gen) en un subgrupo de tumores (Cristoph y col., 1999). Los estudios con técnicas de tinción inmunohistoquímicas revelaron la sobreexpresión de C-Myc en más de la mitad de las neoplasias vesicales papilares (58%) e invasoras (59%) (Schmitz-Drager y col., 1997). **Un tercer mecanismo responsable de la formación de oncogenes consiste en el reacomodamiento cromosómico**; un ejemplo de este mecanismmo es la traslocación antes descrita que conduce a la formación del cromosoma Filadelfia presente en la leucemia mielógena crónica.

Genes supresores tumorales

Al igual que los oncogenes, los cuales por lo general actúan como los principales aceleradores del crecimiento tumoral, los genes supresores tumorales se definen por su ausencia. **A diferencia de los oncogenes, los cuales pueden ejercer actividad aun cuando se exprese un solo alelo, en el caso de los genes supresores tumorales se requiere la inactivación de ambas copias para permitir la carcinogénesis** (véase Susceptibilidad heredada al cáncer). Uno de los genes supresores tumorales clásicos es el gen del retinoblastoma (véase Proteína del retinoblastoma). Como su nombre lo implica, **muchos genes supresores tumorales actúan normalmente como inhibidores o reguladores del crecimiento celular** y, por lo tanto, participan de la regulación normal del ciclo celular.

Hipermetilación

La mutación, definida con un criterio amplio como una modificación directa de la secuencia de DNA, se conoce con el nombre de alteración genética. Existe otro tipo de alteraciones en las que la integridad de las secuencias de DNA se encuentra preservada pero se altera la expresión del gen; esta alteración recibió el nombre de alteración epigenética. Un ejemplo es la hipermetilación del DNA. **La metilación del DNA tiene lugar exclusivamente sobre los nucleótidos citosina en la secuencia dinucleotídica CG.** Si se supone que la distribución de los dinucleótidos en el interior del genoma es aleatoria, la secuencia de un nucleótido citosina seguido de un nucleótido guanina debe producirse como mínimo cada 16 dinucleótidos. En realidad la secuencia CG solo se observa con una frecuencia de alrededor del 20% de la anticipada por una distribución aleatoria y cuando se expresa a menudo lo hace con una densidad aumentada conocida con el nombre de **islote CpG. Estos segmentos de DNA se asocian con una densidad de dinucleótidos CG de aproximadamente un 60%** en comparación con el resto del DNA (Razin y Kafri, 1994) y con frecuencia se encuentran en las regiones promotoras 5' de los genes. **La metilación somática de los dinucleótidos CpG en estas regiones reguladoras a menudo se asoció con una disminución de la actividad de transcripción** (Bird, 1986). Dicho de otro modo la metilación del DNA puede determinar cuáles serán los genes activos (o transcriptos) y cuáles no.

En el contexto de un cáncer, la metilación de los islotes CpG puede conducir a la inactivación de un gen supresor tumoral (Baylin y col., 1991; Jones, 1996). Por ejemplo, la metilación del gen supresor p16 actúa para "inhibir el supresor" y puede contribuir a la carcinogénesis (Little y Wainwright, 1995; Merlo y col., 1995). En el cáncer de próstata se identificaron varios genes que sufrieron metilación. En efecto, una de las alteraciones más comunes presentes en el cáncer de próstata es la metilación del islote CG de la región 5' del gen de la glutatión S transferasa clase pi, presente en hasta un 91% de los tumores estudiados (Lee y col., 1994; 1997). El islote CG 5' del gen del receptor para la endotelina-β se encuentra metilado en un 70% de los tumores estudiados (Nelson y col., 1997). Dada la frecuencia de la metilación de estos sitios en el cáncer de próstata (pero no en los tejidos normales) el grado de metilación podría utilizarse como un marcador biológico eficiente de la enfermedad. Algunos genes metilados con menor frecuencia, como el gen para los receptores de andrógenos (Jarrard y col., 1998; Kinoshita y col., 2000) y el gen de la endopeptidasa neutra (Usmani y col., 2000), se asocian con la pérdida de expresión proteica que con frecuencia acompaña a la progresión del cáncer de próstata.

Dado que la metilación del DNA representa una alteración epigenética y no una alteración de la secuencia de DNA propiamente dicha la reversión de la meti-

Cuadro 74-2. *Síndromes tumorales asociados con procesos malignos genitourinarios (GU)*

Síndrome	*Tumor GU*	*Cromosoma*	*Gen*	*Función*
Tumor de Wilms	Tumor de Wilms	11p13	WT1	Represor de transcripción
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	Tumor de Wilms	11p15	p57/kip2	Regulador del ciclo celular
Enfermedad de von Hippel-Lindau	Carcinoma de células renales Feocromocitoma	3p25	VHL	Elongación y ubicuitinización de transcripción
Carcinoma de células renales papilar hereditario	Carcinoma renal papilar	7q31	MET	Tirosincinasa receptora
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	Feocromocitoma	10q11	RET	Tirosincinasa receptora
Cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Carcinoma del epitelio de transición del aparato urinario superior	2p16, 3p21 2q32, 7p22	MSH2 MLH1, PMS1,	Reparación de errores de apareamiento (mismatch) del DNA
Cáncer de próstata hereditario	Cáncer de próstata	1q25, Xq27-28 1q42, 1p36	PMS2 Se desconoce	Se desconoce

lación, conocida con el nombre de desmetilación, conduciría a la reexpresión de un gen normal. Si un gen supresor tumoral es silenciado mediante la metilación, tal vez la desmetilación y la reexpresión sean una estrategia eficaz para el tratamiento del cáncer.

SUSCEPTIBILIDAD HEREDADA AL CÁNCER

Desde hace tiempo se sabe que los antecedentes familiares de cáncer constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia. Es posible que el riesgo aumentado se deba a la presencia de un factor genético común o a un factor ambiental común. **La identificación de pacientes con una predisposición hereditaria a determinado tipo de cáncer demostró ser una herramienta eficiente para la identificación de genes responsables no solo de síndromes tumorales hereditaros sino también de cánceres esporádicos (cuadros 74-2 y 74-3).** Aunque se estima que solo 1% de todos los cánceres es heredado (Fearon, 1997), la identificación de los genes responsables de este 1% permitió elucidar la base molecular de numerosos procesos malignos esporádicos y expandió el conocimiento del cáncer en general.

Para poder identificar el gen responsable de un síndrome tumoral hereditario es necesario hallar pacientes con este síndrome. Este objetivo puede cumplirse fácilmente en los casos raros en los que un cáncer afecta a múltiples miembros de varias generaciones de la familia expuestos a diferentes factores ambientales. Algunos ejemplos de este tipo de tumores son el retinoblastoma y el tumor de Wilms (Van Heyningen y Hastie, 1992). La identificación de pacientes con una predisposición hereditaria a un cáncer más común también es relativamente fácil si los tumores están ligados a un síndrome familiar con un fenotipo inequívoco asociado con múltiples estigmas. Dos ejemplos de esta situación son la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y el cáncer de colon no poliposis hereditario (CCNPH), los cuales aportan información relacionada con la causa del carcinoma de células renales esporádico y el carcinoma de colon, respectivamente (Fishel y col., 1993; Linehan y col., 1995).

La identificación de genes responsables de otras neoplasias más frecuentes, como los carcinomas de próstata o mama, que no forman parte de un síndrome tumoral familiar clásico, es más dificultosa. Esto se debe en parte a que en ausencia de otras características clínicas que permitan distinguir un cáncer hereditario la diferencia entre un caso de cáncer hereditario y un caso de cáncer esporádico en el seno de una familia es difícil de establecer. El método para identificar estos genes es el análisis de ligamiento genético, pero no es suficientemente preciso para contrarrestar los problemas que plantean estas fenocopias dado que se corre un alto riesgo de que un miembro de una familia dada desarrolle el cáncer fortuitamente y no debido a una predisposición genética.

Indicios de la presencia de cáncer

La primera información que los genes de tumores hereditarios aportan en relación con los cánceres

Cuadro 74-3. *Síndromes tumorales selectos no asociados con procesos malignos genitourinarios*

Síndrome	*Tumor primario*	*Cromosoma*	*Gen*	*Función*
Retinoblastoma familiar	Retinoblastoma	13q14	RB	Regulación de la transcripción
Síndrome de Li-Fraumeni	Sarcoma, carcinoma de mama	17p13 22q12	p53, hCHK2	Factor de transcripción serincinasa
Poliposis adenomatosa familiar	Carcinoma colorrectal	5q21	APC	Regula la actividad de la β-catenina
Carcinoma de mama familiar	Carcinoma de mama	17q21, 13q12	BRCA1, BRCA2	Reparación de las rupturas de la doble cadena del DNA
Enfermedad de Cowden	Carcinoma de mama	10q23	PTEN	Fosfatasa
Neoplasia endocrina múltiple de tipo I	Carcinoma de las células de los islotes pancreáticos	11q13	MEN 1	Se desconoce

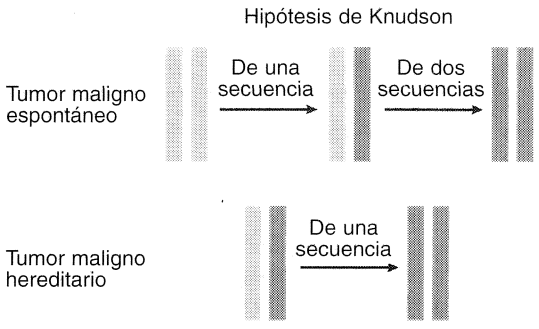


Fig. 74-5. La hipótesis de Knudson postula que la inactivación de un mismo gen es responsable del desarrollo de procesos malignos esporádicos y hereditarios. Los pacientes con tumores esporádicos poseen dos copias normales del gen, lo que implica que el desarrollo de un cáncer esporádico requiere la inactivación de ambas copias del gen. Los pacientes con síndromes tumorales hereditarios nacen con una sola copia funcionante del gen en estudio y, en consecuencia, los tumores hereditarios requieren la inactivación de una sola copia del gen.

esporádicos consiste en el hecho de que a menudo el gen responsable de la forma hereditaria de la enfermedad es el mismo gen responsable de la forma esporádica. Knudson postuló que la única diferencia entre la enfermedad esporádica y la enfermedad hereditaria sería que el paciente con cáncer hereditario nació con una disfunción de una de las dos copias del gen supresor tumoral. En consecuencia, es suficiente una mutación en la otra copia del gen para que se forme el tumor. Por el contrario, para que se produzca un tumor esporádico y se genere el fenotipo maligno se requiere que las mutaciones afecten a *ambas* copias del gen (fig. 74-5). Desde el punto de vista clínico la forma hereditaria de la enfermedad difiere de la forma esporádica por su tendencia a ser multifocal y afectar a pacientes más jóvenes. El elemento clave de esta hipótesis es que el mismo gen sería responsable de la enfermedad esporádica y la enfermedad hereditaria (Knudson, 1971).

La segunda observación importante radica en que la inactivación del gen tumoral hereditario puede aportar información que facilite la identificación de la vía celular alterada en la enfermedad esporádica. El carcinoma colónico representa el mejor ejemplo de ello. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es responsable de menos del 1% de todos los carcinomas de colon; a pesar de ello las mutaciones del gen responsable de la PAF (gen de la poliposis cólica adenomatosa [PCA]) se identificó en más del 70% de los pólipos adenomatosos y los carcinomas del recto y el colon (Kinzler y Vogelstein, 1996). Además, dado que la función principal del gen de la PCA es regular la actividad de la β-catenina no es sorprendente que se hayan identificado mutaciones de la β-catenina en tumores intestinales que no presentan mutaciones del gen PCA (Fearon, 1997).

Por último, los genes responsables de enfermedad hereditaria a menudo desempeñan un papel importante en neoplasias que no forman parte del síndrome tumoral estudiado originalmente. El mejor ejemplo de ello es el retinoblastoma. Aunque el retinoblastoma se identificó mediante el estudio de su forma hereditaria, mutaciones de este gen se relacionaron con la formación de otros tumores, incluidos cánceres del tracto genitourinario (Friend y col., 1986; Bookstein y col., 1990; Horowitz y col., 1990).

Los genes responsables de los tumores hereditarios generalmente se identifican mediante el análisis de ligamiento por el "análisis global del genoma". Para ello es necesario identificar familias cuyos antecedentes revelen una alta probabilidad de tener el síndrome tumoral hereditario en estudio. Se debe elaborar un árbol genealógico para cada familia (fig. 74-6). Se obtiene DNA normal de miembros familiares afectados y no afectados por la enfermedad y se lo analiza para detectar marcadores polimorfos conocidos con una disposición en todo el genoma. Es más probable que los alelos cosecretados con la enfermedad (es decir, transmitidos a los descendientes que tendrán la enfermedad) sean los alelos de locus polimorfos cercanos al gen tumoral hereditario en lugar de alelos alejados. El análisis de ligamiento genético no identifica genes sino solo regiones del genoma con probabilidades estadísticas mayores de contener determinado gen. Una vez completado el análisis de ligamiento, los genes se identifican todos en la región y se evalúan para detectar alteraciones en los miembros de la familia que tienen el síndrome tumoral (Latif y col., 1993).

Síndromes genitourinarios

Enfermedad de von Hippel-Lindau

La enfermedad de VHL es un síndrome tumoral hereditario que predispone al desarrollo de carcinomas renales de células claras, angiomas retinianos, feocromocitomas, hemangiomas del sistema nervioso central (SNC), cistoadenomas del epidídimo y tumores de las células de los islotes del páncreas (Linehan y col., 1995). El doctor von Hippel fue el primero en describir en 1904 la presencia de lesiones retinianas y la asociación entre las lesiones de la retina y las otras manifestaciones del síndrome fue descubierta por el doctor Lindau en 1927 (von Hippel, 1904; Lindau, 1927).

La enfermedad afecta a aproximadamente 1 por cada 36.000 nacidos vivos. Entre las manifestaciones neurológicas las más frecuentes son los angiomas retinianos, que afectan a un 60% de los pacientes y pueden conducir a la ceguera, y los hemangiomas del SNC, que también afectan a un 60% de los pacientes y pueden provocar déficits neurológicos. Los procesos urológicos malignos incluyen carcinomas renales de células claras, feocromocitomas y cistoadenomas epiteliales. Estos tumores afectan a alrededor de un 40%, un 18% y un 10% de los pacientes, respectivamente. El carcinoma renal de células claras y el feocromocitoma son potencialmente malignos y en consecuencia no deben ser resecados. La edad promedio de aparición del carcinoma renal de células claras es de 39 años de edad y recurre con frecuencia (Linehan y col., 1995). Por este motivo, su tratamiento por lo general requiere nefrectomías parciales seriadas (Walther y col., 1999). Los cistoadenomas del epidídimo son benignos pero en raros casos pueden provocar infertilidad (Linehan y col., 1995).

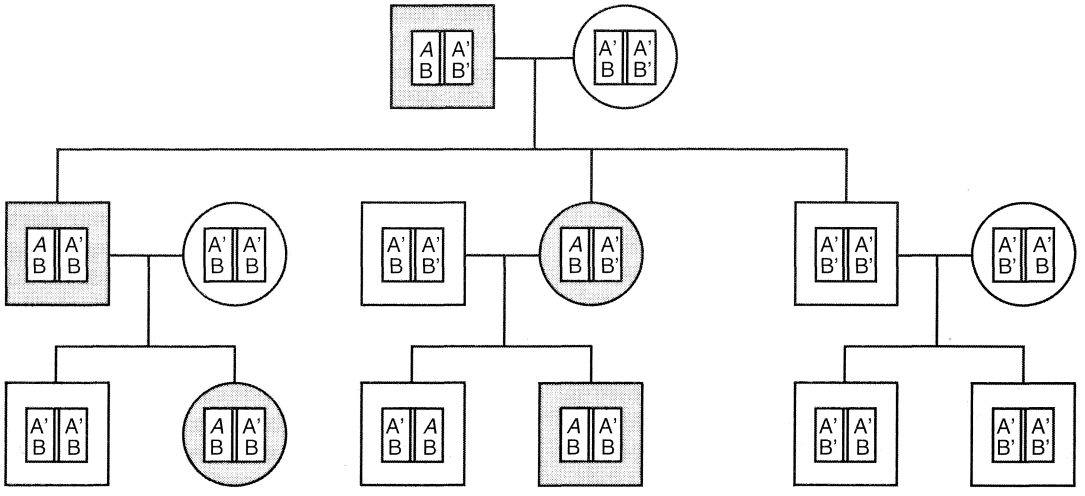


Fig. 74-6. Los síndromes tumorales familiares se transmiten de una generación a la siguiente. La genotipificación muestra que el marcador polimorfo *A* también es transmitido de una generación a la siguiente junto con la enfermedad fenotípica, mientras que el marcador polimorfo *B* no se transmite. Presuntamente un gen responsable del síndrome se hallaría cerca del marcador *A*. El análisis de ligamiento es complicado por la penetrancia incompleta (no todos los miembros de la familia con el alelo tienen la enfermedad), por las fenocopias (miembros de la familia que tienen enfermedad esporádica), por la imposibilidad de obtener DNA de todos los miembros de la familia y, finalmente, por la gran cantidad de marcadores que se analizan en forma simultánea.

El cromosoma 3 fue implicado como el sitio que alberga al gen de la enfermedad de VHL desde fines de la década de 1970, época en la que se identificaron anomalías cariotípicas del cromosoma 3 en familias con enfermedad de VHL (Cohen y col., 1979; Pathak y col., 1982). En estudios ulteriores se determinó que el cromosoma 3p era una región asociada a menudo con una pérdida de cromosoma en estirpes celulares de tumores de células claras y carcinomas renales esporádicos primarios, lo que aportó evidencias firmes de que el gen responsable de la enfermedad de VHP también era responsable del carcinoma renal de células claras esporádico (Zbar y col., 1987; Anglard y col., 1991). **Después se recurrió al análisis de ligamiento de miembros afectados y no afectados de una familia con enfermedad de VHL para identificar una pequeña región del cromosoma 3p24 que mostró contener el gen supresor tumoral VHL** (Latif y col., 1993).

Como hallazgo compatible con la hipótesis de Knudson, se observó que el gen supresor tumoral VHL se encontraba alterado en casi un 80% de los carcinomas de células claras esporádicos (Gnarra y col., 1994; Herman y col., 1994). Este gen actúa como un supresor tumoral clásico; la reintroducción del gen en el interior de las células tumorales renales inhibe la formación de tumores en ratones desnudos. Se propusieron diversas funciones para este gen, como la regulación de la transcripción (Kibel y col., 1995), el ensamble de la matriz de fibronectina (Ohn y col., 1998) y la regulación de la degradación proteica (Kamura y col., 1999).

Carcinoma de células renales papilar hereditario

El carcinoma de células renales papilar hereditario fue descrito por vez primera por Zbar y col. en 1994. **Esta neoplasia representa un síndrome de cáncer renal hereditario caracterizado por una predisposición al desarrollo de tumores renales papilares bilaterales múltiples. El análisis de ligamiento permitió localizar el gen en el cromosoma 7q31.1-q34, una región que contiene el oncogén MET. El análisis del MET identificó mutaciones en familias con carcinoma de células renales papilar hereditario** (Schmidt y col., 1997). Aunque la trisomía 7 a menudo se asocia con el carcinoma de células renales papilar hereditario (Kovacs y col., 1991), solo un 13% de los tumores papilares esporádicos presenta mutaciones de MET (Schmidt y col., 1999), lo que sugiere que el desarrollo de enfermedad esporádica y hereditaria puede obedecer a diferentes mecanismos.

Carcinoma de próstata hereditario

El carcinoma de próstata hereditario (CPH) se definió como un cáncer de próstata que afecta a tres miembros de diferentes generaciones de una misma familia o a dos parientes en quienes el cáncer de próstata se manifestó antes de los 55 años de edad (Carter y col., 1993). El análisis de segregación de familias con CPH mostró un patrón de herencia autosómico dominante y los portadores de este alelo de alto riesgo tienen predisposición al cáncer de próstata de instalación temprana. Por lo tanto, aunque se estima que la forma hereditaria de cáncer de próstata es responsable de solo un 9% de todos los cánceres de próstata, este mecanismo se ha visto implicado en un 43% de todos los cánceres de próstata diagnosticados antes de los 55 años (Carter y col., 1992).

El gen o los genes responsables del CPH no han sido identificados. La atención se ha centrado en varias regiones del genoma que fueron identificadas mediante el análisis de ligamiento de familias con CPH. Smith y col. (1996) efectuaron un "análisis global del genoma" en una importante cantidad de familias con CPH. **Se detectaron indicios de ligamiento en los cromosomas 1, 4, 5, 7, 13 y X. Se supone que algunas de estas regiones contienen genes importantes para la iniciación o la progresión del CPH.**

El ligamiento mostró ser más firme en el cromosoma 1q24-25 (HPC1) (Smith y col., 1996). El análisis ulterior reveló que en las familias ligadas a este locus la edad promedio al momento del diagnóstico del cáncer era más temprana y que la enfermedad afectaba a una cantidad mayor de miembros de la familia (Gronberg y col., 1997). Si bien en otros estudios no se ha identificado el ligamiento con este locus genético (McIndoe y col., 1997), el estudio de mayor envergadura realizado hasta la fecha confirmó la presencia de ligamiento en el cromosoma 1p24-25 y este fenómeno resultó ser particularmente notable en familias con cáncer de instalación a una edad temprana y transmisión de varón a varón (Xu, 2000). El desarrollo reciente de un mapa genómico de alta resolución del cromosoma 1q24-25 posiblemente permita la identificación del gen HPC1 en un futuro cercano (Carpten y col., 2000).

En diversos estudios también se relacionó el CPH con locus del cromosoma Xq27-28 (Xu y col., 1998), del cromosoma 1q42.2-43 (Berton y col., 1998) y del cromosoma 1p36 (Gibbs y col., 1999). Los múltiples locus genómicos implicados y la imposibilidad de confirmar el ligamiento en algunas poblaciones reflejan: 1) los diferentes criterios de inclusión utilizados en los distintos estudios, 2) la diversidad de las poblaciones estudiadas y 3) la alta probabilidad de que varios genes sean responsables del CPH.

Cáncer colorrectal no polipósico hereditario

El CCNPH, también conocido como síndrome de Lynch, predispone al carcinoma de colon y carcinoma de endometrio. El síndrome es causado por defectos de la enzima de reparación de errores de apareamiento y se divide en cinco tipos distintos según el gen de reparación de errores de apareamiento mutado. Los tipos 1 a 5 se deben a mutaciones de MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6, respectivamente. El MSH2 fue el primer gen ligado a esta enfermedad (Fishel y col., 1993). Más tarde Papadopoulos y col. (1994) identificaron MLH1 como un segundo alelo de susceptibilidad en esta enfermedad y propusieron a los genes PMS1 y PMS2 como otros genes de susceptibilidad posibles. Nicolaides y col. (1994) demostraron mutaciones de la estirpe germinativa de PMS1 y PMS2 en cohortes con CCNPH sin mutaciones de MLH1 o MSH2. El gen identificado más recientemente, MSH6, ha sido descrito con menor detalle que los otros tipos, pero se piensa que predispone al desarrollo de carcinoma endometrial (Wijnen y col., 1999).

Aunque en un principio se pensó que este síndrome tumoral se asociaba con un mayor riesgo de carcinoma del epitelio de transición vesical, actualmente se sabe que en realidad solo aumenta el riesgo de carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior (Watson y Lynch, 1993). Sin embargo, esta observación no significa que estas enzimas no desempeñen un papel importante en los procesos genitourinarios malignos esporádicos. Los defectos de las enzimas de reparación de errores de apareamiento fueron implicados en carcinomas esporádicos de la próstata (Boyer y col., 1995; Dahiya y col., 1997) y la vejiga (Christensen y col., 1998; Jun y col., 1999).

Tumor de Wilms hereditario

El tumor de Wilms hereditario representa alrededor de un 1% de todos los tumores de Wilms (Van Heyningen y Hastie, 1992). **La enfermedad clásica fue descrita por Fitzgerald y Hardin en 1955 y se caracteriza por la presencia de tumores bilaterales y multicéntricos. El tumor de Wilms también puede formar parte de síndromes tumorales más complejos, como el síndrome WAGR y el síndrome de Denys-Drash.** El nombre del síndrome WAGR deriva de las iniciales en inglés de tumor de *W*ilms, *a*niridia, anomalías *g*enitourinarias o *g*onadoblastoma y *r*etraso mental y fue descrito por primera vez por Miller y col. (1964). El síndrome de Denys-Drash se define por la presencia de tumor de Wilms, anomalías genitourinarias, seudohermafroditismo y nefropatía y fue descrito por primera vez por Denys y col. (1967). **Los tres síndromes son secundarios, al menos en parte, a alteraciones de un mismo gen (WT1).**

El WT1 se aisló mediante clonación posicional y fue localizado en el cromosoma 11p13. Este gen codifica una proteína con dedos de cinc que actuaría como reguladora de la transcripción (Call y col., 1990). Durante el desarrollo este gen se expresa sobre todo en los riñones, la cresta genital, la gónada en vías de desarrollo y el mesotelio (Pritchard-Jones y col., 1990) y por lo tanto no es sorprendente que las mutaciones de este gen se asocien con anomalías de estos órganos. Como observación compatible con la hipótesis de Knudson, el análisis ulterior mostró mutaciones de WT1 en tumores de Wilms específicos, aunque este hallazgo es infrecuente (Coppes y col., 1993).

El síndrome WAGR es un síndrome de genes contiguos secundario a alteraciones de WT1 y genes vecinos. Es probable que la aniridia y el retraso mental no solo se deban a anomalías del gen WT1 sino también de genes localizados cerca de WT1 (Davis y col., 1988). El síndrome de Denys-Drash sería causado solo por mutaciones de WT1. Más del 95% de los pacientes con el síndrome de Denys-Drash porta mutaciones WT1 constitucionales (Little y Wells, 1997). Las características especiales de la enfermedad se deberían a mutaciones que afectan específicamente la capacidad de WT1 para fijarse al DNA (Little y col., 1995).

El tumor de Wilms también se asocia con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW). Este síndrome fue descrito en 1964 por un pediatra alemán y se caracteriza por un cuadro de exónfalos, macroglosia y gigantismo en el neonato (Wiedemann, 1964). Los pacientes también pueden desarrollar hemihipertrofia y presentan un mayor riesgo de cáncer, sobre todo de tumor de Wilms y de carcinoma adrenocortical (Tank y Kay, 1980). El análisis de ligamiento identificó una región diferente de WT1 en el cromosoma 11p15.5 como locus del SBW (Koufos y col., 1989).

El gen más estrechamente ligado al SBW es el regulador del ciclo celular $p57^{kip2}$. En el SBW se detectó la reducción de la expresión de $p57^{kip2}$ (Algar y col., 1999). Aunque las mutaciones de este gen se detectaron en un subgrupo de pacientes con SBW y en un pequeño subgrupo de pacientes con un tumor de Wilms esporádico

(Lam y col., 1999), hasta el momento no se documentó una asociación constante entre la inactivación mutacional de $p57^{kip2}$ y el SBW o el tumor de Wilms. Estas observaciones condujeron a la hipótesis de que el SBW sería consecuencia de alteraciones de la expresión de varios genes localizados en el cromosoma 11p15.5, entre los cuales $p57^{kip2}$ sería solo uno de ellos (Lee y col., 1999).

Polimorfismos y cáncer

Aunque la identificación de genes de susceptibilidad cancerosa mayor, como los genes VHL y WT1, aportó información importante para elucidar las bases moleculares del cáncer, las mutaciones de la estirpe germinativa de estos genes es un hallazgo raro y solo son responsables de un aumento del riesgo de cáncer en un pequeño subgrupo de personas. Por otra parte, variantes polimorfas comunes que no provocan cáncer por sí solas, en ciertos medios o junto con otras alteraciones genéticas podrían alterar el desarrollo o la progresión de un tumor. Estos genes de susceptibilidad menor teóricamente prevalecen en la población en general y tienen la capacidad potencial para afectar la progresión de la enfermedad en un porcentaje importante de la población.

La relación entre el cáncer de próstata y los polimorfismos en el interior de genes importantes para el metabolismo o la función de los esteroides representa uno de los mejores ejemplos en el terreno de los procesos genitourinarios malignos. La correlación entre los andrógenos y el cáncer de próstata es bien conocida. Si bien los receptores para andrógenos se han utilizado como blanco del tratamiento del cáncer de próstata avanzado, la asociación entre los polimorfismos de estos receptores y el cáncer de próstata se ha identificado hace poco tiempo. Se han relacionado variantes más breves de repeticiones CAG dentro del cuadro de lectura abierto, no solo con el cáncer de próstata localizado sino también con la enfermedad avanzada e incluso letal (Giovanucci y col., 1997; Ingles y col., 1997). Algunos polimorfismos en el gen de la 5 alfa-reductasa tipo 2 también fueron ligados al carcinoma de próstata agresivo (Jaffe y col., 2000).

Otros polimorfismos de receptores hormonales también se han relacionado con el cáncer de próstata. La asociación conocida entre el cáncer de próstata y la vitamina D, junto con el descubrimiento de que ciertos genotipos de receptores para la vitamina D presentan alteraciones de la actividad, estimuló el interés por el efecto del genotipo del receptor para la vitamina D sobre el riesgo de cáncer de próstata. Ingles y col. demostraron la existencia de una asociación entre la variante de receptor menos activa y el cáncer de próstata. Esta asociación resultó ser particularmente firme en pacientes con una enfermedad avanzada (Ingles y col., 1997).

La predisposición familiar al cáncer se conoce desde hace muchos años. La posibilidad cada vez mayor de identificar los factores genéticos causales de los tumores hereditarios permitió conocer las causas de enfermedad esporádica. A medida que se logró saber más sobre las bases genéticas del cáncer se tornó evidente que en la mayoría (o en la totalidad) de los procesos malignos humanos se produce una alteración de ciertos procesos celulares.

CICLO CELULAR

El ciclo celular es el proceso unidireccional que permite una replicación ordenada de cada genoma celular seguida de la división en dos células hijas. La función esencial de este proceso estrictamente ordenado consiste en la replicación exacta del genoma celular. Si bien la desregulación del ciclo celular puede conducir a una proliferación celular rápida, las alteraciones del ciclo celular como signo distintivo del cáncer son consecuencia de la pérdida de la capacidad para transmitir una copia exacta del genoma a la célula hija (Sherr, 1996). La interrupción del ciclo celular permite que la célula repare un DNA dañado (véase la sección dedicada a la reparación del DNA) o prosiga hacia la muerte celular programada (véase la sección dedicada a la apoptosis). La pérdida del control del ciclo celular permite el desarrollo de mutaciones que conducen a un crecimiento mayor, que se transmite a las células hijas. En consecuencia, la pérdida de control del ciclo celular es el fenómeno subyacente a la evolución de un tumor hacia un fenotipo más agresivo localmente y en última instancia metastásico (Bartek y col., 1999).

El ciclo celular consta de 4 pasos (fig. 74-7). La fase G_1 (de gap 1) se refiere al momento en el que la célula se prepara para duplicar su DNA; la fase S designa el momento en el que la célula duplica su DNA; la fase G_2 (de gap 2) es el momento en el que la célula se prepara para la división y la fase M (de mitosis) es cuando la célula se divide. Las células en reposo se describen como células en la fase G_0 (Elledge, 1996). **Los dos puestos de control principales son los puntos de control G_1S y G_2M.**

Los puntos de control son regulados por una cascada de componentes regulatorios positivos y negativos. La cascada regulatoria para el punto de control G_1S se ilus-

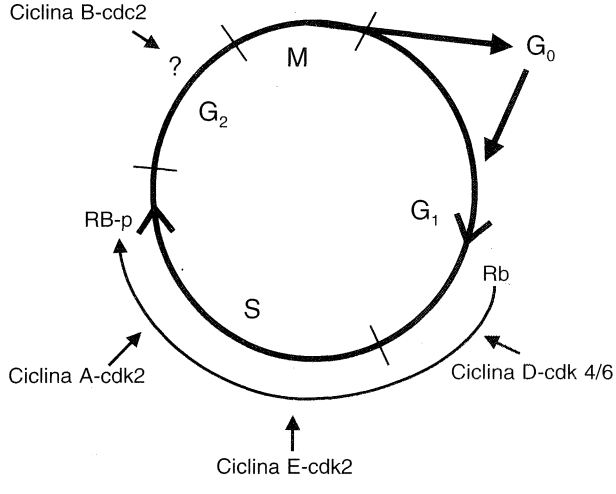


Fig. 74-7. Esquema del ciclo celular. La activación secuencial de complejos cinasa dependientes de ciclina-ciclina es esencial para la progresión ordenada de la replicación celular.

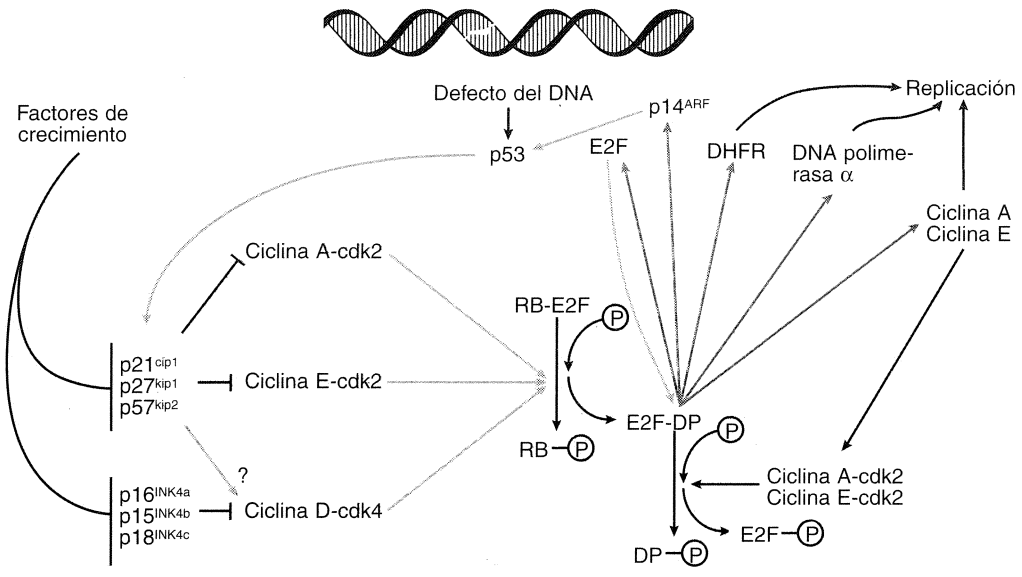


Fig. 74-8. Representación esquemática de la cascada estimulatoria e inhibitoria en el punto G_1S. Este sistema finamente regulado aprovecha los numerosos bucles de retroalimentación negativa y positiva.

tra en la figura 74-8. En resumen algunas señales intracelulares y extracelulares, como la hipoxia o las lesiones del DNA, activan inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina (cdk), como $p21^{cip1}$ o $p16^{INK4a}$. Después los inhibidores de la cdk bloquean la progresión del ciclo celular mediante la inhibición de las ciclinas. Por lo tanto, las ciclinas se ven imposibilitadas de cumplir su función normal de activar proteínas esenciales para la replicación del DNA y la división celular. Las secciones siguientes describen la cascada de regulación de los puntos de control G_1S y G_2M con mayor detalle y destacan el papel desempeñado por elementos reguladores clave, como p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), en el control de la división celular.

Punto de control G_1S

A medida que la célula pasa de la fase G_1 a la fase S es necesario que: 1) reciba una señal desde el organismo para que la célula se divida, 2) garantice un medio ambiente apropiado (es decir, un medio con abundante contenido de nutrientes y oxígeno), 3) se asegure de que el DNA no se encuentre mutado y 4) inicie el proceso de síntesis de DNA.

p53

El gen p53 es un regulador esencial del punto de control G_1S. La proteína más importante en la respuesta celular a un defecto del DNA o a señales reguladoras del crecimiento extracelulares es el factor de transcripción p53. Una vez activado el p53 se fija a la región promotora de genes respondedores a p53 y estimula la transcripción de genes responsables de la interrupción del ciclo celular, la reparación de defectos del DNA y la apoptosis (Elledge, 1996). El factor p53 responde a una lesión del DNA con la inducción de la interrupción del ciclo celular a través de $p21^{cip1}$ y mediante la activación por transcripción de enzimas reparadoras del DNA. Si la células no puede interrumpir su crecimiento o reparar el DNA, p53 induce la apoptosis (Levine, 1997). La expresión de estos genes dependientes de p53 garantiza la transmisión de una réplica exacta del genoma a ambas células hijas (Elledge, 1996).

La actividad de p53 es alterada por una diversidad de estímulos (fig. 74-9) y regulada por una variedad de

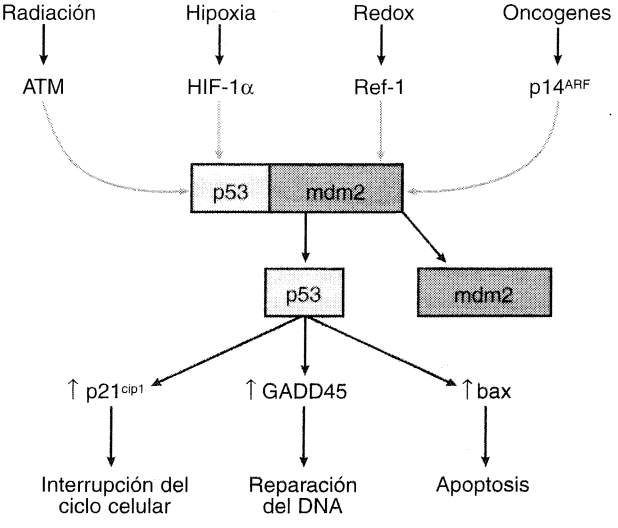


Fig. 74-9. p53 desempeña un papel central en la respuesta de la célula a estímulos extracelulares. La radiación, la hipoxia, las reacciones de oxidación y reducción y los oncogenes pueden acrecentar la actividad de p53 mediante distintos mecanismos. En respuesta a estos procesos la célula inicialmente interrumpe su división y luego intenta reparar el daño del DNA; si la reparación no es posible la célula sufre apoptosis (muerte celular programada). Estas funciones son mediadas a través de la activación por transcripción de una diversidad de genes, algunos de los cuales se mencionan en la figura.

mecanismos postranscripcionales, incluidos la fosforilación y la acetilación (Giaccia y Kastan, 1998). Estas modificaciones postranscripcionales alteran la actividad de p53 directamente mediante una reducción de la afinidad por proteínas asociadas o indirectamente mediante la modificación de la estabilidad de p53. La exposición a las radiaciones estimula la actividad de la cinasa ataxia telangiectasia mutada (ATM), lo que a su vez determina un incremento de la actividad de p53 mediante la fosforilación. La proteína p53 fosforilada ya no se fija a mdm2, un protooncogén que inactiva p53, lo que implica que p53 se mantiene en estado activo (Momand y col., 1992). Mediante estos procesos la ATM aumenta la actividad de p53, lo que se refleja en una interrupción del ciclo celular y un aumento de la transcripción de enzimas reparadoras del DNA (Kastan y col., 1992).

La actividad de p53 también puede ser controlada indirectamente mediante la alteración de la actividad de las proteínas reguladoras de p53. El ejemplo más claro de ello es representado por $p14^{ARF}$. Éste fue identificado originariamente como una variante de empalme alternativo del inhibidor de la cdk $p16^{INK4a}$ (Stone y col., 1995b). Se demostró que $p14^{ARF}$ no actúa como un inhibidor de la cdk sino a través de la degradación de mdm2 (Zhang y col., 1998). Dado que el mdm2 degradado es incapaz de fijar p53, la actividad de p53 aumenta y como $p14^{ARF}$ aumenta sobre todo en respuesta a la división celular este bucle de retroalimentación negativa $p14^{ARF}$-p53 es esencial para la interrupción del ciclo de una célula que se divide con demasiada rapidez (es decir, que se dirige hacia un fenotipo maligno).

p53 en los procesos malignos urológicos

En vista del papel esencial que desempeña p53 en la reparación del DNA la interrupción del ciclo celular y la apoptosis no es sorprendente que éste sea el gen asociado más a menudo con mutaciones en los tumores humanos, incluidos los tumores genitourinarios malignos. Casi el 50% de todos los tumores presenta mutaciones de p53 (Hollstein y col., 1991).

La inactivación por mutación de p53 es un hallazgo particularmente frecuente en el carcinoma vesical y se asoció con una enfermedad invasora muscular de alto grado (Sidransky y col., 1991; Fujimoto y col., 1992). En casi todos los estudios publicados acerca del cáncer vesical se determinó el nivel de expresión de la proteína p53 mediante técnicas inmunohistoquímicas. Estos estudios se basan en la firme correlación existente entre la inmunorreactividad para p53 y la presencia de mutaciones de p53 (Esrig y col., 1993). **La acumulación de p53 en los núcleos de las células del carcinoma del epitelio de transición detectada con técnicas inmunohistoquímicas permite predecir el riesgo de recurrencia y de muerte independientemente del estadio y el grado tumorales y el estado de los ganglios linfáticos** (Esrig c 1994). **El estado de p53 en los tumores primarios no solo permite predecir la probabilidad de recurrencia sino también la probabilidad de respuesta a la quimioterapia.** Si bien Cote y col. (1997) no documentaron ningún beneficio con la terapéutica coadyuvante después de la cistectomía en pacientes sin alteraciones de p53, observaron una disminución del riesgo de recurrencia de 3 veces y una reducción del riesgo de muerte de 2,6 veces en pacientes con alteraciones de p53 en el tumor primario.

La presencia de mutaciones de p53 en el cáncer de próstata fue identificada por primera vez en estirpes celulares y una muestra clínica (Isaacs y col., 1991). Estudios ulteriores confirmaron que las mutaciones de p53 afectan a tumores primarios y metastásicos y que a medida que el cáncer avanza las tasas de mutación sin duda tienden a aumentar (Chi y col., 1994). **La tasa de mutación en las muestras prostáticas varía entre el 10 y el 35% en los tumores primarios no tratados y entre el 40 y el 50% en los casos de enfermedad metastásica refractaria al tratamiento de reposición hormonal** (Heidenberg y col., 1996).

Se investigó exhaustivamente la expresión de p53 aberrante mediante técnicas inmunohistoquímicas como marcador diagnóstico de carcinoma de próstata agresivo y en estos estudios también se observó que el aumento de la expresión de p53 se asocia con un cáncer avanzado (Navone y col., 1993; Aprikian y col., 1994). Lamentablemente los estudios inmunohistoquímicos no siempre resultaron superiores a la determinación del estadio tumoral, el grado tumoral y el nivel de PSA para predecir la supervivencia (Kibel e Isaacs, 2000).

Otros procesos malignos urológicos también se han relacionado con alteraciones de p53 en algunos estudios, no obstante estos tumores no fueron estudiados tan exhaustivamente como los carcinomas de próstata y vejiga. Se observó una mutación de p53 en carcinomas de células renales, sobre todo en las metástasis de estos tumores (Reuter y col., 1993). Los pacientes con una expresión anormal de p53 en los tumores primarios pueden correr un riesgo mayor de metástasis (Uhlman y col., 1994). Estas observaciones sugieren que si bien el gen determinante de enfermedad para el cáncer renal es el gen VHL, estos tumores también se asocian con alteraciones de p53 que podrían relacionarse con la progresión tumoral. En el caso del carcinoma peniano no fue posible establecer una correlación constante con mutaciones de p53, incluso en pacientes con lesiones avanzadas (Leis y col., 1998).

Ciclina y cinasas dependientes de la ciclina

La regulación del punto de control G_1S también depende de la expresión de otras proteínas. **El pasaje de una a otra fase del ciclo celular requiere la activación secuencial de ciclinas: las ciclinas D y E durante G_1, la ciclina A durante G_1 y S y la ciclina B durante G_2 y M. Cada ciclina se encuentra apareada con una cdk. Los complejos ciclina-cdk-G_1S son los complejos ciclina A-cdk2, ciclina E-cdk2, ciclina D-cdk4 y ciclina D-cdk6** (Sherr, 1996). Estos complejos ciclina-cdk son necesarios para que las células atraviesen la fase G_1 e ingresen en la fase S. La sobreexpresión de estos complejos acorta G_1S y la inhibición de la expresión o la actividad de estos complejos detiene el ciclo celular en G1 (Resnitzky y col., 1994). Esta capacidad para regular el punto de control G_1S determinó que las ciclinas fuesen

consideradas oncogenes potencialmente importantes (Strauss y col., 1995).

La expresión de ciclinas en el punto de control G_1S es un paso esencial. Este proceso depende de mitógenos, lo que implica que en condiciones normales solo tiene lugar en respuesta a una señal extracelular (Matsushime y col., 1991). La integración de señales reguladoras positivas (p. ej., factores de crecimiento) y señales reguladoras negativas (p. ej., un medio ambiente con escaso contenido de nutrientes) a través de los miembros de la familia de la ciclina D determina que la célula esté destinada a la replicación celular. Una vez atravesado el punto de restricción la célula ya no requiere factores de crecimiento para completar la síntesis de DNA (Pardee, 1989)

Los complejos ciclina-cdk actúan sobre todo en el punto de control G_1S para forsforilar Rb (Sherr, 1996). Dado que la pérdida de función RB ha demostrado ser un factor esencial para la formación de tumores no debe sorprender que la actividad de los complejos ciclina-cdk se encuentre regulada en varios niveles. La actividad puede ser controlada mediante la inducción de la expresión y la modificación postranscripcional (Morgan, 1995; Sherr, 1995; Diehl y col., 1998). Sin embargo, los principales mecanismos de control incluyen la degradación controlada (ubicuitinización) y la fijación de elementos reguladores positivos y negativos, como el antígeno nuclear de las células proliferativas (PCNA) e inhibidores de la cdk (Pagano y col., 1995; King y col., 1996; Sherr, 1996).

Inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina

La actividad de los complejos ciclina-cdk G_1S es controlada en gran medida por miembros de las familias cip y kip e INK4 de inhibidores de la cdk (Sherr, 1996). **Los inhibidores de la cdk se acumulan en respuesta a una diversidad de señales, entre ellas las lesiones del DNA, el contacto intercelular, la liberación de citocinas y la hipoxia. Los miembros de la familia INK4 (inhibe la cdk4) fijan específicamente cdk4 y cdk6, mientras que los miembros de las familias cip y kip fijan la mayoría de los complejos ciclina-cdk** (Clurman y Porter, 1998). **Mediante la fijación a los complejos ciclina-cdk ambas familias de compuestos inhiben la fosforilación de Rb y de ese modo detienen los procesos replicativos.**

Función de INK4

La familia INK4 de inhibidores de la cdk inhibe directamente el acoplamiento de la ciclina D con cdk4 y cdk6 mediante el bloqueo de la fosforilación del complejo ciclina D-cdk4/cdk6. Esta fosforilación es necesaria para la activación del complejo (Kato y col., 1994). **Esta familia está formada por cuatro miembros: $p16^{INK4a}$, $p15^{INK4b}$, $p18^{INK4c}$ y $p19^{INK4d}$** (Sherr y Roberts, 1999). **Por lo general se observó una correlación firme entre la presencia de mutaciones inactivadoras y la metilación anormal de $p16^{INK4a}$ y $p15^{INK4b}$ y el desarrollo de cáncer** (Kamb y col., 1994; Hirama y Koegffler, 1995) **y, específicamente, de cáncer genitourinario** (Cairns y col., 1995; Herman y col., 1995).

El gen estudiado más exhaustivamente es $p16^{INK4a}$. Estudios tempranos mostraron que este gen se asociaba con mutaciones y deleciones en una amplia gama de tumores, incluidos los tumores renales y vesicales (Kamb y col., 1994). Estudios posteriores revelaron que la inactivación a menudo se produce por hipermetilación, un método alternativo de inactivación genética (Merlo y col., 1995). El gen $p15^{INK4b}$ se encuentra al lado de $p16^{INK4a}$ en el cromosoma 9p y en consecuencia sufre una deleción en muchos tumores y estirpes celulares asociados con la deleción de $p16^{INK4a}$ (Hannon y Beach, 1994). No obstante, $p15^{INK4b}$ no desempeñaría un papel tan importante como $p16^{INK4a}$ en la génesis tumoral (Stone y col., 1995a).

La inactivación del gen $p16^{INK4a}$ en el carcinoma de vejiga sería principalmente consecuencia de la deleción. Cairns y col. (1995) identificaron deleciones homocigóticas de $p16^{INK4a}$ en el 44% de todos los cánceres de vejiga. Un estudio similar realizado por Williamson y col. (1995) confirmó que la deleción representaba el método de inactivación principal. Es importante mencionar que en ambos estudios se excluyó $p15^{INK4b}$ como gen supresor tumoral primario en este sitio debido a que no se encontraba incluido en la deleción. Un estudio realizado por Orlow y col. (1999) mostró que las deleciones y las metilaciones de $p16^{INK4a}$ eran hallazgos frecuentes en el carcinoma de vejiga superficial, pero que solo las deleciones que afectaban $p16^{INK4a}$ y $p14^{ARF}$ se correlacionaban con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad.

La inactivación mutacional de miembros de la familia INK4 sería un hallazgo raro en el carcinoma de próstata. Komiya y col. (1995) identificó una mutación de $p16^{INK4a}$ solo en el 1% de todas las muestras clínicas prostáticas. Park y col. (1997) examinaron carcinomas de próstata primarios para evaluar mutaciones de $p16^{INK4a}$, $p15^{INK4b}$ y $p18^{INK4c}$ e identificaron una mutación en $p16^{INK4a}$. Por el contrario, la inactivación de $p16^{INK4a}$ mediante un mecanismo de hipermetilación se asoció firmemente con el cáncer de próstata. Herman y col. (1995, 1996) documentaron la hipermetilación de $p16^{INK4a}$ en un 60% de las estirpes celulares de cáncer de próstata, mientras que la inactivación de $p15^{INK4b}$ fue un hallazgo raro en este estudio.

Función de Cip y Kip

En un principio se pensó que los miembros de las familias cip y kip ($p21^{cip1}$, $p27^{kip1}$ y $p57^{kip2}$), inhibidores de la cdk eran reguladores negativos de todos los complejos ciclina-cdk (Sherr, 1996). **Aunque se sigue pensando que los miembros de las familias cip y kip son potentes inhibidores de los complejos ciclina A-cdk2 y ciclina E-cdk2, se observó que en realidad podrían facilitar el acoplamiento entre la ciclina D y la cdk** (LaBaer y col., 1997; Cheng y col., 1999). **El efecto de esta acción sobre la detención en G_1S no se conoce con certeza pero, desde una perspectiva glo-**

bal, los miembros de las familias cip y kip siguen considerándose inhibidores potentes del ciclo celular.

A pesar del papel esencial desempeñado por miembros de las familias cip y kip en la interrupción del ciclo celular en G_1S, estos genes rara vez presentan mutaciones y no se documentaron casos de hipermetilación en una amplia variedad de procesos malignos, incluidos los del aparato genitourinario (Shiohara y col., 1994; Kawamata y col., 1995). **No obstante la expresión de esta familia de inhibidores de la cdk desempeña un papel importante en el cáncer** en general (Catzavelos y col., 1997; Loda y col., 1997; Yatabe y col., 1998) y en el carcinoma genitourinario en particular. Stein y col. documentaron un aumento de la expresión de $p21^{cip1}$ en un 64% de tumores vesicales y observaron que el aumento de la expresión de este gen se asociaba con una probabilidad menor de recurrencia tumoral y un aumento de la supervivencia del paciente (Stein y col., 1998). La disminución de la expresión de $p27^{kip1}$ también se asoció con un grado tumoral más alto, un estadio histopatológico más avanzado y una reducción de la supervivencia en pacientes con carcinoma vesical (Del Pizzo y col., 1999).

La expresión de $p21^{cip1}$ en el cáncer de próstata no ha mostrado una correlación inequívoca con la enfermedad avanzada o un pronóstico desfavorable (Kibel e Isaacs, 2000). Sin embargo, la expresión alterada de $p27^{kip1}$ se ha relacionado con un cáncer de próstata agresivo en numerosos estudios. Cordon-Cardo y col. (1998) evaluaron piezas quirúrgicas de prostatectomía radical y observaron que, según los resultados de estudios inmunohistoquímicos, la ausencia o la expresión reducida de este gen eran factores de riesgo independientes de reducción de la supervivencia libre de enfermedad en un análisis multivariado. Cote y col. (1998) observaron que la disminución de la tinción nuclear para $p27^{kip1}$ no solo se correlacionó con una reducción de la supervivencia libre de enfermedad sino también con una reducción de la supervivencia global en pacientes tratados con prostatectomía radical.

Proteína del retinoblastoma

La Rb es otro elemento regulador en el punto de control G_1S. La Rb fue identificada en principio como el gen responsable del retinoblastoma familiar y esporádico (Friend y col., 1986). **Los complejos ciclina-cdk fosforilan la Rb o los miembros de la familia RB p107 y p130. La RB fosforilada pierde la capacidad para fijarse a miembros de la familia de factores de transcripción E2F. El E2F libre forma heterodímeros con DP-1 o DP-2 y activa por transcripción genes importantes para la replicación del DNA, como el gen de la DNA polimerasa α y para el ciclo celular, como E2F-1** (Sherr, 1996). Mediante la activación de estos dos conjuntos de genes la actividad E2F establece un nexo entre la replicación del DNA y la estimulación del ciclo celular. Una vez completado el ciclo celular la Rb retorna al estado de desfosforilación hasta que la célula se encuentre preparada para dividirse nuevamente (Ludlow y col., 1993).

Esta descripción representa el modelo simple de función de la Rb. La descripción de un modelo más complejo comprende los seis miembros diferentes de la familia E2F identificados hasta el momento (E2F1 a E2F6) capaces de fijar diferentes miembros de la familia Rb y activar o inactivar diversas proteínas mediante la transcripción (Dyson, 1998). Además, los complejos Rb-E2F-DP fijan histona desacetilasa y a través de este mecanismo interfieren en forma activa con la transcripción genética (Lai y col., 1999). Aunque la descripción de este modelo sea cada vez más complejo, el concepto fundamental es el mismo: la fosforilación de Rb induce la división celular y la pérdida de la función RB conduce a una división celular descontrolada.

Proteína del retinoblastoma y procesos malignos urológicos

Los estudios mutacionales han permitido identificar mutaciones de Rb en varios tumores esporádicos, sobre todo en carcinomas de pulmón y vejiga. Se han identificado mutaciones en cerca de un tercio de los tumores de vejiga (Horowitz y col., 1990) y la reintroducción del gen Rb en estirpes celulares de carcinoma vesical inhibe el crecimiento celular y la formación de tumores (Takahashi y col., 1991). También se identificaron alteraciones de la expresión de Rb en aproximadamente un tercio de los carcinomas de vejiga (Logothetis y col., 1992) y la expresión alterada de Rb se correlacionó con una enfermedad más grave y la reducción de la supervivencia del paciente (Cordon-Cardo y col., 1992).

No se halló una correlación tan firme entre el carcinoma de próstata y la Rb. Si bien se identificaron mutaciones de Rb en alrededor de un 10 a un 30% de las muestras de cáncer de próstata (Bookstein y col., 1990; Kubota y col., 1995), la expresión reducida de Rb no se asocia en forma sistemática con pacientes muy susceptibles ni con enfermedad recurrente (Kibel e Isaacs, 2000). Aunque Ittmann y Wieczorek (1996) no hallaron una correlación entre la expresión de Rb y el grado o el estadio del cáncer de próstata, Theodoresu y col. (1997) demostraron mediante análisis univariados y multivariados que la expresión reducida de Rb se relacionaba con una disminución de la supervivencia específica para la enfermedad.

El carcinoma renal no presenta una correlación constante con Rb, que rara vez se encuentra inactivado en estirpes de células de carcinomas renales o en los tumores (Ishikawa y col., 1991) y el análisis de las muestras clínicas no demostró una asociación inequívoca entre el pronóstico y la expresión de Rb (Lipponen y col., 1995).

Progresión a través de la fase S

A medida que la célula atraviesa el punto de control G_1S se produce la acumulación de E2F. Los heterodímeros E2F-DP inducen un aumento de la transcripción de las proteínas del ciclo celular, lo que contribuye a estimular el ciclo celular. Este bucle de retroalimentación positiva debe ser interrumpido una vez que la célula haya completado la fase S. Se piensa que este objetivo se cum-

ple mediante la fosforilación de miembros de las familias E2F y DP por parte del complejo ciclina A-cdk2 (véase fig. 74-8). La fosforilación del heterodímero E2F-DP inhibe sus propiedades fijadoras de DNA y en consecuencia su actividad de transcripción. Estos procesos conducen a una detención del ciclo celular (Dynlacht y col., 1994). E2F media un segundo bucle de retroalimentación negativa a través de un aumento de los niveles de $p14^{ARF}$. Como se mencionó antes, este aumento incrementa la actividad de p53 y conduce a una detención del ciclo celular (e incluso a la apoptosis) en una célula de división demasiado rápida.

Punto de control G_2M

El punto de control G_2M representa un segundo punto de control para la división celular. La pérdida funcional conduce a una división inadecuada. A diferencia del punto de control G_1S, que responde a una diversidad de señales extracelulares además de los defectos del DNA, G_2M respondería exclusivamente a las lesiones del DNA y sirve como punto de control importante para los errores de la replicación (Weinert, 1997; Bartek y col., 1999).

Una vez que la célula replicó su genoma debe separarse en dos copias de cada cromosoma. Los complejos ciclina-cdk coordinan esta separación en forma similar a la del punto de control G_1S. La aparente ausencia de complejidad de G_2M refleja la escasez relativa de estudios de investigación destinados a elucidar este importante punto de control (Hartwell y col., 1997).

El complejo ciclina-cdk con mayor actividad en el nivel del punto de control G_2M es el complejo ciclina B-cdk2 (Nurse, 1997). A semejanza de los complejos ciclina-cdk específicos para G_1S el complejo ciclina B-cdk2 fosforila proteínas, aunque los blancos de la fosforilación no se conocen con certeza (King y col., 1994). Los puntos de control para el complejo ciclina B-cdk2 también son similares a los de las ciclinas específicas para G_1S.

Las defectos del DNA secundarios a las radiaciones inducirían la interrupción en G_2M mediante la proteincinasa chk1. Chk1 fosforila y en consecuencia inactiva la proteína fosfatasa cdc25C. Dado que cdc25C actúa para activar cdc2 la fosforilación de cdc25C inactiva cdc2 y en consecuencia la totalidad del complejo ciclina B-cdc2 (fig. 74-10) (Nurse, 1997). Se sabe que la detención en G_2M podría ser mediada, al menos en parte, por p53 y $p21^{cip1}$ (Pellegata y col., 1996; Bunz y col., 1998). **En consecuencia, p53 mediaría la detención en G_1S y G_2M y esta función sería compatible con la importancia fundamental de este gen en la preservación de la integridad del genoma.**

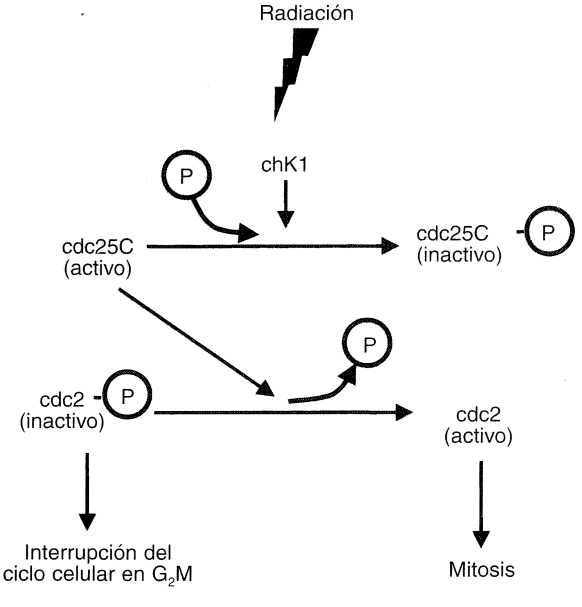


Fig. 74-10. Representación esquemática de la cascada de fosforilación en el punto de control G_2M.

Consecuencias terapéuticas

Es importante tener presente que los defectos en este punto de control se asocian con consecuencias terapéuticas que no solo se relacionan con la iniciación y la progresión del cáncer sino también con la capacidad de las células para responder en forma adecuada a la quimioterapia y la radioterapia, modalidades terapéuticas que en gran medida dependen de la presencia de defectos en el DNA. Las células cancerosas con defectos en el nivel del punto de control G_2M son incapaces de reparar el DNA dañado (una desventaja para la supervivencia de las células neoplásicas), mientras que las células circundantes preservan la capacidad de reparación del DNA (Hartwell y col., 1997).

En resumen los procesos malignos genitourinarios se asocian con alteraciones genéticas de las proteínas del ciclo celular. Estas alteraciones genéticas revestirían importancia en el desarrollo del carcinoma vesical y, en menor medida, el carcinoma de próstata. Hasta el momento no se cuenta con evidencias que indiquen una asociación entre otros cánceres urológicos y alteraciones del ciclo celular. A medida que se investiguen en profundidad genes del ciclo celular identificados más recientemente, como los miembros de la familia E2F y mdm2, es posible que pueda establecerse con mayor precisión el papel desempeñado por la desregulación del ciclo celular en la iniciación y la progresión del cáncer.

REPARACIÓN DEL DNA

Un segundo rasgo distintivo del cáncer es la activación o la inactivación mutacionales de genes. Mediante la acumulación de acontecimientos a nivel genético la célula adquiere la capacidad para crecer con mayor rapidez, sobrevivir con mayor facilidad, invadir los tejidos circundantes y con el transcurso del tiempo destruir el organismo huésped. Los agentes responsables de los defectos del DNA representan una amenaza constante de mutaciones con células cancerosas resultantes. Los agentes deletéreos para el DNA pueden derivar de productos alimentarios (Ames y col., 1995), factores ambientales (Shields y Harris, 1990) e incluso el

propio metabolismo corporal (Loeb, 1989). **Sin embargo, el daño del DNA no siempre conduce al desarrollo de cáncer debido a que las células tienen numerosos mecanismos capaces de reparar el DNA dañado.**

Dado que los mecanismos de reparación del DNA cumplen una función protectora del genoma muy importante y en forma continua no sorprende que la inhibición de estos mecanismos de reparación sea un factor determinante esencial en el desarrollo de células cancerosas (fig. 74-11) (Loeb y Loeb, 2000). **La pérdida de los mecanismos de reparación del DNA se asocia con un aumento de la tasa de mutación celular. Estas células desarrollan un fenotipo "hipermutable" que se asocia con un aumento significativo de la probabilidad de nuevas mutaciones que favorezcan la formación de tumores.** En el momento en que el tumor se detecta clínicamente es posible que ya contenga miles de mutaciones genéticas, algunas de ellas posiblemente promotoras del crecimiento tumoral. Desde el punto de vista clínico este hallazgo se traduce en un tumor más agresivo (Loeb y Loeb, 2000). Además, las células con un fenotipo hipermutable a menudo son más difíciles de destruir debido a que la presión selectiva del tratamiento puede conducir a una selección rápida de células tumorales con mutaciones que confieren resistencia (Tlsty y col., 1989).

Dada la importancia de la reparación del DNA para proteger las células de las alteraciones del DNA potencialmente capaces de transformarlas no debe sorprender que las personas con un defecto hereditario de los procesos de reparación del DNA corran un riesgo 1.000 veces mayor de tener cáncer. El xeroderma pigmentoso (Sancar, 1996), el cáncer de colon no polipósico hereditario (Modrich, 1994) y el cáncer de mama hereditario (Patel y col., 1998) están relacionados con defectos de genes esenciales para la reparación del DNA. El análisis de estos genes implicados en la reparación del DNA en tumores malignos esporádicos, incluidos los tumores genitourinarios, reveló la presencia de alteraciones genéticas (Jin y col., 1999; Yuan y col., 1999). **Aunque los defectos de la reparación del DNA participan en el desarrollo del cáncer, es importante tener presente que la imposibilidad de reparar el DNA en forma rápida no induce directamente la formación de tumores sino que aumenta la probabilidad de mutación de un gen fundamental para la formación o la progresión de un tumor.**

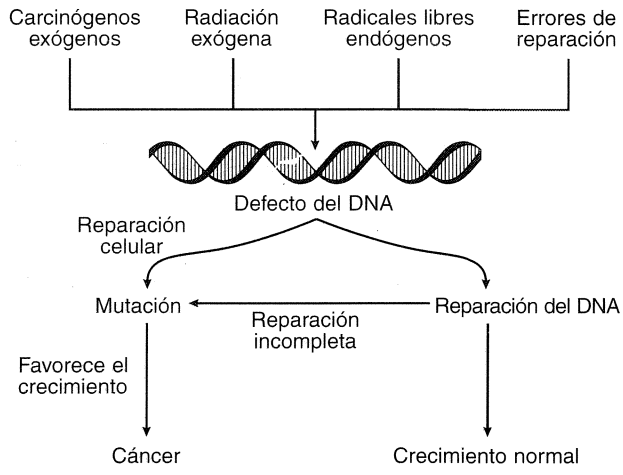


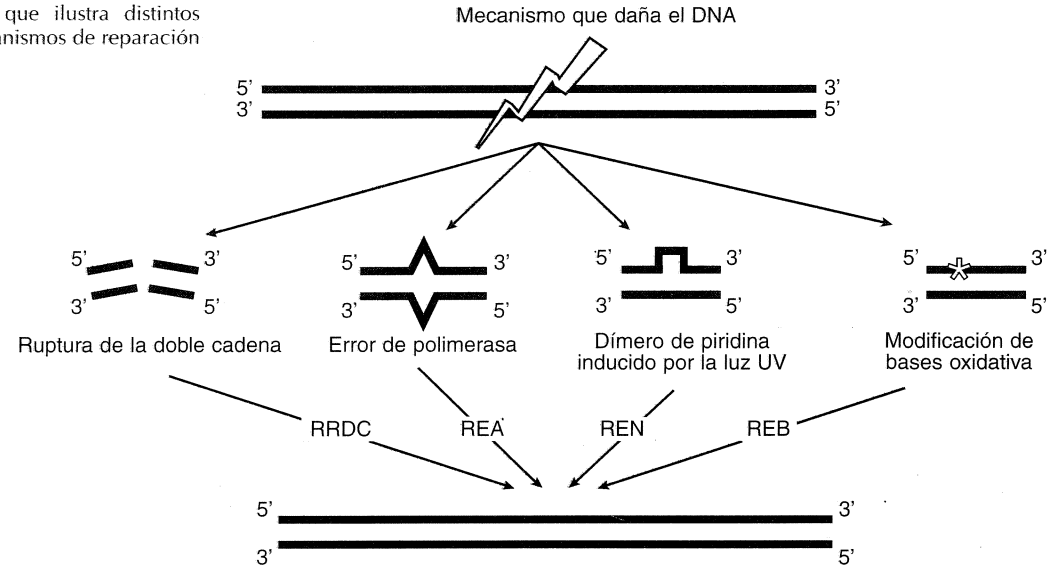
Fig. 74-11. El DNA celular puede ser dañado por una diversidad de factores exógenos y endógenos. La imposibilidad de reparar el daño puede conducir al desarrollo de una célula maligna.

La reparación del DNA comprende como mínimo cuatro procesos diferentes: la reparación de la escisión de nucleótidos (REN), la reparación de la escisión de bases (REB), la reparación de los errores de apareamiento (REA) y la reparación de rupturas del DNA bicatenario (RRDC) (fig. 74-12). Todos estos procesos representan importantes obstáculos a la transformación maligna.

Reparación de la escisión de nucleótidos

La REN representa un mecanismo de defensa importante contra los defectos del DNA provocados

Fig. 74-12. Modelo que ilustra distintos tipos de lesión y mecanismos de reparación del DNA.



por la radiación ultravioleta y la exposición a sustancias químicas. La REN opera dentro de un amplio espectro de defectos que conducen a alteraciones locales del DNA mediante la detección de deformaciones de la hélice del DNA, la escisión del DNA dañado y su reemplazo por la secuencia correcta de nucleótidos (Krokan y col., 1997; Wood, 1997).

El estudio de la enfermedad hereditaria xeroderma pigmentoso, causada por defectos de proteínas esenciales para la REN, fue fundamental para lograr una comprensión más cabal de este mecanismo. Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo de cáncer de piel que se aproxima al 100% a los 20 años de edad. Este aumento del riesgo de cáncer se relaciona con la exposición a la radiación ultravioleta. El riesgo extremadamente alto de desarrollo de cáncer en este grupo de pacientes subraya la importancia fundamental de la REN como barrera contra las mutaciones del DNA (Kraemer, 1997).

Toda lesión del DNA asociada con una deformación significativa de la hélice del DNA es reconocida por la proteína xeroderma pigmentoso grupo A (XPA), la cual se fija al DNA dañado y recluta otras enzimas esenciales para la reparación del DNA. XPA forma un complejo con la proteína de replicación A y luego recluta el complejo de transcripción TFIIH. Este complejo proteico ejerce actividad de helicasa, lo que le permite desenrollar el DNA dañado. Después las exonucleasas se encargan de escindir un segmento de 24 a 32 pares de bases y la secuencia cortada es reemplazada por DNA polimerasas δ y ε. El DNA neoformado es luego ligado in situ (Wood, 1997).

Reparación de la escisión de bases

El sistema de REB repara las lesiones causadas por varias noxas como la desaminación espontánea de las bases, las radiaciones, el estrés oxidativo, los agentes alquilantes o los errores de replicación. Esta vía es particularmente importante para la reparación de lesiones oxidativas causadas por especies oxigenadas reactivas (EOR). Dado que las EOR representan productos secundarios del metabolismo normal la pérdida del mecanismo REB interfiere con una replicación fiel del DNA. Las especies oxigenadas reactivas reaccionan con el DNA y modifican sus bases. Estas bases modificadas a menudo se aparean erróneamente durante la replicación del DNA y este defecto determina mutaciones (Croteau y Bohr, 1997).

Como su nombre lo implica, el paso inicial en la REB es la eliminación de una base en lugar de un nucleótido. El elemento central de la reparación es el reconocimiento de las bases modificadas por parte de una glucosilasa perteneciente a una familia de más enzimas diferentes que reconocen modificaciones del DNA. Muchas DNA glucosilasas son inespecíficas y eliminan varias bases dañadas estructuralmente distintas. Otras familias glucosilasas poseen sustratos específicos. Cada glucosilasa identifica la base dañada, cliva la unión N-glucosídica entre la base blanco y la desoxirribosa y de esa manera libera la base dañada y deja en su lugar un nucleótido apurínico y apirimidínico. Este nucleótido es escindido por una 5' endonucleasa y la actividad 3' fosfodiesterasa de la DNA polimerasa β y la DNA polimerasa β llena este espacio nucleótido aislado (Krokan y col., 1997).

Aunque las lesiones oxidativas sin duda se relacionan con un mayor riesgo de cáncer, no existen trastornos hereditarios causados por defectos de la REB y hasta el momento solo algunos tumores esporádicos revelaron una asociación débil con defectos de la REB (Wiseman y Halliwell, 1996). Las mutaciones del gen OGG1, cuya función consiste en eliminar la lesión promutagénica 7,8-dihidro-8-oxoguanina (8-oxoG), se identificaron en 1 de 15 tumores renales y en 0 de 15 tejidos renales normales utilizados como control (Chevillard y col., 1998). Los estudios basados en la utilización de ratones noqueados rara vez han implicado a las proteínas de REB en la tumorigénesis; ratones noqueados para la metilpurina-DNA glucosilasa se han asociado con un mayor riesgo de cáncer después de la exposición a mutágenos. Lamentablemente muchas de las enzimas de REB estudiadas en ratones noqueados son letales en el estadio embrionario del desarrollo (Friedberg y col., 1998).

Reparación de errores de apareamiento

El sistema de REA actúa principalmente en la reversión de errores cometidos por la DNA polimerasa. Aunque las DNA polimerasas tienen la capacidad para identificar y corregir sus propios errores, algunos errores pasan inadvertidos. Los errores de la DNA polimerasa consisten en el apareamiento incorrecto de pares de bases o pequeñas inserciones y deleciones. Varias de las proteínas responsables de la REA (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6) fueron identificadas durante la investigación del CCNPH (véase la sección dedicada a los procesos malignos hereditarios). El proceso de REA ha sido elucidado en gran medida durante el estudio de las proteínas responsables de la REA en las bacterias (Modrich, 1997).

Una vez detectado el error es esencial que las proteínas de REA diferencien la nueva cadena de DNA sintetizada (es decir, la cadena que contiene el error) o partir del modelo. El mecanismo responsable de la diferenciación de la cadena no se conoce con certeza en los eucariontes, pero en *Escherichia coli* tiene lugar la metilación de la cadena parental, lo que permite la identificación de la cadena hija telomerasa (Modrich, 1997).

Las proteínas REA forman heterodímeros que son responsables de la detección de errores de replicación del DNA específicos. **El heterodímero MSH2/MSH3 (MutSβ) media la reparación de inserciones y deleciones, mientras que el heterodímero MSH2/MSH6 (MutSα) reconoce errores de apareamiento de nucleótidos aislados además de las inserciones y las deleciones.** Una vez detectado el error, MutSα y MutSβ se combinan con el heterodímero MLH1/PMS2 (MutLα) para dirigir el proceso de reparación. La cadena neosintetizada que contiene las bases incorrectas es degradada junto con los nucleótidos vecinos. Después la DNA polimerasa reemplaza el DNA degradado utilizando la cadena parental como modelo (Kolodner y Marsischky, 1999; Jiricny, 2000).

Se observó que los complejos MutSα y MutSβ también participan en la interrupción del ciclo celular

(Meyers y col., 1997) y la apoptosis (Tominaga y col., 1997). Este hallazgo representa un nuevo ejemplo de la integración existente entre la interrupción del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, la cual es esencial para proteger la fidelidad de la copia de DNA.

El papel fundamental de la REA en la protección de las células contra mutaciones que pueden conducir a la génesis tumoral es resaltado por los estudios de este mecanismo en el CCNPH, los datos derivados de tumores específicos y las evidencias obtenidas en ratones noqueados. Las mutaciones heredadas de MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 o MSH6 se correlacionaron por separado con un mayor riesgo de cáncer (Fishel y col., 1993; Nicolaides y col., 1994); Papadopoulos y col., 1994; Wijnen y col., 1999). La inactivación de los genes que participan en la REA, y sobre todo del gen MLH1, es un hallazgo frecuente en el carcinoma de colon esporádico (Veigl y col., 1998) y ha sido implicada en el cáncer de próstata (Boyer y col., 1995; Dahiya y col., 1997) y el carcinoma de vejiga (Christensen y col., 1998; Jin y col., 1999). El hallazgo de que los ratones noqueados para el sistema REA sean más propensos al desarrollo de cáncer es una nueva evidencia de que los defectos de la REA contribuyen de manera significativa a la tumorigénesis (Friedbe y col., 1998).

Reparación de rupturas del DNA de doble cadena

Las rupturas de la doble cadena representan el defecto del DNA potencialmente más significativo. Si estos defectos no son reparados la célula sufre apoptosis. Este proceso de muerte celular dirigida en células con rupturas del DNA bicatenario es el fundamento de la radioterapia y de muchos agentes quimioterápicos. La reparación incorrecta del DNA puede conducir a mutaciones del DNA, reordenamientos e incluso traslocaciones cromosómicas (Chu, 1997). Existen dos métodos de RRDC: la recombinación homóloga (Liang y col., 1998) y la reparación no homóloga del DNA (Chu, 1997).

La proteína Ku es un heterodímero que inicia la RRDC fijándose al extremo roto del DNA (Fazon y col., 1993). Ku se combina con la proteincinasa dependiente del DNA (DNA-PK) y por este mecanismo estimula la actividad de la DNA-PK (Anderson, 1993). La DNA-PK activa fosforila una gran cantidad de proteínas, incluida Ku. Ku fosforilada es una helicasa que desenrolla el DNA lesionado y permite la reparación de la ruptura por parte de la DNA polimerasa y la DNA ligasa (Tuteja y col., 1994).

El proceso de recombinación homóloga implica la transferencia de información genética entre cromosomas hermanos. Aunque este proceso desempeña un papel esencial en la recombinación meiótica, existen evidencias crecientes de que también desempeña un papel importante en la reparación del DNA. La cromátide hermana no dañada normal puede actuar como modelo para lograr una reparación apropiada del segmento dañado del DNA (Johnson y col., 1999).

Se piensa que los genes determinantes de la susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1 y BRCA2 desempeñarían un papel importante en el proceso de recombinación homóloga y en la detección de los defectos del DNA. Tanto BRCA1 como BRCA2 forman parte de un complejo enzimático junto con RAD51 y el dominio RING 1 asociado con BRCA1 (BARD1) (Welcsh y col., 2000). Este complejo es reclutado por el antígeno nuclear proliferante hacia regiones que han sufrido lesiones del DNA para la reparación de las rupturas del DNA; también interviene en la interrupción del ciclo celular, hallazgo compatible con el concepto de integración de la reparación del DNA y la detención del ciclo celular (Brugarolas y Jacks, 1997).

A semejanza de lo que ocurre con otros mecanismos de reparación del DNA las deficiencias de la RRDC se relacionan con el desarrollo de cáncer. BRCA1 y BRCA2 se asocian al desarrollo de cáncer de mama y cáncer de ovario familiares (Miki y col., 1994; Tavtigian y col., 1996). Si bien los ratones noqueados con defectos de los mecanismos de reparación del DNA se caracterizan por una tasa alta de la mortalidad embrionaria, los ratones supervivientes son sensibles a los agentes que provocan daños del DNA (Friedman y col., 1998).

APOPTOSIS

La siguiente barrera protectora contra la transformación maligna es representada por la cascada apoptósica. Si una célula que funciona normalmente es incapaz de inducir la interrupción del ciclo celular o reparar el DNA dañado, se desencadena un proceso de apoptosis (muerte celular programada). Ante una falla de los mecanismos de reparación del DNA la apoptosis sin duda es una respuesta positiva a la lesión del DNA en la medida en que permite que los organismos multicelulares eliminen células potencialmente deletéreas. Las células eliminadas pueden ser reemplazadas en la reserva de células no dañadas del organismo. Según la localización, el medio ambiente o la magnitud de la lesión la apoptosis incluso puede representar una respuesta primaria (Evan y Littlewood, 1998). En consecuencia, no es sorprendente que las aberraciones de la apoptosis puedan ser deletéreas y que la incapacidad de las células en vías de división para iniciar el proceso de apoptosis después de experimentar una lesión severa del DNA contribuya al desarrollo de cáncer (Ashkenazi y Dixit, 1998).

El ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis son procesos que se encuentran integrados en múltiples niveles. Si bien generalmente se acepta que el gen p53 desempeña un papel importante en los tres procesos mencionados antes (May y May, 1999), este gen no es el único regulador de la apoptosis implicado en la interrupción del ciclo celular. Ciertos miembros de la familia bcl-2 también han sido involucrados en la interrupción del ciclo celular en G_1S (Brady y col., 1998a) y la proteína apoptósica survivina se ha visto implicada en la detención del ciclo celular en el punto de control G_2M (Li y col., 1998a).

Es importante tener presente que la apoptosis no representa meramente un mecanismo que protege de las lesiones del DNA sino que además desempeña un papel central en el desarrollo normal, la homeostasis tisular y la defensa contra los patógenos (Ashkenazi y

Dixit, 1998). En consecuencia, la asociación entre las anormalidades del sistema apoptósico y la tumorigénesis no solo se relaciona con la capacidad de una célula para responder en forma adecuada a una lesión del DNA. En primer lugar, la cascada de la apoptosis es esencial para la eliminación de células cancerosas por parte del sistema inmune (Nagata, 1997). Esta observación se asocia con consecuencias evidentes relacionadas con la vigilancia inmunológica intrínseca del organismo para detectar el desarrollo de cáncer y la respuesta tumoral a la inmunoterapia extrínseca. En segundo lugar, dado que el tratamiento con agentes citotóxicos depende en gran medida de la inducción de apoptosis, los defectos de la cascada apoptósica pueden afectar de manera significativa la respuesta del tumor a la quimioterapia y la radioterapia (Thornberry y Lazebnik, 1998).

Receptores de muerte celular inducida por apoptosis

La fase de iniciación de la apoptosis requiere la integración de señales intracelulares o extracelulares para desencadenar la muerte celular mediante las caspasas. Las señales extracelulares son transmitidas al sistema de apoptosis a través de receptores de muerte celular (fig. 74-13). Estos receptores pertenecen a la superfamilia del factor de necrosis celular y contienen un dominio extracelular específico para el ligando y un dominio de muerte intracelular. El dominio de muerte permite que el receptor se fije a proteínas adaptadoras intracelulares que también contienen un dominio de muerte (DD). Además de un dominio de muerte, las proteínas adaptadoras tienen un dominio efector de muerte (DED) que permite que la proteína se fije al dominio de reclutamiento caspasa (CARD) de las caspasas iniciadoras (caspasas 2, 8, 9, 10) (Ashkenazi y Dixit, 1998). Una vez fijadas las caspasas iniciadoras experimentan un proceso de autoclivaje y adquieren la capacidad para activar caspasas efectoras, como la caspasa 7, o miembros proapoptósicos de la familia bcl-2 (Li y col., 1998b; Muzio y col., 1998).

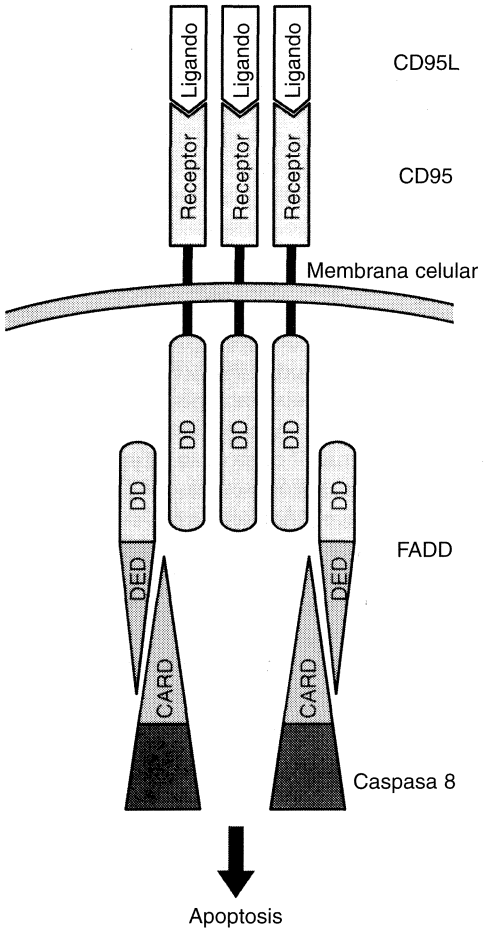


Fig. 74-13. Ejemplo de activación de las caspasas iniciadoras mediada por receptores de muerte celular.

El receptor de muerte mejor caracterizado es el receptor CD95, o fas, el cual aparentemente desempeña un papel importante en la vigilancia inmunológica del cáncer (Ashkenazi y Dixit, 1998). El ligando CD95L forma un trímero que fija tres receptores CD95 (Nagata, 1997). El agrupamiento de CD95 permite que la proteína adaptadora FADD se una a CD95 mediante sus dominios de muerte. A su vez, la procaspasa 8, o FLICE, se fija a FADD mediante el dominio efector de muerte. La oligomerización de la procaspasa 8 promueve la autoactivación para formar caspasa 8 (Muzio y col., 1998). Otras procaspasas iniciadoras, como la procaspasa 10, se activan a través de mecanismos similares (Vincenz y Dixit, 1997). Ciertas moléculas reguladoras negativas, como FLIP, se fijan a FADD y mediante este mecanismo inhiben la fijación de la procaspasa 8 y la apoptosis resultante (Irmler y col., 1997).

Un segundo miembro importante de la familia del factor de necrosis tumoral que también desencadena la apoptosis en estirpes de células tumorales es TRAIL (Mariani y col., 1997). A diferencia de CD95L, que se expresa sobre todo en linfocitos T activados y en células killer naturales (Nagata, 1997) los receptores DR4 y DR5 para TRAIL se expresan en numerosos tejidos humanos, incluida la próstata. A semejanza de la apoptosis mediada por CD95L, TRAIL induce la muerte celular mediante la activación de caspasas. También en este caso existen elementos reguladores negativos, como el receptor señuelo ("decoy receptor") para TRID, que desempeñan un papel importante en la modificación de la actividad del ligando. TRID se fija a TRAIL, pero dado que carece de un dominio de muerte, TRID no puede fijar proteínas adaptadoras y por lo tanto bloquea la vía de la apoptosis (Pan y col., 1997a, 1997b).

Receptores de muerte celular y ligandos como blancos del tratamiento del cáncer

La vía de los receptores de muerte celular aparentemente no desempeña un papel directo en la etiología del cáncer. Los pacientes con defectos hereditarios de este sistema y los ratones noqueados se caracterizan por alteraciones de las células T y síndromes autoinmunes fatales y no por síndromes tumorales hereditarios (Nagata, 1997). **Sin embargo, la identificación de receptores para la apoptosis dependiente de ligandos**

podría tener una repercusión significativa sobre el tratamiento del cáncer. La mayor parte de las modalidades terapéuticas anticancerosas (p. ej., quimioterapia, radioterapia con haz de rayos externo) depende del gen p53 para inducir la apoptosis en las células cancerosas. Dado que p53 se encuentra mutado en más de la mitad de los procesos malignos (Hollstein y col., 1991) **las vías de apoptosis independientes de p53 revisten un gran interés clínico. El hecho de que la apoptosis dependiente de ligandos sea independiente de p53 convierte a estos receptores y ligandos en blancos terapéuticos novedosos y atractivos.** Lamentablemente los compuestos capaces de fijarse a estos receptores son sumamente tóxicos (Nagata, 1997). Es de esperar que los compuestos nuevos se asocien con un nivel de toxicidad más aceptable.

Apoptosis inducida por p53

Si bien el mecanismo mediante el cual p53 decide inducir la interrupción del ciclo celular o la apoptosis aún no se conoce con certeza, en ambos casos el reconocimiento de un defecto del DNA desencadena la activación de p53 (Sabbatini y col., 1995; Attardi y col., 1996). **La apoptosis inducida por p53 es mediada por la activación mediante la transcripción de genes que inician la cascada apoptósica y la inhibición de genes que bloquean esta cascada** (Miyashita y col., 1994; Miyashita y Reed, 1995; Oda y col., 2000). La apoptosis inducida por p53 depende de la vía de activación APAF-1/caspasa 9 (fig. 74-14) (Soengas y col., 1999). Aunque bax, un miembro de la familia bcl-2 ha sido implicado como el principal factor responsable de la inducción de esta cascada por parte de p53 (Miyashita y Reed, 1995), no es esencial para la apoptosis dependiente de p53 (Knudson y col., 1995). Es posible que la inhibición de bcl-2 (Miyashita y col., 1994) o la regulación positiva del gen noxa, un miembro de la familia bcl-2 que promueve la apoptosis, permitan que las células desprovistas de bax puedan sufrir apoptosis dependiente de p53 de todos modos (Oda y col., 2000).

Supervivencia celular y miembros de la familia Bcl-2

La apoptosis inducida por p53 es mediada por miembros de la familia bcl-2. La desregulación de esta vía de apoptosis se asocia con efectos directos sobre la tumorigénesis. Los miembros de la familia bcl-2 pueden dividirse en proapoptósicos y antiapoptósicos. El grupo de genes proapoptósicos incluyen bax, bak, bok, bik, bad, bid y bim, mientras que los miembros antiapoptósicos de la familia bcl-2 comprenden bcl-2, bcl-x_L, bcl-w y mcl-1 (Adams y Cory, 1998). Todas estas proteínas contienen dominios de homología bcl-2 (BH1 a BH4) que permiten la heterodimerización de los miembros de la familia. Los miembros de la familia Bcl-2 regulan mutuamente sus funciones a través de estos dominios BH (Chittenden y col., 1995; Cheng y col., 1996).

Aunque cada uno de los miembros proapoptósicos de la familia bcl-2 responde a diferentes estímulos, el mecanismo principal de inducción de muerte celular común consiste en el aumento de la permeabilidad de las membranas mitocondriales (Kroemer y Reed, 2000). Este proceso conduce a la liberación de citocromo C (Jurgensmeier y col., 1998), lo que a su vez induce la dimerización de APAF-1 y mediante este mecanismo expone la APAF-1 CARD. La procaspasa 9 se fija a CARD, se oligomeriza y finalmente se autoactiva. Después esta caspasa iniciadora puede activar las caspasas ejecutoras, como las caspasas 3 y 7. Los miembros antiapoptósicos de la familia bcl-2 bloquean la apoptosis

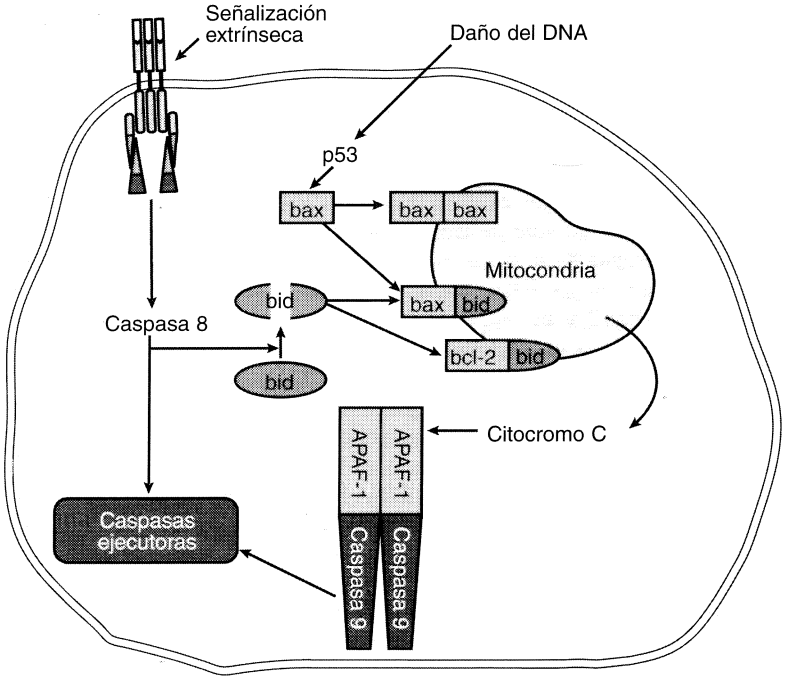


Fig. 74-14. Cascada de mecanismos extrínsecos e intrínsecos responsables de la apoptosis. El sistema extrínseco depende de la activación de las caspasas ejecutoras inducida por ligando, mientras que el sistema intrínseco depende de la dimerización de los miembros de la familia bcl-2 con la alteración posterior de la permeabilidad de las membranas mitocondriales.

mediante la inhibición de los miembros proapoptósicos y de ese modo reducen la permeabilidad de las membranas mitiocondriales (véase fig. 74-14) (Li y col., 1997; Srinivasula y col., 1998).

El miembro proapoptósico de la familia bcl-2 estudiado con mayor detalle es Bax. Éste es activado mediante la transcripción en respuesta a p53. Una vez activado bax experimenta la dimerización en la membrana mitocondrial. El dímero forma un canal que facilita la liberación de citocromo C desde las mitocondrias. El miembro antiapoptósico de la familia bcl-2 mejor estudiado es Bcl-2; actúa mediante la fijación a bax y el bloqueo resultante de la permeabilidad inducida por bax (Miyashita y col., 1994; Adams y Cory, 1998).

Otros miembros de la familia bcl-2 proapoptósicos son activados por una diversidad de estímulos. Con frecuencia estos genes no actúan mediante la inducción directa de la permeabilidad mitocondrial sino mediante la activación o la inhibición de otros miembros de la familia bcl-2. Dos ejemplos son representados por bid y bad. Bid es regulado por caspasas iniciadoras. El bid citosólico es activado por la caspasa 8 (véase fig. 74-14). Este proceso permite la dimerización de bid con bax y bcl-2. El resultado final es la facilitación de la apoptosis (Li y col., 1998b). Dado que bid es activado por caspasas representa un nexo entre los procesos apoptósicos inducidos por ligandos y los miembros de la familia bcl-2. Bad no es regulado por transcripción ni por clivaje sino por fosforilación. Bad experimenta una activación tónica por un proceso de fosforilación dependiente de Akt. Se ha observado que la eliminación de los factores de crecimiento desactiva Akt, lo que conduce a la desfosforilación de bad. Después bad puede fijarse a bcl-2 e inactivarlo. En este caso el resultado neto también es proapoptósico (Kroemer y Reed, 2000).

Muerte celular

Las caspasas ejecutoras inician el proceso de muerte celular mediante efectos degradantes sobre múltiples proteínas celulares esenciales para la supervivencia celular. Esta acción anula sistemáticamente la capacidad de supervivencia celular. El blanco inicial de las caspasas ejecutoras es el sistema apoptósico propiamente dicho. El clivaje de proteínas proapoptósicas, como la procaspasa 8, activa a estas proteínas y acelera el proceso de apoptosis. El clivaje de proteínas antiapoptósicas, como bcl-2 y bcl-x_L, no solo anula sus efectos antiapoptósicos sino que además libera fragmentos de terminales carboxilo proapoptósicos que facilitan la muerte celular (Wolf y Green, 1999).

Las caspasas ejecutoras ejercen acciones degradantes sobre múltiples proteínas esenciales para la supervivencia celular que comprenden desde el DNA hasta la matriz extracelular. El clivaje de proteínas de reparación y replicación del DNA, como la DNA-PK_{CS} y el factor de replicación C, conduce a la desregulación nuclear. Las proteínas estructurales nucleares, como las lamininas, NuMa y SAF-A, son fragmentadas, lo que contribuye a la disolución del núcleo y la condensación nuclear. La proteólisis de proteínas citoesqueléticas, como la fodrina, la queratina y la actina, conduce a la destrucción de la integridad estructural interna de la célula. Por último, el clivaje de proteínas esenciales para la interacción intercelular, como la β-catenina y la cinasa de adherencia focal (FAK), completan la destrucción de la célula (Orth y col., 1996; Wen y col., 1997; Wolf y Green, 1999). **El resultado final consiste en una muerte estereotípica que se caracteriza por la retracción del citoplasma, la formación de ampollas en la membrana celular y la condensación de la cromatina nuclear. La totalidad de este proceso puede tardar solo 60 minutos** (Thornberry y Lazebnik, 1998).

La apoptosis y los trastornos malignos genitourinarios

Dado que la incapacidad de las células tumorales para experimentar un proceso de apoptosis apropiado es un rasgo distintivo de malignidad numerosos grupos de investigadores intentaron caracterizar la respuesta apoptósica de los cánceres genitourinarios. Puesto que las células que sufren apoptosis evolucionan hacia una muerte estereotípica es posible analizar en forma global la apoptosis mediante pruebas concebidas para detectar el DNA fragmentado característicamente asociado a este proceso y alteraciones de las proteínas apoptósicas específicas.

Defectos globales de la apoptosis

Si bien la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) y el carcinoma de próstata se asocian a un nivel de apoptosis significativamente más alto que el del epitelio prostático normal, el nivel de apoptosis es relativamente reducido en comparación con otras neoplasias. Las células del cáncer de próstata sufren apoptosis en respuesta a la privación de andrógenos (Kyprianou y col., 1990; Tu y col., 1996). No se sabe con certeza si a medida que el trumor progresa hacia la independencia de los andrógenos las células resistentes a los andrógenos sufren más o menos apoptosis dado que los diversos estudios realizados revelaron aumentos y reducciones de las tasas de apoptosis en casos de cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal (Berges y col., 1995; Koivisto y col., 1997). Es posible que estas discrepancias se deban a diferencias de la dinámica tumoral y los efectos del tratamiento. Es indudable que las células cancerosas capaces de autoprotegerse contra la apoptosis tienen supervivencia más alta. No obstante, un tumor de crecimiento rápido, infiltrante y avanzado cuyo crecimiento supera la irrigación sanguínea tumoral y se asocia con mutaciones del DNA puede presentar una tasa de apoptosis alta a pesar de los mecanismos protectores adquiridos por las células tumorales.

Estudios de la apoptosis en el carcinoma de vejiga han mostrado una asociación entre la apoptosis y tumores agresivos, de alto grado y avanzados pero no con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad (Lipponen y Aaltomaa, 1994; King y col., 1996). La radioterapia con haz de rayos externo se asoció a un modesto aumento de la supervivencia en casos de tumores con una tasa de apoptosis alta. Este hallazgo puede

reflejar el hecho de que la eficacia de la radioterapia con haz de rayos externo depende de la presencia de un mecanismo de apoptosis indemne (Rodel y col., 2000).

Evaluación de cada miembro del proceso de apoptosis

Cada miembro del sistema apoptósico fue estudiado con frecuencia, pero en ninguno de estos estudios se logró evaluar simultáneamente todos los elementos de este sistema a fin de evaluar en forma global la capacidad del tumor para sufrir una muerte celular programada.

Las mutaciones y las alteraciones de la expresión de p53 representan algunas de las anormalidades más a menudo asociadas con el cáncer y se identificaron en los cánceres de próstata, vejiga y riñón (Hollstein y col., 1991; Sidransky y col., 1991; Esrig y col., 1993; Reiter y col., 1993). Las alteraciones de p53 determinan la desregulación del ciclo celular y los mecanismos de reparación del DNA además de interferir con la apoptosis; estas aberraciones son comentadas con mayor detalle en la sección dedicada al ciclo celular.

Se efectuaron estudios para evaluar los miembros de la familia bcl-2 en relación con los cánceres genitourinarios. **Se identificaron niveles de bcl-2 en la mayoría de los tumores prostáticos refractarios al tratamiento hormonal, lo que refleja una resistencia relativa a la apoptosis de estos tumores en un estadio avanzado** (McDonnell y col., 1992; Colombel y col., 1993). Se detectaron niveles elevados y reducidos de bcl-2 en tumores de próstata localizados y los estudios que revelaron una correlación con el grado, el estadio y la progresión tumorales son escasos (Byrne y col., 1997; Lipponen y Vesalainen, 1997; Theodorescu y col., 1997; Johnson y col., 1998). Es posible que otros miembros antiapoptósicos de la familia de genes bcl-2, como bcl-x y mcl-1, también se correlacionen con el carcinoma de próstata (Krajewska y col., 1996). El análisis del carcinoma vesical reveló hallazgos similares. **Si bien los niveles de bcl-2 son más altos en el carcinoma vesical más agresivo, la expresión de bcl-2 no afecta el resultado del tratamiento** (King y col., 1996; Rodel y col., 2000).

Otros miembros de la familia bcl-2 no han sido estudiados tan pormenorizadamente. La pérdida de la expresión de bax no es un hallazgo frecuentemente asociado con el cáncer de próstata (Krajewska y col., 1996; Johnson y col., 1998), pero podría desempeñar un papel en la progresión del carcinoma vesical localizado (Ye y col., 1998).

En resumen las deficiencias de la vía de transducción de señales que conducen a la apoptosis cumplen sin duda alguna una función en la iniciación y la progresión del cáncer. No se sabe con certeza si el análisis de la expresión de cada componente del sistema apoptósico aportará una mayor información pronóstica que los estudios histoquímicos tradicionales. No obstante, es indudable que el éxito de la quimioterapia y la radioterapia depende en gran medida de la apoptosis. Además, es posible que en el futuro el sistema apoptósico sea manipulado mediante la utilización de nuevos ligandos capaces de fijarse a los receptores de muerte celular y promover la muerte de las células cancerosas independientemente de p53.

TELOMERASA

Una vez que las células cancerosas desarrollan la capacidad para crecer sin las limitaciones del ciclo celular o los mecanismos de apoptosis deben adquirir la capacidad para dividirse una cantidad ilimitada de veces (Harley y col., 1990). La mayoría de las células corporales pueden replicarse solo una cantidad finita de veces y luego pierden la propiedad de división. Una célula maligna que solo puede dividirse una cantidad finita de veces reviste una importancia clínica cuestionable. La capacidad para replicarse repetidamente por lo general depende de la expresión del gen de la telomerasa. En condiciones normales la telomerasa se expresa exclusivamente en células que deben dividirse una cantidad ilimitada de veces, como las gametas o las células troncales. Mientras que los otros tejidos normales no expresan telomerasa, esta enzima se encuentra presente en casi todos los tumores malignos humanos (Kim y col., 1994).

La telomerasa inmortaliza las células mediante el mantenimiento de los extremos de los cromosomas, o telómeros, los cuales en condiciones normales se acortan después de cada división celular. La telomerasa es necesaria en la medida que la DNA polimerasa no puede replicar el DNA en la dirección 3' a 5'. Dado que el DNA es copiado exclusivamente en la bifurcación de la replicación, solo es posible replicar una cadena en forma continua y la otra cadena debe ser replicada en forma discontinua. La polimerasa replica la otra cadena en forma de secuencias cortas en dirección 5' a 3' y determina la ligadura de las secuencias entre sí (fig. 74-15). Para iniciar estas cadenas cortas de DNA se utilizan cebadores de RNA ("RNA primers"), los cuales luego son degradados a medida que se extiende la cadena. Aunque este proceso se asocia con una replicación eficiente del DNA, la degradación del cebador del RNA presente en el telómero conduce a la pérdida de esta porción del cromosoma. Este fenómeno limita la cantidad de replicaciones posibles de una célula. La telomerasa contrarresta este problema extendiendo el extremo 3' de la cadena parental y preservando la longitud del telómero (Levy y col., 1992).

Si bien la telomerasa activa es esencial para la supervivencia de las células malignas (Kim y col., 1994) **y es capaz de inmortalizar las células normales** (Bodnar y col., 1998), **la expresión de telomerasa no es suficiente por sí sola para inducir el fenotipo maligno** (Jiang y col., 1999). La transformación maligna requiere la activación de un oncogén o la inactivación de un gen supresor tumoral además de la expresión de telomerasa (de Lange y DePinho, 1999).

Los cánceres genitourinarios son similares a todos los otros cánceres y casi todos ellos expresan niveles altos de telomerasa. El aumento de la actividad de la telomerasa se documentó en el carcinoma de próstata y la NIP (Zhang y col., 1998), los tumores testiculares (Albanell y col., 1999), el carcinoma renal (Mehle y col., 1996) y el carcinoma vesical (Yoshida y col., 1997). La

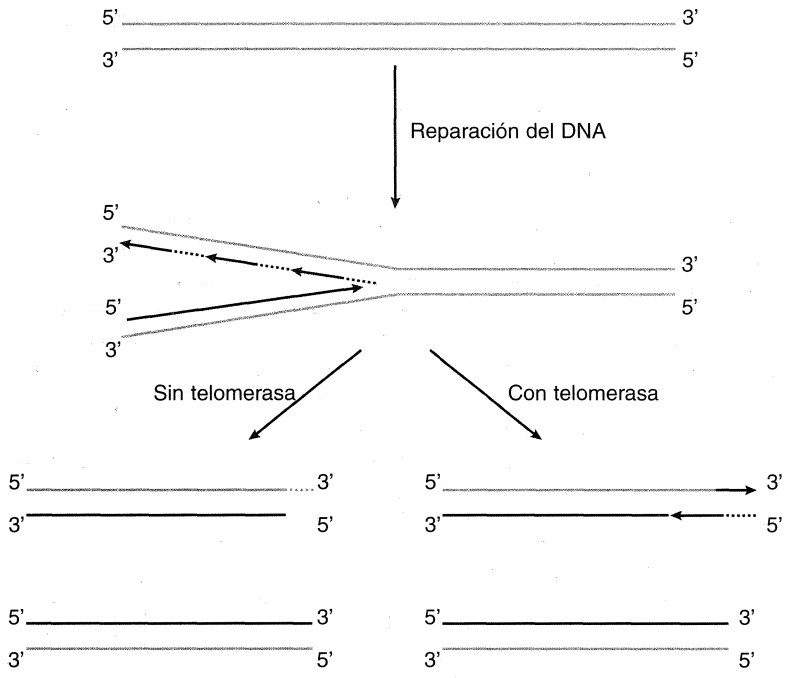


Fig. 74-15. Una cadena de DNA es replicada en forma continua y la otra en forma discontinua. La degradación del RNA cebador ("primer") determina que el telómero de la cadena discontinua no sea replicado. El segmento no replicado de la cadena es degradado más tarde con acortamiento resultante del cromosoma. La telomerasa extiende la cadena madre y de esa manera completa la replicación de esta cadena.

utilización de la telomerasa como marcador independiente de enfermedad agresiva es limitada por el hecho de que se expresa en casi todos los tumores independientemente del grado o el estadio tumorales. Sin embargo, el hecho de que la telomerasa rara vez se exprese en los tejidos somáticos normales la convierte en un blanco diagnóstico y terapéutico atractivo en una amplia gama de procesos malignos (Yoshida y col., 1997; Buys, 2000).

REGULADORES DEL CRECIMIENTO

El cáncer se caracteriza por explotar eficientemente el medio ambiente que lo rodea. Por ejemplo, las células malignas utilizan señales normalmente activas en la homeostasis, la cicatrización de las heridas, la angiogénesis y la vasoconstricción para acrecentar su capacidad para sobrevivir y proliferar. En la sección siguiente presentamos una revisión de varios péptidos factores de crecimiento y ligandos acoplados a la proteína fijadora de guanosina trifosfato (GTP) (proteína G) implicados en la progresión del cáncer.

Factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), originariamente aislado de las glándulas submaxilares del ratón por el premio Nobel Stanley Cohen (Heimberg y col., 1965), y los miembros de la familia de este factor, sobre todo el factor transformador-α del crecimiento (TGF-α), actúan mediante los receptores para el EGF, una tirosincinasa receptora (Hackel y col., 1999; Moghal y Sternberg, 1999). **El EGF induce la proliferación celular de un amplio espectro de tipos celulares, derivados de los tres tejidos embrionarios: ectodermo, mesodermo y endodermo** (Massague, 1990). En consecuencia, no debe sorprender que el EGF actúe como una señal inductora en la embriogénesis.

El papel desempeñado por el EGF en la progresión de los cánceres urológicos ha sido el tópico de investigaciones exhaustivas. En el cáncer de próstata el TGF-α es producido tanto por estirpes de células cancerosas sensibles a los andrógenos como por células insensibles a las hormonas (Steiner, 1995). En las estirpes de células cancerosas sensibles a los andrógenos la producción de TGF-α y receptores para EGF aumenta en respuesta a los andrógenos, lo que sugiere la presencia de un bucle endocrino y un posible mecanismo de estimulación de la proliferación celular por parte de los andrógenos (Connolly y col., 1990; Liu y col., 1993). En realidad los receptores para andrógenos muestran una cierta afinidad inespecífica por diversos factores de crecimiento, como el EGF, el factor de crecimiento queratinocítico (KGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1). En una estirpe de células cancerosas prostáticas sin receptores para andrógenos se observó que la introducción de DU145, un receptor androgénico implantado artificialmente (por transfección) responde a la acción de estos factores de crecimiento (Culig y col., 1994). En presencia de un medio ambiente privado de andrógenos es posible que el crecimiento persistente del cáncer de próstata (sinónimo de enfermedad letal) se deba a la utilización de una cadena de señalización androgénica activada por estos factores de crecimiento peptídicos. En el cáncer de riñón se observó una sobreexpresión de TGF-α y receptores para EGF que recuerda los patrones de expresión observados en el embrión (Mydlo y col., 1989). Una estrategia promisoria para el bloqueo de la actividad del EGF en el cáncer consiste en la administración de anticuerpos dirigidos contra los receptores para

el EGF (Mendelsohn, 1997). Se cuenta con un anticuerpo monoclonal (Mab 225) capaz de bloquear la activación de la tirosincinasa receptora e interrumpir el ciclo celular en la fase G_1. Este anticuerpo actuaría en forma sinérgica con los agentes quimioterápicos tradicionales.

Factor de crecimiento tranformador-β

Si imaginamos que los miembros de la extensa familia de los factores de crecimiento peptídicos tienen distintas personalidades, la personalidad del TGF-β sería la más bipolar de todas. **El TGF-β es un regulador positivo del crecimiento celular estrómico, estimula la producción de matriz extracelular, induce simultáneamente la interrupción del ciclo celular en las poblaciones de células epiteliales y hematopoyéticas y es un inmunosupresor potente** (Massague, 1998). El TGF-β fue aislado por primera vez de las plaquetas y más tarde se logró su clonación; forma parte de la superfamilia que lleva su nombre y que incluye proteínas morfogénicas óseas (BMP), factores de crecimiento y diferenciación, el TGF-β2 y el TGF-β3, la activina, la inhibina y el factor inhibidor de los conductos de Müller. Como hallazgo compatible con el papel bien conocido desempeñado por este último factor en el desarrollo del aparato genitourinario, casi todos los miembros de la superfamilia TGF-β están implicados en la embriogénesis.

El TGF-β es producido como un precursor que, aunque, experimenta un clivaje antes de ser secretado, se mantiene latente (o inactivo) debido a interacciones no covalentes con este péptido asociado a la latencia (Gentry y col., 1987). En esta forma latente el TGF-β no puede fijarse a su receptor. Además, una glucoproteína conocida con el nombre de proteína fijadora del TGF-β ha sido implicada como mediadora del almacenamiento de TGF-β en la matriz extracelular.

El TGF-β es producido por numerosos cánceres, incluidos los de la próstata y el riñón. En muchos casos las células malignas derivadas de células epiteliales cuyo crecimiento es inhibido por el TGF-β en condiciones normales pierden la sensibilidad a este efecto del TGF-β. En realidad **el TGF-β puede promover la progresión tumoral de distintas maneras: el TGF-β acrecienta la angiogénesis, proceso esencial para el aporte de nutrientes a la masa tumoral en vías de crecimiento; inhibe el sistema inmune y por lo tanto la capacidad del sistema de defensa del huésped para destruir las células tumorales y, mediante la estimulación de la producción y el recambio de matriz extracelular, el TGF-β de origen tumoral suministra un sustento físico para el crecimiento y la progresión tumorales** (Steiner, 1995).

Factor de crecimiento similar a la insulina

El IGF-1 y el IGF-2 tienen semejanzas funcionales y de secuencia con la insulina y estimulan la proliferación celular (Daughaday y Rotwein, 1989). Sin embargo, a diferencia de la insulina, que ejerce una acción endocrina, el IGF-1 y el IGF-2 son producidos por las células locales y actúan en el nivel tisular local. Por ejemplo, los IGF son secretados por células del estroma prostático normal y actúan como mitógenos para las células epiteliales prostáticas (Cohen y col., 1994). La actividad de IGF-1 e IGF-2 es regulada por un conjunto de proteínas que fijan el IGF, las cuales inhiben la interacción entre el IGF y sus receptores.

Los niveles de concentración plasmática de IGF-1 se relacionan con riesgo de cáncer de próstata. De 14.916 médicos reclutados en el Physicians' Health Study, 152 pacientes con cáncer de próstata fueron comparados con 152 controles; en las muestras de sangre obtenidas al comenzar el estudio se determinó la concentración de IGF-1 (Chan y col., 1998). Se documentó una asociación positiva entre el nivel sérico inicial de IGF-1 y el desarrollo posterior de cáncer de próstata. El análisis multivariado reveló que los pacientes en el cuartil de niveles más altos de IGF-1 se asociaban a un riesgo relativo de cáncer de próstata de 2,4 (intervalo de confianza del 95%: 1,2 a 4,7) en comparación con los hombres dentro del cuartil de niveles más reducidos de IGF-1. La principal proteína fijadora de IGF-1, la IGFBP-3, tiene efectos inhibidores sobre el crecimiento y puede reducir la bioactividad del IGF-1; los autores postularon que el nivel sérico alto de IGFBP-3 puede relacionarse inversamente con el riesgo. Después de la corrección para la concentración sérica de IGFBP-3 el riesgo de cáncer de próstata resultó ser aproximadamente 4,5 veces mayor entre los niveles más altos y los niveles más reducidos de IGF-1. Aunque estos hallazgos fueron parcialmente confirmados en otros estudios (Wolk y col., 1998), otros autores no observaron una asociación significativa entre el nivel sérico de IGF-1 y el cáncer de próstata (Cutting y col., 1999; Kurek y col., 2000) y algunos incluso documentaron una correlación negativa (Baffa y col., 2000).

Ligandos acoplados a la proteína G

Los pequeños péptidos bioactivos bombesina, endotelina-1 (E-1) y neurotensina actúan mediante receptores acoplados a la proteína G heptahelicoidales específicos de alta afinidad (Kitabgi y col., 1985: Spindel y col., 1990; Cyr y col., 1991). Cada vez existe más evidencia que indica que estos péptidos pequeños desempeñan un papel en la carcinogénesis y la progresión de la enfermedad. En el cáncer de próstata independiente de los andrógenos se observó una disminución de la concentración sérica de endopeptidasa 24.11, la enzima responsable de la degradación de estos péptidos (Papandreou y col., 1998); es posible que la reducción de la degradación local de los péptidos conduzca a un aumento de la concentración local de estas sustancias bioactivas y promueva la progresión del cáncer.

Bombesina

La bombesina es un péptido bioactivo de 14 aminoácidos aislado por vez primera de la piel de la rana europea *Bombina bombina* (Anastasi y col., 1972). El equivalente de la bombesina presente en los mamíferos es el péptido liberador de gastrina (GRP) (McDonald y col.,

1983), un compuesto de 27 aminoácidos que tiene numerosos efectos biológicos similares a los de la bombesina. En el cáncer de próstata humano el agregado de bombesina al medio de cultivo estimula el crecimiento celular en forma dependiente de la dosis (Bologna y col., 1989). Se identificaron receptores de alta afinidad para bombesina y GRP en estirpes de células de cáncer de próstata (Reile y col., 1994). El nivel de expresión de mRNA para GRP en distintas muestras de cáncer de próstata mostró ser variable (entre tinción intensa y ausencia de tinción), mientras que en los tejidos normales se observó sistemáticamente una tinción menos intensa (Bartholdi y col., 1998). Los efectos de la bombesina sobre el cáncer de próstata fueron mediados en parte por la fosforilación de la tirosina de una cinasa de (adherencia local $pp125^{FAK}$) (Aprikian y col., 1997). Numerosos antagonistas de la bombesina y el GRP demostraron inhibir el crecimiento tumoral en las ratas y en modelos con injertos heterólogos de cáncer de próstata (Pinski y col., 1994).

Endotelina-1

La E-1 es el agente vasconstrictor endógeno más potente de los conocidos (Yanagisawa y col., 1998). La familia de las endotelinas comprende varios compuestos de 21 aminoácidos: E-1, E-2 y E-3 y las sarafotoxinas (aisladas del veneno del áspide israelí *Atractaspis engaddensis*) (Inoue y col., 1989; Kitazumi y col., 1990). Estos ligandos se fijan a los receptores para endotelina ET_A y ET_B con afinidad variable. La E-1 es producida por varios tipos celulares diferentes (Rubanyi y Polokoff, 1994), incluido el epitelio prostático (Langenstroer y col., 1993); casi todas las células de los epitelios cilíndricos secretores producen E-1. La concentración de E-1 inmunorreactiva es máxima en el líquido seminal (aproximadamente 5.000 veces mayor que en la circulación general) (Casey y col., 1992). Todas las estirpes celulares de cáncer de próstata evaluadas producen mRNA y proteína para E-1 y la mayoría de los hombres con cáncer de próstata refractario a los andrógenos presenta una concentración plasmática excesivamente alta de E-1 (Nelson y col., 1995). Un estudio realizado por Nelson y col. (1996) reveló que en todos los cánceres de próstata primarios y en 14 de 16 metástasis de cáncer de próstata los estudios inmunohistoquímicos se asociaron con tinción positiva para E-1.

La E-1 actúa en forma sinérgica con otros factores de crecimiento para incrementar los efectos proliferativos en ciertas estirpes celulares de cáncer de próstata (Nelson y col., 1996). Los efectos de E-1 sobre las células del cáncer de próstata serían mediados exclusivamente por los receptores ET_A; el agregado de un antagonista de los receptores ET_A abolió los efectos promotores del crecimiento de E-1 (Nelson y col., 1996). La E-1 también actúa como factor de supervivencia para células expuestas a un agente citotóxico. En las células musculares lisas prostáticas se observó una reducción significativa de la apoptosis inducida por el paclitaxel en presencia de E-1 (Wu Wong y col., 1997; 2000).

Aunque el epitelio prostático benigno expresa de manera predominante el subtipo de receptores ET_B (Kobayashi y col., 1994), los receptores ET_B no se encuentran expresados en las células del cáncer de próstata; la expresión de ET_B se encuentra reducida tanto en los tumores primarios como en las metástasis del cáncer de próstata (Nelson y col., 1996). El gen para el receptor ET_B *(EDRNB)* contiene un islote CpG en la región promotora y en el 70% de los tumores estudiados el islote CpG del gen *EDNRB* está metilado (Nelson y col., 1997). La E-1 es mitógena para los osteoblastos y ha mostrado inhibir la función de los osteoclastos, lo que contribuye a acrecentar la lesión osteoesclerótica en un hueso osteolítico. En un sistema de formación de hueso inducida por la matriz la E-1 aumentó la actividad de la fosfatasa alcalina (utilizada como indicador de neoformación ósea) (Nelson y col., 1995). En otro modelo osteoblástico la transfección estable de un vector de sobreexpresión de E-1 se asoció a un aumento del área de neoformación ósea y la administración crónica de un antagonista de los receptores ET_A redujo la neoformación de hueso (Nelson y col., 1999). Globalmente estos hallazgos indican que la E-1 podría desempeñar un papel en la respuesta osteoblástica del hueso al cáncer de próstata metastásico.

El atrasentán (ABT-627), un antagonista de los receptores ET_A muy potente y selectivo, fue evaluado en hombres con cáncer de próstata progresivo refractario al tratamiento hormonal. En los estudios de fase I el ABT-627 fue muy bien tolerado y el efecto colateral más frecuente consistió en cefalea leve a moderada. En el 70% (7 de 10) de los pacientes con dolor que requirió la administración de narcóticos el ABT-627 redujo el dolor (determinado por la escala análoga visual) y en varios casos permitió reducir las dosis de narcóticos. En el 68% (15 de 22) de los pacientes se documentó un descenso del nivel sérico de PSA que osciló entre menos del 5% y más del 90%. En un estudio de fase II aleatorizado doble ciego y controlado con placebo el atrasentrán prolongó en forma significativa el tiempo transcurrido hasta la progresión clínica en hombres con cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal.

SUPERFICIE CELULAR

Literalmente todo contacto que establecemos con el mundo exterior depende de la integridad y la función de la superficie celular. Esta película de tan solo 5 nm de espesor también es la organización estructural que nos permite responder al medio ambiente interno y externo, confiere estabilidad física al organismo y permite diferenciarnos de los diversos objetos que nos rodean. No es de ningún modo exagerado afirmar que nuestras vidas dependen de la superficie celular.

Todas estas propiedades funcionales se basan en una estructura sencilla que aprovecha las distintas polaridades de los fosfolípidos en relación con el agua: los extremos polares hidrófilos (que se dirigen hacia el exterior) y los extremos (o "colas") hidrófobos (localizados en la parte interna de la membrana) forman capas dobles (bicapas) incluso en condiciones artificiales (Singer y Nicolson, 1972). Esta estructura se contrae o se expande dentro de ciertos límites para sepa-

rar herméticamente el interior del exterior y adoptar nuevamente la configuración inicial después de una solución de continuidad dado que los extremos hidrófobos intentan evitar el medio acuático en el cual se encuentran inmersos. La doble capa lipídica también forma parte integral de los lisosomas, el retículo endoplasmático y las mitocondrias. Las clases principales de fosfolípidos (fosfatidilcolina, esfingomielina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina) están unidas por fosfolípidos inositol, los cuales representan un componente de menor magnitud pero esencial para la señalización celular. La bicapa lipídica tiene moléculas que estabilizan y mantienen su permeabilidad, como el colesterol, o que interactúan con el dominio extracelular, como los glucolípidos (Yeagle, 1985). Las estructuras más importantes incluidas en la membrana celular probablemente sean las proteínas dado que son elementos fundamentales para la señalización celular y la unión entre el citoesqueleto y la superficie celular.

Receptores

Independientemente de la forma que adopte la señal, es decir, proteínas de gran tamaño, péptidos, esteroides, ácidos grasos e incluso gases (p. ej., óxido nítrico), la primera respuesta de la célula receptora tiene lugar mediante un receptor específico. La especificidad de la respuesta generalmente es regulada por una cantidad ínfima de molécula o ligando que se fija a un receptor con afinidad alta por el ligando. **La mayor parte de los receptores se encuentran en la superficie celular; en este sistema el ligando se fija al receptor en un dominio del espacio extracelular y el receptor activa vías presentes en el interior de las células. Una excepción notable son ciertos receptores intracelulares, como los receptores para andrógenos, los cuales fijan el pequeño ligando lipodifusible testosterona.** En términos generales el tipo de una vía de señalización celular se define por el sitio en el cual se origina la señal: el bucle de señalización autocrina implica que la señal producida por una célula desencadena efectos sobre la propia célula. Las señales de producción local, como las que definen la interacción entre el estroma y los componentes epiteliales de un tejido, se denominan señales paracrinas. En los casos en los que la señal se origina en un tejido alejado (p. ej., la hormona luteinizante) y tiene sus efectos sobre las células blanco (en el caso de la LH, las células de Leydig) mediante la circulación sistémica se habla de una señal endocrina.

Existen tres clases generales de receptores unidos a la membrana celular (Alberts y col., 1994). **Los receptores ligados a canales iónicos**, como los receptores para acetilcolina activos en la unión neuromuscular, se caracterizan por un encendido y apagado rápido de la señal, lo que los convierte en receptores ideales para la conducción de impulsos nerviosos hacia los músculos. **Los receptores ligados a enzimas**, como los receptores para factores de crecimiento, forman un puente entre ambas capas de la membrana celular y activan enzimas intracelulares en respuesta a un ligando extracelular. **Los receptores ligados a la proteína G** se caracterizan por la presencia de siete proteínas transmembrana (heptahelicoidales), activan la proteína G después de la fijación del ligando y representan la familia de receptores de superficie celular más numerosa (más de 100 miembros).

La superfamilia de los receptores para hormonas esteroides se caracteriza por una interacción directa entre el complejo receptor-ligando y el DNA, lo que regula la transcripción de algunos genes (Evans, 1988). Una diversidad de ligandos estructuralmente diferentes, como las hormonas esteroides testosterona, estradiol y cortisol; la tiroxina; los retinoides y la vitamina D, comparten diversos rasgos, como su tamaño pequeño, ser hidrófobos y la capacidad para difundir fácilmente a través de la membrana plasmática. Los receptores para esteroides fijan sus ligandos en el citosol y luego se fijan a secuencias blanco del DNA para estimular o inhibir la transcripción genética (Yamamoto, 1995).

Receptores ligados a enzimas

Dado que muchos de los factores de crecimiento involucrados en la carcinogénesis y la progresión tumoral se fijan a receptores ligados a enzimas este grupo de receptores ha sido estudiado en forma intensiva durante las investigaciones oncológicas. Como su nombre lo implica, **estos receptores están ligados sea en forma intrínseca o íntima a enzimas citoplasmáticas que son activadas en respuesta a la fijación de un ligando extracelular.** Existen cinco clases de receptores ligados a enzimas: 1) tirosincinasas receptoras, como el receptor para el EGF, 2) receptores asociados con las tirosincinasas, como el receptor para la interleucina-2, 3) serina y treonincinasas receptoras, como la superfamilia del TGF-β, 4) tirosinfosfatasas receptoras y 5) guanililciclasas receptoras (Alberts y col., 1994).

Tirosincinasas receptoras

Muchos de los factores de crecimiento implicados en la progresión tumoral actúan mediante tirosincinasas receptoras, como los receptores para EGF, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), IGF-1 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Aunque estos receptores se diferencian por sus dominios de fijación extracelulares, en todos los casos estos receptores desencadenan señales intracelulares mediante la autofosforilación (o autoactivación) (Ullrich y Schlessinger, 1990). Este proceso se lleva a cabo mediante la dimerización y la autofosforilación del receptor en el seno de ambas mitades del par o la inducción de una interacción alostérica entre ambas mitades. Las tirosincinasas receptoras activadas pueden fijar una gran variedad de otras proteínas intracelulares que a su vez activan otras vías de señalización. Un denominador común de muchas de estas proteínas es la presencia de dominios altamente conservados, conocidos como SH2 y SH3, que permiten la fijación a las tirosincinasas receptoras activadas (Koch y col., 1991). Los dominios SH2 y SH3 recibieron este nombre debido a su semejanza con el protooncogén del

virus del sarcoma de pollo Scr. Otra familia de proteínas fijadoras de tirosincinasas receptoras muy estudiada es la familia de proteínas Ras (Hall, 1993). Las mutaciones del gen Ras que conducen a la proliferación celular en ausencia de fijación de factor de crecimiento se observan en cerca de un 30% de los cánceres humanos. El oncogén ERBB (her-2/neu) codifica una forma activa del receptor para EGF. Un subgrupo de cánceres de mama que expresan ERBB responde clínicamente a la administración de un anticuerpo (trastuzumab) dirigido contra el receptor (Pegram y col., 1999).

Receptores asociados con la tirosincinasa

A diferencia de las tirosincinasas receptoras, que tienen un dominio activador intracelular ligado en forma covalente al dominio de fijación extracelular, los receptores asociados con tirosincinasas funcionan mediante proteínas asociadas, como la familia de proteínas Src y la familia Janus (JAK1, JAK2) (Argentsinger y col., 1993). Los ligandos capaces de activar estos receptores incluyen la prolactina; la hormona del crecimiento; numerosas citosinas, como la eritropoyetina; el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y varias interleucinas.

Serina y treonincinasas receptoras

Los miembros de la superfamilia del TGF-β, como las proteínas morfogenéticas activina, inhibina y sustancia inhibidora de los conductos de Müller, actúan mediante serina y treonincinasas receptoras (Massague, 1992). Los receptores para TGF-β de tipo I fosforilan las proteínas Smad. Al igual que en el caso de las tirosincinasas receptoras, los receptores para TGF-β también forman complejos entre sí; dado que las formas bioactivas de TGF-β son dímeros el complejo ligando/receptor es heterotetramérico (Massague, 1998).

Uno de los efectos del TGF-β sobre las células blancos sobre todo las células epiteliales, consiste en la regulación negativa de la proliferación celular. En consecuencia, no debe sorprender que se hayan detectado defectos de los receptores para TGF-β en cánceres derivados de células epiteliales. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de próstata se ha observado que la abolición de la expresión de receptores para TGF-β de tipo I se asocia con un aumento significativo de la puntuación de Gleason, un estadio clínico más avanzado, una disminución de la supervivencia y la recurrencia bioquímica después de la prostatectomía radical (Kim y col., 1996, 1998).

Receptores acoplados con la proteína G

Como su nombre lo implica, **estos receptores activan respuestas intracelulares mediante proteínas triméricas fijadoras de GTP o, sencillamente, proteínas G, y representan la familia más numerosa de receptores de superficie celular** (Linder y Gilman, 1992). Estos receptores a menudo funcionan mediante segundos mensajeros "rápidos", como el calcio y la adenosina monofosfato (cAMP); la actividad de la adenilato ciclasa puede conducir a un aumento muy pronunciado de la concentración de cAMP en el curso de segundos. Asimismo, la diferencia entre los gradientes de concentración de calcio del retículo endoplasmático, el espacio extracelular y el citosol puede determinar desplazamientos del calcio. Por lo tanto, no debe sorprender que los receptores acoplados a la proteína G regulen los efectos de proteínas conocidas por inducir respuestas rápidas, como la adrenalina y la noradrenalina, actuando a través de los receptores β-adrenérgicos o como mediadores de las sensaciones de la vista y el olfato.

MOLÉCULAS DE ADHERENCIA

La conexión entre las células y la matriz circundante no solo es necesaria para preservar la cohesión sino también para que las células puedan percibir su relación entre sí y con el mundo exterior. En realidad **la pérdida de las conexiones intercelulares normales es un elemento que define el cáncer;** en medios de cultivo, las células normales dejan de proliferar en el momento en que se alcanza una densidad celular dada, mientras que las células cancerosas continúan proliferando debido a la pérdida del mecanismo de inhibición por contacto intercelular. En las siguientes secciones se comentarán dos de las proteínas más importantes en lo que respecta a la relación de las células con la matriz extracelular y la relación intercelular: las integrinas y la cadherina E.

Integrinas

Las integrinas ocupan la brecha existente entre la matriz extracelular y el citoesqueleto; estas proteínas no solo actúan como elementos estructurales sino también como una especie de receptor (Clark y Brugge, 1995). Básicamente **las integrinas son heterodímeros formados por dos proteínas conocidas con los nombres de cadenas alfa y beta.** Debido al empalme alternativo del mRNA para las integrinas existen muchas combinaciones posibles de integrinas con distintas afinidades por la matriz extracelular y las proteínas celulares (Keely y col., 1998). Por ejemplo, las cadenas β-1 se combinan con las cadenas α para mediar la adherencia entre las células y la matriz extracelular: alfa-6/beta-1 y alfa-6/beta-4 son receptores para lamininas, mientras que alfa-v/beta-3 es un receptor para una gran cantidad de ligandos extracelulares, como la vitronectina, la fibronectina, la trombospondina y la osteopontina. Muchas de las integrinas reconocen la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (secuencia RGD) presente en numerosos ligandos extracelulares (p. ej., la fibronectina) (Eliceiri y Cheresh, 1999). Las cadenas beta-2 se expresan en los leucocitos y median la adherencia intercelular (Porter y Hogg, 1998). La cola citoplasmática de la cadena beta se une al citoesqueleto de actina mediante proteínas de unión, como la talina, la α-actinina, la paxilina y la vinculina.

Las integrinas regulan la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celulares (Ruoslahti y Reed, 1994). Una vez que las integrinas se fijan a ligandos extra-

celulares y experimentan un proceso de agregación (Kormberg y col., 1991) con la creación de contactos de adherencia, tiene lugar la activación y la autofosforilación de la tirosincinasa FAK (Dogic y col., 1998). La FAK es importante en la regulación del citoesqueleto, la motilidad celular y la invasión tumoral; también activa otras vías de proliferación, como la familia de cinasas Src y las cinasas activadas por mitógenos. La interacción de las integrinas con la matriz extracelular activa la FAK e inhibe la apoptosis en diversos tipos celulares (Xu y col., 1996; Kyle y col., 1997). Por ejemplo, la inhibición de la función de las integrinas conduce a la pérdida de adherencia intercelular y la apoptosis y **la pérdida de las interacciones entre el epitelio normal y la matriz extracelular también conduce a la apoptosis, proceso que se conoce con el nombre de anoikis** (Frisch y Francis, 1994).

En numerosos carcinomas se documentó una disminución de la expresión global de integrinas (Boudreau y Bissell, 1998). La variante de empalme alternativo de la subunidad beta-1, que contiene una secuencia de 48 aminoácidos con terminal carboxilo singular debominada beta-1c, se encuentra expresada en el epitelio prostático normal pero su expresión disminuye en el cáncer de próstata (Fornaro y col., 1999). La expresión de beta-1c en fibroblastos de ratón se asocia con una inhibición pronunciada de la síntesis de DNA; es posible que la carcinogénesis se asocie con la pérdida de este regulador negativo de la proliferación celular (Meredith y col., 1995). En algunos casos se observa un aumento de la expresión de integrina (como ocurre con la expresión de alfa-v y beta-3 en la progresión del melanoma) o una modificación de la distribución normal de las integrinas (p. ej., el reemplazo de la expresión basolateral de alfa-6 y beta-1 y alfa-6 y beta-4 observada en las células normales por un patrón más difuso asociado con el cáncer) (Nip y col., 1995). Existe una correlación entre la invasión cancerosa y la diseminación metasásica y la presencia de alfa-v y beta-3, tal vez secundaria a una interacción con proteasas degradantes de la matriz, como el activador del plasminógeno (urocinasa).

Cadherina-E

Mientras que las integrinas median sobre todo la adherencia y las interacciones con la matriz extracelular, **las cadherinas son responsables de la adherencia intercelular y la integridad tisular**. La cadherina E (presente en la superficie de las células *e*piteliales) también se conoce con el nombre de uvomorulina, una glucoproteína identificada en un preparado compacto de la mórula del embrión de ratón (Peyriras y col., 1983). La interacción homófila (fijación a la misma proteína presente en otras células) de la cadherina E dependiente del calcio depende a su vez de la interacción entre esta proteína y las cateninas α, β y γ que unen la cadherina E al citoesqueleto actínico (Christofori y Semb, 1999). En consecuencia, la alteración de cualquiera de los elementos de esta cadena de proteínas conducirá a la pérdida de la adherencia. Estas alteraciones pueden conducir a una pérdida de la integridad tisular y pueden observarse en presencia de un cáncer.

Se cuenta con evidencias convincentes que indican que los defectos de la vía metabólica de la cadherina E desempeñan un papel central en la progresión y las metástasis tumorales. Estudios tempranos mostraron que los anticuerpos dirigidos contra la cadherina E se asociaron a la producción de células renales caninas benignas con propiedades invasoras y la transformación viral de estas células benignas condujo al desarrollo de células invasoras no asociadas con la expresión de cadherina E (Behrens y col., 1989). Asimismo, en la próstata normal de la rata y en subestirpes de células no invasoras de la próstata de rata se documentó la expresión de cadherina E tumoral de Dunning, pero en las subestirpes de células invasoras no se observó la presencia de mRNA o proteína para la cadherina E (Bussemakers y col., 1992). En los tumores humanos la desaparición de la expresión de cadherina E o catenina α se asocia con una enfermedad más agresiva y metastásica; en el cáncer de próstata la ausencia o la expresión reducida de cadherina E se asoció con un aumento significativo de la puntuación de Gleason y de las tasas de mortalidad específicas para el cáncer (Morton y col., 1993; Umbas y col., 1994; Richmond y col., 1997). Se observaron correlaciones similares entre el cáncer de vejiga (Imao y col., 1999) y el carcinoma de células renales (Shimazuki y col., 1998), aunque en el carcinoma de células renales también se observó una expresión aumentada de otros miembros de la familia de las cadherinas (Shimazuki y col., 1998).

Caveolina

Las caveolinas (caveolinas 1, 2 y 3) son proteínas que representan el principal componente de las estructuras de la membrana plasmática denominadas cavéolas; estas "pequeñas cuevas" consisten en vesículas no revestidas por clatrina de 50 a 100 nm esenciales para el transporte de numerosas proteínas y que desempeñarían un papel muy importante en los procesos de señalización celular (Lisanti y col., 1994). Las cavéolas se han asociado al transporte de albúmina, lipoproteínas de baja densidad, ceramida y colesterol y podrían representar sitios para la fijación de numerosos ligandos extracelulares. Por ejemplo, el potente vasoconstrictor E-1, implicado en la fisiopatología del cáncer de próstata, se fija a los receptores ET_A en el interior de las cavéolas, lo que determina la rápida endocitosis del complejo receptor/ligando (Chun y col., 1994). Las cavéolas también se asocian con proteínas de señalización intrercelular, como las cinasas similares al Src, proteínas ligadas a GPI y proteínas G, así como la proteincinasa C, la gelsolina, la actina y la osteopontina.

Las cavéolas, que desde los puntos de vista morfológico y funcional se asemejan a una pantalla satelital, son abundantes en el endotelio, el músculo liso y los fibroblastos. Aunque la expresión de caveolina en el epitelio prostático normal es un hallazgo infrecuente, la expresión de esta proteína se encuentra aumentada en las metástasis ganglionares linfáticas del cáncer de próstata (Yang y col., 1998). La expresión de caveolina también presenta una correlación positiva con un aumento de la

puntuación de Gleason, la extensión extraprostática del tumor y el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad (Yang y col., 1999). En contraposición a la correlación positiva existente entre la expresión de caveolina y la progresión del cáncer de próstata en clones independientes de los andrógenos de células de cáncer de próstata sensibles a los andrógenos y en fibroblastos de ratón con transformación oncogénica se observó una reducción de la expresión de caveolina (Koleske y col., 1995; Pflug y col., 1999). Algunos autores postularon que la caveolina podría actuar como supresor tumoral, tal vez como un inhibidor general de las cinasas (Engelman y col., 1998). Aunque el papel de la caveolina en la carcinogénesis y la progresión tumoral dista de ser claro, esta proteína y los procesos asociados a ella merecen la atención de los investigadores (Nelson, 1998).

VIRUS

Se piensa que las infecciones virales desempeñarían un papel etiopatogénico en aproximadamente una de cada siete neoplasias humanas. Los virus inducen la formación de tumores mediante una diversidad de mecanismos, incluida la expresión de oncogenes virales (Rous, 1911), **la inducción de alteraciones de la expresión de oncogenes del huésped** (Hayward y col., 1981) **o la alteración del estado inmune del huésped** (Howley y col., 1997). Es importante señalar que hasta el momento no se ha descubierto ningún virus humano que provoque cáncer independientemente de otros procesos genéticos, lo que concuerda con el concepto del modelo de la tumorigénesis multifactorial (Bishop, 1990).

Virus RNA

Existen dos grupos de retrovirus RNA capaces de provocar transformación maligna. Los retrovirus transformadores agudos alteran virtualmente la totalidad de las células infectadas. Este tipo de virus se describió por primera vez en sarcomas de pollo (Rous, 1911). El virus responsable de la transformación maligna (virus del sarcoma de Rous) demostró contener el oncogén *v-scr*, el cual fue extraído del genoma aviario. Otros retrovirus contienen otros oncogenes. Se piensa que estos oncogenes virales se originaron en el huésped pero luego se incorporaron al retrovirus en un pasado lejano (Stehelin y col., 1976). Se identificaron más de 70 protooncogenes virales distintos. Estos genes codifican una diversidad de elementos celulares que actúan en forma dominante para promover el crecimiento celular. Los productos de protooncogenes incluyen factores de crecimiento, reguladores del ciclo celular, proteincinasas y reguladores de la transcripción (Slamon, 1987).

Otro mecanismo mediante el cual los virus pueden contribuir a la transformación maligna consiste en la inserción genómica. En este caso el virus no contiene genes transformadores, pero contribuye al desarrollo de cáncer mediante la activación de un oncogén o la inactivación de un gen supresor tumoral presentes en el organismo del huésped. El virus se inserta en el genoma del huésped en un sitio que afecta la activación del gen mediante la transcripción. El prototipo de esta clase de virus es el de la leucosis aviaria, el que a menudo se integra cerca del oncogén *c-myc* y ello conduce a la activación del oncogén (Hayward y col., 1981).

La familia de retrovirus asociada al desarrollo de cáncer en el ser humano es la familia de virus de la leucemia de células T humana (HTLV). Se piensa que la HTLV-1 es la causa de la leucemia de células T del adulto mediante alteraciones del genoma del huésped inducida por virus (Hinuma y col., 1981). Otro miembro de esta familia de retrovirus, el HTLV-2, se ha relacionado con la leucemia de células pilosas, aunque esta relación causal es dudosa (Poeschla y Wong-Staal, 1997). Si bien el HTLV-3, más generalmente conocido con el nombre de virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), se ha relacionado con un riesgo aumentado de cáncer, se piensa que este aumento del riesgo sería secundario a alteraciones de la vigilancia inmunológica y no a alteraciones genómicas de la célula cancerosa. Los retrovirus no se han correlacionado directamente con ningún proceso maligno del aparato genitourinario.

Virus DNA

Se considera que los virus DNA desempeñan un papel mucho más importante que los virus RNA en la tumorigénesis humana y el virus de la hepatitis B (HBV) y el papilomavirus son responsables del 80% de todos los cánceres inducidos por virus (zur Hausen, 1991). Los papilomavirus son los únicos virus que fueron relacionados en forma constante con procesos malignos del aparato genitourinario.

El primer virus relacionado con la formación de tumores en el ser humano fue el virus de Epstein-Barr (EBV), el que se asoció con el linfoma de Burkitt en 1964 (Epstein y Barr, 1964). Se piensa que el EBV induce la formación de tumores mediante dos mecanismos distintos. El primero de estos mecanismos es la inducción de proliferación de los linfocitos B en la mayoría de los pacientes. Si el paciente sufre inmunosupresión, los clones de linfocitos B de crecimiento más acelerado se manifiestan como una enfermedad linfoproliferativa. Otro método de formación tumoral observado en pacientes con una función inmune normal es la traslocación del oncogén *c-myc*. Este mecanismo conduce a la expresión desregulada del oncogén con un crecimiento descontrolado resultante (Howley y col., 1997).

El HBV es un virus DNA que se ha asociado con el carcinoma hepatocelular, uno de los procesos malignos más frecuentes en todo el mundo (Beasley y col., 1988). La infección crónica provoca lesiones hepatocelulares que desencadenan una respuesta proliferativa. Se piensa que esta respuesta proliferativa aumenta la probabilidad de errores genéticos y, en consecuencia, el riesgo de malignidad (Howley y col., 1997).

Los virus DNA que presentan una relación más convincente con los cánceres del tracto genitourinario son los papilomavirus humanos (HPV). Se describieron más de 70 subtipos distintos de HPV, de los cuales como mínimo 30 se asociaron con neoplasias o car-

cinomas intraepiteliales (de Villiers, 1994; Howley y col., 1997). **Los HPV de tipos 16, 18, 31, 33 y 35 son los subtipos más frecuentemente ligados al carcinoma invasor** (Griffiths y Mellon, 1999). Debido a la firme asociación existente entre los HPV y el cáncer, el mecanismo de acción subyacente ha sido mejor estudiado que en otros casos.

Los subtipos de HPV relacionados con procesos malignos tienen la capacidad para inmortalizar células humanas primarias normales en cultivo. Aunque estas células inmortalizadas no poseen todas las características de las células transformadas, se asemejan a una neoplasia intraepitelial (Durst y col., 1987). **Los genes virales responsables de la inmortalización celular son E6 y E7** (Hawley-Nelson y col., 1989). **Éstos inactivan proteínas reguladoras del ciclo celular y de la apoptosis. El E6 actuaría sobre todo promoviendo la degradación de p53 mediada por la ubicuitina. La inactivación de p53 bloquea la interrupción del ciclo celular y la apoptosis, lo que conduce a un fenotipo maligno** (Scheffner y col., 1990). **El E7 actúa mediante la inactivación de Rb. Este efecto promueve la liberación de E2F y activa el sistema de transcripción** (Sheffner y col., 1990) (véanse las secciones en las que se comentan la apoptosis y el ciclo celular). Las proteínas E6 y E7 sin duda promueven la supervivencia viral dado que permiten la replicación del virus en una célula que tiene un sistema de transcripción activo y no puede evolucionar hacia la muerte celular programada. Como efecto secundario de la inactivación de p53 y Rb, la célula infectada está predispuesta al desarrollo de cáncer.

La infección por subtipos de HPV de alto riesgo se ha relacionado con el desarrollo de carcinoma peniano. Se ha detectado la presencia de HPV en el 15 al 80% de las muestras de carcinoma peniano (Griffiths y Mellon, 1999). **El subtipo de HPV dominante en estas lesiones es el HPV 16, que fue identificado en hasta un 90% de las lesiones HPV-positivas** (Cupp y col., 1995). Los subtipos HPV 11, 18 y 33 también se han identificado en tumores del pene (Villa y Lopes, 1986; Amerio y col., 1998; Dianzani y col., 1998). La detección de HPV en carcinomas in situ sustenta la hipótesis que postula que el HPV contribuye al fenotipo maligno en una fase temprana del proceso de transformación. Aunque existen algunos tipos de HPV que se observan con frecuencia en el tejido peniano normal, en general no se trata de los subtipos de alto riesgo (Griffiths y Mellon, 1999).

Hasta el momento no se cuenta con evidencias que avalen un papel causal de los HPV en los tumores de próstata, vejiga, riñón y testículo y es improbable que los HPV sean factores determinantes importantes en estos procesos. Aunque en algunos estudios de estos tumores se detectaron HPV, estos hallazgos no se han confirmado por otros investigadores. En consecuencia, es posible que los resultados positivos documentados representen artificios relacionados con el procedimiento de recolección de las muestras o la consecuencia de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa demasiado sensible (Griffiths y Mellon, 2000).

ANGIOGÉNESIS

Los tumores sólidos requieren una oferta suficiente de oxígeno y nutrientes para la supervivencia y el crecimiento celulares. Este simple principio biológico fue la base de las numerosas investigaciones relacionadas con la angiogénesis realizadas en la década de 1990. Estos estudios permitieron identificar una diversidad de factores de crecimiento e inhibidores del crecimiento celular endoteliales. El auge de estas investigaciones determinó que tanto en la prensa científica como en los medios de difusión pública se saludara con gran entusiasmo la posibilidad de contar con agentes farmacológicos dirigidos contra la neovascularización tumoral hasta que surgieron preocupaciones relacionadas con la estabilidad y la producción en gran escala de estos productos (Cohen, 1999). No se sabe con certeza si los agentes antiangiogénicos revolucionarán el tratamiento del cáncer, pero por cierto existen motivos que justifican estas expectativas.

Dadas las limitaciones físicas de la difusión del oxígeno en los tejidos sólidos (hasta una profundidad de aproximadamente 200 micrones) el crecimiento de un tumor mayor de 2 mm de diámetro requiere la presencia de vasos sanguíneos tumorales (Tomlinson y Gray, 1955). El término *angiogénesis,* acuñado en 1935 para describir el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos en la placenta, actualmente incluye un complejo conjunto de factores angiogénicos positivos y negativos cuyo equilibrio determina el grado de vascularización. Si bien en los tejidos normales del adulto predominan los inhibidores de la angiogénesis, en los tejidos en vías de desarrollo, en las áreas de cicatrización de heridas y en el cáncer prevalecen los inductores de la angiogénesis, lo que conduce a la formación de vasos sanguíneos nuevos.

Activadores de la angiogénesis

Se han identificado numerosos factores capaces de estimular la angiogénesis; estos productos son secretados por los propios tumores o por células inmunes infiltrantes y conducen a la formación de nuevos vasos sanguíneos (Campbell, 1997). **Numerosos activadores de la angiogénesis, como el FGF-2 (también conocido como factor de crecimiento fibroblástico básico, o bFGF) son secuestrados en la matriz extracelular, fijados al sulfato de heparina; la degradación de la matriz por proteasas derivadas del tumor libera estos factores, los cuales estimulan la proliferación de las células endoteliales** (Folkman y Klagsbrun, 1987). Dos de los activadores de la angiogénesis mejor estudiados son el FGF-2 y el VEGF.

Factor de crecimiento fibroblástico-2

El FGF-2 es un factor angiogénico potente que estimula la proliferación celular endotelial, la migración del endotelio y la formación de una microcirculación diferenciada (Esch y col., 1985; Abraham y col., 1986). Las células endoteliales capilares producen y liberan FGF-2 activo, lo que genera la posibilidad de un bucle autocrino en el cual las células endoteliales producen un

factor que a su vez las estimula (Schweigerer y col., 1987). **Las células endoteliales también almacenan FGF-2 mediante dos mecanismos: el secuestro intracelular o la secreción celular y la incorporación ulterior en la matriz extracelular circundante** (Vlodarvsky y col., 1987). Esta incorporación en la matriz extracelular puede asociarse a efectos tumorigénicos. Por ejemplo, en la orina obtenida en pacientes con un cáncer de vejiga es posible detectar niveles de FGF-2 100 veces mayores que el nivel normal aun cuando la expresión de FGF-2 por parte del tumor propiamente dicho en general no difiere significativamente de la de los tejidos vesicales normales. Se piensa que el aumento del nivel de FGF-2 sería consecuencia de la degradación de la matriz extracelular por el tumor (O'Brien y col., 1997). La liberación de este potente factor angiogénico cubre las necesidades básicas de un tumor en vías de crecimiento.

Factor de crecimiento endotelial vascular

A diferencia del FGF-2, que actúa sobre varios tipos celulares, el VEGF, también conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), puede actuar exclusivamente en la regulación de la angiogénesis (Senger y col., 1986; Leung y col., 1989; Senger y col., 1993). **Como sus nombres lo implican, el VEGF y el VPF actúan como inductores de la proliferación celular endotelial y como potentes factores de permeabilidad vascular.** En realidad el VPF fue aislado por primera vez del líquido asociado con una ascitis tumoral en cobayos, hámsters y ratones (Senger y col., 1983). Existen cuatro especies de VEGF que contienen 121, 165, 189 y 206 aminoácidos, respectivamente (Ferrara y col., 1991). **La expresión de VEGF puede ser inducida por la hipoxia, la que es frecuente en el frente activo de una masa en vías de crecimiento o en el interior de un tumor sólido** (Shweiki y col., 1992; Liu y col., 1995). La necrosis en el seno de un tumor induciría la expresión de VEGF, el cual mediante un mecanismo paracrino determina la formación de vasos sanguíneos nuevos intratumorales. **Es interesante destacar la presencia de niveles muy altos de VEGF y VPF en el plasma seminal y los tejidos prostáticos y las vesículas seminales presentan una tinción muy intensa para mRNA y proteína para VEGF y VPF** (Brown y col., 1995). La concentración de VEGF en el líquido prostático, a menudo medida en mg/mL, es 4 a 5 veces mayor que la concentración en el líquido seminal (Joseph y col., 1997). En un modelo de cáncer de próstata las variantes muy metastásicas se asociaron a una mayor expresión de VEGF y flk-1 (un receptor para VEGF) y una densidad microcirculatoria muy alta en comparación con las variantes levemente metastásicas o no metastásicas (Balbay y col., 1999).

Inhibidores de la angiogénesis

Desde una perspectiva amplia los inhibidores de la angiogénesis incluyen sustancias endógenas y compuestos exógenos o modalidades terapéuticas que no se consideran típicamente antiangiogénicas, como la quimioterapia o la radioterapia. Otros compuestos con propiedades antiangiogénicas incluyen agentes citotóxicos, como el metotrexato, el paclitaxel y la bleomicina; antibióticos, como el roquinimex, la fumagilina y la suramina; terapias anticancerosas, como la hipertermia y la radioterapia y ciertos compuestos no relacionados con el tratamiento del cáncer, como la aspirina, el captopril y la talidomida. **Existen cuatro mecanismos generales responsables de los efectos de los agentes inhibidores de la angiogénesis** (Campbell, 1997): **1) la prevención de la producción de factores angiogénicos, como interferón (INF)-α por parte de las células tumorales y el bloqueo de bFGF por parte del INF-β, 2) la neutralización de factores angiogénicos, como el bloqueo de la interacción entre el factor de crecimiento angiogénico y sus receptores por parte de la suramina, 3) el bloqueo de la respuesta de las células endoteliales a factores angiogénicos, por ejemplo, el bloqueo de los efectos de la trombospondina o la angiostatina sobre las células endoteliales y 4) la interferencia con la degradación de la matriz requerida para la gemación y el crecimiento de los vasos sanguíneos a través de los tejidos sólidos, por ejemplo, mediante el inhibidor de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) BB-94.** Los nuevos inhibidores de la angiogénesis representan un desafío particular en lo que respecta a su aplicación en el terreno de la clínica. Por ejemplo, hasta el momento no se ha establecido el momento más apropiado de la intervención terapéutica; en un modelo de ratón transgénico de carcinogénesis de las células de los islotes pancreáticos se aplicaron diferentes fármacos antiangiogénicos asociados con diversos perfiles de eficacia según el momento cronológico de la progresión tumoral en el cual se utilizaron (Bergers y col., 1999). Además, es posible que los indicadores clásicos de respuesta clínica no sean válidos para agentes tumoristáticos.

Agentes quimioterapéuticos

Los agentes quimioterapéuticos bleomicina y vincristina son potentes inhibidores de la angiogénesis que en uno de los estudios realizados revelaron una actividad antitumoral del agente antigénico estándar fumagilina (AMG-1470) (Schirmer y col., 1998). Es interesante señalar que los efectos de estos agentes sobre la angiogénesis se observaron en injertos heterólogos de crecimiento rápido, pero no en injertos heterólogos de crecimiento lento. El metotrexato inhibe la angiogénesis en modelos de artritis e inflamación corneana y el paclitaxel inhibe la angiogénesis in vitro e in vivo en dosis no citotóxicas (Belotti y col., 1996; Jouseen y col., 1999). Los antagonistas parciales de los estrógenos tamoxifeno, nafoxidina y clomifeno y el agente antiestrogénico puro ICI 182.780 inhibieron de manera significativa el crecimiento de las células endoteliales estimulado por bFGF y VEGF in vitro y la angiogénesis in vivo (Gagliardi y Collins, 1993; Gagliardi y col., 1996). Esta actividad angiostática no fue alterada por un exceso de estrógenos, lo que sugiere que el mecanismo subyacente no consiste en la inhibición de la acción de los estrógenos.

Terapéuticas antineoplásicas

La hipertermia provoca lesiones de la microcirculación con un efecto dependiente de la dosis. Mientras que las células endoteliales capilares son moderadamente sensibles a la hipertermia in vitro, las células endoteliales proliferativas son más termosensibles (Fajardo y Prionas, 1994). La microneocirculación tumoral contiene numerosas células endoteliales en vías de proliferación y por este motivo es más sensible a la hipertermia que la microcirculación de los tejidos normales y este fenómeno puede aprovecharse con fines terapéuticos. Además, la hipertermia acrecienta de manera significativa la actividad angiogénica de TNP-470, lo que resulta en una marcada reducción del crecimiento tumoral en comparación con cualquiera de estas modalidades utilizada en forma aislada (Yang y col., 1995). Desde hace mucho tiempo se sabe que la radioterapia provoca lesiones de las células endoteliales, pero el blanco primario de esta modalidad de tratamiento es la célula tumoral. No obstante, la radioterapia a menudo es infructuosa como modalidad anticancerosa debido a factores de inestabilidad y radiorresistencia tumorales. La combinación de radioterapia y el inhibidor de la angiogénesis angiostatina, dirigida contra el endotelio genéticamente estable, se asocia a un aumento de la actividad antitumoral (Gorski y col., 1998; Mauceri y col., 1998).

Antibióticos

El roquinimex inhibe selectivamente los vasos sanguíneos neoformados (angiogénesis verdadera), pero no afecta los vasos sanguíneos ya establecidos, como lo muestra una disminución del flujo sanguíneo intratumoral sin una reducción asociada del flujo sanguíneo en diversos órganos que no albergan tejido tumoral (Vukanovic y col., 1993). En modelos de cáncer de próstata en animales de experimentación el roquinimex resultó ser eficaz para prevenir la formación de tumores y reducir la densidad de los vasos sanguíneos tumorales (Joseph y col., 1996; Hartley-Asp y col., 1997). El roquinimex también inhibe la secreción de inductores de la angiogénesis, como el factor de necrosis tumoral-alfa, por parte de los macrófagos que infiltran el tumor (Vukanovic y col., 1993; Joseph y col., 1996). Por último, el roquinimex potencia la disminución de la secreción de VEGF por el cáncer de próstata después de la castración (Joseph y col., 1997).

La fumagilina es un inhibidor naturalmente presente de la proliferación de las células endoteliales secretado por *Aspergillus fumigatus*-Fresenius. La fumagilina fue aislada por primera vez de un hongo contaminante de cultivos de células endoteliales capilares (Ingber y col., 1990). Las pequeñas moléculas derivadas de la fumagilina, AMG-1470 y TMP-470, inhiben la neoformación de vasos sanguíneos mediante la interrupción del ciclo celular de las células en la fase G_1 tardía (Abe y col., 1994). La TNP-470 se une en forma covalente a la enzima intracelular metionina aminopeptidasa-2 (Sin y col., 1997), una de las dos enzimas responsables de la eliminación de la metionina iniciadora durante la traducción proteica (Bradshaw y col., 1998). La inhibición del ciclo celular por parte de la TNP-740 depende de la activación de la vía de p53, la que induce la acumulación del inhibidor de la cdk G_1 $p21^{WAF/cip1}$ (Zhang y col., 2000). La TNP-470 también demostró inhibir el crecimiento y las metástasis de estirpes de células cancerosas prostáticas independientes de las hormonas en la rata (AT6.1) y el ser humano (PC-3), en parte mediante la inhibición directa del crecimiento de las células tumorales (Yamakoa y col., 1993; Miki y col., 1998). Es interesante señalar que en ensayos clínicos para evaluar la TNP-470 en el tratamiento del cáncer de próstata se documentaron aumentos del nivel sérico de PSA a pesar de los presuntos efectos antitumorales del compuesto y que estos incrementos revirtieron después de la interrupción del tratamiento con TNP-470; estudios in vitro han mostrado un aumento de los niveles de transcripción y proteína de PSA después de la exposición a TNP-470 (Horti y col., 1999).

Los agentes que interfieren en el remodelado de la matriz extracelular necesario para el crecimiento de los vasos sanguíneos inhiben la angiogénesis. Por ejemplo, la minociclina, una tetraciclina semisintética con propiedades anticolagenasa, se asoció a una reducción variable de la angiogénesis tumoral in vivo (Tamargo y col., 1991). Los inhibidores de la MMP se asocian con un perfil de actividad similar (véase más adelante). Por último, la suramina, un compuesto antiparasitario desarrollado hace casi 75 años como un agente trepanocida, resultó ser un agente antitumoral potente (La Rocca y col., 1990). La suramina inhibe la fijación de numerosos factores de crecimiento, incluidos factores angiogénicos como el bFGF, a sus receptores (Stein, 1993). La suramina y sus análogos tienen propiedades antiangiogénicas demostrables in vitro e in vivo (Gagliardi y col., 1998; Bocci y col., 1999).

Productos proteolíticos de moléculas inactivas

La inhibición del crecimiento de metástasis por el tumor primario se observó en modelos animales y en forma anecdótica, en tumores humanos. Estas observaciones condujeron al aislamiento de un potente inhibidor de la angiogénesis denominado angiostatina de la orina de ratones portadores del carcinoma de pulmón de Lewis murino (O'Reilly y col., 1994). **Esta proteína de 38 kD representa un fragmento de clivaje interno de los cuatro primeros dominios *kringle* del plasminógeno** (Cao y col., 1996). Las estirpes celulares del cáncer de próstata humano PC-3, DU145 y LNCaP expresan actividad enzimática capaz de clivar angiostatina bioactiva del plasminógeno (Gately y col., 1996); además de la actividad de esta serina proteinasa, la metaloelastasa de los macrófagos y la enzima MMP-3, o estromelisina, catalizan el clivaje de angiostatina del plasminógeno (Dong y col., 1997; Lijen y col., 1998). **La angiostatina administrada por vía sistémica convierte el endotelio en refractario a los estímulos angiogénicos y mediante este mecanismo inhibe el crecimiento del tumor primario sin manifestaciones detectables de toxicidad o resistencia tumoral asociadas** (O'Reilly

y col., 1996). Aunque los mecanismos precisos responsables de la inhibición de la migración y la proliferación de las células endoteliales por parte de la angiostatina se desconocen, análisis de ligamiento revelaron un sitio de fijación de la angiostatina independiente del sitio de fijación del plasminógeno. Como hallazgo sorprendente se observó que la angiostatina se fijaba a las subunidades α y β de la adenosina trifosfato (ATP) sintasa y que los anticuerpos dirigidos contra la subunidad α de esta enzima reducían la fijación de la angiostatina en un 50% y la inhibición del crecimiento de las células endoteliales en un 90% (Moser y col., 1999). Estas observaciones sugieren la posibilidad de que las células endoteliales, que deben sobrevivir en un medio ambiente tumoral con una escasa concentración de oxígeno, produzcan ATP mediante procesos que no requieran oxígeno (Barinaga, 1999).

El concepto fundamental que postula la producción de inhibidores de la angiogénesis por parte de las células tumorales determinó que el mismo grupo de investigadores que aisló la angiostatina (O'Reilly y col., 1997) identificase otro producto proteolítico de una molécula inactiva: **la endostatina, un fragmento terminal C del colágeno XVIII de 20 kD aislado de una estirpe de células de hemangioendotelioma murino cultivada en medios condicionados. La endostatina demostró inhibir la proliferación de las células endoteliales e inducir la regresión de tumores establecidos hacia un estadio de latencia microscópica.** La endostatina induce la interrupción del ciclo celular de las células endoteliales en la fase G_1 y el tratamiento de células endoteliales bovinas con esta molécula induce la apoptosis asociada a una reducción de la expresión de las proteínas antiapoptósicas bcl-2 y bcl-x_L (Dhanabal y col., 1999a, 1999b). La endostatina inhibió la migración de células endoteliales inducida por VEGF en forma dependiente de la dosis (Yamaguchi y col., 1999) y la utilización de un vector adenoviral para expresar una cantidad mayor de endostatina in vivo se asoció a una inhibición significativa del crecimiento y las metástasis tumorales (Sauter y col., 2000). Al igual que en el caso de la angiostatina, la endostatina es clivada del colágeno XVIII y este proceso es catalizado por la catepsina L (Felbor y col., 2000) y varios miembros de la familia de la elastasa (Wen y col., 1999).

Inhibidores endógenos de la angiogénesis

Los interferones (INF) representan una familia pleiotrópica de glucoproteínas inicialmente identificadas por sus actividades antivirales, que afectan numerosas funciones celulares y el sistema inmune y ejercen efectos antitumorales en un pequeño porcentaje de tumores malignos (Grander y Einhorn, 1998). **Los INF inhiben la angiogénesis** (Sidky y Borden, 1987). En estirpes celulares de carcinomas de células renales, vejiga y próstata la expresión de bFGF y la producción de proteínas son reguladas en menos por el IFN-α y el IFN-β, pero no por el IFN-γ (Singh y col., 1995; Dinnet y col., 1998). Asimismo, el IFN-β y el IFN-γ inhiben la expresión inducida de interleucina-8, un factor importante en la angiogénesis (Oliveira y col., 1992). Se observó una inhibición significativa de la angiogénesis, la tumorigenicidad y la diseminación de un clon muy metastásico de una estirpe celular de cáncer de próstata independientes de los andrógenos (PC-3M) después de la transfección de estas células con DNA complementario de IFN-β murino y la producción resultante de niveles elevados de IFN-β (Dong y col., 1999).

La posibilidad de que los inhibidores de la angiogénesis actuasen como supresores tumorales fue sospechada por primera vez después de la identificación de una proteína de 140 kD en medios condicionados de células de hámster e híbridos de células de hámster y humanas con acción antiangiogénica potente comprobada (Rastinejad y col., 1989). Esta proteína fue definida como una trombospondina (Good y col., 1990), una glucoproteína adherente de distribución amplia con varios fragmentos que tienen propiedades antiangiogénicas (Tolsma y col., 1993). **La trombospondina inhibe la neovascularización in vivo y la migración de las células endoteliales in vitro** (Volpert y col., 1995) **e induce la apoptosis de las células endoteliales** (Jimenez y col., 2000). Así como la angiostatina inhibe la formación de metástasis de un tumor primario, los niveles circulantes altos de trombospondina también inhibirían la angiogénesis; en un modelo de fibrosarcoma asociado con la producción de una cantidad importante de trombospondina se observó la supresión del crecimiento metastásico de una estirpe celular de melanoma con una capacidad alta de metastatización (B16/F10) (Volpert y col., 1998).

Inhibidores de la proteasa

La degradación proteolítica de la matriz extracelular por células endoteliales y vasos sanguíneos "invasores" representa un paso esencial para establecer la neovascularización. Las MMP constituyen una familia de enzimas dependientes del metal con una actividad proteolítica específica para el sustrato. Por ejemplo, MMP-1, MMP-8 y MMP-13 son colagenasas; MMP-2 es una gelatinasa A y MMP-9 es una gelatinasa B. **La actividad de estas proteasas es equilibrada por inhibidores endógenos, conocidos con el nombre de inhibidores tisulares de la metaloproteinasa (TIMP), que se fijan firmemente a las MMP mediante uniones no covalentes** (Moses, 1997). La observación de que ciertos tejidos como el cartílago son resistentes a la invasión vascular condujo al aislamiento de inhibidores de las MMP y la neovascularización (Moses y col., 1990; Moses y Langer, 1991; Moses y col., 1992). Algunas poliaminas, como la espermina y la espermidina, inducen la angiogénesis en embriones de pollo; este efecto es bloqueado por TIMP-1 y TIMP-2 (Takigawa y col., 1990). El TIMP-1 también inhibe la respuesta de las células endoteliales al bFGF, en parte mediante la inhibición de la migración de las células endoteliales (Johnson y col., 1994). Se aislaron otros inhibidores de la angiogénesis del tejido cartilaginoso como la proteína contráctil troponina (Moses y col., 1999). Un inhibidor sintético de las MMP de bajo peso molecular denominado batimastat (BB-94) redujo la carga tumoral y prolongó la supervivencia en varios

modelos de injertos heterólogos (Davies y col., 1993), incluidos modelos de cáncer de próstata invasor (Knox y col., 1998) y crecimiento tumoral local (Lein y col., 2000).

La plasmina, una proteasa con un amplio espectro de actividad sobre sustratos, es clivada del plasminógeno mediante el activador del plasminógeno urocinasa (u-PA) y su producción es mayor cuando u-PA se fija a su receptor. Existe una buena correlación entre la cantidad de plasmina fijada a la superficie de las células tumorales y la magnitud de la degradación del sustrato de la membrana basal (Cohen y col., 1991). **Los inhibidores de la acción de la u-PA, como los inhibidores de afinidad alta por los receptores u-PA, pueden reducir en forma significativa la angiogénesis** in vitro e in vivo (Min y col., 1996). En un modelo de cáncer de próstata metastásico la expresión de un u-PA mutante que conserva la capacidad de fijación a los receptores pero no la actividad proteolítica se asoció a la reducción del crecimiento, las metástasis y la densidad de la microcirculación tumorales (Evans y col., 1997).

Talidomida

El potente agente teratógeno talidomida provoca dismelia (inhibición del crecimiento de los miembros) en el ser humano. Si bien la talidomida fue introducida en principio como un sedante aparentemente inocuo, más tarde se comunió una asociación entre el uso materno de talidomida y el desarrollo de malformaciones de las extremidades (McBride, 1961). En la actualidad se sabe que la talidomida ejerce un efecto antiangiogénico potente que puede conducir al desarrollo de malformaciones de los miembros. La talidomida inhibe la angiogénesis inducida por el FGF-2-2 in vivo (D'Amato y col., 1994). Los vasos sanguíneos neoformados en animales de experimentación expuestos a la talidomida fueron inmaduros, con uniones intercelulares malformadas y una membrana basal incompleta.

En este momento se están realizando ensayos clínicos con talidomida en pacientes con cáncer de próstata refractario al tratamiento hormonal con la intención de aprovechar las propiedades antiangiogénicas del compuesto (Figg y col., 1999). Es interesante señalar que la talidomida se asoció a un aumento de la expresión de PSA en la estirpe de células de cáncer de próstata LNCaP (Dixon y col., 1999).

MODELOS DE CÁNCER EN EL RATÓN

Los avances en el terreno de la biología molecular permitieron identificar alteraciones genéticas específicas de procesos malignos. En la actualidad existe la imperiosa necesidad de descodificar la importancia funcional de las alteraciones identificadas. **Aunque el análisis a nivel celular aporta conocimientos acerca de la función genética, el cáncer crece, progresa y se disemina en el interior de un organismo vivo y no en cultivos celulares. Por lo tanto, es necesario estudiar las alteraciones genéticas en el contexto de la totalidad de un organismo para poder comprender los procesos genéticos que predisponen a la transformación maligna de las células y el desarrollo de metástasis.** Una vez que se logre la comprensión cabal de las vías celulares en el contexto de la totalidad de un organismo será posible intentar manipular estas vías para prevenir o curar la enfermedad. Desde hace mucho tiempo el ratón ha sido una herramienta de experimentación sumamente útil en el campo de la investigación en general y en el terreno de la investigación oncológica en particular. Los progresos de la biología molecular resaltaron la importancia del modelo experimental murino.

Injertos heterólogos y mutagénesis

El injerto heterólogo de células cancerosas en ratones con compromiso inmunológico se ha utilizado con mucha frecuencia, sobre todo en el estudio del cáncer de próstata. Este método se basa en la inyección de células tumorales por vía subcutánea en ratones atímicos o con una inmunodeficiencia severa combinada (IDSC). El crecimiento de las células cancerosas hacia la formación de un tumor es sustentado por elementos del estroma murino. Dado que estos ratones son inmunodeficientes los injertos heterólogos no son rechazados y se observa la formación de tumores subcutáneos (Pretlow y col., 1993; Ellis y col., 1996; Klein y col., 1997).

Aunque los injertos heterólogos permiten el estudio de tumores humanos en un medio ambiente muy similar al medio natural, este modelo de experimentación tiene varias limitaciones. En primer término los injertos heterólogos no permiten el estudio del desarrollo tumoral dado que las células implantadas inicialmente son genéticamente avanzadas. Este fenómeno interfiere con el estudio de los mecanismos tumorigénicos más tempranos. En segundo lugar se selecciona un huésped inmunodeficiente debido a su incapacidad para montar una respuesta inmune eficiente contra el tumor. En consecuencia, este modelo no tiene en cuenta la interacción entre el huésped y el cáncer en las personas sin inmunodeficiencia (las cuales son la mayoría). Estas limitaciones no solo interfieren con el estudio del crecimiento y las metástasis tumorales sino también con la evaluación de las modalidades terapéuticas (Klausner, 1999).

Se cuenta con otro modelo experimental que permite un estudio más cabal de los mecanismos iniciales de la formación tumoral después de la exposición de ratones a carcinógenos (Hitotsumachi y col., 1995). Los ratones que desarrollan un cáncer son estudiados después para tratar de identificar la causa genética del proceso maligno. Este enfoque fue utilizado con éxito para identificar animales con riesgo aumentado de neoplasias intestinales secundarias a mutaciones del gen APC (Su y col., 1992). Aunque los ratones utilizados en este estudio (ratones *min*) representan un modelo genético excelente para el estudio de la neoplasia intestinal humana, la inducción de mutaciones no fue controlada, lo que implica que el método no puede reproducirse con facilidad en otros órganos.

Los progresos de la ingeniería genética condujeron a la manipulación controlada del genoma murino. La utilización como blanco de un gen específico previamente implicado en la tumorigénesis permite estudiar el papel desempeñado por un gen específico en el proceso de transformación maligna.

Avances en ingeniería genética

A principios de la década de 1980 se desarrollaron métodos para la introducción o la deleción de genes específicos en líneas germinativas de ratón. Este descubrimiento permitió por primera vez la expresión de oncogenes o la deleción de genes supresores tumorales en un organismo íntegro.

Se desarrollaron ratones transgénicos mediante la introducción de DNA extraño en un ovocito de ratón por inyección pronuclear. El ovocito fertilizado es evaluado posteriormente para determinar la expresión del gen en estudio y la identificación de un genotipo (Bedell y col., 1997).

La capacidad para cultivar células troncales embrionarias (ES) murinas pluripotenciales suministró el material celular para el desarrollo de ratones noqueados (Evans y Kaufman, 1981: Bradley y col., 1984). Estos experimentos permitieron la deleción del gen de ES en estudio en cultivo y la reintroducción ulterior del gen en un blastocisto murino en vías de desarrollo, con la producción de un ratón quimérico. La ES pobló todos los tejidos del ratón en vías de crecimiento, incluidas las gametas. El genoma alterado fue transmitido después a las generaciones sucesivas mediante cruzamiento convencional, lo que permitió la selección de ratones enteramente poblados por las células manipuladas.

Los ratones transgénicos y los ratones noqueados permiten la manipulación dirigida del genoma murino en un huésped intacto, lo que determina un defecto genético hereditario (Majzoub y Muglia, 1996). **El resultado final es la posibilidad de estudiar la relación entre la expresión de un gen y el desarrollo de un tumor en el contexto de un organismo animal íntegro.**

Tumorigénesis inducida por oncogenes

Los primeros estudios experimentales evaluaron el efecto de la introducción de oncogenes. La selección del promotor apropiado permitió la expresión tisular específica del gen en estudio (Clarke, 2000). El antígeno tumoral T grande SV40 fue uno de los primeros oncogenes estudiados en detalle. Este oncogén inducía la transformación mediante la inhibición de la actividad de p53 y Rb (Lane y Crawford, 1979; DeCaprio y col., 1988). La sobreexpresión de este oncogén en forma específica para los tejidos murinos se asoció a una predisposición de las células a la tumorigénesis en el plexo coroides (Palmiter y col., 1985). Estudios experimentales similares confirmaron estos hallazgos en otros tejidos como el páncreas y la próstata (Ormitz y col., 1987; Greenberg y col., 1995). Los estudios transgénicos no se limitaron al oncogén SV40. Otros oncogenes expresados experimentalmente en tejidos específicos, como el *c-myc*, se asociaron a la inducción de neoplasias (Leder y col., 1986).

Ratones noqueados

Los ratones noqueados son similares a los ratones transgénicos, pero en este caso el gen de interés es eliminado del genoma murino en lugar de ser introducido. Se procede a la deleción de homólogos murinos de genes supresores tumorales humanos, y se cría al ratón para que luego produzca un síndrome tumoral hereditario murino. Después es posible crear ratones individuales portadores de una copia del gen normal (ratones noqueados heterocigóticos) o ninguna copia del gen normal (ratones noqueados homocigóticos). Este enfoque experimental permitió elucidar el papel desempeñado por algunos genes supresores tumorales (Majzoub y Muglia, 1996).

El primer gen supresor tumoral estudiado fue p53 (Donehower y col., 1992). Este estudio no solo reveló que los ratones noqueados homocigóticos y heterocigóticos presentaban una predisposición a la formación de tumores sino también que los tipos de tumores observados (sarcomas de los tejidos blandos, osteosarcomas y linfomas) eran los mismos que se observan con frecuencia en las familias con el síndrome de Li-Fraumeni (Malkin, 1994). A diferencia de lo observado con p53, los ratones noqueados para Rb no reproducen el síndrome tumoral humano dado que desarrollan adenomas hipofisarios en lugar de retinoblastomas (Jacks y col., 1992). Es interesante destacar que los ratones desprovistos de Rb y de un gen supresor tumoral relacionado (p107) desarrollaron lesiones retinianas (Lee y col., 1996). El gen p107 no ha sido implicado en el desarrollo de retinoblastoma hereditario humano. Esta diferencia entre ratones y seres humanos resalta la dificultad de extrapolar los hallazgos en las neoplasias murinas a las neoplasias humanas.

Ratones noqueados condicionales

Las diferencias fenotípicas entre los ratones y los seres humanos representan solo una de las limitaciones identificadas. Muchos genes que participan en la tumorigénesis desempeñan un papel importante en el desarrollo normal. En consecuencia, la deleción de estos genes a menudo conduce a una muerte temprana que impide evaluar la función del gen en el animal adulto. Esta evolución a menudo se observa después de la pérdida de expresión genética en un órgano de dudosa importancia para el estudio del gen supresor tumoral.

El gen VHL representa un ejemplo de esta limitación. Los pacientes con VHL tienen neoplasias múltiples. El síndrome tumoral es causado por defectos del gen VHL (véase la sección sobre neoplasias hereditarias). Sin embargo, los ratones heterocigotas para el gen VHL presentan un fenotipo normal. Los ratones noqueados homocigóticos mueren durante la segunda semana de la gestación debido a una vasculogénesis placentaria insuficiente o defectos del montaje de la matriz de fibronectina (Gnarra y col., 1997: Ohh y col., 1998). Aunque estos hallazgos sin duda aportan conocimientos sobre la función del gen supresor tumoral VHL en los procesos de desarrollo, sería deseable poder estudiar los defectos de

la pérdida del gen una vez que el animal llegue a la edad adulta.

La deleción selectiva de genes después de que el ratón alcanza la madurez se tornó posible a partir de 1988, cuando Sauer y Henderson demostraron que la proteína elemento de respuesta cAMP (CRE) aislada de bacteriófagos podía emplearse para inducir procesos recombinantes en células de mamíferos en sitios manipulados genéticamente (Sauer y Henderson, 1988). **Este descubrimiento permitió un desarrollo normal del ratón hasta el momento de la exposición a la proteína CRE, en el cual las células expuestas perdían el gen de interés.** Los ratones noqueados condicionales para el gen APC se desarrollan con normalidad hasta la madurez. A partir de entonces la exposición de la mucosa colónica a la proteína CRE determina la deleción del gen APC en algunas células y el desarrollo de un carcinoma colónico. Este modelo reproduce con mayor precisión la cadena de mecanismos que conducen al desarrollo de un carcinoma de colon (Shibata y col., 1997). En el futuro se contará con nuevos ratones noqueados condicionales.

Tendencias futuras

Los importantes estudios genéticos en ratones han modificado nuestros conocimientos relacionados con la tumorigénesis. El perfeccionamiento futuro de los modelos murinos no solo permitirá una comprensión más cabal de los genes responsables de enfermedades sino también la planificación y la evaluación de estrategias farmacoterápicas más racionales.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR EN ONCOLOGÍA

El examen anatomopatológico es una de las piedras fundamentales del diagnóstico y el tratamiento del cáncer. La información derivada del análisis anatomopatológico macroscópico y microscópico no solo permite al clínico definir el tipo de tumor presente sino también recurrir a otras modalidades terapéuticas y predecir la respuesta del paciente al tratamiento. La práctica actual estándar continúa siendo la interpretación microscópica de cortes tisulares teñidos con hematoxilina y eosina, no obstante este terreno no se ha mantenido estático. Ciertas técnicas auxiliares especiales, como la citogenética y la inmunohistoquímica, a menudo contribuyen a establecer el diagnóstico. Es posible que en el futuro las técnicas moleculares permitan la identificación más precisa de los subtipos tumorales y la predicción del pronóstico (Jones y Fletcher, 1999).

Inmunohistoquímica

El análisis inmunohistoquímico es sin duda el análisis molecular más utilizado por diversos motivos. En primer lugar esta técnica es la que más se asemeja al examen con microscopio óptico convencional, lo que permitió que se popularizara con mayor rapidez. En segundo lugar la técnica inmunohistoquímica puede adaptarse fácilmente a los nuevos marcadores. Una vez identificado un nuevo marcador es posible desarrollar con rapidez un anticuerpo que se utilice para la tinción inmunohistoquímica. En tercer lugar el antígeno en estudio puede detectarse en células específicas mediante una mera inspección visual. Muchas de las técnicas de introducción más reciente no permiten diferenciar con claridad las células normales de las células tumorales.

La inmunohistoquímica se basa en la creación de anticuerpos monoclonales que se fijan a la molécula en estudio. Después los tejidos fijados en formol y tratados con parafina pueden teñirse con el anticuerpo monoclonal para evaluar la expresión de esa proteína.

La inmunohistoquímica puede utilizarse de diversas maneras en la oncología. **Es esencial para la identificación precisa de tumores de origen incierto que no pueden detectarse mediante el examen con el microscopio óptico** (Jones y Fletcher, 1999). En una neoplasia mal diferenciada es difícil identificar la célula de origen y este factor puede ser esencial para la instauración del tratamiento apropiado. Por ejemplo, la tinción para PSA ha mostrado ser un método auxiliar valioso para la identificación de un adenocarcinoma de origen dudoso como un adenocarcinoma prostático (Harper y col., 1996). Los marcadores para el cáncer también han mostrado ser útiles para diferenciar un tumor vesical primario de una lesión metastásica (Torenbeek y col., 1998).

Otra aplicación de la inmunohistoquímica es la tinción de biomarcadores pronósticos. La subclasificación de tumores como agresivos o inactivos según el perfil molecular de la lesión podría modificar radicalmente la práctica clínica (Golub y col., 1999). Por ejemplo, dos cánceres de próstata de estadio y grado idénticos pueden seguir diferentes evoluciones clínicas. La capacidad para identificar pacientes con un pronóstico desfavorable y pacientes con probabilidades de responder a una modalidad terapéutica particular independientemente del grado y el estadio tumoral revestiría gran importancia clínica. Si bien este enfoque sigue siendo experimental, en pacientes con cáncer de vejiga p53 es un indicador independiente potencial de tumor agresivo y puede ser valioso para identificar los pacientes con mayores probabilidades de responder a la quimioterapia coadyuvante (Esrig y col., 1994; Cote y col., 1997).

Por último, esta técnica aumentará la probabilidad de identificar blancos moleculares para distintas modalidades terapéuticas. El ejemplo más claro de ello es el uso de la inmunohistoquímica para detectar la presencia de receptores para her-2/neu en el cáncer de mama. El estado de los receptores para her-2/neu no solo aporta información pronóstica en pacientes con cáncer de mama sino que, de encontrarse presentes, estos receptores representan un blanco molecular para el tratamiento con anticuerpos. Estudios preliminares han revelado que el anticuerpo trastuzumab es eficaz para el tratamiento de pacientes con tumores que expresan estos receptores (Lebwohl y Canetta, 1999).

Genética molecular

La búsqueda de marcadores moleculares válidos para predecir el pronóstico no se ha limitado al terreno de la inmunohistoquímica: la información cariotípica o citogenética también puede utilizarse para identificar los tipos tumorales y predecir la evolución de la enfermedad. Estas técnicas se utilizaron con mayor frecuencia en las neoplasias hematopoyéticas. La cariotipificación permite la identificación de alteraciones de la cantidad de cromosomas y traslocaciones. La leucemia mieloide crónica (LMC) representa uno de los ejemplos más claros de la aplicación del análisis cariotípico. El cromosoma Filadelfia, una fusión de los cromosomas 9 y 22, se encuentra presente en el 90% de los pacientes con LMC. Esta traslocación determina la generación de genes quiméricos o proteínas de fusión que contribuyen al desarrollo de la neoplasia (Thijsen y col., 1999). El análisis cariotípico de otras neoplasias hematopoyéticas también aporta información diagnóstica independientemente de los rasgos morfológicos (Jones y Fletcher, 1999) y en muchos centros médicos ya se utiliza en forma sistemática el análisis de traslocaciones específicas para distintos tumores pediátricos (Pui, 1995).

La cariotipificación convencional tiene varias limitaciones. Dado que el análisis citogenético debe realizarse en células que se dividen activamente este estudio presenta dificultades en tumores cuyas células no se dividen con rapidez. Además, dado que la cariotipificación solo puede llevarse a cabo en tejidos frescos debe ser efectuada antes de fijar los tejidos. Los progresos técnicos contrarrestan en cierta medida estos inconvenientes. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) y la hibridación in situ fluorescente (FISH) permiten el estudio de anomalías genéticas en células fijadas en formol y embebidas en parafina que no se encuentran en una fase de división activa. La técnica RT-PCR se basa en la reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación rápida del RNA de traslocaciones específicas. Esta técnica es particularmente valiosa para el estudio de proteínas de fusión y se ha utilizado para obtener información pronóstica en la leucemia y el sarcoma (Huang y col., 1993; Kawai y col., 1998). La técnica FISH permite la marcación de regiones específicas del DNA utilizando oligonucleótidos específicos para secuencias a fin de identificar aberraciones cromosómicas. Este método se ha utilizado para identificar traslocaciones en sarcomas y el isocromosoma 12p en tumores testiculares (Nagao y col., 1996; Blough y col., 1998).

Se han detectado anomalías cariotípicas en muchas neoplasias urológicas. En el carcinoma de próstata se identificaron múltiples cuadros de pérdida y ganancia de cromosomas (Bava e Isaacs, 1996), y las anomalías cariotípicas en 3p fueron fundamentales para detectar el gen supresor tumoral VHL en el carcinoma renal de células claras (Cohen y col., 1979; Pathak y col., 1982). **Aun así, las neoplasias urológicas más ligadas a anomalías en el cariotipo son los tumores de testículo. En la década de 1980 se identificó por primera vez un isocromosoma 12p en los tumores de testículo** (Atkin y Parker, 1982) **y, en estudios de experimentación, esta característica distintiva citogénica de los tumores testiculares tiene valor pronóstico y diagnóstico** (Geurts van Kessel y col., 1993).

Tecnología de biochips ("microarray")

Los progresos de la investigación científica básica actualmente permiten el análisis simultáneo de miles de genes. La integración de computadoras con series ("arrays") de genes o proteínas posibilitó la identificación de tumores basándose exclusivamente en características moleculares (Golub y col., 1999; Alizadeh y col., 2000). Es importante tener presente que estos métodos de análisis recién comienzan a labrarse un camino en el terreno de la práctica médica y que aún existen obstáculos técnicos significativos para la aplicación clínica sistemática de estos avances tecnológicos.

Los chips ("microarrays") de DNA contienen miles de secuencias de DNA organizadas en una región no mayor que un portaobjeto para microscopio. Estas formaciones pueden contener más de 40.000 genes, lo que equivale a aproximadamente la mitad de la cantidad de genes prevista para el genoma humano. Con la finalidad de determinar el perfil de expresión de interés se aíslan transcriptos de RNA de las células a estudiar, se los marca con un colorante fluorescente y se permite su fijación al DNA presente en el chip. Una alternativa, para la identificación de mutaciones o polimorfismos de secuencias del DNA es marcar y dejar fijar el DNA de las células a estudiar. Luego se recurre a un dispositivo automático para captura de imágenes que utiliza la intensidad de la señal emitida por cada uno de los genes presentes en la serie y la convierte en un valor de expresión cuantitativo (Diehn y col., 2000).

Esta técnica teóricamente podría aplicarse en numerosos cuadros clínicos que están investigándose en la actualidad. La posibilidad de identificar el tipo tumoral basándose en la expresión genética ya se ha demostrado en leucemias y linfomas (Golub y col., 1999; Alizadeh y col., 2000). En un futuro cercano es posible que esta técnica permita subclasificar otros tumores, como el cáncer de próstata, en fenotipos agresivos e inactivos, lo que revestiría una enorme utilidad clínica. Los pacientes con una expresión genética agresiva podrían ser reclutados para ensayos con quimioterapia coadyuvante y en los pacientes con tumores inactivos podría evitarse la morbilidad asociada con este tratamiento. A medida que se adquiera un conocimiento más cabal de las características moleculares de los distintos tumores tal vez sea posible desarrollar un tratamiento adaptado a la expresión genética prevalente.

Otras posibles aplicaciones de estas técnicas incluyen el screening del DNA tumoral para la detección de mutaciones específicas (Hacia, 1999) y la genotipificación de polimorfismos que afectan la susceptibilidad a la enfermedad (Sapolsky y col., 1999). La identificación de pacientes muy vulnerables sobre la base del genotipo permitirá instaurar un programa de screening agresivo o medidas profilácticas en este subgrupo de individuos.

Estudio de los proteomas ("proteomics")

La tecnología de biochips permite el análisis de múltiples blancos moleculares. Lamentablemente el análisis de la expresión se limita al mRNA y es impreciso dado que puede reflejar la expresión o la actividad proteicas reales o no hacerlo. "Proteomics" está emergiendo como una técnica que permitiría identificar rápidamente la expresión de proteínas. Las proteínas aisladas de líquidos o células corporales son ionizadas por métodos de ionización y desorción con láser asistido por matriz ("matrix-assisted laser desorption-ionization") o ionización por electrospray. Estas técnicas producen iones de fase gaseosa que generan un patrón reproducible cuando se los analiza mediante un espectrómetro de masa. La comparación del patrón generado con patrones conocidos derivados de una base de datos permite identificar la proteína en estudio (Yates, 2000). A medida que sea posible identificar patrones de expresión proteica específicos para diversos tumores será posible desarrollar una batería (microarray) de anticuerpos destinados a aislar las proteínas que se deseen estudiar. En un futuro cercano este logro tendrá una enorme repercusión sobre el diagnóstico clínico.

Nuevas modalidades que aún no se encuentran disponibles en la práctica clínica cotidiana

Aunque estas nuevas modalidades diagnósticas son promisorias en lo que respecta a la aplicación de la biología molecular al cuidado diario del paciente, es importante tener presente que por el momento no pueden utilizarse en forma sistemática. En lo que respecta a los procesos malignos urológicos en la actualidad no contamos con ningún marcador, detectable por cualquier medio, que se utilice como indicador pronóstico en la práctica clínica cotidiana. La única técnica que se incorporó recientemente a la práctica clínica habitual es la inmunohistoquímica, pero solo con fines diagnósticos y no para la clasificación de los pacientes según el pronóstico. Es de esperar que el perfil molecular de los cánceres genitourinarios tenga utilidad pronóstica y pueda aplicarse en la práctica clínica cotidiana.

DESARROLLO RACIONAL DE FÁRMACOS

Tal vez la mejor manera de comprender el desarrollo farmacológico racional consista en revisar la historia de los distintos fármacos. Muchos de los fármacos anticancerosos más eficaces fueron descubiertos en forma accidental. Consideremos por ejemplo el descubrimiento del cisplatino, el agente quimioterápico que transformó el carcinoma testicular de una enfermedad con un pronóstico ominoso en una enfermedad potencialmente curable. En 1961 Barnett Rosenberg, de la Universidad del Estado de Michigan, estudiaba los efectos de los campos eléctricos sobre el comportamiento de *E. coli*. Este investigador observó que los campos eléctricos inhibían la división celular pero no el crecimiento de las células; *E. coli* se desarrollaba en formas filamentosas elongadas. Los electrodos que contenían platino generaban una sal de platino soluble que aplicada en forma aislada ejercía el mismo efecto sobre *E. coli* en ausencia de corriente eléctrica (Rosenberg y col., 1967). Estudios ulteriores identificaron la configuración *cis* de estos compuestos que contenían platino y que inhibían la división celular con un mínimo grado de toxicidad celular asociado; es decir, el atributo ideal de un agente anticanceroso. La aplicación de este compuesto en tumores animales mostró que el cisplatino podía curar tumores establecidos (Rosenberg y col., 1969). El éxito clínico del cisplatino condujo al desarrollo de agentes de segunda generación de menor toxicidad. Estos nuevos compuestos, como el carboplatino, fueron concebidos a partir de la estructura básica del cisplatino. Como se desprende de este ejemplo, un descubrimiento accidental condujo al uso generalizado de un agente quimioterápico del cual derivaron productos de segunda, tercera y cuarta generación. Mucho más tarde se advirtió que el cisplatino provoca defectos del DNA con la generación de complejos mayores y el desenrollamiento de la doble hélice resultantes; en realidad el efecto anticanceroso de este fármaco dependería de la presencia de un complejo cisplatino-DNA-proteína específico (Ohndorf y col., 1999).

A diferencia del descubrimiento accidental de algunos fármacos, **el desarrollo racional de drogas se basa en la identificación y el aprovechamiento de blancos específicos en una vía bioquímica. Este objetivo puede lograrse mediante el bloqueo de la interacción entre determinados receptores y ligandos, la inhibición de la actividad enzimática de una cinasa en particular o la alteración del producto proteico final de un gen.** Por ejemplo, el oncogén *ras* se encuentra mutado en numerosas neoplasias; en un estudio del cáncer de páncreas se documentó la mutación de *K-ras* en todos los tumores estudiados (Rozenblum y col., 1997). El gen *ras* es una pequeña proteína G que transduce señales desde la superficie celular hacia el núcleo y que en última instancia conduce a la división celular. Las mutaciones de *ras* conducen a la emisión de señales continuas y desreguladas de división celular. Aunque este blanco se ha identificado hace tiempo, no se había logrado desarrollar inhibidores de *ras*. Más tarde se observó que la función de *ras* dependía de una modificación postraducción específica: el agregado de un grupo farnesil a una cisteína específica en el terminal carboxilo de la proteína. La enzima responsable de esta adición se conoce con el nombre de farnesil transferasa (Scharovsky y col., 2000). En la actualidad se están desarrollando inhibidores específicos de la farnesil transferasa y, por lo tanto, del gen *ras* funcional, como nuevos agentes anticancerosos; los resultados de los ensayos clínicos preliminares con estos compuestos sugieren una actividad antineoplásica clínica (Adjei y col., 2000).

Como se desprende de estos dos ejemplos de descubrimiento de fármacos, existen marcadas diferencias entre un enfoque medicinal y el desarrollo racional de fármacos. El primero de estos enfoques se basa en la identificación de un blanco general; por ejemplo, la división celular, y los compuestos primarios se seleccionan según la actividad del agente en otros sistemas o sobre la

base de los antecedentes de remedio casero, como en el caso del paclitaxel, un producto extraído del tejo (Mann, 1994). El éxito de este enfoque puede depender de la suerte y requiere la evaluación de una gran cantidad de compuestos con escasa actividad biológica. En este enfoque los avances son progresivos, como ocurrió con el desarrollo del carboplatino a partir del cisplatino, y la evaluación de la actividad a menudo es inespecífica; por ejemplo, ¿el agente evaluado reduce el tamaño de un tumor en un modelo animal? Por el contrario, el enfoque de desarrollo farmacológico racional se basa en la identificación como blancos potenciales de una enzima (como en el caso de la farnesil transferasa), un receptor o una vía de señalización específicos con una concepción clara del objetivo deseado; por ejemplo, ¿este antagonista de los receptores bloquea la fijación del ligando? La comprensión más cabal de los diversos matices de la biología del cáncer permitirá la identificación y el aprovechamiento terapéutico racional de muchos otros blancos potenciales.

GENOTERAPIA

La genoterapia abarca un espectro amplio y diverso de intervenciones terapéuticas que tienen un denominador común: el DNA. **Mientras que los enfoques médicos convencionales se basan en el uso de drogas, el fármaco de la genoterapia es el DNA.** El fundamento racional de la genoterapia es claro. En muchas enfermedades hereditarias que se caracterizan por la mutación de un gen específico, como la fibrosis quística, se produce el reemplazo de la copia correcta del gen (Whitsett y col., 1992). En neoplasias que se caracterizan por mutaciones del gen supresor p53, una copia correcta (o de tipo salvaje) del gen p53 puede determinar que la célula abandone la vía proliferativa y se dirija hacia la muerte celular programada. **Otro enfoque consiste en la expresión de un gen extraño en el interior de una célula que cuando es expuesta a una droga que en otras condiciones es inofensiva genera una toxina que destruye la célula. Por ejemplo, el gen de la timidincinasa del virus del herpes simple codifica una enzima que normalmente no se expresa en las células de los mamíferos. Después de la exposición al fármaco antiviral ganciclovir las células que expresan la enzima experimentan la muerte celular programada** (Moolten y Wells, 1990; Culver y col., 1992). **Este enfoque basado en un "gen suicida" también se utiliza en condiciones en las que la enzima bacteriana citosina desaminasa se expresa en células de mamíferos, que metabolizan la 5-fluorocitosina, un compuesto inocuo, para formar el compuesto tóxico 5-fluorouracilo** (Mullen y col., 1992). Una de las ventajas de este enfoque es el llamado efecto transeúnte: no solo se logra la muerte de la célula que expresa el gen sino también de una importante cantidad de células vecinas (Pierrefite-Carle y col., 1999). En realidad la amplificación de la destrucción celular puede superar en 100 a 1.000 veces la cantidad original de células que expresaban el gen (Steiner y Gingrich, 2000). Aunque el mecanismo preciso subyacente a este efecto se desconoce, puede relacionarse con las uniones estrechas entre células vecinas (Mesnil y Yamasaki, 2000).

El fundamento de la genoterapia puede parecer sencillo, pero su aplicación práctica es compleja. **Aunque la inserción de genes en células que se encuentran fuera del organismo (o ex vivo) es un procedimiento relativamente simple** (Sanda y col., 1994), **la inserción de estos genes en células blanco específicas del interior del organismo es un procedimiento sumamente complejo. Un enfoque posible para resolver este problema consiste en utilizar promotores y potenciadores específicos.** Como se mencionó en la sección dedicada a la regulación de la transcripción, aunque la totalidad de la secuencia de DNA se encuentre presente en todas las células somáticas del cuerpo, solo ciertos genes son expresados por ciertas células. Por este motivo el PSA es específico para el tejido prostático. Mediante el ligamiento físico del gen a expresar con un promotor específicamente reconocido por el tejido es posible lograr la expresión del gen exclusivamente en la célula deseada. La variabilidad de la actividad de un promotor y potenciador para impulsar la transcripción de un gen dado es enorme: si bien algunos promotores virales son muy activos, muchos promotores específicos para tejidos no lo son.

El principal obstáculo de la genoterapia sistémica in vivo es la ausencia de una transferencia genética eficiente o, dicho de otro modo, la imposibilidad de conducir el gen hacia el interior de las células blanco (Rodríguez y Simons, 1999). Se recurrió a procedimientos de inyección local con la intención de resolver el problema de la oferta del gen (Herman y col., 1999), pero en presencia de una enfermedad metastásica diseminada esta estrategia sin duda es inapropiada. **Los vehículos utilizados para transferir genes hacia el interior de las células son los vectores** (Steiner y col., 2000). El cuerpo humano tiene la capacidad para limitar el ingreso de DNA o RNA extraños hacia el interior de las células y ésta es precisamente la función que cumplen los virus. Los vectores virales se utilizan con frecuencia en ensayos clínicos de genoterapia. **Los retrovirus se integran en el DNA de una célula, lo que conduce a una expresión estable, pero transducen solo las células en división, lo que limita una transferencia genética eficiente** (Miller, 1992). **Por el contrario, los adenovirus infectan tanto las células que se dividen como las células en reposo, lo que posibilita una transferencia genética más eficiente: la expresión genética es transitoria y por lo tanto limitada. Los adenovirus también son sumamente inmunogénicos, lo que restringe la posibilidad de administrar dosis repetidas.**

El adenovirus generalmente utilizado para introducir genes en el interior de las células es un adenovirus que ha sido neutralizado, en el cual se han eliminado las porciones del genoma responsables de la replicación viral, lo que implica que si bien el adenovirus es capaz de infectar células, perdió la capacidad para replicar e inducir lisis celular. La utilización de un adenovirus que conserve la capacidad para replicar (llamado adenovirus competente para la replicación) permite que las células infectadas

suministren una gran cantidad de virus y sufran lisis celular durante este proceso. En ausencia de especificidad este virus actúa en forma similar al adenovirus responsable del resfrío común: cualquier célula infectada puede experimentar lisis. **Con la finalidad de actuar específicamente sobre las células del cáncer de próstata se ha creado un adenovirus competente para la replicación que replica en forma exclusiva en células que expresan PSA. Este virus (CN706) tiene la capacidad para eliminar tumores malignos de próstata productores de PSA (LNCaP) establecidos en un modelo murino** (Rodríguez y col., 1997). Se presume que la inyección de este virus directamente en la próstata infectará numerosas células de la glándula prostática, pero que la replicación y la lisis celulares solo tendrán lugar en las células (benignas y malignas) que produzcan PSA.

BIBLIOGRAFÍA

DNA

Brenncr S, Jacob F, Medelson M: An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. Nature 1961;190:576-581.

Carstens RP, McKeehan WL, Garcia-Blanco MA: An intronic sequence element mediates both activation and repression of rat fibroblast growth factor receptor 2 pre-mRNA splicing. Mol Cell Biol 1998;18:2205-2217.

Chellaiah AT, McEwen DG, Werner S, et al: Fibroblast growth factor receptor (FGFR) 3. Alternative splicing in immunoglobulin-like domain III creates a receptor highly specific for acidic FGF/FGF-I. J Biol Chem 1994;269:11620-11627.

Evans RM, Arriza JL: A molecular framework for the actions of glucocorticoid hormones in the nervous system. Neuron 1989;2:1105-1112.

Jackson RJ, Standart N: Do the poly(A) tail and 3' untranslated region control mRNA translation? Cell 1990;62:15-24.

Kadonaga JT, Carner KR, Masiarz FR, Tjian R: Isolation of cDNA encoding transcription factor Spl and functional analysis of the DNA binding domain. Cell 1987;51:1079-1090.

Kadonaga JT, Courey AJ, Ladika J, Tjian R: Distinct regions of Sp1 modulate DNA binding and transcriptional activation. Science 1988: 242:1566-1570.

Maniatis T, Goodbourn S, Fischer JA: Regulation of inducible and tissue-specific gene expression. Science 1987;236:1237-1245.

Marshall E: Rival genome sequencers celebrate milestone together. Science 2000;288:2294-2295.

Meselson M, Stahl FW: The replication of DNA in *E. coli*. Proc Natl Acad Sci U S A 1958;44:671-682.

Mitchell P, Tjian R: Transcriptional regulation in mammalian cells by sequence-specific DNA-binding proteins. Science 1989;245:371-378.

Sanger F: Sequences, sequences, sequences. Annu Rev Biochem 1988;57:1-28.

Sharp PA: Splicing of mRNA precursors. Science 1987;235:766-771.

Watson JD, Crick FHC: Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:737-738.

Witkowski JA: The discovery of "split" genes: A scientific revolution. Trends Biochem Sci 1988;13:110-113.

Matriz celular

Arnoldus EPJ, Peters ACB, Bots GTAM, et al: Somatic pairing of chromosome 1 centromeres in interphase nuclei of human cerebellum. Hum Genet 1989;83:231-234.

Berezney R, Coffey DS: Identification of a nuclear protein matrix. Biochem Biophys Res Commun 1974;60:1410-1417.

Carter KC, Bowman D, Carrington W, et al: A three-dimensional view of precursor messenger RNA metabolism within the mammalian nucleus. Science 1993;259:1330-1335.

Carter KC, Lawrence JB: DNA and RNA within the nucleus: How much sequence-specific spatial organization? J Cell Biochem 1991;47:124-129.

Dworetzky SI, Fey EG, Penman S, et al: Progressive changes in the protein composition of the nuclear matrix during rat osteoblast differentiation. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:4605-4609.

Emmerich P, Look P, Jauch A, et al: Double in situ hybridization in combination with digital image analysis: A new approach to study interphase chromosome topography. Exp Cell Res 1989;181:126-140.

Fey EG, Bangs P, Sparks C, Odgren P: The nuclear matrix: Defining structural and functional roles. Crit Rev Eukaryotic Gene Expr 1991;1:127-144.

Getzenberg RH: The nuclear matrix and the regulation of gene expression: Tissue specificity. J Cell Biochem 1994;55:22-31.

Getzenberg RH, Coffey DS: Tissue specificity of the hormonal response in sex accessory is associated with nuclear matrix protein patterns. Mol Endocrinol 1990;4:1336-1342.

Getzenberg RH, Konety BR, Oeler TA, et al: Bladder cancer associated nuclear matrix proteins. Cancer Res 1996;56:1690-1694.

Getzenberg RH, Pienta KJ, Huang EYW, Coffey DS: Identification of nuclear proteins in the cancer and normal rat prostate. Cancer Res 1991;51:6514-6520.

Haaf T, Schmid M: Chromosome topology in mammalian interphase nuclei. Exp Cell Res 1991;192:325-332.

Horton MJ, Getzenberg RH: Rat seminal vesicle secretory protein SVS-II binds DNA with a preference for 5' regulatory regions of secretory protein genes: Presence among components of the nuclear matrix. J Androl 1999;20:267-279.

Konety BR, Nangia AK, Nguyen TST, et al: Identification of nuclear matrix protein alterations associated with renal cell carcinoma. J Urol 1998;159:1359-1363.

Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, et al: Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. Clin Cancer Res 2000;6:2618-2625.

Manuelidis L, Borden J: Reproducible compartmentalization of individual chromosome domains in human CNS cells revealed by in situ hybridization and three-dimensional reconstruction. Chromosoma 1998;96:397-410.

McNeil JA, Johnson CV, Carter KC, et al: Localizing DNA and RNA within nuclei and chromosomes by fluorescence in situ hybridization. Genet Anal Tech Appl 1991;8:41-58.

Nardozza TA, Quigley MM, Getzenberg RH: Association of transcription factors with the nuclear matrix. J Cell Biochem 1996;61:467-477.

Partin AW, Getzenberg RH, Carmichael MI, et al: Nuclear matrix protein patterns in human benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Cancer Res 1993;53:744-746.

Pienta KJ, Partin AW, Coffey DS: Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. Cancer Res 1989;49:2525-2532.

Roberge M, Gasser SM: DNA loops: Structural and functional properties of scaffold-attached regions. Mol Microbiol 1992;6:419-423.

Stuurman N, van Driel R, de Jong L, et al: The protein composition of the nuclear matrix of murine P19 embryonal carcinoma cells is differentiation-state dependent. Exp Cell Res 1989;180:460-466.

van Wijnen AJ, Bidwell JP, Fey EG, et al: Nuclear matrix association of multiple sequence-specific DNA binding activities related to SP-1, ATF, CCAAT, C/EBP, OCT-1, and AP-1. Biochemistry 1993;32:8397-8402.

Traducción

Crick F: Central dogma of molecular biology. Nature 1970;227:561-563.

Crick F, Barnett L, Brenner S, Watts-Tobin RJ: General nature of the genetic code for proteins. Nature 1961;192:1227-1232.

Hunt T: The initiation of protein synthesis. Trends Biochem Sci 1980;5: 178-181.

Merrick WC: Mechanism and regulation of eukaryotic protein synthesis. Microbiol Rev 1992;56:291-315.

Rich A: Polyribosomes. Sci Am 1963;209:44-53.

Tate WP, Brown CM: Translational termination: "Stop" for protein synthesis or "pause" for regulation of gene expression. Biochemistry 1992;31:2443-2450.

Marcación con ubicuitina

Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, et al: Proteasome inhibitors: A novel class of potent and effective antitumor agents. Cancer Res 1999;59:2615-2622.

Chau V, Tobias JW, Bachmair A, et al: A multiubiquitin chain is confined to specific lysine in a targeted short-lived protein. Science 1989;243:1576-1583.

Ciechanover A, Heller H, Katz-Etzion R, Hershko A: Activation of the heat-stable polypeptide of the ATP-dependent proteolytic system. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:761-765.

Herrmann IL, Briones F Jr, Brisbay S, et al: Prostate carcinoma cell death resulting from inhibition of proteasome activity is independent of functional Bcl-2 and p53. Oncogene 1998;17:2889-2899.

Li B, Dou P: Bax degradation by the ubiquitin/proteasome-dependent pathway: Involvement in tumor survival and progression. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:3850-3855.

Peters JM: Proteasomes: Protein degradation machines of the cell. Trends Biochem Sci 1994;19:377-382.

Peters JM, Cejka Z, Harris JR, et al: Structural features of the 26 S proteasome complex. J Mol Biol 1993;234:932-937.

Desregulación

Agus DB, Scher Hl, Higgins B, et al: Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human xenograft models. Cancer Res 1999;59:4761-4764.

Baylin SB, Makos M, Wu JJ, et al: Abnormal pattern of DNA methylation in human neoplasia: Potential consequences for tumor progression. Cancer Cells (Cold Spring Harbor) 1991;3:383-390.

Bird AP: CpG-rich islands and the function of DNA methylation. Nature 1986;321:209-213.

Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, et al: Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. Science 1991;251:802-804.

Christoph F, Schmidt B, Schmitz-Drager BJ, Schulz WA: Over-expression and amplification of the c-myc gene in human urothelial carcinoma. Int J Cancer 1999;84:169-173.

Cross M, Dexter TM: Growth factors in development, transformation, and tumorigenesis. Cell 1991;64:271-280.

Di Renzo MF, Olivero M, Martone T, et al: Somatic mutations of the MET oncogene are selected during metastatic spread of human HNSC carcinomas. Oncogene 2000;19:1547- 1555.

Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al: Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. Nature 1984;307:521-527.

Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, et al: Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, *bcr*, on chromosome 22. Cell 1984;36:93-99.

Heldin CH, Westermark B: Growth f:actors: Mechanism of action and relation to oncogenes. Cell 1984;37:9-20.

Jarrard DF, Kinoshita H, Shi Y, et al: Methylation of the androgen receptor promotor CpG island is associated with loss of androgen receptor expression in prostate cancer cells. Cancer Res 1998;58:5310-5314.

Jones PA: DNA methylation errors and cancer. Cancer Res 1996;56:263-467.

Kinoshita A, Shi Y, Sandefur C, et al: Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. Cancer Res 2000;60:3623-3630.

Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, Nelson WG: CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the prolymerase chain reaction: A new prostate cancer biomarker. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:443-450.

Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al: Cytidine methylation of regulatory sequences near the π-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostate carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11733-11737.

Little M, Wainwright B: Methylation and p16: Suppressing the suppresor. Nat Med 1995;1:633-634.

Marshall CJ: Tumor suppressor genes. Cell 1991;64:313-326.

Martin GS: Rous sarcoma virus: A function required for the maintenane of the transformed state. Nature 1970;227:1021-1023.

Merlo A, Herman JG, Mao L, et al: 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumor suppressor *p16/CDKN2/MTS1* in human cancer. Nat Med 1995;1:686-692.

Montesano R, Matsumoto K, Nakamura T: Identification of a fibroblast-derived epithelial morphogen as hepatocyte growth factor. Cell 1991;67:901-908.

Nelson JB, Lee WH, Nguyen SH, et al: Methylation of the 5' CpG island of the endothelin B receptor gene is common in human prostate cancer. Cancer Res 1997;57:35-37.

Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. Science 1976;194:23-8.

Nowell PC, Hungerford DA: A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Science 1960;132:1497.

Pisters LL, El-Nagger AK, Luo W, et al: C-met protooncogene expression in benign and malignant human renal tissues. J Urol 1997;158:724-728.

Razin A, Kafri T: DNA methylation from embryo to adult. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1994;48:53-81.

Santos OF, Nigam SK: HGF-induced tubulogenesis and branching of epithelial cell is modulated by extracellular matrix and TGF-B. Dev Biol 1993;160:293-302.

Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68-73.

Schmitz-Drager BJ, Schulz WA, Jurgens B, et al: C-myc in bladder cancer. Clinical findings and analysis of mechanism. Urol Res 1997;5(suppl 1):45-49.

Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J: Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell motility. Nature 1987;327:239-242.

Usmani BA, Shen R, Janeczko M, et al: Methylation of the neutral endopeptidase gene promoter in human prostate cancers. Clin Cancer Res 2000;6:1664-1670.

Wong AJ, Ruppert JM, Eggleston J, et al: Gene amplification of c-myc and N-myc in small cell carcinoma of the lung. Science 1986;233:461-464.

Membrana celular, receptores y moléculas de adherencia

Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: Cell signaling. In Molecular Biology of the Cell, 3rd ed. New York, Garland, 1994, pp 682-726.

Argentsinger LS, Campbell GS, Yang X, et al: Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell 1993;74:237-244.

Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W: Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. J Cell Biol 1989; 108:2435-2447.

Boudreau N, Bissell MJ: Extracellular matrix signaling: Integration of form and function in normal and malignant cells. Curr Opin Cell Biol 1998;10:640-646.

Bussemakers MJ, van Moorselaar RJ, Giroldi LA, et al: Decreased expression of E-cadherin in the progression of rat prostatic cancer. Cancer Res 1992;52:2916-2922.

Christofori G, Semb H: The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene. TIBS 1999;24:73-76.

Chun M, Liyanage UK, Lisanti MP, Lodish HF: Signal transduction of a G protein-coupled receptor in caveolae: Colocalization of endothelin and its receptor with caveolin. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11728-11732.

Clark EA, Brugge JS: Integrins and signal transduction pathways: The road taken. Science 1995;268:233-239.

Dogic D, Rousselle P, Aumailley M: Cell adhesion to laminin 1 or 5 induces isoform-specific clustering of integrans and other focal adhesion components. J Cell Sci 1998;111:793-802.

Eliceiri BP, Cheresh DA: The role of αv integrins during angiogenesis: Insights into potential mechanisms of action and clinical development. J Clin Invest 1999;103:1227-1230.

Engleman JA, Wykoff CC, Yasuhara S, et al: Recombinant expression of caveolin-1 in oncogenically transformed cells abrogates anchorage-independent growth. J Biol Chem 1997;272:16374-16381.

Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 1988;240:889-895.

Fornaro M, Tallini G, Zheng DQ, et al: $p27^{kip1}$ acts as a downstream

effector of and is coexpressed with the β_{1C} integrin in prostatic adenocarcinoma. J Clin Invest 1999;103:321-329.
Frisch SM, Francis H: Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. J Cell Biol 1994;124:619-626.
Hall A: Ras-related proteins. Curr Opin Cell Biol 1993;5:265-268.
Imao T, Koshida K, Endo Y, et al: Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer. J Urol 1999;161:692-698.
Keely P, Parise L, Juliano R: Integrins and GTPase in tumour cell growth, motility and invasion. Trends Cell Biol 1998;8:1014-1016.
Kim IY, Ahn HJ, Lang S. et al: Loss of expression of transforming growth factor-beta receptors is associated with poor prognosis in prostate cancer patients. Clin Cancer Res 1998:4:1625-1630.
Kim IY, Ahn HF, Zelner DJ, et al: Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumor grade in human prostate cancer tissues. Clin Cancer Res 1996;2:1255-1261.
Koch CA, Anderson D, Moran MF, et al: SH2 and SH3 domains: Elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins. Science 1991;252:668-674.
Koleske AJ, Baltimore D, Lisanti MP: Reduction of caveolin and caveolae in oncogenically transformed cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:1381-1385.
Kornberg LJ, Earp HS, Turner CE, et al: Signal transduction by integrin: Increased protein tyrosine phosphorylation caused by clustering of integrins. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:8392-8396.
Kyle E, Neckers L, Takimoto C, et al: Genistein-induced apoptosis of prostate cancer cells is preceded by a specific decrease in focal adhesion kinase activity. Mol Pharmacol 1997;51:193-200.
Linder ME, Gilman AG: G proteins. Sci Am 1992;267:36-43.
Lisanti MP, Scherer PE, Vidugiriene J, et al: Characterization of caveolin rich membrane domains isolated from endothelial-rich source: Implications for human disease. J Cell Biol 1994;126:111-126.
Massague J: Receptors for the TGF-β family. Cell 1992;69:1067-1070.
Massague J: TGF-β signal transduction. Annu Rev Biochem 1998;67:753-791.
Meredith J, Takada Y, Fornaro M, et al: Inhibition of cell cycle progression by the alternatively spliced integrin beta 1C. Science 1995;269:1570-1572.
Morton RA, Ewing CM, Nagafuchi A, et al: Reduction of E-cadherin levels and deletion of the alpha-catenin gene in human prostate cancer cells. Cancer Res 1993;53:3585-3590.
Nelson JB: Alternatives to death: Understanding androgen-independent prostate cancer. Nat Med 1998;9:1011-1012.
Nip J, Rabbani SA. Shibata HR, Brodt P: Coordinated expression of the vitronectin receptor and the urokinase-type plasminogen activator receptor in metastatic melanoma cells. J Clin Invest 1995;95;2096-2103.
Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al: Inhibitory effects of combinations of Her-2/neu antibody and chemotherapeutic for treatment of human breast cancers. Oncogene 1999;26:89-95.
Peyrieras N, Hyafil F, Louvard D, et al: Uvomorulin: A nonintegral membrane protein of early mouse embryo. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80:6274-6277.
Pflug BR, Reiter RE, Nelson JB: Caveolin expression is decreased following androgen deprivation in human prostate cancer cell lines. Prostate 1999;40:269-27.
Porter JC, Hogg N; Integrins take partners: Cross-talk between integrins and other membrane receptors. Trend Cell Biol 1998;8:390-396.
Rochmond PJM, Karayiannakis AJ, Nagafuchi A, et al: Aberrant E-cadherin and α-catenin expression in prostate cancer: Correlation with patient survival. Cancer Res 1997;57:3189-3193.
Ruoslahti E, Reed JC: Anchorage dependence, integrins, and apoptosis. Cell 1994;77:477-478.
Shimazuki T, Giroldi LA, Bringuier PP, et al: Complex cadherin expression in renal cell carcinoma. Cancer Res 1996;56:3234-3237.
Shimazuki T, Oosterwijk E, Akaza H, et al: Expression of cadherin-6 as a novel diagnostic tool to predict prognosis of patients with E-cadherin-absent renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 1998;4:2419-2424.
Singer SJ, Nicolson GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 1972;175:720-731.
Ullrich A, Schlessinger J: Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell 1990;61:203-212.
Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, et al: Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with cancer. Cancer Res 1994;54:3929-3933.
Xu LH, Owens LV, Sturge GC, et al: Attenuation of the expression of the focal adhesion kinase induces apoptosis in tumor cells. Cell Growth Differ 1996;7:413-418.
Yamamoto KR: Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks. Annu Rev Genet 1985;19;209-252.
Yang G, Truong LD, Timme TL, et al: Elevated expression of caveolin is associated with prostate and breas cancer. Clin Cancer Res 1998;4:1873-1880.
Yang G, Truong LD, Wheeler TM, Thompson TC: Caveolin-1 expression in clinically confined human prostate cancer: A novel prognostic marker. Cancer Res 1999;59:5719-5723.
Yeagle PL: Cholesterol and cell membrane. Biochim Biophys Acta 1985;822:67-287.

Suceptibilidad heredada al cáncer

Algar EM, Deeble GJ, Smith PJ: CDKN1C expression in Beckwith-Wiedemann syndrome patients with allele imbalance. J Med Genet 1999;36:524-531.
Anglard P, Tory K, Brauch H, et al: Molecular analysis of genetic changes in the origin and development of renal cell carcinoma. Cancer Res 1991;51:1071-1077.
Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al: Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet 1998;62:1416-1424.
Bookstein R, Rio P, Madreperla SA, et al: Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:7762-7766.
Boyer JC, Umar A, Risinger JI, et al: Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and genetic defects in human cancer cell lines. Cancer Res 1995;55:6063-6070.
Call KM, Glaser T, Ito CY, et al: Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. Cell 1990;60:509-520.
Carpten JD, Makalowska I, Robbins CM, et al: A 6-Mb high-resolution physical and transcription map encompassing the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) region. Genomics 2000;64:1-14.
Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:3367-3371.
Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. J Urol 1993;150:797-802.
Christensen M, Jensen MA, Wolf H, Orntoft TF: Pronounced microsatellite instability in transitional cell carcinomas from young patients with bladder cancer. Int J Cancer 1998;79:396-401.
Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al: Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979;301:592-595.
Coppes MJ, Liefers GJ, Paul P, et al: Homozygous somatic Wt1 point mutations in sporadic unilateral Wilms' tumor. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:1416-1419.
Dahiya R, Lee C, McCarville J, et al: High frequency of genetic instability of microsatellites in human prostatic adenocarcinoma. Int J Cancer 1997;72:762-767.
Davis LM, Stallard R, Thomas GH, et al: Two anonymous DNA segments distinguish the Wilms' tumor and aniridia loci. Science 1988;241:840-842.
Denys P, Malvaux P, Van Den Berghe H, et al: Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism. Arch Fr Pediatr 1967;24:729-739.
Fearon ER: Human cancer syndromes: Clues to the origin and nature of cancer. Science 1997;278:1043-1050.
Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1027-1038.
Fitzgerald WL, Hardin HC Jr: Bilateral Wilms' tumor in a Wilms' tumor family: Case report. J Urol 1955;73:468-474.
Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 1986;323:643-646.

Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA. et al: Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. Am J Hum Genet 1999;64:776-787.
Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3320-3323.
Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al: Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet 1994;7:85-90.
Gronberg H, Xu J, Smith JR, et al: Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. Cancer Res 1997;57:4707-4709.
Herman JG, Latif F, Weng Y, et al: Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:9700-9704.
Horowitz JM, Park SH, Bogenmann E, et al: Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:2775-2779.
Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al: Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. J Natl Cancer Inst 1997;89:166-170.
Jaffe JM, Maikowicz SB, Walker AH, et al: Association of SRD5A2 genotype and pathological characteristics of prostate tumors. Cancer Res 2000;60:1626-1630.
Jin TX, Furihata M, Yamasaki I, et al: Human mismatch repair gene (hMSH2) product expression in relation to recurrence of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1999;85:478-484.
Kamura T, Koepp DM, Conrad MN, et al: Rbx1, a component of the VHL tumor suppressor complex and SCF ubiquitin ligase. Science 1999;284:657-661.
Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, Kaelin WG Jr: Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C. Science 1995;269:1444-1446.
Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 1996;87:159-170.
Knudson AG Jr: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971;68:820-823.
Koufos A, Grundy P, Morgan K, et al: Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. Am J Hum Genet 1989;44:711-719.
Kovacs G, Fuzesi L, Emanual A, Kung HF: Cytogenetics of papillary renal cell tumors. Genes Chromosomes Cancer 1991;3:249-255.
Lam WW, Hatada I, Ohishi S, et al: Analysis of germline CDKN1C (p57KIP2) mutations in familial and sporadic Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. J Med Genet 1999;36:518-523.
Latif F, Tory K, Gnarra J, et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993;260:1317-1320.
Lee MP, DeBaun MR, Mitsuya K, et al: Loss of imprinting of a paternally expressed transcript, with antisense orientation to KVLQT1, occurs frequently in Beckwith-Wiedemann syndrome and is independent of insulin-like growth facor II imprinting. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:5703-5208.
Lindau A: Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplikation. Acta Ophthal 1927;4:193-226.
Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Its role in renal cancer. JAMA 1995;273:564-570.
Little M, Holmes G, Bickmore W, et al: DNA binding capacity of the WT1 protein is abolished by Denys-Drash syndrome WT1 point mutations. Hum Mol Genet 1995;4:351-358.
Little M, Wells C: A clinical overview of WT1 gene mutations. Hum Mutat 1997;9:209-225.
McIndoe RA, Stanford JL, Gibbs M, et al: Linkage analysis of 49 high-risk families does not support a common familial prostate cancer-susceptibility gene at 1q24-25. Am J Hum Genet 1997;61:347-353.
Miller RW, Fraumeni JF Jr, Manning MD: Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. N Engl J Med 1964;270:922-927.
Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al: Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994;371:75-80.
Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. Mol Cell 1998;1;959-968.
Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al: Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994;263;1625-1629.
Pathak S, Strong LC, Ferrell RE, Trindade A: Familial renal cell carcinoma with a 3;11 chromosome translocation limited to tumor cells. Science 1982;217:939-941.
Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, et al: The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. Nature 1990; 346: 194-197.
Schmidt L, Duh FM, Chen F, et al; Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997;16:68-73.
Schmidt L, Junker K, Nakaiyawa N, et al; Novel mutations of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Oncogene 1999;18:2343-2350.
Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996:274:1371-1374.
Tank ES, Kay R: Neoplasms associated with hemihypertrophy. Beckwith-Wiedemann syndrome and aniridia. J Urol 1980;124:266-268.
Van Heyningen V, Hastie ND: Wilms' tumour; Reconciling genetics and biology. Trends Genet 1992;8;16-21.
von Hippel E: Ueber eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. Albrecht von Graefes Arch Ophthal 1904;59:83-106.
Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al: Renal cancer in families with hereditary renal cancer: Prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. J Urol 1999;161:1475-1479.
Watson P, Lynch HT: Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer 1993;71:677-685.
Wiedemann HR: Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie—un 'syndrome nouveau'? J Hum Genet 1964;13:223-232.
Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al: Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. Nat Genet 1999;23:142-144.
Xu J: Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: Results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. Am J Hum Genet 2000;66:945-957.
Xu J, Meyers D, Freije D, et al: Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. Nat Genet 1998;20:175-179.
Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M: Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. Nature 1987;327:721-724.
Zbar B, Tory K, Merino M, et al: Hereditary papillary renal cell carcinoma. J Urol 1991;151:561-566.

Ciclo celular

Aprikian AG, Sarkis AS, Fair WR, et al: Immunohistochemical determination of p53 protein nuclear accumulation in prostatic adenocarcinoma. J Urol 1994;151:1276-1280.
Bartck J, Lukas J, Bartkova J: Perspective: Defects in cell cycle control and cancer. J Pathol 1999;187:95-99.
Bookstein R, Rio P, Madreperla SA, et al: Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:7762-7766.
Bunz F, Dutriaux A, Lengauer C, et al: Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage. Science 1998;282:1497-1501.
Cairns P, Polascik TJ, Eby Y, et al: Frequency of homozygous deletion at p16/CDKN2 in primary human tumours. Nat Genet 1995;11:210-212.
Catzavelos C, Bhattacharya N, Ung YC, et al: Decreased levels of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 protein: Prognostic implications in primary breast cancer. Nat Med 1997;3:227-230.
Cheng M, Olivier P, Diehl JA, et al: The p21(Cip1) and p27(Kip1) CDK "inhibitors" are essential acivators of cyclin D-dependent kinases in murine fibroblasts. EMBO J 1999;18:1571-1583.
Chi SG, deVere White RW, Meyers FJ, et al: p53 in prostate cancer: Frequent expressed transition mutations. J Natl Cancer Inst 1994;86:926-933.
Clurman BE, Porter P: New insights into the tumor suppression function of P27(kip1). Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:15158-15160.

Cordon-Cardo C, Koff A, Drobnjak M, et al: Distinct altered patterns of p27KIP1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 1998;90:1284-1291.

Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, et al: Altered expression of the retinoblastoma gene product: Prognostic indicator in bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1992;84:1251-1256.

Cote RJ, Esrig D, Groshen S, et al: p53 and treatment of bladder cancer. Nature 1997;385: 123-125.

Cote RJ, Shi Y, Groshen S, et al: Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 1998;90:916-920.

Del Pizzo JJ, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N: Loss of cell cycle regulators p27(Kip1) and cyclin E in transitional cell carcinoma of the bladder correlates with tumor grade and patient survival. Am J Pathol 1999;155:1129-1136.

Diehl JA, Cheng M, Roussel MF, Shenr CJ: Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. Genes Dev 1998;12:3499-3511.

Dynlacht BD, Flores O, Lees JA, Harlow E: Differential regulation of E2F transactivation by cyclin/cdk2 complexes. Genes Dev 1994;8:1772-1786.

Dyson N: The regulation of E2F by pRB-family proteins. Genes Dev. 1998; 12:2245-2262.

Elledge SJ: Cell cycle checkpoints: Preventing an identity crisis. Science 1996;274:1664- 1672.

Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. N Engl J Med 1994;331:1259-1264.

Esrig D, Spruck CHD, Nichols PW, et al: p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. Am J Pathol 1993;143:1389-1397.

Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 1986;323:643-646.

Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E, et al: Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. Cancer Res 1992;52:1393-1398.

Giaccia AJ, Kastan MB: The complexity of p53 modulation: Emerging patterns from divergent signals. Genes Dev 1998;12: 2973-2983.

Hannon GJ, Beach D: p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. Nature 1994;371:257-261.

Hartwell LH, Szankasi P, Roberts CJ, et al: Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. Science 1997;278:1064-1068.

Heidenberg HB, Bauer JJ, McLeod DG, et al: The role of the p53 tumor suppressor gene in prostate cancer: A possible biomarker? Urology 1996;48:971-979.

Herman JG, Jen J, Merlo A, Baylin SB: Hypermethylation-associated inactivation indicates a tumor suppressor role for p15INK4B. Cancer Res 1996;56:722-727.

Herman JG, Merlo A, Mao L, et al: Inactivation of the CDKN2/p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. Cancer Res 1995;55:4525-4530.

Hirama T, Koeffler HP: Role of the cyclin-dependent kinase inhibitors in the development of cancer. Blood 1995;86:841-854.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC: p53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.

Horowitz JM, Park SH, Bogenmann E, et al: Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset of human tumor cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:2775-2779.

Isaacs WB, Carter BS, Ewing CM: Wild-type p53 suppresses growth of human prostate cancer cells containing mutant p53 alleles. Cancer Res 1991;51:4716-4720.

Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, et al: Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. Cancer Res 1991;51:5736-5743.

Ittmann MM, Wieczorek R: Alterations of the retinoblastoma gene in clinically localized, stage B prostate adenocarcinomas. Hum Pathol 1996:7:28-34.

Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al: A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. Science 1994;264:36-440.

Kastan MB, Zhan Q, el-Deiry WS, et al: A mammalian cell cycle check-point pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. Cell 1997;71:587-597.

Kato JY, Matsuoka M, Strom DK, Sherr CJ: Regulation of cyclin D-dependent kinase 4 (cdk4) by cdk4-acivating kinase. Mol Cell Biol 1994;14:2713-2721.

Kawamata N, Morosetti R, Miller CW, et al: Molecular analysis of the cyclin-dependent kinase inhibitor gene p27/Kip1 in human malignancies. Cancer Res 1995;55:2266-2269.

Kibel AS, Isaacs WB: G(1)/S cell cycle proteins as markers of aggressive prostate carcinoma. Urology 2000;55:316-322.

King RW, Deshaies RJ, Peters JM, Kirschner MW: How proteolysis drives the cell cycle. Science 1996:274:1652-1659.

King RW, Jackson PK, Kirschner MW: Mitosis in transition. Cell 1994;79:563-571.

Komiya A, Suzuki H, Aida S, et al: Mutational analysis of CDKN2 (CDK41/MTS1) gene in tissues and cell lines of human prostate cancer. Jpn J Cancer Res 1995;86:622-625.

Kubota Y, Fujinami K, Uemura H, et al: Retinoblastoma gene mutations in primary human prostate cancer. Prostate 1995;27:314-320.

LaBaer J, Garrett MD, Stevenson LF, et al: New functional activities for the p21 family of CDK inhibitors. Genes Dev 1997;11:847-862.

Lai A, Lee JM, Yang WM, et al: RBP1 recruits both histone deacetylase dependent and -independent repression activities to retinoblastoma family proteins. Mol Cell Biol 1999;19:6632-6641.

Leis PF, Stevens KR, Baer SC, et al: A c-rasHa mutation in the metastasis of a human papillomavirus (HPV)-18 positive penile squamous cell carcinoma suggests a cooperative effect between HPV-18 and c-rasHa activation in malignant progression. Cancer 1998;83:122-129.

Levine AJ: p53, the cellular gatekeeper for growth and division. Cell 1997:88:323-331.

Lipponen P, Eskelinen M, Syqanen K: Expression of tumour-suppressor gene Rb, apoptosis-suppressing protein Bcl-2 and c-Myc have no independent prognostic value in renal adenocarcinoma. Br J Cancer 1995;71:863-867.

Loda M, Cukor B, Tam SW, et ai: Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. Nat Med 1997,3:231-234.

Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY, et al: Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1992;84:1256- 1261.

Ludlow JW, Glendening CL, Livingston DM, DeCarprio JA: Specific enzymatic dephosphorylation of the retinoblastoma protein. Mol Cell Biol 1993;13:367-372.

Matsushime H, Roussel MF, Ashmun RA, Sherr CJ: Colony-stimulating factor 1 regulates novel cyclins during the G1 phase of the cell cycle. Cell 1991;65:701-713.

Merlo A, Herman JG, Mao L, et al: 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p 16/CDKN2/MTS1 in human cancers. Nat Med 1995;1:686-692.

Momand J, Zambetti GP, Olson DC, et al: The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation. Cell 1992;69:1237-1245.

Morgan DO: Principles of CDK regulation. Nature 1995;374:131-134.

Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, et al: p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:1657-1669.

Nurse P: Checkpoint pathways come of age. Cell 1997;91:865-867.

Orlow I, LaRue H, Osman I, et al: Deletions of the INK4A gene in superficial bladder tumors. Association with recurrence. Am J Pathol 1999;155:105-113.

Pagano M, Tam SW, Theodoras AM, et al: Role of the ubiquitin-proteasome pathway in regulating abundance of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27. Science 1995;269:682-685.

Pardee AB: G1 events and regulation of cell proliferation. Science 1989;246:603-608.

Park DJ, Wilczynski SP, Pham EY, et al: Molecular analysis of the INK4 family of genes in prostate carcinomas. J Urol 1997;157:1995-1999.

Pellegata NS, Antoniono RJ, Redpath JL, Stanbridge EJ: DNA damage and p53-mediated cell cycle arrest: A reevaluation. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:15209-15214.

Reiter RE, Anglard P, Liu S, et al: Chromosome 17p deletions and p53 mutations in renal cell carcinoma. Cancer Res 1993;53:3092-3097.

Resnitzky D, Gossen M, Bujard H, Reed SI: Acceleration of the G1/S phase transition by expression of cyclins D1 and E with an inducible system. Mol Cell Biol 1994:14:1669-1679.
Sherr CJ: D-type cyclins. Trends Biochem Sci 1995;20:187-190.
Sherr CJ: Cancer cell cycles. Science 1996;274:1672-1677.
Sherr CJ, Roberts JM: CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev 1999;13:1501-1512.
Shiohara M, el-Deiry WS, Wada M, et al: Absence of WAF1 mutations in a variety of human malignancies. Blood 1994;84:3781-3784.
Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. Science 1991;252:706-709.
Stein JP, Ginsberg DA, Grossfeld GD, et al: Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1072-1079.
Stone S, Dayananth P, Jiang P, et al: Genomic structure, expression and mutational analysis of the P15 (MTS2) gene. Oncogene 1995a;11:987-991.
Stone S, Jiang P, Dayananth P, et al: Complex structure and regulation of the P16 (MTS1) locus. Cancer Res 1995b;55:2988-2994.
Strauss M, Lukas J, Banek J: Unrestricted cell cycling and cancer. Nat Med 1995;1:1245- 1246.
Takahashi R, Hashimoto T, Xu HJ, et al: The retinoblastoma gene functions as a growth and tumor suppressor in human bladder carcinoma cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1991;88:5257-5761.
Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, et al: p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. J Urol 1997;158:131-137.
Uhlman DL, Nguyen PL., Manivel JC, et al: Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1994,86:1470-1475.
Weinert T: A DNA damage checkpoint meets the cell cycle engine. Science 1997;277:1450-1451.
Williamson MP, Elder PA, Shaw ME, et al: P16 (CDKN2) is a major deletion target at 9p21 in bladder cancer. Hum Mol Genet 1995;4:1569-1577.
Yatabe Y, Masuda A, Koshikawa T, et al: p27KIP1 in human lung cancers: Differential changes in small cell and non-small cell carcinomas. Cancer Res 1998;58:1042-1047.
Zhang Y, Xiong Y, Yarbrough WG: ARF promotes MDM2 degradation and stabilizes p53: ARF-INK4a locus deletion impairs both the Rb and p53 tumor suppression pathways. Cell 1998;92:725-734.

Reparación del DNA

Ames BN, Gold LS, Willett WC: The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:5258-5265.
Anderson CW: DNA damage and the DNA-activated protein kinase. Trends Biochem Sci 1993;18:433-437.
Boyer JC, Umar A, Risinger JI, et al: Microsatellite instability, mismatch repair deficiency, and genetic defects in human cancer cell lines. Cancer Res 1995;55:6063-6070.
Brugarolas J, Jacks T: Double indemnity: p53, BRCA and cancer p53 mutation partially rescues developmental arrest in Brca1 and Brca2 null mice, suggesting a role for familial breast cancer genes in DNA damage repair. Nat Med 1997;3:721-722.
Chevillard S, Radicella JP, Levalois C, et al: Mutations in OGG1, a gene involved in the repair of oxidative DNA damage, are found in human lung and kidney tumours. Oncogene 1998;16:3083-3086.
Christensen M, Jensen MA, Wolf H, Orntoft TF: Pronounced microsatelite instability in transitional cell carcinomas from young patients with bladder cancer. Int J Cancer 1998;79:396-401.
Chu G: Double strand break repair. J Biol Chem 1997;272:24097-24100.
Croteau DL, Bohr VA: Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells. J Biol Chem 1997;272:25409-25412.
Dahiya R Lee C, McCarville J, et al: High frequency of genetic instability of microsatellites in human prostatic adenocarcinoma. Int J Cancer 1997;72:762-767.
Elder RH, Jansen JG, Weeks RJ, et al: Alkylpurine-DNA-N-glycosylase knockout mice show increased susceptibility to induction of mutations by methyl methanesulfonate. Mol Cell Biol 1998;18:5828-5837.
Falzon M, Fewell JW, Kuff EL: EBP-80, a transcription factor closely resembling the human autoantigen Ku, recognizes single- to double-strand transitions in DNA. J Biol Chem 1993;268:10546-10552.
Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, et al: The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1027-1038.
Friedberg EC, Meira LB, Cheo DL: Database of mouse strains carrying targeted mutations in genes affecting cellular responses to DNA damage. Version 2. Mutat Res 1998;407:217-226.
Friedman LS, Thistlethwaite FC, Patel KJ, et al: Thymic lymphomas in mice with a truncating mutation in Brca2. Cancer Res 1998;58:1338-1343.
Jin TX, Furihata M, Yamasaki I, et al: Human mismatch repair gene (hMSH2) product expression in relation to recurrence of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1999;85:478-484.
Jiricny J: Mediating mismatch repair. Nat Genet 2000;24:6-8.
Johnson RD, Liu N, Jasin M: Mammalian XRCC2 promotes the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination. Nature 1999;401:397-399.
Kolodner RD, Marsischky GT: Eukaryotic DNA mismatch repair. Curr Opin Genet Dev 1999;9:89-96.
Kraemer KH: Sunlight and skin cancer: Another link revealed. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:11-14.
Krokim HE, Standal R, Slupphaug G: DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. Biochem J 1997;325:1-16.
Liang F, Han M, Romanienko PJ, Jasin M: Homology-directed repair is a major double-strand break repair pathway in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:5172-5177.
Loeb LA: Endogenous carcinogenesis: Molecular oncology into the twenty-first century—presidential address. Cancer Res 1989;49:5489-5496.
Loeb KR, Loeb LA: Significance of multiple mutations in cancer. Carcinogenesis 2000;21:379-385.
Meyers M. Theodosiou M, Acharya S, et al: Cell cycle regulation of the human DNA mismatch repair genes hMSH2, hMLH1, and hPMS2. Cancer Res 1997;57:206-208.
Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994;266:66-71.
Modrich P: Mismatch repair, genetic stability, and cancer. Science 1994;266:1959-1960.
Modrich P: Strand-specific mismatch repair in mammalian cells. J Biol Chem 1997;272:24727-24730.
Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, et al: Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994;371:75-80.
Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al: Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994;263:1625-1629.
Patel KJ, Vu VP, Lee H, et al: Involvement of Brca2 in DNA repair. Mol Cell 1998;1:347-357.
Sancar A: DNA excision repair. Annu Rev Biochem 1996;65:43-81.
Shields PG, Harris CC: Environmental causes of cancer. Med Clin North Am 1990;74:263-277.
Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al: The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nat Genet 1996;12:333-337.
Tlsty TD, Margolin BH, Lum K: Differences in the rates of gene amplification in nontumorigenic and tumorigenic cell lines as measured by Luria-Delbruck fluctuation analysis. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:9441-9445.
Tominaga Y, Tsuzuki T, Shiraishi A, et al: Alkylation-induced apoptosis of embryonic stem cells in which the gene for DNA-repair, methyltransferase, had been disrupted by gene targeting. Carcinogenesis 1997;18:889-896.
Tuteja N, Tuteja R, Ochem A, et al: Human DNA helicase II: A novel DNA unwinding enzyme identified as the Ku autoantigen. EMBO J 1994;13:4991-5001.
Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, et al: Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:8698-8702.
Welcsh PL, Owens KN, King MC; Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. Trends Genet 2000;16:69-74.
Wijnen J, de Leeuw W, Vasen H, et al: Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. Nat Genet 1999;23:142-144.

Wiseman H, Halliwell B: Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: Role in inflammatory disease and progression to cancer. Biochem J 1996;313:17-29.
Wood RD: Nucleotide excision repair in mammalian cells. J Biol Chem 1997;272:23465-23468.
Yuan R, Fan S, Wang JA, et al: Coordinate alterations in the expression of BRCA1, BRCA2, p300, and Rad51 in response to genotoxic and other stresses in human prostate cancer cells. Prostate 1999;40:37-49.

Apoptosis

Adams JM, Cory S: The Bcl-2 protein family: Arbiters of cell survival. Science 1998;281:1322-1326.
Ashkenazi A, Dixit VM: Death receptors: Signaling and modulation. Science 1998;281:1305-1308.
Attardi LD, Lowe SW, Brugarolas J, Jacks T: Transcriptional activation by p53, but not induction of the p21 gene, is essential for oncogene-mediated apoptosis. EMBO J 1996;15:3693-3701.
Berges RR, Vukanovic J, Epstein JI, et al: Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin Cancer Res 1995;1:473-480.
Brady HJ, Gil-Gomez G, Kirberg J, Berns AJ: Bax alpha perturbs T cell development and affects cell cycle entry of T cells. EMBO J 1996;15:6991-7001.
Byrne RL, Home CH, Robinson MC, et al: The epression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. Br J Urol 1997;79:190-195.
Cheng EH, Levine B, Boise LH, et al: Bax-independent inhibition of apoptosis by Bcl-XL. Nature 1996;379:554-556.
Chittenden T, Flemington C, Houghton AB, et al: A conserved domain in Bak, distinct from BH1 and BH2, mediates cell death and protein binding functions. EMBO J 1995;14:5589-5596.
Colombel M, Symmans F, Gil S, et al: Detection of the apoptosis-suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone-refractory human prostate cancers. Am J Pathol 1993;143:390-400.
Esrig D, Spruck CHD, Nichols PW, et al: p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. Am J Pathol 1993;143:1389-1397.
Evan G, Littlewood T: A matter of life and cell death. Science 1998;281:1317-1322.
Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC: p53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.
Irmler M, Thome M, Hahne M, et al: Inhibition of death receptor signals by cellular FLIP. Nature 1997;388:190-195.
Johnson MI, Robinson MC, Marsh C, et al: Expression of Bcl-2, Bax, and p53 in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and localized prostate cancer: Relationship with apoposis and proliferation. Prostate 1998;37:223-229.
Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q, et al: Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:4997-5002.
King ED, Matteson J, Jacobs SC, Kyprianou N: Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: Association with tumor progression. J Urol 1996;155:316-320.
Knudson CM, Tung KS, Tourtellotte WG, et al: Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. Science 1995;270:96-99.
Koivisto P, Visakorpi T, Rantala I, Isola J: Increased cell proliferation activity and decreased cell death are associated with the emergence of hormone-refractory recurrent prostate cancer. J Pathol 1997;183:51-56.
Krajewska M, Krajewski S, Epstein JI, et al: Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. Am J Pathol 1996;148:1567-1576.
Kroemer G, Reed JC: Mitochondrial control of cell death. Nat Med 2000;6:513-519.
Kyprianou N, English HF, Isaacs JT: Programmed cell death during regression of PC-82 human prostate cancer following androgen ablation. Cancer Res 1990;50:3748-3753.
Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al: Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. Nature 1998a;396:580-584.
Li H, Zhu H, Xu CJ, Yuan J: Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. Cell 1998b;94:491-501.
Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al: Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. Cell 1997;91:479-489.
Lipponen P, Aaltomaa S: Apoptosis in bladder cancer as related to standard prognostic factors and prognosis. J Pathol 1994;173:333-339.
Lipponen P, Vesalainen S: Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. Prostate 1997;32:9-15.
Mariani SM, Matiba B, Armandola EA, Krammer PH: Interleukin 1beta-convening enzyme related proteases/caspases are involved in TRAIL-induced apoptosis of myeloma and leukemia cells. J Cell Biol 1997;137:221-229.
May P, May E: Twenty years of p53 research: Structural and functional aspects of the p53 protein. Oncogene 1999;18:7621-7636.
McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al: Expression of the proto-oncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 1992;52:6940-6944.
Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC: Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. Cancer Res 1994;54:3131-3135.
Miyashita T, Reed JC: Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. Cell 1995;80:293-299.
Muzio M, Stockwell BR, Stennicke HR, et al: An induced proximity model for caspase-8 activation. J Biol Chem 1998;273:2926-2930.
Nagata S: Apoptosis by death factor. Cell 1997;88:355-365.
Oda E, Ohki R, Murasawa H, et al: Noxa, a BH3-only member of the bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis. Science 2000;288:1053-1058.
Orth K, Chinnaiyan AM, Garg M, et al: The CED-3/ICE-like protease Mch2 is activated during apoptosis and cleaves the death substrate lamin A. J Biol Chem 1996;271:16443-16446.
Pan G, Ni J, Wei YF, et al: An antagonist decoy receptor and a death domain-contauning receptor for TRAIL. Science 1997a;277:815-818.
Pan G, O'Rourke K, Chinnaiyan AM, et al: The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. Science 1997b;276: 111-113.
Reiter RE, Anglard P, Liu S, et al: Chromosome 17p deletions and p53 mutations in renal cell carcinoma. Cancer Res 1993;53:3092-3097.
Rodel C, Grabenbauer GG, Rodel F, et al: Apoptosis, p53, bcl-2, and Ki-67 in invasive bladder carcinoma: Possible predictors for response to radiochemotherapy and successful bladder preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:1213-1221.
Sabbatini P, Lin J, Levine AJ, White E: Essential role for p53-mediated transcription in E1A-induced apoptosis. Genes Dev 1995;9:2184-2192.
Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. Science 1991;252:706-709.
Soengas MS, Alarcon RM, Yoshida H, et al: Apaf-1 and caspase-9 in p53-dependent apoptosis and tumor inhibition. Science 1999; 284:156-159.
Srinivasula SM, Ahmad M, Fernandes-Alnemri T, Alnemri ES: Autoactivation of procaspase-9 by Apaf-1-mediated oligomerization. Mol Cell 1998;1:949-957.
Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, et al: p53, bc1-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. J Urol 1997;158:131-137.
Thornberry NA, Lazebnik Y: Caspases: Enemies within. Science 1998;281:1312-1316.
Tu H, Jacobs SC, Borkowski A, Kyprianou N: Incidence of apoptosis and cell proliferation in prostate cancer: Relationship with TGF-beta1and bcl-2 expression. Int J Cancer 1996;69:357-363.
Vincenz C, Dixit VM: Fas-associated death domain protein interleukin-1beta-convening enzyme 2 (FLICE2), an ICE/Ced-3 homologue, is proximally involved in CD95- and p55-mediated death signaling. J Biol Chem 1997;272:6578-6583.
Wen LP, Fahmi JA, Troie S, et al: Cleavage of focal adhesion kinase by caspases during apoptosis. J Biol Chem 1997;272:26056-26061.
Wolf BB, Green DR: Suicidal tendencies: Apoptotic cell death by caspase family proteinases. J Biol Chem 1999;274:20049-20052.
Ye D, Li H, Qian S, et al: bcl-2/bax expression and p53 gene status in human bladder cancer: Relationship to early recurrence with intravesical chemotherapy after resection. J Urol 1998;160:2025-2029.

Telomerasa

Albanell J, Bosl GJ, Reuter VE, et al: Telomerase activity in germ cell cancers and mature teratomas. J Natl Cancer Inst 1999;91:1321-1326.
Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, et al: Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. Science 1998;279:349-352.
Buys CH: Telomeres, telomerase, and cancer. N Engl J Med 2000,342:1282-1283.
de Lange T, DePinho RA: Unlimited mileage from telomerase? Science 1999;283:947-949.
Harley CB, Futcher AB, Greider CW: Telomeres shorten during aging of human fibroblasts. Nature 1990,345:458-460.
Jiang XR, Jimenez G, Chang E, et al: Telomerase expression in human somatic cells does not induce changes associated with a transformed phenotype. Nat Genet 1999;21:111-114.
Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al: Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 1994;266:2011-2015.
Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, et al: Telomere end-replication problem and cell aging. J Mol Biol 1992;225:951-960.
Mehle C, Piatyszek MA, Ljungberg B, et al: Telomerase activity in human renal cell carcinoma. Oncogene 1996;13:161-166.
Yoshida K, Sugino T, Tahara H, et al: Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. Cancer 1997;79:362-369.
Zhang W, Kapusta LR, Slingerland JM, Klotz LH: Telomerase activity in prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, and benign prostatic epithelium. Cancer Res 1998;58:619-621.

Reguladores del crecimiento

Anastasi A, Erspamer V, Bucci M: Isolation and amino acid sequences of alytesin and bombesin, two analogous active tetradecapeptides from the skin of European discoglossid frogs. Arch Biochem Biophys 1972;148:443-446.
Aprikian AG, Tremblay L, Han K, Chevalier S: Bombesin stimulates the motility of human prostate-carcinoma cells through tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase and of integrin-associated proteins. Int J Cancer 1997;72:498-504.
Baffa R, Reiss K, El-Gabry EA, et al: Low serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A significant association with prostate cancer. Tech Urol 2000;6:236-239.
Bartholdi MF, Wu JM, Pu H, et al: In situ hybridization for gastrin-releasing peptide receptor (GRP receptor) expression in prostatic carcinoma. Int J Cancer 1998;79:82-90.
Bologna M, Festuccia C, Muzi P, et al: Bombesin stimulates growth of human prostatic cancer cells in vitro. Cancer 1989;63:1714-1720.
Casey ML, Byrd W, MacDonald PC: Massive amounts of immunoreactive endothelin in human seminal fluid. J Clin Endocrinol Metabol 1992;74:223-225.
Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al: Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: A prospective study. Science 1998;279:563-566.
Cohen P, Peehl DM, Rosenfeld RG: The IGF axis in the prostate. Horm Metab Res 1994;26:81-84.
Connolly JM, Rose DP: Production of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha by the androgen-responsive LNCaP human prostate cancer cell line. Prostate 1990;16:209-218.
Culig Z, Hobish A, Cronauer MV, et al: Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. Cancer Res 1994;54:5474-5478.
Cutting CW, Hunt C, Nisbet JA, et al: Serum insulin-like growth factor-1 is not a useful marker of prostate cancer. BJU Int 1999;83:996-999.
Cyr C, Huebner K, Druck T, Kris R: Cloning and chromosomal localization of a human endothelin ETA receptor. Biochem Biophys Res Commun 1991;181:184-190.
Daughaday WH, Rotwein P: Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. Endocr Rev 1989;10:68-91.
Gentry LE, Webb NR, Lim GJ, et al: Type I transforming growth factor beta: Amplified expression and secretion of mature and precursor polypeptides in Chinese hamster ovary cells. Mol Cell Biol 1987;7:3418-3427.
Hackel PO, Zwick E, Prenzel N, Ullrich A: Epidermal growth factor receptors: Critical mediators of multiple recepor pathways. Curr Opin Celi Biol 1999;11:184-189.
Heimberg M, Weinstein I, LeQuire VS, Cohen S: The induction of fatty liver in neonatal animals by a purified protein (EGF) from mouse submaxillary gland. Life Sci 1965;4:1625-1633
Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al: The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinc isopeptides predicted by three separate genes. Proc Natl Acad Sci U S A 1989;86:2863-2867.
Kilabgi P, Checler F, Maxella J, Vincen JP: Pharmacology and biochemistry of neurotensin receptors. Rev Clin Basic Pharm 1985;5:397-486.
Kiazumi K, Shiba T, Nishiki K, et al: Structure-activity relationship in vasoconstricor effecs of sarafotoxins and endothelin-1. FEBS Lett 1990;60:269-272.
Kobayashi S, Tang R, Wang B, et al: Localization of endothelin receptors in the human prosate. J Urol 1994;151:763-766.
Kurek R, Tunn UW, Eckart O, et al: The significance of serum levels of insulin-like growth factor-1 in patients with prostate cancer. BJU Int 2000;85:125-129.
Langensroer P, Tang R, Shapiro E, et al: Endothelin-1 in the human prostatic: Tissue levels source of production and isometric tension studies. J Urol 1993;149:495-499.
Liu XH, Wiley HS, Meikle AW: Androgens regulate proliferation of human prostate cancer cells in culture by increasing transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) and epidermal growth factor (EGF)/TGF-alpha recepor. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1472-1478.
Massague J: Transforming growth factor-alpha. A model for membrane-anchored growth factors. Biol Chem 1990;265:21393-21396.
Massague J: TGF-B signal transduction. Annu Rev Biochem 1998;67:753-791.
McDonald TJ, Jornvall H, Tatemoto K, Mutt V: Identification and characterization of variant forms of the gastrin-releasing peptide (GRp) FEBS Lett 1983;156:349-356.
Mendelsohn J: Epidermal growth factor receptor inhibition by a monoclonal antibody as anticancer therapy. Clin Cancer Res 1997;3:2703-2707.
Moghal N, Sternberg PW: Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor. Curr Opin Cell Biol 1999;11:190-196.
Mydlo JH, Michaeli J, Cordon-Cardo C, et al: Expression of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA in neoplasic and nonneoplastic human kidney tissue. Cancer Res 1989;19:3407-3411.
Nelson JB, Chan-Tack K, Hedican SP, et al: Endothelin-1 production and decreased endohelin B receptor expression in advanced prostate cancer. Cancer Res 1996;56:663-668.
Nelson JB, Hedican SP, George DJ, et al: Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. Nat Med 1995;1:944-949.
Nelson JB, Lee WH, Nguyen SH, et al: Methylation of the 5´ CpG island of the endohelin B receptor gene is common in humam prostate cancer. Cancer Res 1997;57:35-37.
Nelson JB, Nguyen SH, Wu-Wong JR, et al: New bone formation in an osteoblastic tumor model is increased by endothelin-l overexpression and decreased by endothelin A receptor blockade. Urology 1999;53:1063-1069.
Papandreou CN, Usmani B, Geng Y, et al: Neutral endopeptidase 24.11 loss in metastatic human prostate cancer contribues o androgen-independent progression. Nat Med 1998;4:50-57.
Pinski J, Reile H, Halmos G, et al: Inhibitory effects of somatostatin analogue RC-160 and bombesin/gastrin-releasing peptide antagonist RC-3095 on the growth of the androgen-independent Dunning R-3327-AT-1 rat prostate cancer. Cancer Res 1994;54:169-174.
Reile H, Armais PE, Schally AV: Characerization of high-affinity receptors for bombesin/gastrin releasing peptide on the human prostate cancer cell lines PC-3 and DU-145: Internalization of recepor bound ^{125}I-(Tyr^4) bombesin by tumor cells. Prosae 1994;25:29-38.
Rubanyi GM, Polokoff MA: Endothelins: Molecular biology biochemistry, pharmacology physiology and pathophysiology. Pharmacol Rev 1994:46:325-415.

Spindel ER, Giladi E, Brehm P, et al: Cloning and functional characterization of a complemenary DNA encoding the murine fibroblast bombesin/gastrin-releasing pepide receptor. Mol Endocrinol 1990;4:1956-1963.
Steiner MS: Review of pepide growh factors in benign prostatic hyperplasia and urological malignancy. J Urol 1995;153:1085-1096.
Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, et al: Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: A population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 1998;90:911-915.
Wu-Wong JR, Chiou WJ, Dickinson R, Opgenonh TJ: Endothelin attenuates apoptosis in humun smooth muscle cells. Biochem J 1997;328:733-737.
Wu-Wong JR, Chiou WJ, Wang J: Extracellular signal-regulated kinases are involved in the antiapoptotic effect of endothelin-1. J Pharmacol Exp Ther 2000;293:514-521.
Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-415.

Virus

Amerio P, Offidani A, Cellini A, Bosi G: Well-differentiated squamous cell carcinoma of the penis associated with HPV type 33. Int J Dermatol 1998;37:128-130.
Beasley RP: Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer 1988:61:1942-1956.
Bishop JM: Nobel lecture. Retroviruses and oncogene II. Biosci Rep 1990;10:473-491.
Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, et al: The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepihelial in situ verrucous and invasive carcinoma of the penis. J Urol 1995;154:1024-1029.
de Villiers EM: Human pathogenic papillomavirus types: An update. Curr Top Microbiol Immunol 1994;186:1-12.
Dianzani C, Bucci M, Pierangeli A, et al: Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. Urology 1998;51:1046-1048.
Durst M, Dzarlieva-Petrusevska RT. Boukamp P et al: Molecular and cytogenetic analysis of immonalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. Oncogene 1987;1:251-256.
Epstein MA, Barr YM: Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt´s malignant lymphomas. Lancet 1964;1:252-255.
Griffiths TR, Mellon K: Human papillomavirus and urological tumour: I. Basic science and role in penile cancer. BJU Int 1999:84:579-586.
Griffiths TR, Mellon JK: Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder prostate renal and testicular cancer. BJU Int 2000:85:211-217.
Hawley-Nelson P, Vousden KH, Hubben NL, et al: HPV16 E6 and E7 proteins cooperate to immortalize human foreskin keratinocytes. EMBO J 1989:8:3905-3910.
Hayward WS, Neel BG, Astrin SM: Activation of a cellular onc gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. Nature 1981;290:475-480.
Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al: Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:6476-6480.
Howley PM, Ganem D, Kieff E: Etiology of cancer: Viruses: RNA viruses. In Devita VT Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of oncology 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1997, pp 168-184.
Poeschla DM, Wong-Staal F: Etiology of cancer: Viruses: DNA viruses. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven 1997: pp 153-167.
Rous P: Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. Exp Med 1911;13:392-395.
Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, et al: The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. Cell 1990:63:1129-1136.
Slamon DJ: Proto-oncogenes and human cancers. N Engl J Med 1987;317:955-957.
Stehelin D, Varmus HE, Bishop JM, Vogt PK: DNA related o the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature 1976;260:170-173.
Villa LL, Lopes A: Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. Int J Cancer 1986;37:853-855.
zur Hausen H: Viruses in human cancers. Science 1991;254:1167-1173.

Angiogénesis

Abe J, Zhou W, Takuwa N, et al: A fumagillin derivative angiogenesis inhibitor AMG-1470 inhibits activation of cyclin-dependent kinases and phosphorylation of retinoblastoma gene product but no protein tyrosyl phosphorylation of protooncogene expression in vascular endothelial cells. Cancer Res 1994;54:3407-3412.
Abraham JA, Mergia A, Whang IL, et al: Nucleotide sequence of a bovine clone encoding the angiogenic protein, basic fibroblast growth factor. Science 1986;233:545-548.
Balbay MD, Pettaway CA, Kuniyasu H, et al: Highly metastatic human prostate cancer growing within the prostate of athymic mice overexpresses vascular endothelial growth factor. Clin Cancer Res 1999;5:783-789.
Baringa M: A surprising parmer for angiostatin. Science 1999; 283:1831.
Beloni D, Vergani V, Drudis T, et al: The microtubule-affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity. Clin Cancer Res 1996;2:1843-1849.
Bergers G, Javaherian K, Lo KM, et al: Effects of angiogenesis inhibitors on multistage carcinogenesis in mice. Science 1999;24:808-812.
Bocci G, Danesi R, Benelli U, et al: Inhibitory effect of suramin in rat models of angiogenesis in vitro and in vivo. Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:205-212.
Bradshaw RA, Brickey WW, Walker KW: N-terminal processing: The methionine aminopeptidase and N alpha-acetyl transferase families. Trends Biochem Sci 1998;23:263-267.
Brown LF, Yeo KT, Berse B, et al: Vascular permeability factor (vascular endo-melial growth factor) is strongly expressed in the normal male genital tract and is present in substantial quantities in semen. J Urol 1995;154:576-579.
Campbell SC: Advances in angiogenesis research: Relevance to urological oncology. J Urol 1997;158:1663-1674.
Cao Y, Ji RW, Davidson D, et al: Kringle domains of human angiostatin. J Biol Chem 1996;271:29461-29467.
Cohen J: Behind the headlines of endostatin's ups and downs. Science 1999;283:1250-1251.
Cohen RL, Xi XP, Crowley CW, et al: Effects of urokinase receptor occupancy on plasmin generation and proteolysis of basement membrane by human tumor cells. Blood 1991;78:479-487.
D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J: Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:4082-4085.
Davies B, Brown PD, East N, et al: A synthetic matrix metalloproteinase inhibitor decreases tumor burden and prolongs survival of mice bearing human ovarian carcinome xenografts. Cancer Res 1993,53:2087-2091.
Dhanabal M, Ramchandran R, Waterman MJF, et al: Endostatin induces endothelial cell apoptosis. J Biol Chem 1999a;274:11721-11726.
Dhanabal M, Volk R, Ramchandran R, et al: Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin. Biochem Biophys Res Commun 1999b:258:345-352.
Dinnet CP, Bielenberg DR, Perrotte P, et al: Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. Cancer Res 1998;58:808-814.
Dixon SC, Kruger EA, Bauer KS, Figg WD: Thalidomide up-regulates prostate-specific antigen secretion from LNCaP cells. Cancer Chemother Pharmacol 1999;43:78-84.
Dong Z, Greene G. Pettaway C, et al: Suppression of angiogenesis, tumorigenicity, and metastasis by human prostate cancer cells engineered to produce interferon-β. Cancer Res 1999;59:872-879.
Dong Z, Kumar R, Yang X, Fidler IJ: Macrophage-derived metalloelastase is responsable for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. Cell 1997;88:801-810.
Esch F, Baird A, Ling N, et al: Primary structure of bovine pituitary basic fibroblast growth factor (FGF) and comparison with the amino-

terminal sequence of bovine brain acidic FGF. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82:6507-6511.
Evans CP, Elfman F, Parangi S, et al: Inhibition of prostate cancer neovascularization and growth by urokinase-plasminogen activator receptor blockade. Cancer Res 1997;57:3594-3599.
Fajardo LF, Prionas SD: Endothelial cells and hyperthermia. Int J Hyperthermia 1994;10:347-353.
Felbor U, Dreier L, Bryant RAR, et al: Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. EMBO J 2000;19:1187-1194.
Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB, et al: The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. J Cell Biochem 1991;47:211-218.
Figg WD, Raje S, Bauer KS, et al: Pharmacokinetics of thalidomide in an elderly prostate cancer population. J Pharm Sci 1999;88:121-125.
Folkman J, Klagsbrun M: Angiogenic factors. Science 1987;235:442-447.
Gagliardi A, Collins DC: Inhibition of angiogenesis by antiestrogens. Cancer Res 1993:53:533-535.
Gagliardi A, Hennig B, Collins DC: Antiestrogens inhibit endothelial cell growth stimulated by angiogenic growth factors. Anticancer Res 1996;16:1101-1106.
Gagliardi A, Kassack M, Kreimeyer A, et al: Antiangiogenic and antiproliferative activity of suramin analogues. Cancer Chemother Pharrnacol 1998;41:117-124.
Gateley S, Twardowski P, Stack MS, et al: Human prostate carcinoma cells express enzymatic activity that converts human plasminogen to the angiogenesis inhibitor, angiostatin. Cancer Res 1996;56:4887-4890.
Good DJ, Polverini PJ, Rastinejad F, et al: A tumor-suppressor-dependent inhibitor of angiogenesis is immunologically and functionally indistinguishable from a fragment of thrombospondin. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:6624-6628.
Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, et al: Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin. Cancer Res 1998;15:5686-5689.
Grander D, Einhorn S: Interferon and malignant disease—how does it work and why doesn't it always? Acta Oncol 1998;37:331-338.
Hartley-Asp B, Vukanovic J, Joseph IB, et al: Antiangiogenic treatment with linomide as adjuvant to surgical castration in experimental prostate cancer. J Urol 1997;158:902-907.
Horti J, Dixon SC, Logothetis CJ, et al: Increased transcriptional activity of prostate-specific antigen in the presence of TNP-470, an angiogenesis inhibitor. Br J Cancer 1999;79:1588-1593.
Ingber D, Fujita T, Kishimoto S, et al: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumour growth. Nature 1990;348:555-557.
Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, et al: Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. Nat Med 2000;6:41-48.
Johnson MD, Kim HR, Chesler L, et al: Inhibition of angiogenesis by tissue inhibitor of metalloproteinase. J Cell Physiol 1994;160:194-202.
Joseph IB, Isaacs JT: The antiangiogenic agent linomide inhibits tumor necrosis factor-alpha secretion via inhibition of its synthesis. Prostate 1996;29:183-190.
Joseph IB, Isaacs JT: Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. Cancer Res 1997;57:1054-1057.
Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT: Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. Clin Cancer Res 1997;3:2507-2511.
Joseph IB, Vukanovic J, Isaacs JT: Antiangiogenic treatment with linomide as chemoprevention for prostate, seminal vesicle, and breast carcinogenesis in rodents. Cancer Res 1996;56:3404-3408.
Joussen AM, Kruse FE, Volcker HE, Kirchhof B: Topical application of methotrexate for inhibition of corneal angiogenesis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1999;237:920-927.
Knox JD, Bretton L, Lynch T, et al: Synthetic matrix metalloproteinase inhibitor, BB-94, inhibits the invasion of neoplastic human prostate cells in a mouse model. Prostate 1998;35:248-254.
La Rocca RV, Stein CA, Danesi R, Myers CE: Suramin, a novel antitumor compound. J Steroid Biochem Mol Biol 1990;37:893-898.
Lein M, Jung K, Lee DK, et al: Synthetic inhibition of matrix metalloproteinases (batimastat) reduces prostate cancer growth in an orthotopic rat model. Prostate 2000;43:77-82.
Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. Science 1989;246:1306-1309.
Lijnen HR, Ugwu F, Bini A, Cohen D: Generation of an angiostatin-like fragment from plasminogen by stromelysin-l (MMP-3). Blochemistry 1998;37:4699-4702.
Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S: Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Circulation Res 1995;77:638-643.
Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, et al: Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumor therapy. Nature 1998;394:287-291.
McBride WG: Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961;2:1358.
Miki T, Nonomura N, Nozawa M, et al: Angiogenesis inhibitor TNP470 inhibits growth and metastasis of a hormone-independent rat prostatic carcinoma cell line. J Urol 1998;160:210-213.
Min HY, Doyle LV, Vitt CR, et al: Urokinase receptor antagonists inhibit angiogenesis and primary tumor growth in syngenetic mice. Cancer Res 1996;56:2428-2433.
Moser TL, Stack MS, Asplin I, et al: Angiostatin binds ATP synthase on the surface of human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1999:96:2811-2816.
Moses MA: The regulation of neovascularization by matrix metalloproteinases and their inhibitors. Stem Cells 1997;15:180-189.
Moses MA, Langer R: A metalloproteinase inhibitor as an inhibitor of neovacularization. J Cell Biochem 1991;47:230-235.
Moses MA, Sudhalter J, Langer R: Identification of an inhibitor of neovascularization from cartilage. Science 1990;248:1408-1410.
Moses MA, Sudhalter J, Langer R: Isolation and characterization of an inhibitor of neovascularization from scapular chondrocytes. J Cell Biol 1992;119:475-482.
Moses MA, Wiederschain D, Wu I, et al: Troponin I is present in human cartilage and inhibits angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:2645-2650.
O'Bnen T, Cranston D. Fuggle S, et al: Two mechanisms of basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis in bladder cancer. Cancer Res 1997;57:136-140.
Oliveira IC, Sciavolino PJ, Lee TH, Vilcek J: Downregulation of interleukin X gene expression in human fibroblasts; Unique mechanism of transcriptional inhibition by interferon. Proc Natl Acad Sci U S A 1992:89:9049-9053.
O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al: Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997;88:277-285.
O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J: Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. Nat Med 1996;2:689-692.
O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al: Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994;79:315-328.
Rastinejad F, Polverini PJ, Bouck NP: Regulation of the activity of a new inhibitor of angiogenesis by a cancer suppressor gene. Cell 1989;56:345-355.
Sauter BV, Martinet O, Zhang WJ, et al: Adenovirus-mediated gene transfer of endostatin in vivo results in high level of transgene expression in inhibition of tumor growth and metastases. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:4802-4807.
Schimer M, Hoffmann J, Menrad A, Schneider MR: Antiangiogenic chemotherapeutic agents: Characterization in comparison to their tumor growth inhibition in human renal cell carcinoma models. Clin Cancer Re 1998;4:1331-1336.
Schweigerer L, Neufeld G, Friedman J, et al: Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. Nature 1987;325:257-259.
Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. Science 1983:219:983-985.
Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF: A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. Cancer Res 1986;46:5629-5632.
Senger DR, Van de Water L, Brown LF, et al: Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. Cancer Metastasis Rev 1993;12:303-324.
Shweiki D, Itin A, Sofler D, Keshet E: Vascular endothelial growth fac-

tor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. Nature 1992;359:843-845.
Sidky YA, Borden EC: Inhibition of angiogenesis by interferons: Effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. Cancer Res 1987;47:5155-5161.
Sin N, Meng L, Wang MQW, et al: The anti-angiogenic agent fumagillin covalently binds and inhibits the methionine aminopeptidase, MetAP-2. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:6099-6103.
Singh RK, Gutman M, Bucana C, et al: Interferons and down-regulate the expression of basic fibroblast growth factor in human carcinomas. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:4562-4566.
Stein CA: Suramin: A novel antineoplastic agent with multiple potential mechanisms of action. Cancer Res 1993;53:2239-2248.
Takigawa M, Nishida Y, Suzuki F, et al: Induction of angiogenesis in chick, yolk-sac membrane by polyamines and its inhibition by tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP and TIMP-2). Biochem Biophys Res Commun 1990;171:1264-1271.
Tamargo RJ, Bok RA, Brem H: Angiogenesis inhibition by minocycline. Cancer Res 1991;51:672-675.
Tomlinson RH, Gray LH: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. Br J Cancer 1955;9:539-545.
Tolsma SS, Volpert OV, Good DJ, et al: Peptides denved from two separate domains of the matrix protein thrombospondin-l have antiangiogenic activity. J Cell Biol 1993:122:497-511.
Vlodarvsky I, Folkman J, Sullivan R, et al: Endothelial cell-derived basic fibroblast growth factor: Synthesis and deposition into subendothelial extracellular matrix. Proc Natl Acad Sci U S A 1987;84:2292-2296.
Volpert OV, Lawler J, Bouck NP: A human fibrosarcoma inhibits systemic angiogenesis and growth of experimental metastases via thrombospondin-1. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:6343-6348.
Volpert OV, Tolsma SS, Pellerin S, et al: Inhibition of angiogenesis by thrombospondin-2. Biochem Biophys Res Commun 1995:217:326-332.
Vukanovic J, Isaacs JT: Linomide inhibits angiogenesis, growth, metastasis, and macrophage infiltration within rat prostatic cancers. Cancer Res 1995;55:1499-1504.
Vukanovic J, Passaniti A, Hirata T, et al: Antiangiogenic effects of the quinoline-3-carboxamide linomide. Cancer Res 1993:53:1833-1837.
Wen W, Moses MA, Wiederschain D, et al: The generation of endostatin is mediated by elastase. Cancer Res 1999;59:6052-6056.
Yamaguchi N, Anand-Apte B, Lee M, et al: Endostatin inhibits VEGF-induced endothelial cell migration and tumor growth independently of zinc binding. EMBO J 1999;18:4414-4423.
Yamaoka M, Yamamoto T, Ikeyama S, et al: Angiogenesis inhibitor TNP-470 (AGM-1470) potently inhibits the tumor growth of hormone-independent human breast and prostate carcinoma cell lines. Cancer Res 1993;53:5233-5236.
Yano T, Tanase M, Watanabe A, et al: Enhancement effect of an antiangiogenic agent, TNP-470, on hyperthermia-induced growth suppression of human esophageal and gastric cancers transplantable to nude mice. Anticancer Res 1995;15:1355-1358.
Zhang Y, Griffith EC, Sage J, et al: Cell cycle inhibition by the antiangiogenic agent TNP-470 is mediated by p53 and $p21^{WAFI/CIPI}$, Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:6427-6432.

Modelos de cáncer en el ratón

Bedell MA, Jenkins NA, Copeland NG: Mouse models of human disease. Part I: Techniques and resources for genetic analysis in mice. Genes Dev 1997;11:1-10.
Bradlcy A, Evans M, Kaufman MH, Robertson E: Formation of germline chimaeras from embryo-derived teratocarcinoma cell lines. Nature 1984;309:255-256.
Clarke AR: Manipulating the germline: Its impact on the study of carcinogencsis. Carcinogenesis 2000;21:435-441.
DeCaprio JA, Ludlow JW, Figge J, et al: SV40 large tumor antigen forms specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. Cell 1988;54:275-283.
Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, et al: Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. Nature 1992;356:215-221.
Ellis WJ, Vessella RL, Buhler KR, et al: Characterization of a novel androgen-sensitive, prostate-specific antigen-producing prostatic carcinoma xenograft: LuCaP 23. Clin Cancer Res 1996;2:1039-1048.
Evans MJ, Kaufman MH: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981;292:154-156.
Gnarra JR, Ward IM, Porter FD, et al: Defective placental vasculogenesis causes embryonic lethality in VHL-deficient mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1997:94:9102-9107.
Greenberg NM, DeMayo F, Finegold MJ, et al: Prostate cancer in a transgenic mouse. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:3439-3443.
Hitotsumachi S, Carpenter DA, Russell WL: Dose-repetition increases the mutagenic effectiveness of N-ethyl-N-nitrosourea in mouse spermatogonia. Proc Natl Acad Sci U S A 1985:82:6619-6621.
Jacks T, Fazeli A, Schmitt EM, et al: Effects of an Rb mutation in the mouse. Nature 1992;359:295-300.
Klausner RD: Studying cancer in the mouse. Oncogene 1999;18:5249-5252.
Klein KA, Reiter RE, Redula J, et al: Progression of metastatic human prostate cancer to androgen independence in immunodeficient SCID mice. Nat Med 1997;3:402-408.
Lane DP, Crawford LV: T antigen is boond to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 1979 278:261-263.
Leder A, Pattengale PK, Kuo A, et al: Consequences of widespread deregulation of the c-myc gene in transgenic mice: Multiple neoplasms and normal development. Cell 1986:45:485-495.
Lee MH, Williams BO, Mulligan G, et al: Targeted disruption of p107; Functional overlap between p107 and Rb. Genes Dev 1996;10:1621-1632.
Majzoub JA, Muglia W: Knockout mice. N Engl J Med 1996:334:904-907.
Malkin D: p53 and the Li-Fraumeni syndrome. Biochim Biophys Acta 1994:1198:197-213.
Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. Mol Cell 1998;1:959-968.
Omitz DM, Hammer RE, Messing A, et al: Pancreatic neoplasia induced by SV40 T-antigen expression in acinar cells of transgenic mice. Science 1987;238:188-193.
Palmiter RD. Chen HY, Messing A, Brinster RL: SV40 enhancer and large-T antigen are instrumental in development of choroid plexus tumours in transgenic mice. Nature 1985;316:457-460.
Pretlow TG, Wolman SR, Micale MA, et al: Xenografts of primary human prostatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:394-398.
Sauer B, Henderson N: Site-specific DNA recombination in mammalian cells by the Cre recombinase of bacteriophage P1. Proc Natl Acad Sci U S A 1988:85:5166-5170.
Shibata H, Toyama K, Shioya H, et al: Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the Apc gene. Science 1997;278:120-123.
Su LK, Kinzler KW, Vogelstein B, et al: Multiple intestinal neoplasia caused by a mutation in the murine homolog of the APC gene. Science 1992:256:668-670.

Diagnóstico molecular en oncología

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-511.
Atkin NB, Baker MC: Specific chromosome change, i(l2p), in testicular tumours. Lancet 1982;2:1349.
Blough RI, Heerema NA, Albers P, Foster RS: Fluorescence in situ hybridization on nuclei from paraffin-embedded tissue in low stage pure embryonal carcinoma of the testis. J Urol 1998:159:240-244.
Bova GS, Isaacs WB: Review of allelic loss and gain in prostate cancer. World J Urol 1996:14:338-346.
Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al: Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979;301:592-595.
Cote RJ, Esrig D, Groshen S, et al: p53 and treatment of bladder cancer. Nature 1997; 385: 123-125.
Diehn M, Alizadeh AA, Brown PO: Examining the living genome in health and disease with DNA microarrays. JAMA 2000,283.2298-2299.

Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. N Engl J Med 1994;331:1259-1264.

Geurts van Kessel A, Suijkerbuijk RF, Sinke RJ, et al: Molecular cytogenetics of human germ cell tumours: i(12p) and related chromosomal anomalies. Eur Urol 1993;23:23-28.

Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 1999:286:531-537.

Hacia JG: Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays. Nat Genet 1999:21:42-47.

Harper CL, Lofts FJ, Otter M, Mansi JL: Prostate-specific antigen (PSA) immunohistochemistry in the presence of a normal serum PSA as an aid to diagnosis of adenocarcinoma of unknown primary site. Br J Hosp Med 1996:55:367-368.

Huang W, Sun GL, Li XS, et al: Acute promyelocytic leukemia: Clinical relevance of two major PML-RAR alpha isoforms and detection of minimal residual disease by retrotranscriptase/polymerase chain reaction to predict relapse. Blood 1993;82:1264-1269.

Jones D, Fletcher CD: How shall we apply the new biology to diagnostics in surgical pathology? J Pathol 1999:187:147-154.

Kawai A, Woodruff J, Healey JH, et al: SYT-SSX gene fusion as a determinant of morphology and prognosis in synovial sarcoma. N Engl J Med 1998:338:153-160.

Lebwohl DE, Canetta R: New developments in chemotherapy of advanced breast cancer. Ann Oncol 1999;10:139-146.

Nagao K, Ito H, Yoshida H: Chromosomal translocation t(X;18) in human synovial sarcomas analyzed by fluorescence in situ hybridization using paraffin-embedded tissue. Am J Pathol 1996:148:601-609.

Pathak S, Strong LC, Ferrell RE, Trindade A: Familial renal cell carcinoma with a 3;11 chromosomc translocation limited to tumor cells. Science 1982;217:939-941.

Pui CH: Childhood leukemias. N Engl J Med 1995;332:1618-1630.

Sapolsky RJ, Hsie L, Bemo A, et al: High-throughput polymorphism screening and genotyping with high-density oligonucleotide arrays. Genet Anal 1999;14:187-192.

Thijsen S, Sehuurhuis C, van Oostveen J, Ossenkoppele G: Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. Leukemia 1999:13:1646-1674.

Torenbeek R, Lagendijk JH, Van Diest PJ, et al: Value of a panel of antibodies to identify the primary origin of adenocarcinomas presenting as bladder carcinoma. Histopathology 1998,32:20-27.

Yates JR 3rd: Mass spectrometry. From genomics to proteomics. Trends Genet 2000:16:5-R.

Desarrollo racional de fármacos

Adjei AA, Erlichman C, Davis JN, et al: A Phase I trial of the famesyl transferase inhibitor SCH66336: Evidence for biological and clinical activity. Cancer Res 2000;60:1871-1877.

Culver KW, Ram Z, Wallbridge S, et al: In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for the treatment of experimental brain tumors. Science 1992;256:1550-1552.

Herman JR, Adler HL, Aguilar-Crodova E, et al: In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: A phase I clinical trial. Hum Gene Ther 1999;10:1239-1249.

Mann J: Steps to a successtul synthesis. Nature 1994;367:594.

Mesnil M, Yamasaki H: Bystander effect in herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir cancer gene therapy: Role of gap-junctional intercellular communication. Cancer Res 2000;60:3989-3999.

Miller AD: Human gene therapy comes of age. Nature 1992;357:455-460.

Moolten FL, Wells JM: Curability of tumors bearing herpes thymidine kinase genes transferred by retroviral vectors. J Natl Cancer Inst 1990;82:297-300.

Mullen CA, Kilstrup M, Blaese M: Transfer of the bacterial gene for cytosine deaminase to mammalian cell confers lethal sensitivity to 5-fluoroeytosine: A negative selection system. Proc Natl Acad Sci U S A 1992:89:33-37.

Ohndort UM, Rould MA, He Q, et al: Basis for recognition of cisplatin-modified DNA by high-mobility-group proteins. Nature 1999;399:708-712.

Pierrefite-Carle V, Baqui P, Gavelli A, et al: Cytosine deaminase/5-fluoroeytosine-based vaccination against live tumors: Evidence of distant by-stander effect. J Natl Cancer Inst 1999;91:2014-2019.

Rodriguez R, Schuur ER, Lim HY, et al: Prostate attenuated replication competent adenovirus (ARCA) CN706: A seleetive cytotoxic for prostate-specific antigen-positive prostate cancer cells. Cancer Res 1997;57:2559-2563.

Rodriguez R, Simons JW: Urologic applications of gene therapy. Urology 1999;54:401-406.

Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ: The inhibition of growth or cell division in Eschrichia coli by difterent ionic species of platinum (IV) complexes. J Biol Chem 1967:242:1347-1352.

Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH: Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. Nature 1969;222:385-386.

Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, et al: Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Res 1997,57:1731-1734.

Sanda MG, Ayyagari SR, Jaffee EM, et al: Demonstration of a rational strategy for human prostate cancer gene therapy. J Urol 1994:151:622-628.

Scharovsky OG, Rozados VR, Gervasoni SI, Matar P: Inhibition of ras oncogene: A novel approach to antineoplastic therapy. J Biomed Sci 2000;7:292-298.

Steiner MS, Gingrieh JR: Gene therapy for prostate cancer: Where are we now? J Urol 2000: 164:1121-1136.

Whitsett JA, Dey CR, Stripp BR, et al: Human cystic fibrosis transmembrane conductance regulator directed to respiratory epithelial cells of transgenic mice. Nat Genet 1992:2:13-20.

75
TUMORES RENALES

Andrew C. Novick
y Steven C. Campbell

Consideraciones históricas

Clasificación

Evaluación radiográfica de las masas ocupantes renales

Tumores renales benignos
Quiste renal benigno
Adenoma cortical renal
Adenoma metanéfrico
Oncocitoma
Angiomiolipoma
Nefroma quístico multilocular
Leiomioma
Otros tumores benignos

Carcinoma de células renales
Incidencia
Etiología
Carcinoma renal familiar y genética molecular
Enfermedad de von Hippel-Lindau, gen de von Hippel-Lindau y genética del carcinoma renal de células claras
Carcinoma renal papilar familiar y genética del carcinoma renal papilar
Biología tumoral y consecuencias clínicas
Resistencia multidroga
Angiogénesis
Factores de crecimiento y regulación del ciclo celular
Proteasas, adherencia y patología de la matriz celular
Anatomía patológica
Presentación clínica
Screening y asociaciones clínicas
Estadificación y diagnóstico
Factores pronósticos

Tratamiento del carcinoma de células renales localizado
Nefrectomía radical
Cirugía ahorradora de nefronas
Cirugía ahorradora de nefronas con un riñón contralateral normal
Cirugía ahorradora de nefronas en la enfermedad de von Hippel-Lindau
Criocirugía renal
Observación

Tratamiento del carcinoma de células renales localmente avanzado
Compromiso de la vena cava inferior
Carcinoma de células renales con invasión local
Recurrencia local después de la nefrectomía radical o la nefrectomía parcial

Tratamiento del carcinoma de células renales metastásico
Nefrectomía
Hormonoterapia
Quimioterapia
Radioterapia
Terapia inmunobiológica
Terapéutica multimodal

Otros tumores renales malignos
Sarcomas del riñón
Linfoma y leucemia renales
Tumores metastásicos

CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

La introducción de la nefrectomía y otras técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad renal permitió adquirir la información clínica y los conocimientos que representan los conceptos fundamentales relacionados con los tumores renales. Harris (1882) comunicó 100 extirpaciones quirúrgicas renales, una cantidad suficiente para permitir el análisis de las características clínicas, quirúrgicas e histopatológicas de los trastornos renales

que requieren una intervención quirúrgica. La primera nefrectomía debidamente documentada aparentemente fue realizada en 1861 por Wolcott, quien decidió la operación al creer erróneamente que la masa tumoral representaba un hepatoma. En 1867 Spiegelberg extirpó accidentalmente un riñón durante la escisión de un quiste equinocócico. La primera nefrectomía programada fue realizada por Simon en 1869 por una fístula ureteral persistente y esta operación condujo a la supervivencia del paciente y la curación de la fístula. Un año más tarde (1870) se llevó a cabo con éxito la primera nefrectomía programada en los Estados Unidos; esta operación fue realizada por Gilmore en Mobile, Alabama, como tratamiento de una pielonefritis atrófica asociada con infección persistente del tracto urinario (Glenn, 1980).

La intervención quirúrgica permitió que el anatomopatólogo dispusiese de una cantidad suficiente de tejido para el examen histopatológico. Lamentablemente la interpretación de estos estudios no siempre era la correcta y a menudo surgían serias diferencias de opinión entre los distintos examinadores. Según Carson (1928) la primera descripción macroscópica precisa de tumores renales data de 1826 y fue realizada por Konig. En 1855 Robin examinó tumores sólidos aparentemente originados en el riñón y llegó a la conclusión de que el carcinoma renal se originaba en el epitelio tubular renal. Esta conclusión fue confirmada por Waldeyer en 1867. Lamentablemente las consideraciones teóricas y prácticas relacionadas con los tumores renales fueron confundidas por los conceptos de Grawitz (1883), quien sostuvo que estos aparentes tumores renales en realidad se originaban en restos de glándulas suprarrenales incluidos en los riñones. Este autor introdujo el término *struma lipomatodes aberrata renis* como nomenclatura descriptiva para designar los tumores de células claras que según este investigador derivaban de las glándulas suprarrenales. Grawitz no solo basó sus conclusiones en el contenido graso de los tumores (similar al observado en las glándulas suprarrenales) sino también en el hecho de que los tumores estaban localizados debajo de la cápsula renal en la vecindad de las glándulas suprarrenales, la ausencia de semejanza entre las células tumorales y los tubos uriníferos y la detección de material amiloide similar al asociado con la degeneración de las glándulas suprarrenales.

Más tarde este concepto histogenético fue adoptado por otros investigadores y los histopatólogos de la época aceptaron rápidamente la hipótesis de que los tumores renales en realidad se originaban en las glándulas suprarrenales. En 1894, Lubarch se enroló en las filas de los que postulaban el origen suprarrenal de los tumores renales y Birch-Hirschfeld acuñaron el término *tumores hipernefroides* para indicar su origen en una región suprarrenal (Birch-Hirschfeld y Doederlein, 1894). Este error semántico y conceptual condujo a la introducción del término *hipernefroma*, el cual prevalece en la literatura médica que describe los tumores parenquimatosos de origen primario renal.

Weichselbaum y Greenish (1883) describieron adenomas renales que contenían tipos celulares papilares y alveolares. Los trabajos dee Albarran e Imbert (1903) contribuyeron a clarificar en cierta medida la histopatología de los tumores renales y la contribución en cuatro tomos de Wolff (1883), redactados entre 1883 y 1928, representó otro hito en la comprensión cabal de los tumores renales (Glenn, 1980).

CLASIFICACIÓN

La clasificación más exhaustiva de los tumores renales es la propuesta por Deming y Harvard (1970) en una edición previa de este libro. Estos autores establecieron 11 categorías de tumores renales, con numerosas subdivisiones que comprenden virtualmente todos los tumores renales conocidos hasta el momento, incluidos diversos trastornos quísticos y tumores retroperitoneales perirrenales que pueden afectar el riñón en forma secundaria. Esta clasificación es la que ofrece la presentación más sucinta de los tumores renales sin perder precisión ni exhaustividad y se reproduce en el cuadro 75-1.

Cuadro 75-1. *Clasificación de los tumores renales*

- **Tumores de la cápsula renal**
  - Fibroma
  - Leiomioma
  - Lipoma
  - Mixtos
- **Tumores del parénquima renal maduro**
  - Adenoma
  - Adenocarcinoma
    - Hipernefroma
    - Cáncer de células renales
    - Carcinoma alveolar
- **Tumores del parénquima renal inmaduro**
  - Nefroblastoma (tumor de Wilms)
  - Carcinoma embrionario
  - Sarcoma
- **Tumores epiteliales de la pelvis renal**
  - Papiloma del epitelio de transición
  - Carcinoma del epitelio de transición
  - Carcinoma espinocelular
  - Adenocarcinoma
- **Quistes**
  - Solitarios
  - Múltiples unilaterales
  - Caliciales
  - Piogénicos
  - Calcificados
  - Ectasia tubular
  - Esclerosis tuberosa
  - Cistadenoma
  - Cistadenoma papilar
  - Dermoide
  - Quistes
    - Pararrenales/perirrenales
      - Hidrocele renal
      - Linfáticos
      - Del conducto de Wolff
    - Malignos
- **Tumores vasculares**
  - Hemangioma
  - Hamartoma
  - Linfangioma
- **Tumores neurogénicos**
  - Neuroblastoma
  - Simpaticoblastoma
  - Schwannoma
- **Tumores del tejido heteroplásico**
  - Tejido adiposo
  - Músculo liso
  - Restos suprarrenales
  - Endometriosis
  - Cartílago
  - Hueso
- **Derivados del mesénquima**
  - Del tejido conectivo
    - Fibroma
    - Fibrosarcoma
    - Sarcoma osteogénico
  - Del tejido adiposo
    - Lipoma
    - Liposarcoma
  - Del tejido muscular
    - Leiomioma
    - Leiomiosarcoma
    - Rabdomiosarcoma
- **Tumores sólidos pararrenales/perirrenales**
  - Lipoma
  - Sarcoma
  - Liposarcoma
  - Fibrosarcoma
  - Linfangiosarcoma
  - Cáncer
  - Teratoma
  - Linfoblastoma
  - Neuroblastoma
  - Enfermedad de Hodgkin
- **Tumores secundarios**
  - Cáncer
  - Sarcoma
  - Blastoma
  - Granuloma
  - Timoma
  - Tumor testicular
  - Tumor renal

No obstante, se requiere un esfuerzo para lograr una clasificación que sea completa y sencilla y abarque la totalidad de las lesiones que predisponen al desarrollo de masas ocupantes renales. Esta clasificación simplificada fue elaborada por Glenn (1980) (cuadro 75-2). Los tumores renales benignos incluyen los tumores de la cápsula renal (p. ej., un fibroma), los adenomas parenquimatosos renales, los tumores vasculares, diversas lesiones y displasias quísticas, los tumores heteroplásticos y mesenquimáticos e incluso varios tipos de hidronefrosis. Los tumores de la pelvis renal, los cuales no serán considerados con detalles en este capítulo, incluyen los papilomas benignos y las neoplasias del epitelio de transición, espinocelulares y adenocarcinomatosas. Los tumores perirrenales son los que afectan el riñón por extensión e invasión y pueden ser benignos o malignos. Los tumores embrionarios incluyen sobre todo el nefroblastoma (tumor de Wilms) y los carcinomas y sarcomas embrionarios y mesoteliomatosos de la niñez. El tumor de Wilms, el tumor renal maligno más frecuente durante la niñez, es comentado en otra parte de este libro, al igual que el neuroblastoma, los trastornos quísticos renales y los tumores retroperitoneales primarios. Nefrocarcinoma es una categoría genérica que abarca cánceres parenquimatosos renales del adulto, sobre todo el hipernefroma clásico y el adenocarcinoma papilar. La categoría de otros tumores malignos incluye neoplasias mesenquimáticas relativamente raras, como diversos sarcomas, hemangiopericitomas, cánceres infiltrativos como el mieloma y neoplasias secundarias o metastásicas que se manifiestan en la sustancia renal. A la clasificación original de Glenn se le agregó el oncocitoma dentro de la categoría de tumores benignos.

Barbaric (1994) adoptó otro enfoque y clasificó las masas ocupantes renales de acuerdo con el aspecto histopatológico (malignas, benignas o inflamatorias) (cuadro 75-3) o según el aspecto radiológico (quistes simples, quistes complejos, tumores grasos y otros) (cuadro 75-4). Esta clasificación es práctica y debería facilitar el diagnóstico diferencial de las masas renales.

Cuadro 75-2. *Clasificación simplificada de los tumores renales*

Tumores benignos
Cápsula renal
Parénquima renal
Tumores vasculares
Lesiones quísticas, displasia, hidronefrosis
Tumores mesenquimáticos, heteroplásicos
Oncocitoma verdadero
Tumores de la pelvis renal
Papiloma benigno
Carcinomas del epitelio de transición y espinocelulares, adenocarcinomas
Tumores pararrenales
Benignos
Malignos
Tumores embrionarios
Nefroblastoma (tumor de Wilms)
Tumores embrionarios mesoteliomatosos
Sarcomas
Nefrocarcinoma
Carcinoma de células renales, adenocarcinoma, "hipernefroma"
Cistadenocarcinoma papilar
Otros procesos malignos
Primarios: tumores mesenquimáticos, hemangiopericitoma, mieloma
Secundarios: lesiones metastásicas

EVALUACIÓN RADIOGRÁFICA DE LAS MASAS OCUPANTES RENALES

En la actualidad se dispone de varias modalidades para la detección y la evaluación de las masas ocupantes renales. Se requiere un método sistemático para garantizar la evaluación completa de presuntas masas renales dado que cada modalidad radiológica tiene sus propias ventajas y desventajas.

A pesar de la falta de sensibilidad y especificidad la pielografía intravenosa (PIV) sigue siendo considerada el método diagnóstico inicial de elección en muchos casos debido a la función que cumple esta modalidad en la evaluación de la hematuria. La PIV, con nefrotomografía o sin ella, permite detectar numerosas masas renales y

Cuadro 75-3. *Masas ocupantes renales clasificadas según la histopatología*

Malignas	*Benignas*	*Inflamatorias*
Carcinoma renal	Quiste simple	Abscesos
Linfoma	Angiomiolipoma	Pielonefritis
Leiomiosarcoma	Oncocitoma	Pielonefritis xantogranulomatosa
Hemangiopericitoma	Seudotumor	Quiste renal infectado
Liposarcoma	Reninoma	Tuberculosis
Rabdomiosarcoma	Feocromocitoma	Granuloma reumático
Schwannoma	Leiomioma	
Osteosarcoma	Hemangioma	
Histiocitoma fibroso	Nefroma quístico	
Neurofibrosarcoma	Fibroma	
Metástasis	Malformación arteriovenosa	
Invasión por un tumor vecino	Hemangiopericitoma	
Tumor carcinoide	Hibernoma	
Tumor de Wilms	Aneurisma de la arteria renal	
Nefroma mesoblástico		
Leucemia		

Cuadro 75-4. *Masas ocupantes renales clasificadas según el aspecto radiográfico*

Quistes simples	*Quistes complejos*	*Tumores grasos*	*Todas las otras lesiones*
Quiste	Nefroma quístico	Angiomiolipoma	Carcinoma renal
Quistes múltiples	Carcinoma renal	Lipoma	Metástasis
Quiste peripelviano	Quiste hemorrágico	Hibernoma	Linfoma
Divertículo calicial	Metástasis	Liposarcoma	Sarcomas
	Tumor de Wilms		Negritis bacteriana focal aguda
	Quiste infectado		Abscesos
	Linfoma		Tuberculosis
	Tuberculosis		Oncocitoma
	Quiste tabicado		Fibroma
	Aneurisma de la arteria renal		Pielonefritis xantogranulomatosa
	Malformación arteriovenosa		Feocromocitoma
	Hidrocáliz		Tumor de Wilms
			Granuloma reumático
			Reninoma
			Leiomioma
			Hemangioma
			Nefroblastomatosis
			Adenocarcinoma
			Carcinoma del epitelio de transición
			Tumor carcinoide

Datos derivados de Barbaric ZL: Principles of Genitourinary Radiology, 2ª ed. New York, Thieme Medical, 1994.

aporta información en lo que respecta la función de los riñones. Sin embargo, en una PIV pueden pasar inadvertidas lesiones anteriores o posteriores pequeñas que no deforman el sistema colector ni el contorno renal. Además, está contraindicada en pacientes con una insuficiencia renal significativa o alergia al material de contraste. Los rasgos que sugieren el carácter maligno de una masa renal identificada mediante la PIV incluyen la presencia de calcificaciones en el interior de la masa, el aumento de la densidad tisular, la irregularidad de los bordes de la lesión y la invasión del sistema colector.

En los casos en los que la PIV permite identificar una masa ocupante renal que no presenta signos distintivos de malignidad el paso diagnóstico siguiente debe ser la ecografía, dado que es una modalidad no invasiva, precisa y relativamente barata. La ecografía permite diferenciar tejido sólido de líquido y establecer el diagnóstico de un quiste renal simple. Los criterios ecográficos definidos para el diagnóstico de un quiste simple incluyen pared quística regular, configuración redonda u ovalada sin ecos internos y la transmisión a través de toda la lesión con sombras acústicas intensas en la parte posterior. El cumplimiento de estos requisitos en un paciente asintomático justifica la observación expectante.

En la evaluación de los quistes renales complicados las características ecográficas más importantes incluyen el espesor y el contorno de la pared quística, la cantidad y el espesor de los tabiques, la presencia de calcificaciones, la densidad del líquido quístico y la presencia de componentes sólidos. La ecografía es valiosa para evaluar el contenido graso de un angiomiolipoma (AML), el cual se refleja en un aumento característico de la ecogenicidad. Toda masa ocupante renal que no cumpla estrictamente los criterios ecográficos para el diagnóstico de quiste simple requiere una evaluación ulterior mediante tomografía computarizada (TC). En épocas pasadas se recurría con frecuencia a la punción percutánea de los quistes con aspiración del líquido quístico para un examen citológico y estudios bioquímicos y el llenado ulterior de la cavidad quística mediante una inyección de material de contraste para su evaluación radiográfica, pero estos procedimientos a menudo no revisten valor diagnóstico y en gran medida han sido abandonados.

El estudio radiográfico aislado más importante para establecer la naturaleza de una masa ocupante renal sigue siendo la TC renal dedicada (con cortes delgados). La TC, con administración de material de contraste o sin ella, permite aprovechar plenamente las características de intensificación contrastada de los tumores parenquimatosos renales asociados con una vascularización importante. **En general, toda masa renal que se intensifica en la TC después de la administración de un medio de contraste intravenoso debe ser considerada un carcinoma de células renales (CCR) hasta que se demuestre lo contrario** (fig. 75-1). Las masas sólidas que además presentan áreas extensas asociadas con números de atenuación TC (unidades Hounsfield) negativos indicadoras de tejido adiposo permiten el diagnóstico de AML. En aproximadamente un 10% de las masas renales sólidas los hallazgos en la TC son equívocos y se requieren otros estudios o la exploración quirúrgica para establecer el diagnóstico definitivo. En raros casos el barrido con TC muestra un segmento renal intensificado isodenso con respecto al resto del riñón y sugestivo de un seudotumor renal. Los seudotumores renales pueden deberse a la hipertrofia de una columna de Bertin, a un dismorfismo renal o a una configuración anatómica inusual del riñón. En esta situación el diagnóstico de seudotumor puede ser confirmado mediante una renografía con radioisótopo utilizando ácido dimercaptosuccínico o glucoheptonato marcados con tecnecio (fig. 75-2). Estos estudios con radionúclidos revelan un área de densidad aumentada si la masa es un seudotumor o un área de densidad reducida si se trata de un quiste o un tumor sólido.

En un principio la RM se utilizaba con escasa frecuencia para la evaluación de las masas renales debido a

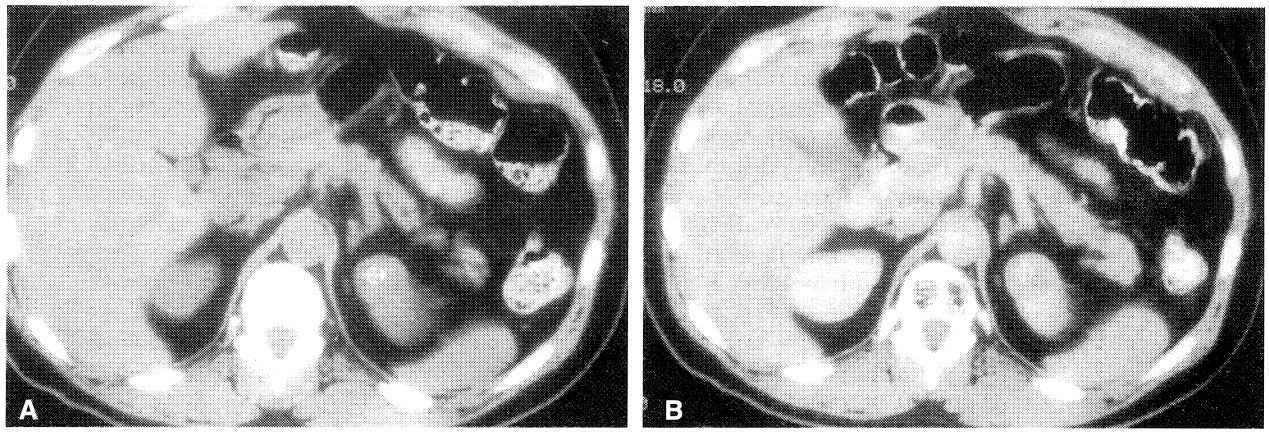


Fig. 75-1. A. Tomografía computarizada (TC) sin material de contraste que revela una masa ocupante del polo renal superior izquierdo sólida que mide 31 unidades Hounsfield. **B.** Después de la administración de contraste la TC revela intensificación de la masa hasta 58 unidades Hounsfield. Esta lesión fue resecada y resultó ser un carcinoma de células renales.

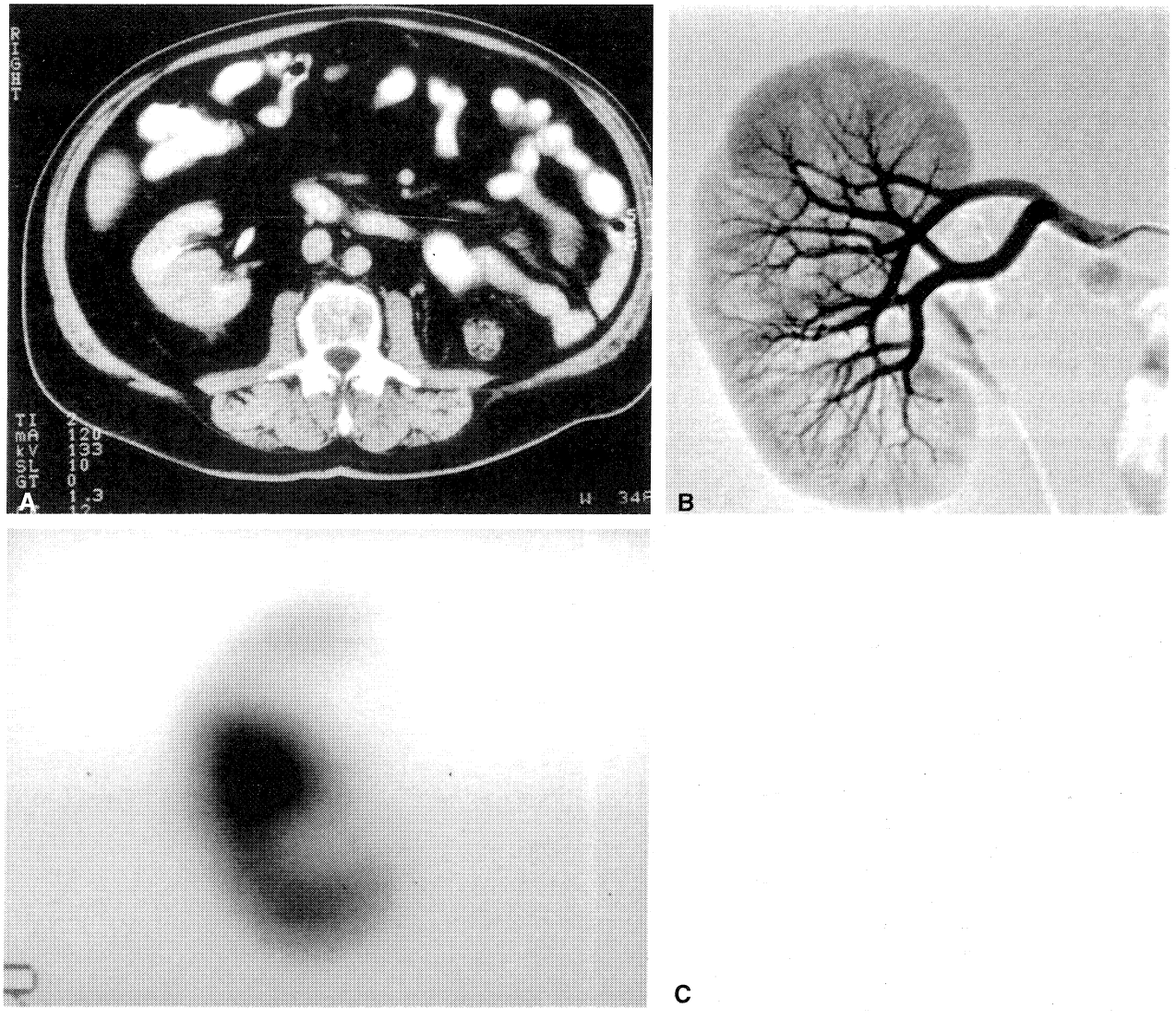


Fig. 75-2. A. Tomografía computarizada (TC) con material de contraste que revela una masa ocupante hiliar isodensa en un riñón derecho solitario. **B.** La arteriografía del riñón derecho no revela neovascularización. **C.** El centellograma renal con glucoheptonato radiactivo revela un aumento de la densidad de la masa indicadora de hipertrofia de la columna de Bertin.

que las secuencias sistemáticas no eran suficientemente sensibles ni específicas para la caracterización de las lesiones. Sin embargo, la introducción de la RM intensificada con gadolinio determinó que esta modalidad se utilizase con mucho mayor frecuencia con esta finalidad. **Una de las consideraciones fundamentales durante la evaluación de una masa ocupante renal consiste en que para que una lesión sea considerada maligna es necesario que se intensifique después de la administración de material de contraste intravenoso. En la actualidad esta intensificación puede evaluarse con la misma precisión mediante la angiografía por resonancia magnética (ARM) utilizando ácido dietilenotriamino pentaacético-gadolinio por vía intravenosa.** En las imágenes T1 obtenidas antes y después de la administración de gadolinio puede detectarse la intensificación de la masa debido a la importante vascularización del tumor (fig. 75-3). Esta técnica es sumamente útil en pacientes en quienes se encuentra contraindicada la administración de un medio de contraste yodado debido al antecedente de insuficiencia renal significativa o alergia severa.

La arteriografía desempeña un papel limitado en la evaluación diagnóstica de las masas ocupantes renales. En los casos equívocos la presencia o la ausencia de neovascularización puede ayudar a establecer el diagnóstico de CCR. No obstante, alrededor de un 20 a un 25% de los CCR son avasculares en la angiografía. En realidad, algunos de estos últimos tumores no son realmente avasculares y se asocian con una intensificación de 10 a 25 unidades Hounsfield en la imagen de TC obtenida después de la administración de contraste.

La punción con aguja fina para aspirar líquido u obtener material de biopsia reviste un valor limitado en la evaluación de las masas ocupantes renales. Aunque los casos comunicados de diseminación del tumor después de la punción de un CCR fueron relativamente escasos, este estudio invasivo ocasionalmente provoca una hemorragia perirrenal. **El principal problema asociado con esta técnica es la alta incidencia de resultados falsos negativos de la biopsia en pacientes con cáncer renal** (Herts y Baker, 1995). La principal indicación para la punción con aspiración o biopsia en pacientes con una masa ocupante renal es la sospecha de un absceo renal o un quiste infectado o cuando un CCR debe ser diferenciado de una metástasis o un linfoma renales.

La diferenciación entre un quiste renal benigno y un CCR quístico sigue siendo uno de los problemas más frecuentes y difíciles de resolver en el terreno de los estudios diagnósticos por imágenes renales. Una vez identificado un quiste renal complicado la determinación de su naturaleza benigna o maligna se basa en la evaluación de la pared de la lesión (espesor y contorno); la cantidad, la configuración y el espesor de los tabiques; la cantidad, el tipo y la localización de las calcificaciones; la densidad del líquido en el interior de la lesión y el grado de marginalidad de la lesión y la presencia o la ausencia de componentes sólidos. **Bosniak ha desarrollado un esquema de clasificación útil que divide las lesiones quísticas renales en cuatro categorías que se diferencian entre sí por la mayor o menor probabilidad de malignidad** (Bosniak, 1997). Las lesiones incluidas en la categoría I comprenden quistes benignos simples no complicados que se diagnostican sin mayor inconveniente en las imágenes obtenidas por ecografía, TC o RM. Estas lesiones sin duda representan las lesiones quísticas renales más comunes y, en ausencia de síntomas asociados, no requieren tratamiento.

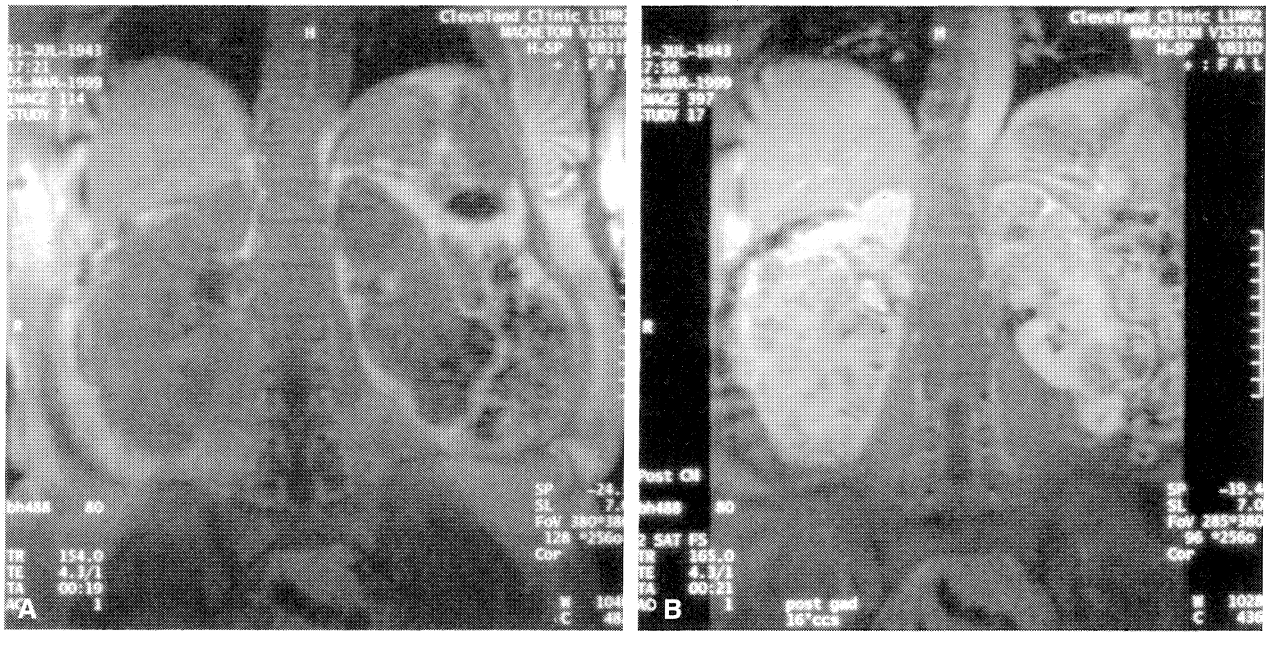


Fig. 75-3 A. Angiografía renal con resonancia magnética sin contraste con gadolinio que sugiere la presencia de masas renales bilaterales. **B.** Después de la administración de ácido dietilenotriaminopentaacético-gadolinio por vía intravenosa la RM revela una intensificación de masas renales bilaterales indicadora de malignidad.

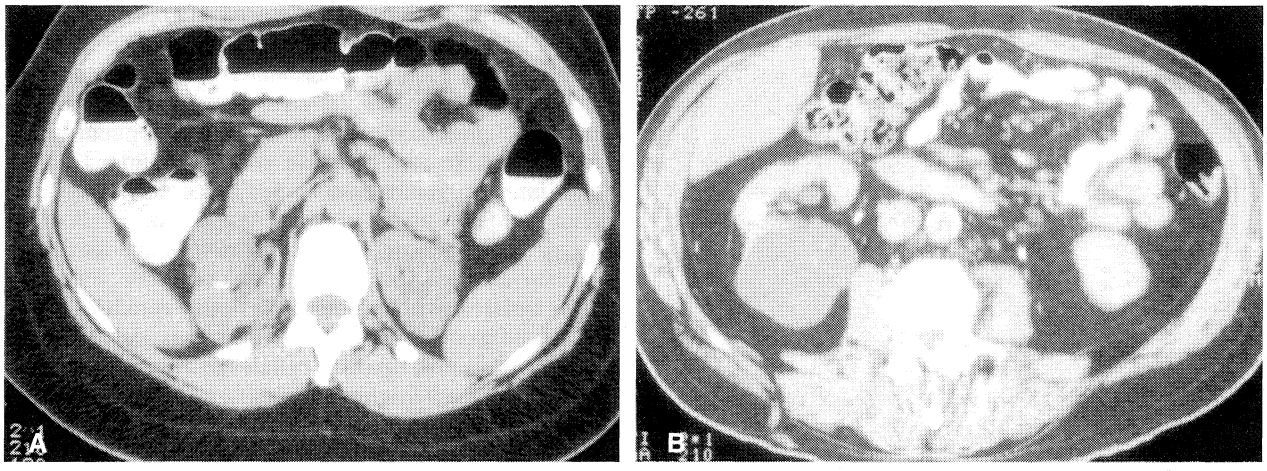


Fig. 75-4. Quistes de clase II de Bosniak. **A.** La tomografía computarizada (TC) sin material de contraste revela la presencia de calcio en la pared del quiste renal derecho. **B.** La tomografía computarizada (TC) con material de contraste en otro paciente revela un quiste renal derecho con tabiques delgados en su interior.

Las lesiones incluidas dentro de la categoría II consisten en quistes mínimamente complicados que son benignos pero se asocian con algunas características radiológicas que causan preocupación (fig. 75-4). Estas lesiones incluyen quistes tabicados, quistes con una cantidad mínima de calcio en la pared o en los tabiques, quistes infectados y quistes hiperdensos (de alta densidad). Los quistes hiperdensos son lesiones benignas que contienen sangre antigua, degenerada o coagulada; por lo tanto, estas lesiones se acompañan de un aumento de la atenuación en la TC. Los quistes renales hiperdensos clásicos son lesiones pequeñas (<3 cm), redondeadas con bordes bien delimitados que no se intensifican después de la administración del contraste (fig. 75-5). Los quistes renales incluidos en la categoría II invariablemente son benignos y pueden ser seguidos mediante estudios diagnósticos por imágenes renales periódicos.

Las lesiones clasificadas en la categoría III son representadas por quistes renales más complicados de carácter indeterminado que no pueden diferenciarse con certeza de una lesión maligna. Las características radiológicas de estas lesiones incluyen un borde irregular, tabiques gruesos y calcificaciones groseras irregulares (fig. 75-6). En ausencia de un factor agregado como un traumatismo o una infección renales, en pacientes jóvenes de bajo riesgo quirúrgico generalmente está indicada la exploración operatoria de estas lesiones. Algunas de estas lesiones resultan ser quistes multiloculados, hemorrágicos o densamente calcificados benignos, mientras que otras resultan ser CCR calcificados.

Las lesiones quísticas clasificadas en la categoría IV se asocian con bordes irregulares y, sobre todo, con algunas porciones sólidas que se intensifican con el material de contraste, que permiten el diagnóstico definitivo de lesión maligna (fig. 75-7). Las lesiones incluidas en la categoría IV invariablemente representan CCR quísticos que en el caso de ser localizados requieren un tratamiento quirúrgico.

En el caso de masas ocupantes renales sólidas detectadas radiológicamente el diagnóstico diferencial es extenso e incluye trastornos como el CCR, el adenoma renal, el oncocitoma, la AML, el carcinoma del epitelio de transición, los tumores metastásicos, los abscesos, el infarto, las malformaciones vasculares y seudotumor renal. En la

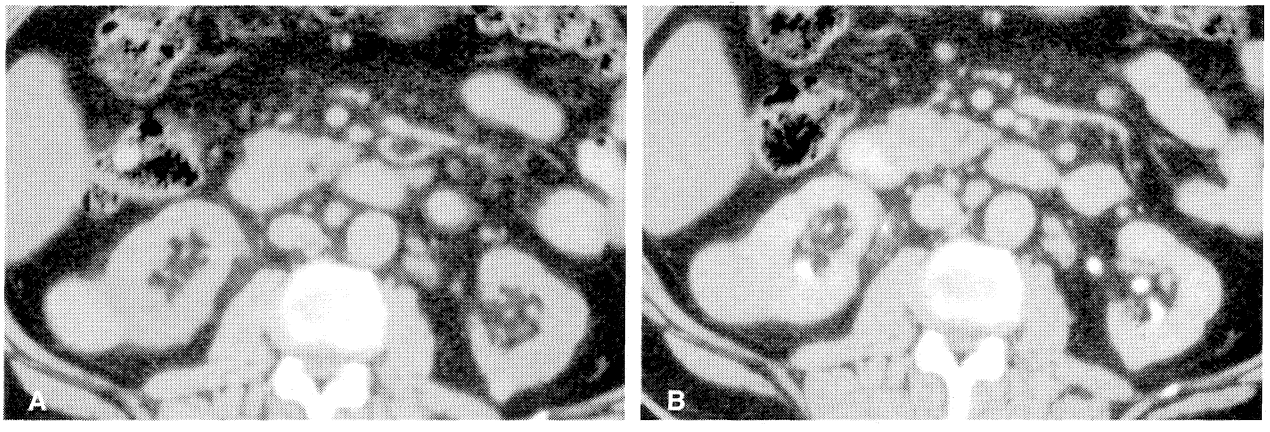


Fig. 75-5. Quiste hiperdenso de clase II de Bosniak. **A.** La tomografía computarizada (TC) sin material de contraste revela la presencia de un quiste renal derecho de alta densidad y paredes regulares. **B.** La TC con material de contraste no muestra una intensificación del quiste.

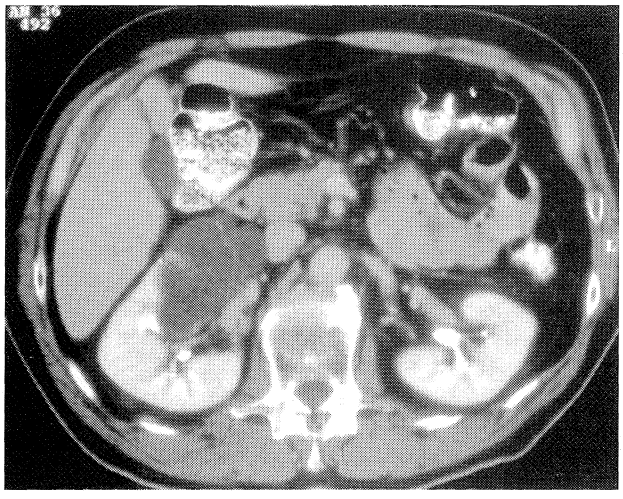


Fig. 75-6. La tomografía computarizada después de la administración de contraste revela la presencia de un quiste renal derecho con tabiques gruesos en su interior (quiste de clase III de Bosniak).

mayoría de estos casos el diagnóstico correcto puede establecerse por la presentación clínica y los hallazgos radiológicos característicos, a veces combinados con estudios endourológicos o la biopsia por punción de la masa ocupante. **No obstante, las técnicas diagnósticas disponibles en la actualidad no permiten establecer una diferencia fiable entre el CCR, el adenoma renal y el oncocitoma. Aproximadamente un 10 a un 15% de todas las masas ocupantes renales pequeñas, sólidas e intensificadas en la TC con características de CCR resultan ser adenomas benignos u oncocitomas después de su extirpación quirúrgica.** Aunque el oncocitoma es un tumor benigno, en hasta un 30% de los pacientes con oncocitoma se ha documentado la presencia asociada de un CCR en el mismo riñón o en el riñón contralateral (Licht, 1995).

TUMORES RENALES BENIGNOS

Los tumores renales benignos pueden originarse en el tejido cortical (p. ej., adenoma, oncocitoma) o en los diversos derivados mesenquimatosos en el parénquima o la cápsula renales. La diferenciación radiológica o clínica entre estos tumores y las masas ocupantes renales malignas puede ser difícil y en algunos casos imposible. Además, algunos tumores renales benignos pueden crecer lo suficiente para provocar síntomas clínicos, como dolor lumbar o, en los casos más agudos, hemorragia.

Quiste renal benigno

Los quistes simples son las lesiones renales benignas más frecuentes y representan más del 70% de todas las masas ocupantes renales asintomáticas. Los quistes renales benignos pueden ser solitarios o múltiples y se encuentran presentes en más del 50% de los pacientes mayores de 50 años (Kissane, 1976). **Como se comentó antes, los quistes renales se identifican y caracterizan fácilmente en los estudios diagnósticos por imágenes.** No obstante, en ocasiones los quistes renales aumentan de tamaño de manera significativa y provocan síntomas. Se han descrito varias técnicas mínimamente invasivas para el drenaje o la esclerosis de los quistes renales benignos. Un protocolo utilizado con frecuencia en pacientes externos se basa en el drenaje y la esclerosis percutáneos con alcohol al 95%; esta técnica condujo a la ablación exitosa de la cavidad quística en más del 90% de los casos (Hanna y Dahniya, 1996). Sin embargo, en todos los casos se debe advertir al paciente que pueden requerirse varias sesiones de tratamiento para lograr una ablación completa y que de todos modos existe el riesgo de dolor persistente crónico.

Adenoma cortical renal

La autopsia ha revelado la presencia de lesiones corticales renales sólidas benignas en un 7 a un 23% de los casos; estas lesiones se han designado con el nombre de adenomas renales (Licht, 1995). La mayor parte de estos adenomas son solitarios y un 25% de los tumores son multicéntricos (Corwin, 1940). La incidencia de adenomas corticales renales aumenta con la edad y estas lesiones se detectaron con mayor frecuencia en

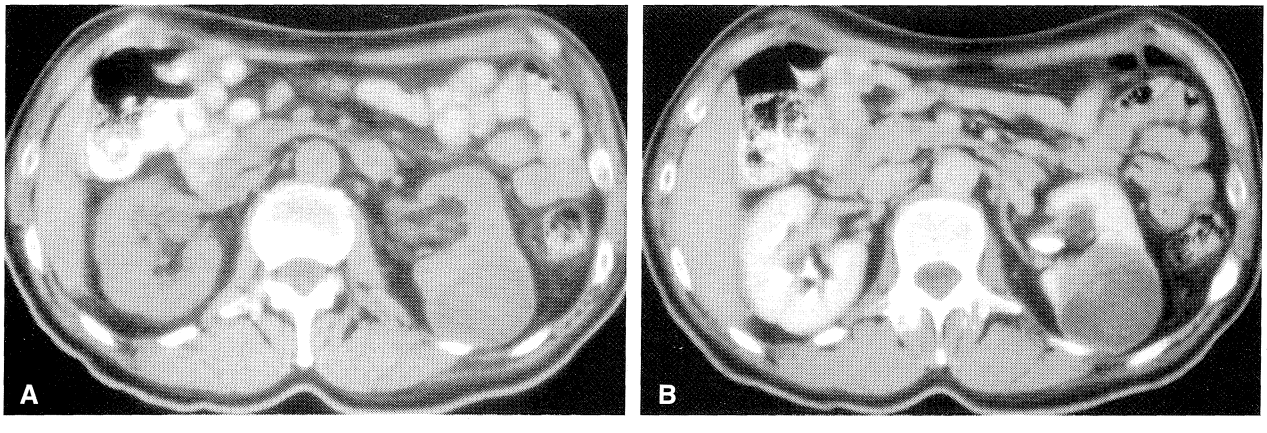


Fig. 75-7. Quistes de clase IV de Bosniak. **A.** La tomografía computarizada (TC) sin material de contraste revela la presencia de un quiste renal izquierdo complejo. **B.** La tomografía computarizada (TC) con material de contraste revela heterogeneidad interna e intensificación de la parte anterior del quiste. Esta lesión resultó ser un carcinoma quístico de células renales.

pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y enfermedad quística renal adquirida asociada con insuficiencia renal en estadio terminal (Grantham y Levine, 1985; Solomon y Schwartz, 1988). La relación hombre:mujer es de 3:1 (ligeramente mayor que en el caso del CCR) y también se ha comunicado una correlación con el consumo de cigarrillos (Bennington y col., 1968; Xipell, 1971). La gran mayoría de los adenomas renales permanecen asintomáticos y la mayor parte de estas lesiones son radiológicamente indetectables dado que miden 1 cm o menos de diámetro. Un importante estudio de screening con ecografía destinado a detectar tumores renales en más de 40.000 adultos asintomáticos informó una incidencia de adenomas renales significativamente menor del 1% (Tosaka y col., 1990).

El aspecto histológico de un adenoma renal típico consiste en una lesión pequeña y bien delimitada caracterizada por la presencia de células basófilas o eosinófilas uniformes sin rasgos nucleares y celulares distintivos y con frecuencia organizadas en un patrón de crecimiento tubulopapilar o puramente papilar (fig. 75-8). Aunque la mayoría de los anatomopatólogos no tiene mayores inconvenientes en establecer este diagnóstico en material de necropsia, el diagnóstico histopatológico de adenoma renal se lleva a cabo con mucho menor frecuencia después de la extirpación de la pieza quirúrgica, dado que la mayor parte de los histopatólogos piensa que no se cuenta con criterios histopatológicos, ultraestructurales o inmunohistoquímicos fiables para diferenciar estas lesiones de tumores malignos derivados del epitelio renal (Cooper y Waisman, 1973; Bennington, 1987; Licht, 1995). Tradicionalmente esta diferenciación difícil, pero importante, se basó en el tamaño de la lesión. En su serie original de estudios de autopsia Bell observó que solo 1 de 38 tumores corticales renales menores de 3 cm de diámetro se asoció con metástasis, mientras que 70 de 106 tumores mayores de 3 cm de diámetro se acompañaron de metástasis (Bell, 1938). Una actualización ulterior de estos datos reveló que 3 de 62 tumores menores de 3 cm de diámetro habían metastatizado, lo que refleja el comportamiento impredecible del CCR (Bell, 1950). No obstante, la "regla de los 3 cm" se mantuvo como válida en la literatura urológica durante varios años a pesar de la incidencia comprobada de metástasis del 5% y la advertencia de Bell acerca de la imposibilidad de establecer una diferenciación definitiva entre un adenoma y un carcinoma sobre la base del examen histológico. Muchos histopatólogos siguen utilizando el tamaño tumoral como criterio para el diagnóstico de un adenoma renal. En una revaluación polémica de la clasificación histológica de los tumores renales Theones y col. (1986) definieron el adenoma renal como tumores con grado nuclear 1 y diámetro de 1 cm. La mayoría de los autores concuerdan en que un tumor de mayor tamaño o asociado inequívocamente con células claras o cualquier grado de atipia citológica no debería clasificarse como un adenoma renal.

El diagnóstico de adenoma renal sigue siendo controvertido y muchos autores piensan que toda masa ocupante renal sólida derivada del epitelio es potencialmente maligna y debe ser tratada en consecuencia. En pacientes con este tipo de lesiones se recomienda considerar firmemente la posibilidad de exploración quirúrgica renal y resección en cuña u otras modalidades de ablación, teniendo en cuenta la edad del paciente, la presencia de trastornos concurrentes y otros factores pertinentes.

Adenoma metanéfrico

En 1995 Davis y col. comunicaron 50 casos de pacientes con una lesión de masa renal inusual con rasgos histológicos distintivos y una evolución clínica benigna a pesar de la presencia frecuente de síntomas en el momento de la presentación y un tamaño tumoral significativo (Davis y col., 1995). En la serie estudiada por Davis y col. el tamaño medio de estos tumores fue de 5,5 cm (espectro: 0,3 a 15 cm) y 22 pacientes se presentaron con dolor lumbar, hematuria macroscópica o una masa palpable. Otros seis pacientes se presentaron con policitemia y también se ha comunicado la presencia de hipercalcemia en asociación con este tipo de tumor, designado con el nombre de *adenoma metanéfrico* (Davis y col., 1995; Mahoney y col., 1997). Si bien en la serie de Dacis y col. se documentó una relación hombre:mujer de 2:1, en otras series se comunicó un predominio de la lesión en

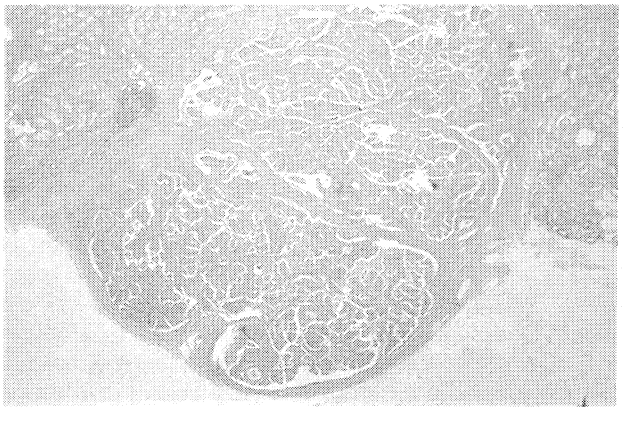


Fig. 75-8. Pequeño adenoma cortical renal en el que se observa la arquitectura papilar típica.

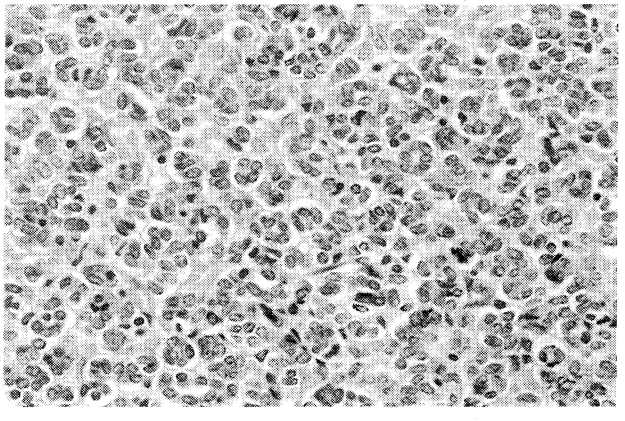


Fig. 75-9. Adenoma metanéfrico clásico con células pequeñas e intensamente basófilas ordenadas en un patrón acinar.

el sexo femenino (Jones y col., 1995). El examen microscópico de estos tumores revela la presencia de células epiteliales muy pequeñas, a menudo intensamente basófilas, que forman pequeños ácinos y, más raramente, estructuras tubulares o papilares en el seno de una estroma predominantemente acelular (fig. 75-9). Davis y col. (1995) argumentaron que el adenoma metanéfrico podría estar histológicamente emparentado con el tumor de Wilms dado que consideraron que la lesión peresentaba similitudes histológicas con los elementos metanéfricos hamartomatosos de la nefroblastomatosis. En esta línea de razonamiento es interesante mencionar que muchos de estos tumores presentan evidencias de regresión en la forma de tejido cicatricial o calcificaciones. Brown y col. (1997) propusieron una teoría alternativa para explicar el origen del adenoma metanéfrico; estos autores efectuaron en estudios de hibridación in situ con fluorescencia y observaron ganancia de los cromosomas 7 y 17 en 8 de 11 de estas lesiones. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de un trastorno neoplásico clonal potencialmente relacionado con un CCR papilar dado que estas alteraciones genéticas son características de este subtipo histológico de CCR (Brown y col., 1997). **Si bien hasta el momento todos los adenomas metanéfricos se han asociado con evolución clínica benigna, si se considera la identificación reciente y la rareza de esta lesión y la ausencia de herramientas clínicas, radiológicas o citológicas que permitan establecer el diagnóstico definitivo, el adenoma metanéfrico sigue siendo sobre todo un diagnóstico histopatológico dado que en todos los casos se requiere la resección quirúrgica debido al riesgo potencial de malignidad.**

Oncocitoma

El oncocitoma comenzó a ser considerado una entidad clinicopatológica independiente después de la comunicación de 13 casos por Klein y Valensi en 1976. Desde entonces en varios artículos se ha caracterizado con mayorés detalles este tipo histológico renal esencialmente benigno, que representa un 3 a un 7% de todas las masas ocupantes renales sólidas (Lieber y col., 1987; Davis y col., 1991; Licht y col., 1993; Lieber, 1993; Amin y col., 1997; Pérez Ordóñez y col., 1993; Dechet y col., 1999). El examen macroscópico revela una lesión homogénea de color pardo claro bien delimitada pero no capsulada (como casi todos los tumores renales) (fig. 75-10). Es frecuente observar la presencia de una cicatriz central, pero no se observa necrosis ni hipervascularidad pronunciadas. El examen microscópico revela un predominio de células eosinófilas uniformemente redondas o poligonales, por lo general ordenadas con un patrón de crecimiento tubuloquístico, sólido o mixto (Farrow, 1997).

El examen ultraestructural de un oncocitoma revela la presencia de numerosas mitocondrias de gran tamaño que contribuyen a los rasgos tintoriales distintivos de estos tumores renales (Farrow, 1997). Aunque la mayor parte de los oncocitomas se asocia con un bajo grado citológico, la presencia de nucléolos prominentes es un hallazgo frecuente y se ha comunicado pleomorfismo marcado o atipia celular en un 12 a un 30% de los casos; por lo general se considera que estos hallazgos forman parte de los criterios para el diagnóstico de oncocitoma siempre que se cumplan todos los otros requisitos diagnósticos (Amin y col., 1997; Pérez Ordóñez y col., 1997). Otros hallazgos atípicos incluyen hemorragia, presente en un 20 a 30% de los casos, y la extensión del tumor en el tejido adiposo erinéfrico, observada en un 11 a un 20% de los casos (Amin y col., 1997; Pérez Ordóñez y col., 1997). En este aspecto es interesante señalar que Rainwater y col. (1986) observaron que un 50% de los oncocitomas eran no diploides y que más del 20% de estos tumores eran francamente aneuploides. La aceptación de tumores con estos rasgos tan atípicos como oncocitoma ha generado debates y, a pesar de que de estas lesiones casi siempre se asocian con evolución benigna, algunos histopatólogos prefieren reservar el diagnóstico de oncocitoma solo para los tumores que presentan rasgos de bajo grado.

Los hallazgos citogenéticos más a menudo asociados con los oncocitoma incluyen la pérdida del primer cromosoma y el cromosoma Y, la pérdida de heterocigotismo en el cromosoma 14q y reordenamientos en 11q13 (Crotty y col., 1992; Schwerdtle y col., 1997). Por otra

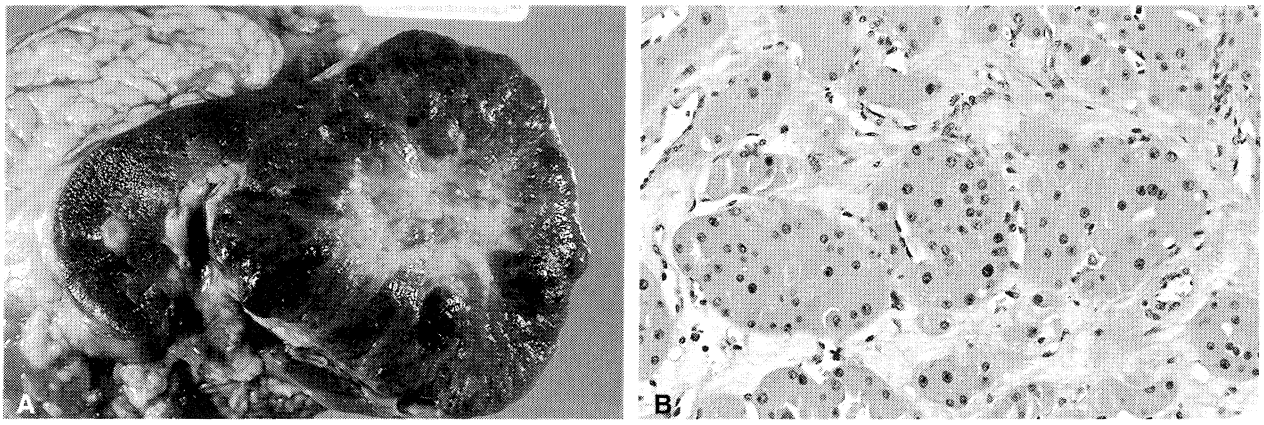


Fig. 75-10. A. Oncocitoma renal bivalvo con cicatriz central. **B.** Oncocitoma con células eosinófilas de gran tamaño organizado en nidos celulares bien definidos.

parte, los oncocitomas rara vez se asocian con anormalidades del cromosoma 3. Estas alteraciones genéticas son características y se diferencian de las observadas en los diversos subtipos de CCR. Los oncocitomas y los carcinomas de células cromófobas derivan de los túbulos distales y presentan similitudes histológicas, sobre todo en lo que respecta a la variante eosinófila del carcinoma cromófobo (Weiss y Gelb, 1995). Sin embargo, los hallazgos citogenéticos y los patrones de tinción inmunohistoquímica distintivos permiten diferenciar claramente estos tipos tumorales.

Lamentablemente la mayor parte de los oncocitomas renales no pueden diferenciarse de los CCR malignos sobre la base de hallazgos clínicos o radiológicos. La edad media en el momento de la presentación y el predominio en el sexo masculino son rasgos comunes del oncocitoma y el CCR y aunque la ausencia de síntomas es más frecuente en pacientes con oncocitomas (58% frente a 83%), en la actualidad la mayor parte de los CCR también se detecta accidentalmente (Lieber y col., 1987; Davis y col., 1991; Licht y col., 1993; Lieber, 1993; Amin y col., 1997; Pérez Ordóñez y col., 1993; Dechet y col., 1999). El tamaño medio de los oncocitomas ha variado entre 4 y 6 cm en la mayor parte de las series publicadas y en este aspecto el tumor también se asemeja al CCR. **La cicatriz central en forma de estrella observada en la TC y el patrón en rueda de carreta de las arterias que irrigan el tumor en la angiografía pueden orientar hacia el diagnóstico de oncocitoma, no obstante la experiencia ha mostrado que estos hallazgos son poco fiables y tienen escaso valor predictivo** (Levine y Huntrakoon, 1983; Davidson y col., 1993; Licht y col., 1993; Licht y col., 1995). En fecha más reciente Gormley y col. (1996) comunicaron un aumento de la captación de sestamibi marcado con tecnecio 99m por parte del oncocitoma y este hallazgo no se asocia con otros tumores parenquimatosos renales. No obstante, esta observación no se ha confirmado y su utilidad clínica no se ha establecido. Los hallazgos característicos del oncocitoma en la RM incluyen cápsula bien definida, cicatriz central en forma de estrella e intensidades distintivas en las imágenes T1 y T2; todos estos hallazgos sugieren la presencia de un oncocitoma pero no permiten el diagnóstico definitivo (Harmon y col., 1996). **El examen del material obtenido mediante biopsia o aspiración renales se ve limitado por la dificultad de diferenciar un oncocitoma de las formas granulares del CCR convencional o la variante eosinofílica del carcinoma de células cromófobas** (Weiss y col., 1995). **Otro factor que limita la utilidad de la biopsia o la aspiración renales radica en la coexistencia bien documentada de CCR y oncocitoma en una misma lesión o en distintas áreas de un mismo riñón, la que se ha comunicado en un 7 a un 32% de los casos** (Davis y col., 1991; Licht y col., 1993; Licht y col., 1995).

Debido a estos problemas relacionados con el diagnóstico preoperatorio del oncocitoma la mayoría de los autores piensa que estos tumores deben ser tratados en forma intensiva mediante exploración y cirugía ahorradora de nefronas o nefrectomía radical, según las circunstancias clínicas (Licht y col., 1995). **La cirugía ahorradora de nefronas sin duda es preferible si el tamaño y la localización del tumor la permiten;** es importante tener presente la tendencia de estos tumores al multicentrismo, la bilateralidad y la recurrencia metacrónica, factores asociados que se han documentado en un 4 a un 13% de todos los casos de oncocitoma (Lieber y col., 1987; Davis y col., 1991; Licht y col., 1993; Lieber, 1993; Amin y col., 1997; Pérez Ordóñez y col., 1993; Dechet y col., 1999). La cirugía ahorradora de nefronas también es el enfoque preferido en pacientes con oncocitomatosis renal familiar, identificada por Weirich y col. (1998) en el National Cancer Institute (NIH). Estos investigadores describieron cinco familias con este síndrome, caracterizado por una tendencia aumentada a la bilateralidad, el multicentrismo y la instalación a una edad temprana. Los mecanismos genéticos moleculares responsables del desarrollo de este síndrome no se han elucidado.

Angiomiolipoma

El angiomiolipoma (AML) es una neoplasia clonal benigna compuesta por cantidades variables de tejido adiposo maduro, músculo liso y vasos sanguíneos de paredes gruesas. Este tipo de tumor, presente en un 0,3% de todos los riñones examinados en autopsias y en un 0,13% de la población evaluada por ecografía, fue originariamente identificado por Fischer en 1911 y denominado AML por Morgan en 1951 (Eble, 1998). Es muy probable que el AML derive de las células epitelioides perivasculares y es posible que su crecimiento sea hormonodependiente, como lo sugiere su prevalencia en la mujer y su rareza antes de la pubertad. **Aproximadamente un 20% de todos los AML se detectan en pacientes con el síndrome de la esclerosis tuberosa (ET), un trastorno autosómico dominante que se asocia con retraso mental, epilepsia y adenoma sebáceo, una lesión cutánea distintiva** (Eble, 1998; Neumann y col., 1998). **La penetrancia de cada uno de estos rasgos dista de ser completa y alrededor de un 50% de los pacientes con ET desarrollan AML.** En este subgrupo de pacientes la edad media en el momento de la presentación es de 30 años y se ha observado una relación mujer:hombre de 2:1. Por el contrario, entre los pacientes con AML que no tienen ET (80% de todos los casos de AML) la prevalencia en la mujer es más pronunciada y la mayoría de los pacientes se presentan en una fase más avanzada de la vida, durante la quinta o la sexta décadas (Eble, 1998; Neumann y col., 1998). El AML asociado con ET se acompaña de mayores probabilidades de multicentrismo y bilateralidad y algunos autores han comunicado una tendencia al crecimiento acelerado y a la presentación sintomática (Neumann y col., 1998).

En épocas pasadas la mayoría de los AML se diagnosticaban solo después de que el paciente se presentase con síntomas asociados y una gran parte de los datos que correlacionaban el tamaño y la sintomatología de estos tumores proviene de estas épocas. **La presencia de hemorragia retroperitoneal masiva secundaria a un**

AML, conocida con el nombre de síndrome de Wunderlich, se ha documentado en hasta un 10% de los pacientes y representa la complicación más importante y temida de estas lesiones (Oesterling y col., 1986; Eble, 1998). Los signos y los síntomas más frecuentes de este síndrome incluyen dolor lumbar, hematuria, masa ocupante palpable y shock hipovolémico, el que puede conducir a la muerte si no se lo identifica y trata con rapidez (Oesterling y col., 1986; Steiner y col., 1993; Eble, 1998). El embarazo aumenta el riesgo de hemorragia secundaria a un AML y este factor puede afectar la adopción de decisiones clínicas (Eble, 1998). Otras manifestaciones menos distintivas del AML incluyen la anemia o la hipertensión y en la actualidad más del 50% de todos los AML se detectan accidentalmente debido a la utilización más generalizada de los estudios de diagnóstico por imágenes del abdomen para la evaluación de un amplio espectro de trastornos inespecíficos (Lemaitre y col., 1997).

Numerosos hallazgos radiográficos distintivos asociados con el AML permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos (fig. 75-11). El barrido cn TC es la modalidad más útil y fiable con esta finalidad (Lemaitre y col., 1997). **La presencia de incluso una pequeña cantidad de tejido adiposo en el interior de una lesión renal revelada por la TC (conformada por la detección de ≤10 unidades Hounsfield) virtualmente permite excluir el diagnóstico de CCR y se considera un indicador diagnóstico de AML** (Bosniak y col., 1998; Jinkazi y col., 1997; Lemaitre y col., 1997). En los únicos cinco casos comunicados de CCR asociado con densidad grasa la lesión también se asoció con calcificaciones y estas excepciones sumamente raras también pueden diferenciarse dado que hasta el momento no se comunicó ningún caso de calcificaciones en el interior de un AML (Henderson y col., 1997; Lemaitre y col., 1997; Roy y col., 1998). En un 14% de todos los AML la TC no permite identificar tejido adiposo, presuntamente debido a una menor proporción de tejido adiposo maduro, y en estos casos es imposible establecer un diagnóstico definitivo (Lemaitre y col., 1997). Los pacientes con tumores de características indeterminadas o calcificaciones deben recibir un tratamiento intensivo dado que el diagnóstico más probable en estos casos es el de CCR. El hallazgo ecográfico más característico (aunque no diagnóstico) de AML es la presencia de una lesión sumamente ecogénica bien delimitada que a menudo se asocia con una sombra (Siegel y col., 1996; Lemaitre y col., 1997). Este último hallazgo debe sugerir el diagnóstico de AML más que el diagnóstico de un CCR ecogénico pequeño dado que esta última lesión rara vez se asocia con sombra (Siegel y col., 1996). La angiografía revela una dilatación aneurismática en un 50% de los AML y este hallazgo tamién puede orientar hacia el diagnóstico

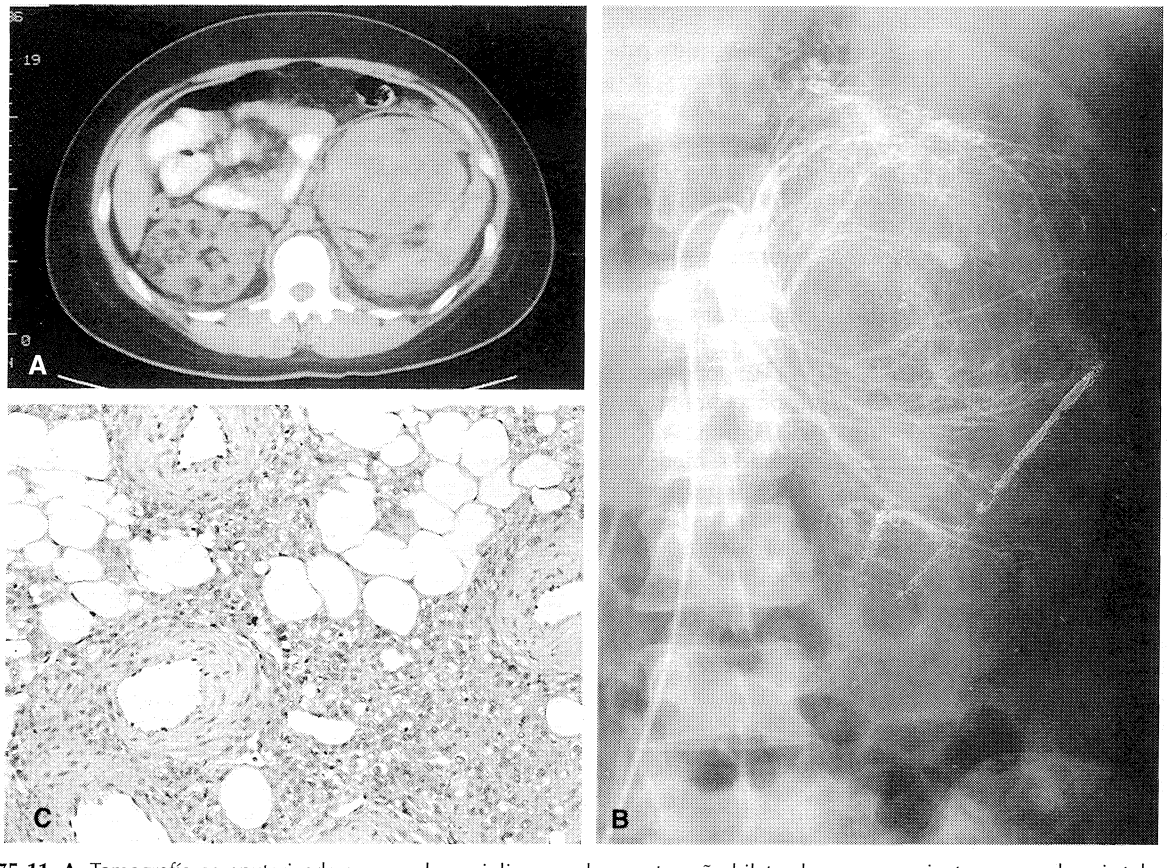


Fig. 75-11. A. Tomografía computarizada que revela angiolipomas de gran tamaño bilaterales en un paciente con esclerosis tuberosa. **B.** Angiografía renal que muestra un aumento de la vascularización característica del angiomiolipoma. **C.** Aspecto miscroscópico típico del angiomiolipoma con una mezcla de tejido adiposo maduro, músculo liso y vasos sanguíneos de paredes gruesas.

correcto (Lemaitre y col., 1997). Por último, las imágenes por supresión grasa en la RM contribuyen en ocasiones al diagnóstico en casos difíciles o cuando la TC está contraindicada por otros motivos.

Aunque en general se acepta que el AML es una lesión benigna, se han comunicado diseminaciones intrarrenales en los ganglios linfáticos hiliares, el retroperitoneo y el hígado y en 21 casos se comunicó la extensión directa del tumor hacia el sistema venoso (Eble, 1998). La asociación de todos estos tumores con una evolución benigna ha sustentado la hipótesis del origen multicéntrico de la lesión en desmedro de la posibilidad de que se tratase de metástasis. Numerosos AML presentan regiones de atipia celular y en estos casos el diagnóstico diferencial histopatológico puede incluir diversos subtipos de sarcoma, como fibrosarcoma, leiomiosarcoma o liposarcoma, de acuerdo con las proporciones relativas de tejidos adiposo, vascular o muscular liso presentes. La inmunorreactividad positiva para HMB-45, un anticuerpo monoclonal creado contra un antígeno asociado con el melanoma, es un hallazgo característico del AML y puede utilizarse para diferenciar un AML de un sarcoma en los casos mencionados antes (Eble, 1998). No obstante, es importante tener presente que se han comunicado dos casos de leiomiosarcomas de alto grado, de evolución letal, originados en el interior de un AML y Christiano y col. (1999) describieron un AML sumamente pleomorfo asociado con el desarrollo de múltiples nódulos pulmonares, la mayor parte de ellos con tinción positiva para HMB-45 (Ferry y col., 1991). Los autores pensaron que este caso representaba una transformación maligna de un AML. De ser cierto, este hallazgo representa un fenómeno extremadamente raro dado que la gran mayoría de los AML muestran evolución benigna.

En el manejo del AML se debe tener en cuenta la evolución natural y, sobre todo, el riesgo de hemorragia asociado con estas lesiones. En general la mayor parte de los AML sintomáticos son relativamente grandes y en casi todos los estudios publicados se define un diámetro umbral de 4 cm. Después de realizar una revisión exhaustiva de la literatura médica Oesterling y col. (1986) comunicaron que un 82% de los pacientes con AML de 4 cm de diámetro o mayores eran sintomáticos y que un 9% de estos pacientes se habían presentado con shock hemorrágico; por el contrario, en el subgrupo de pacientes con tumores de menor tamaño la incidencia de síntomas fue del 23%. Dickinson y col. (1998) confirmaron estas observaciones y comunicaron que en la serie estudiada por ellos los 18 pacientes con AML de 4 cm o menos de diámetro eran asintomáticos, mientras que 7 de 13 pacientes con AML de 4 a 8 cm de diámetro y 5 de 6 pacientes con tumores mayores de 8 cm de diámetro requirieron una intervención terapéutica, sobre todo debido a la presencia de dolor o hemorragia. Estas observaciones han sido corroboradas y ampliadas por numerosos investigadores (Blutte y col., 1988; Seiner y col., 1993; Lemaitre y col., 1995; deLuca y col., 1999). En un estudio monoinstitucional más reciente Steiner y col. (1993) observaron que de los pacientes con AML de 4 cm o más de diámetro el 52% tenía síntomas y que un 30% debía ser intervenido quirúrgicamente, mientras que los pacientes con tumores de menor tamaño nunca requirieron cirugía y en un 76% de los casos no tuvieron síntomas. En esta serie se comunicaron los resultados de un seguimiento limitado (durante un período medio de 4 años) en 24 pacientes con 28 AML, aunque el estudio fue esencialmente retrospectivo. Se documentó el crecimiento de la lesión durante el intervalo en el caso de 6 de 13 tumores con un diámetro de 4 cm o más y 4 de 15 tumores renales con un diámetro de 4 cm o menos. La observación de menor velocidad de crecimiento y menor riesgo de hemorragia asociados con los tumores más pequeños también fue confirmada por Kennely y col., (1994), quienes siguieron a 17 pacientes con AML de menos de 4 cm de diámetro durante un período medio de 3,8 años. Estos autores observaron que solo uno de estos tumores se asoció con crecimiento durante el intervalo y que incluso este tumor permaneció asintomático durante 18 años; ninguno de estos pacientes debió ser tratado quirúrgicamente. Asimismo, deLuca y col. (1999) estudiaron 32 AML detectados accidentalmente de 5 cm o menos de diámetro y demostraron que un 92% permaneció asintomático sin variar de tamaño.

Los AML multicéntricos y los AML en pacientes con ET representan un grupo especial de tumores con velocidad de crecimiento aumentada (alrededor de un 20% por año frente a un crecimiento medio del 5% por año en el caso de los AML solitarios) (Steiner y col., 1993).

Si bien aún no se cuenta con los resultados de un estudio prospectivo de envergadura destinado a evaluar la evolución de AML de diversos tamaños en el largo plazo, la información obtenida hasta el momento permite establecer algunas pautas generales para el manejo de estas lesiones. **En general los AML asintomáticos de tamaño pequeño (convencionalmente definido por un umbral de 4 cm de diámetro) pueden ser seguidos con observación expectante y evaluaciones repetidas cada 6 a 12 meses para determinar la velocidad de crecimiento y la importancia clínica de la lesión. En el caso de tumores de mayor tamaño debe considerarse la posibilidad de una intervención quirúrgica, sobre todo si el paciente es sintomático, teniendo presentes la edad, los trastornos coexistentes y otros factores relacionados.** En el caso de pacientes con AML pequeños que requieren intervención debido a la presencia de síntomas, en pacientes con ET o AML multicéntricos y en pacientes en quienes la preservación de la función renal reviste particular importancia **el enfoque preferido sin duda es la cirugía ahorradora de nefronas con nefrectomía parcial o embolización selectiva.** La factibilidad y la eficacia de la nefrectomía parcial en pacientes con AML han sido debidamente establecidas y esta modalidad se asoció con preservación de la función renal incluso en pacientes con lesiones de gran tamaño y un riñón solitario (Fazeli-Matin y Novick, 1998). También puede considerarse la embolización selectiva y los datos derivados de 17 pacientes en dos series publicadas muestran el éxito en el largo plazo en la mayoría de los casos, aunque en algunos pacientes fue necesario repetir la embolización debido a un nuevo crecimiento del tumor o al desarrollo de nuevas lesiones (Hamlin y col., 1997; Han y col., 1997). De estos 17 pacientes, 2 desarrollaron

una licuefacción estéril del tumor que requirió drenaje percutáneo o intervención quirúrgica, lo que subraya la necesidad de un seguimiento prolongado.

La mayoría de los pacientes con una hemorragia aguda o potencialmente fatal requieren una nefrectomía total si se procede a la exploración quirúrgica y en pacientes con ET, enfermedad bilateral, insuficiencia renal preexistente u otros trastornos médicos o urológicos asociados con riesgo de deterioro funcional renal en el largo plazo debe considerarse la embolización selectiva. En estas circunstancias, la embolización selectiva representa un tratamiento transitorio y, en muchos casos, definitivo.

Nefroma quístico multilocular

El nefroma quístico multilocular es una lesión renal característica con una distribución etaria bimodal y una evolución clínica benigna. **Estas lesiones fueron designadas con diversos sinónimos en épocas pasadas, no obstante en fecha más reciente se ha observado una preferencia por el término nefroma quístico para designar esta entidad.** El examen macroscópico revala una lesión bien delimitada y encapsulada compuesta por múltiples espacios ocupados por líquido no comunicantes separados por tabiques. El examen microscópico revela quistes revestidos por células epiteliales cilíndricas dispuestas en un patrón tachonado y la estroma interpuesta se caracteriza por celularidad pronunciada (fig. 75-12). La distribución etaria del tumor es bimodal dado que afecta sobre todo a niños menores de 2 a 3 años y a adultos en la cuarta y la quinta décadas de la vida (Madewell y col., 1983; Upadhyay y Neely, 1989; Castillo y col., 1991; Kajani y col., 1993; Murphy y col., 1994). **Entre los niños el tumor afecta de manera predominante a los varones, mientras que en los adultos prevalece entre las mujeres. Los niños generalmente se presentan con una masa ocupante abdominal asintomática detectada**

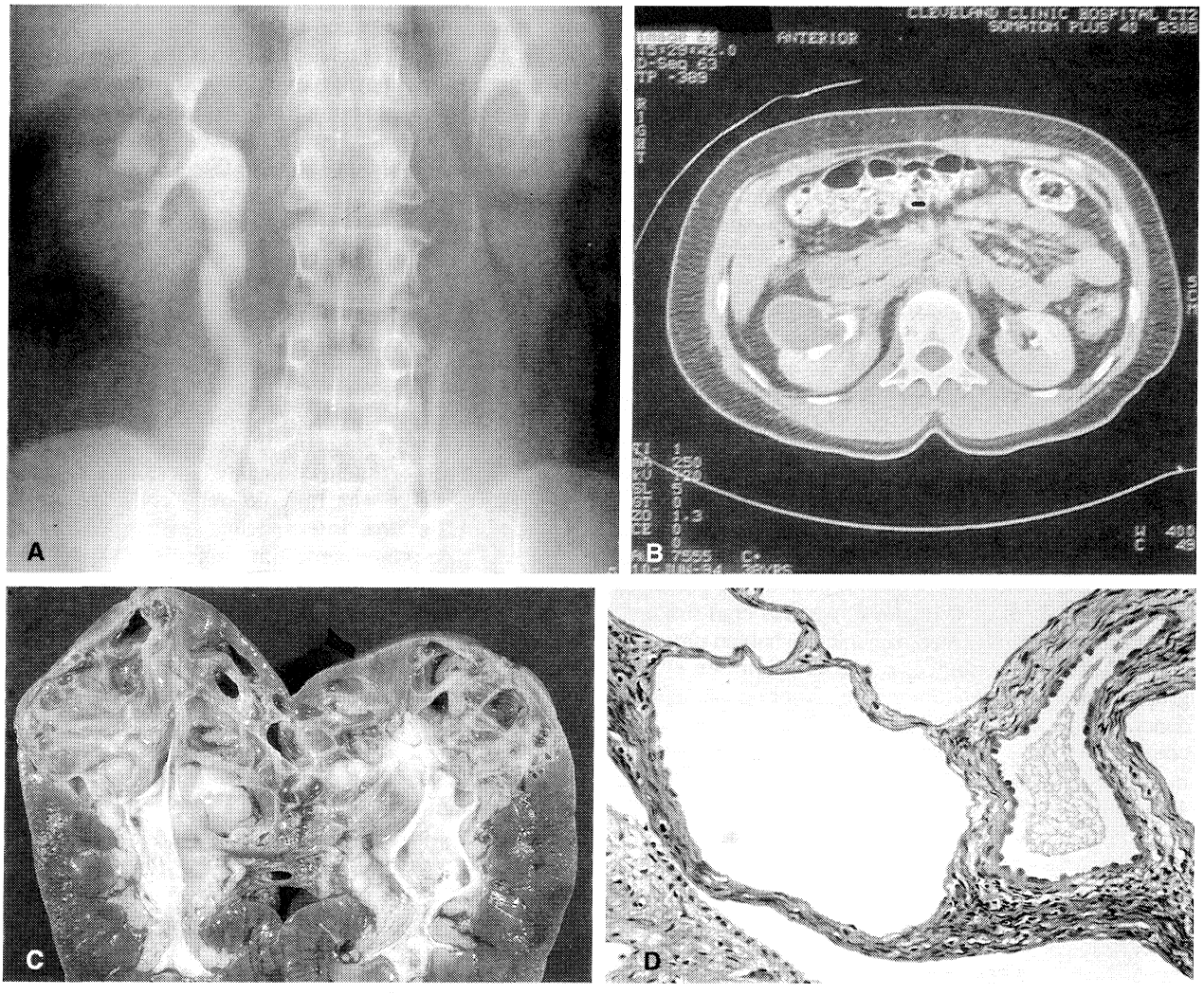


Fig. 75-12. A. Urografía intravenosa que revela una indentación de la parte media de la pelvis renal derecha que sugiere un efecto de masa. **B.** La tomografía computarizada revela una masa quística multilocular que comprime el sistema colector. **C.** Pieza quirúrgica de nefrectomía con una masa multilocular que protruye en el sistema colector. **D.** Nefroma quístico con características diagnósticas: múltiples quistes revestidos por células epiteliales con forma de tachuelas y estroma interpuesta que se caracteriza por un aumento pronunciado de la celularidad.

durante un examen físico habitual, mientras que los adultos se presentan más a menudo con un cuadro de dolor abdominal, hematuria, infección urinaria o hipertensión (Madewell y col., 1983; Castillo y col., 1991). La enfermedad familiar es rara y la mayor parte de los nefromas quísticos son unilaterales y unifocales.

Si bien la mayor parte de los nefromas quísticos se localizan en un área central y se asocian con rasgos radiológicos distintivos, estos hallazgos no son universales y no se consideran diagnósticos. **Por definición, todos los nefromas quísticos son multiloculados y casi todos son compatibles con la definición de quistes renales complejos potencialmente malignos; es decir, pueden clasificarse dentro de la clase III según el esquema de Bosniak** (Madewell y col., 1983). En un 10 a un 20% de los casos se observan calcificaciones curvas y hernia en el interior de la pelvis renal y estos hallazgos pueden orientar hacia el diagnóstico correcto, aunque el diagnóstico definitivo requiere la demostración histopatológica. La mayor parte de los nefromas quísticos son avasculares o hipovasculares en la angiografía, pero se han comunicado variantes hipervascularizadas y es frecuente observar la intensificación de los tabiques en la TC o la RM con contraste (Madewell y col., 1983). **En la actualidad no se cuenta con herramientas clínicas o radiológicas fiables que permitan diferenciar un nefroma quístico de un CCR en los adultos o un nefroma quístico de un tumor de Wilms en los niños.**

Tradicionalmente la mayoría de los casos de nefroma quístico en adultos fueron tratados con nefrectomía radical debido al riesgo potencial de malignidad. En la actualidad la mayor parte de estas lesiones se tratan con una **nefrectomía parcial** y esta modalidad **sin duda representa una opción razonable en los casos en los que el tamaño y la localización de la lesión la permiten y cuando el diagnóstico de nefroma quístico se sospecha con base en los hallazgos clínicos y radiológicos.** La mayoría de los niños siguen siendo tratados con nefrectomía radical debido a la posibilidad de un tumor de Wilms quístico, el cual es mucho más frecuente en esta población de pacientes. Aunque esta lesión por lo general se considera benigna, en algunos pacientes adultos con nefromas quísticos se han comunicado elementos estromales sarcomatosos y en niños con este diagnóstico se observaron focos de nefroblastoma, incluidos elementos blastémicos, epiteliales o mesenquimáticos, solos o combinados. Es importante realizar un examen microscópico cuidadoso para detectar estos rasgos potencialmente malignos dado que en las series del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) se comunicó la presencia de metástasis derivadas de elementos estromales sarcomatosos en tres pacientes adultos (Madewell y col., 1983). Sin embargo, la clasificación de estos tumores como nefromas quísticos es cuestionable y muchos anatomopatólogos prefieren excluir de esta categoría las lesiones con signos potenciales de malignidad.

Leiomioma

El leiomioma renal, un tumor benigno de crecimiento lento, puede originarse en la cápsula o los tejidos peripiélicos y, con menor frecuencia, en la vena renal (Uchida y col., 1980; Wells y col., 1981; Steiner y col., 1989; O`Brien y col., 1992; Mohammed y col., 1997). En épocas pasadas la mayor parte de estos tumores se presentaba con un cuadro de dolor, hematuria o trastornos gastrointestinales y muchos de ellos eran de gran tamaño y podían palparse durante el examen físico del abdomen. Entre los 30 leiomiomas renales comunicados hasta 1990 revisados por Steiner y col. (1989) el tamaño medio de la lesión fue de 12,3 cm y el tumor de mayor tamaño medía 57 cm. En la actualidad los leiomiomas renales se diagnostican con frecuencia creciente; casi todos son pequeños y asintomáticos, lo que representa una modificación significativa de la presentación clínica prevalente. El aspecto radiológico de estas lesiones puede ser muy variable y el espectro comprende lesiones puramente quísticas, quísticas complejas o puramente sólidas (Steiner y col., 1989). Algunos leiomiomas renales se intensifican con el contraste y en la mayoría de los casos esta lesión no puede ser diferenciada de un CCR sobre la base de los hallazgos clínicos o radiográficos (Steiner y col., 1989). Un origen inequívocamente capsular puede sugerir el diagnóstico, pero no permite establecerlo con certeza. El examen microscópico de un leiomioma revela un tumor de células fusiformes con raras mitosis y ausencia de pleomorfismo. El aumento de la tasa de mitosis o la presencia de un pleomorfismo significativo debe orientar hacia la posibilidad de un leiomiosarcoma; es decir, la forma maligna del leiomioma. Las lesiones de gran tamaño fueron tradicionalmente tratadas con nefrectomía radical, pero en el caso de lesiones más periféricas debe considerarse la posibilidad de una intervención ahorradora de nefronas, sobre todo si el tumor es pequeño y aparentemente deriva de la cápsula renal.

Otros tumores benignos

Los otros tumores renales benignos son raros y derivan sobre todo de los diversos elementos mesenquimatosos presentes en el interior y en la vecindad del riñón. Estos tumores renales incluyen virtualmente todos los tipos histológicos posibles como fibromas, lipomas, linfangiomas y hemangiomas. Los tumores medulares pequeños (1 a 7 mm de diámetro) se encuentran con frecuencia en la autopsia y por lo general escapan a la detección radiológica. Se comunicaron 10 casos clínicamente evidentes y la mayoría de ellos se presentó con hematuria o un defecto de llenado en la urografía o la pielografía retrógrada (Ohkawa y col., 1993). El lipoma renal puede alcanzar un tamaño considerable, en general se presenta con dolor o hematuria y debe ser diferenciado del liposarcoma (Robertson y Hand, 1941; Safak y col., 1989; Mydlo y col., 1991). Los lipomas renales pueden ser fácilmente confundidos con los AML por las manifestaciones clínicas y radiológicas, si bien en la mayoría de los casos están confinados en la cápsula renal y pueden diferenciarse mediante el examen microscópico. La edad media en el momento de la presentación de 20 casos de linfangioma cavernoso renal fue de 34 años y, como ocurre con la mayoría de estas lesiones,

estos tumores afectan con mayor frecuencia a las mujeres (Joost y col., 1977). El manejo recomendado en pacientes con todas estas lesiones es la escisión quirúrgica debido a la posible presencia de elementos sarcomatosos ocultos. En la mayoría de los casos este enfoque ha requerido una nefrectomía radical, aunque en ciertas circunstancias clínicas la nefrectomía parcial es una opción razonable.

Otro tumor renal benigno raro, pero interesante, es representado por el tumor yuxtaglomerular secretor de renina, o reninoma. Descrito por primera vez por Robertson y col. (1967), este tumor en realidad representa una forma especializada de hemangiopericitoma específicamente derivado de las células yuxtaglomerulares. Un rasgo característico de estas lesiones es la intensa inmunotinción positiva para el factor VIII y antígenos relacionados con el factor VIII y este hallazgo confirma la desviación de la estirpe de células endoteliales (Sanfillipo y col., 1982). Casi todos estos tumores son pequeños (<3 cm), solitarios e hipovascularizados y pueden apreciarse claramente en la ecografía o la TC como una masa parenquimatosa sólida (Dunnick y col., 1983). La presentación clínica es dominada por las consecuencias de la hipersecreción de renina e incluye hipertensión e hipopotasemia y los síntomas asociados con estos trastornos, como polidipsia, poliuria, mialgias y cefaleas (Dunnick y col., 1983). La mayor parte de los reninomas se manifiestan durante la tercera o la cuarta década de la vida y afectan con mayor frecuencia a las mujeres. La escisión quirúrgica de la lesión casi siempre se asocia con la normalización de la presión arterial y la remisión de los síntomas relacionados (Dunnick y col., 1983; Schoenfeld y col., 1991). El diagnóstico de tumor yuxtaglomerular debe ser considerado en todo paciente con hiperreninemia marcada e hipertensión en quienes se ha excluido con certeza una enfermedad de la arteria renal.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Incidencia

El CCR, responsable de un 3% de todos los procesos malignos en los adultos, es el más letal de todos los cánceres urológicos. Tradicionalmente más de un 40% de los pacientes con CCR fallecieron como consecuencia del tumor, en contraste con tasas de mortalidad de cerca de un 20% de los carcinomas de próstata y vejiga (Landis y col., 1999). **En los Estados Unidos se establecen alrededor de 30.000 nuevos diagnósticos de CCR por año y 12.000 de estos pacientes fallecen como consecuencia de la enfermedad** (Landis y col., 1999). Globalmente se diagnostican 8,7 casos nuevos por 100.000 habitantes por año, con una relación hombre:mujer de 3:2 (Landis y col., 1999). Se piensa que la mayoría de los casos de CCR son esporádicos; el NCI estima que solo un 4% de estos tumores son familiares.

A partir de la década de 1970 la incidencia de CCR ha aumentado en un promedio del 3% por año entre los blancos y del 4% por año entre los afronorteamericanos, sobre todo debido a la utilización más generalizada de la ecografía y la TC para la evaluación de distintas manifestaciones gastrointestinales (Chow y col., 1999). Este incremento se ha correlacionado con un aumento de la proporción de tumores de detección accidental y con un aumento de las tasas de supervivencia a los 5 años entre pacientes con esta enfermedad (Konnak y Grossman, 1985; Thompson y Peek, 1988; Kessler y col., 1994). Sin embargo, es necesario que existan otros factores operativos dado que Chow y col. (1999) documentaron un aumento constante de la tasa de mortalidad por CCR por unidad de población a partir de la década de 1980 y este incremento afectó a todos los grupos étnicos y a personas de uno y otro sexo. Los autores también comunicaron un aumento de la incidencia de tumores avanzados por unidad de población y observaron que, aunque la proporción de tumores avanzados ha disminuído, la tasa de mortalidad por unidad de población se ha visto afectada negativamente. Este hallazgo sugiere que a partir de las décadas de 1970 o 1980 podría haberse producido una modificación negativa de la biología tumoral, tal vez debido a ciertos factores ambientales como la dieta, el tabaquismo o la exposición a otros carcinógenos. Es probable que la tasa de mortalidad por CCR hubiese sido aun más alta si no fuera por la tendencia hacia la detección accidental de estas lesiones (Chow y col., 1999).

El CCR afecta infrecuentemente a los niños dado que representa tan solo un 2,3 a un 6,6% de todos los tumores renales infantiles (Castellanos y col., 1974; Chan y col., 1983; Freedman y col., 1996; Asanuma y col., 1999). La edad media en el momento de la presentación de la lesión en los niños es de 8 a 9 años y el tumor afecta con una incidencia similar a varones y niñas. Aunque en los niños más jóvenes el tumor de Wilms es mucho más frecuente que el CCR, la incidencia de estos dos tipos de tumores deviene similar durante la segunda década de la vida. Los datos disponibles sugieren que en los niños el CCR tiene con mayor frecuencia un patrón histológico papilar y también se ha informado mayor frecuencia de enfermedad localmente avanzada y de alto grado (Freedman y col., 1996; Reeshaw y col., 1999). No obstante, ante un mismo estadio tumoral es probable que los niños con CCR respondan de modo más satisfactorio a la intervención quirúrgica y se ha comunicado una cierta cantidad de sobrevivientes en el largo plazo después del tratamiento con nefrectomía radical y linfadenectomía en los casos de enfermedad con ganglios linfáticos positivos (Freedman y col., 1996; Anasuma y col., 1999). En consecuencia, ante la sospecha de CCR en un niño se ha recomendado realizar linfadenectomía formal en el momento de la nefrectomía radical (Freedman y col., 1996).

Etiología

Tradicionalmente se pensó que los CCR se originaban en los túbulos contorneados proximales y es probable que esta presunción sea correcta en el caso de las variantes de células claras. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la mayor parte de los otros subtipos histológicos de CCR, como los CCR cromófobos y papilares,

deriven de los componentes más distales de la nefrona (Störkel, 1996; Oyasu, 1998).

Aunque en modelos animales se han identificado numerosos factores etiológicos potenciales, incluidos virus, compuestos de plomo y más de 100 agentes químicos (p. ej., hidrocarburos aromáticos), hasta el momento no se identificó ningún agente específico como causa establecida de los CCR en el ser humano (Bennington y Beckwith, 1975; Kantor, 1977). Estudios de control de casos han mostrado que el CCR es más frecuente en pacientes con obesidad de larga data y personas de bajo nivel socioeconómico que habitan un medio urbano, aunque no se hayan definido con certeza los factores causales (Kantor, 1977; Goodman y col., 1986; Muscat y col., 1995; Yuan y col., 1998). **El único factor de riesgo ambiental generalmente aceptado para el desarrollo de CCR es el consumo de tabaco, aunque el riesgo asociado con el tabaquismo ha sido de modesta magnitud y varió entre 1,4 y 2,3 en comparación con los controles. En este aspecto se han visto implicadas todas las formas de consumo de tabaco y se observó un aumento progresivo del riesgo con acumulación de la dosis o los paquetes-años** (Kantor, 1977; La Vecchia y col., 1990; McLaughlin y col., 1995b). El riesgo relativo se encuentra directamente relacionado con la duración del hábito y comienza a descender después del abandono del tabaco, lo que sustenta adicionalmente la relación causa-efecto (La Vecchia y col., 1990; McLaughlin y col., 1995b). Se ha comunicado un riesgo particularmente alto de CCR en fumadores que además mascan tabaco (Goodman y col., 1986). El riesgo relativo asociado con el uso de tabaco entre las mujeres se ha acercado al valor normal en algunos de los estudios de control de casos con mayor poder estadístico, lo que sugiere que el tabaquismo podría ser un factor de riesgo menos importante en el sexo femenino (McLaughlin y col., 1995b).

Hasta el momento no se ha documentado una asociación inequívoca entre el CCR y distintos factores dietarios u ocupacionales. La típica dieta ingerida actualmente en occidente, la que se caracteriza por alto contenido de grasas y proteínas y bajo contenido de frutas y vegetales; la ingesta aumentada de productos lácteos y el consumo importante de café o té se han asociado con riesgo aumentado de CCR, pero el riesgo relativo asociado ha sido de modesta magnitud y en la mayoría de los casos los datos son contradictorios (Yu y col., 1986; Lindblad y col., 1997). Asimismo, se ha comunicado un ligero aumento del riesgo relativo de CCR entre trabajadores de la industria del metal, personas que trabajan en hornos de coque y en operarios expuestos al amianto o el cadmio, pero estos datos no son demasiado convincentes (Kolonel, 1976). Los factores etiológicos iatrogénicos potenciales incluyen el Thorotrast, utilizado como agente de contraste en épocas pasadas; la radioterapia y ciertas medicaciones antihipertensivas, pero también en estos casos el riesgo relativo es reducido (Wenz, 1967). Vogelzang y col. (1998) comunicaron cuatro casos de CCR que se originaron en un área previamente irradiada y se ha documentado una incidencia ligeramente aumentada de CCR en hombres tratados con radiaciones retroperitoneales por cáncer testicular. Se ha comunicado un aumento del riesgo de CCR de 1,4 a 2 veces en pacientes con hipertensión y algunos autores también implicaron a los diuréticos y otras medicaciones antihipertensivas en la etiología de estas lesiones (Mellemgaard y col., 1992; Hiatt y col., 1994; McLaughlin y col., 1995b; Yuan y col., 1998; Shapiro y col., 1999). Sin embargo, el riesgo relativo asociado con los diuréticos desapareció en la mayoría de los estudios después de la aplicación de un análisis multivariado, lo que sugiere que el factor de riesgo en realidad es la hipertensión (Shapiro y col., 1999). Varios estudios han revelado aumento de la incidencia de CCR en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal y en pacientes con ciertos síndromes familiares, como la ET (véase más adelante) (Ishikawa y col., 1990; Bjornsson y col., 1996; Neumann y col., 1998).

Carcinoma de células renales familiar y genética molecular

A partir de comienzos de la década de 1990 se produjeron avances significativos que permitieron una comprensión más cabal de la genética molecular del CCR. Se identificaron nuevos síndromes familiares de CCR y se caracterizaron los genes supresores tumorales y los oncogenes que contribuyen al desarrollo de formas esporádicas y familiares de esta neoplasia (Linehan y col., 1995; Zbar y col., 1995; Schmidt y col., 1997; Weirich y col., 1998). Esta nueva información ejerció una repercusión considerable en la medida que alteró nuestra percepción del CCR. **En la actualidad se reconocen claramente las diferencias entre los diversos subtipos histológicos de CCR y los progresos en el terreno de la genética molecular han contribuido a promover una revisión completa de la clasificación histológica de esta neoplasia** (Oyasu, 1998). En ciertos casos estos progresos se asociaron con un efecto beneficioso directo sobre el manejo del paciente. **Knudson y Strong reconocieron que las formas familiares de cáncer podrían esconder el elemento clave para la identificación de importantes factores reguladores conocidos con el nombre de genes supresores tumorales** (Knudson, 1971: Knudson y Strong, 1972). Las observaciones de estos investigadores relacionadas con el retinoblastoma infantil, en el cual los casos familiares generalmente son multifocales y se instalan a una edad temprana (mientras que los tumores esporádicos por lo general son unifocales y se manifiestan a una edad más avanzada), condujo al postulado de la teoría de la carcinogénesis de los dos orígenes. **Los autores postularon la participación de un producto genético capaz de suprimir el desarrollo tumoral y la necesidad de una mutación o inactivación de ambos alelos de este "gen supresor tumoral" para que pueda desarrollarse un tumor.** Además, Knudson sugirió que las personas con la forma familiar del cáncer nacen con un alelo mutante y que las células de ese órgano o tejido tienen mayor riesgo de neoplasia, lo que explicaría la instalación temprana y el carácter multifocal de la enfermedad. Por el contrario, el desarrollo de tumores esporádicos requeriría una mutación de ambos alelos en el interior de una misma célula y dado que esta situación pro-

bablemente se presente con escasa frecuencia la mayor parte de estos tumores se manifiestan en una fase avanzada de la vida y con carácter unifocal (Knudson, 1971: Knudson y Strong, 1972). La hipótesis de Knudson demostró ser correcta en el caso del retinoblastoma y en varios otros tipos tumorales, incluido el CCR. La identificación de casos familiares reviste una importancia especial en la medida en que permite el análisis de ligamiento entre los miembros de la familia afectados.

Enfermedad de von Hippel-Lindau, gen de von Hippel-Lindau y genética del carcinoma renal de células claras

La forma familiar de la variante de células claras del CCR (la más frecuente) es la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL). Esta enfermedad es un trastorno autosómico dominante relativamente raro que se observa con una frecuencia de 1 por 36.000 habitantes. **La principal manifestación de la enfermedad de VHL consiste en el desarrollo de CCR, feocromocitomas, angiomas retinianos y hemangioblastomas del tronco cerebral, el cerebelo o la médula espinal** (cuadro 75-5) (Horton y col., 1976; Go y col., 1984; Green, 1986; Jennings y col., 1988; Lamiell y col., 1989; Maher y col., 1990; Neumann y Zbar, 1997). Todos estos tumores son muy vascularizados y tienen importante morbilidad, que puede reducirse en gran medida mediante un diagnóstico rápido y un tratamiento cuidadoso y eficiente. Si no son rápidamente identificadas y tratadas, las lesiones del sistema nervioso central pueden provocar parálisis o muerte y las lesiones retinianas pueden conducir a la ceguera. Otras manifestaciones frecuentes o importantes de la enfermedad de VHL incluyen quistes renales y pancreáticos, tumores del oído interno y cistadenomas papilares del epidídimo (Neumann y Zbar, 1997). La enfermedad de VHL también se ha asociado con incidencia aumentada de tumores pancreáticos (Zbar y col., 1999). La penetrancia de estos rasgos es incompleta y algunos de ellos (p. ej., los feocromocitomas) tienden a agruparse en ciertas familias y no se observan en otras (Neumann y Zbar, 1997). **El CCR afecta a aproximadamente un 50% de los pacientes con enfermedad de VHL y se caracteriza por una instalación temprana (a menudo durante la tercera, la cuarta o la quinta década de la vida) y por su carácter bilateral y multifocal** (Horton y col., 1976; Go y col., 1984; Green, 1986; Jennings y col., 1988; Lamiell y col., 1989; Maher y col., 1990; Neumann y Zbar, 1997). Los progresos del tratamiento de las manifestaciones nerviosas centrales de la enfermedad han determinado que en la actualidad el CCR sea la causa de muerte más frecuente en pacientes con enfermedad de VHL (Maher y col., 1990; Neumann y Zbar, 1997). El screening de la enfermedad de VHL y ciertas consideraciones importantes para el manejo del CCR en pacientes con esta enfermedad se comentan más adelante en este mismo capítulo.

Cuadro 75-5. *Manifestaciones del síndrome de von Hippel-Lindau*

Órgano sistémico	*Lesión*	*Incidencia*
Ojos	Angioma retiniano	49-59%
SNC	Hemangioblastoma	42-72%
Riñones	Carcinoma de células renales	24-70%
	Quistes renales	22-59%
Gl. suprarrenales	Feocromocitoma	0-58%
Páncreas	Adenocarcinoma	0-12%
	Quistes pancreáticos	21-72%
Epidídimo	Cistadenoma	0-32%
Oídos	Tumor del saco endolinfático	0-0,5%

Datos derivados de Friedrich, 1999; Neumanny Zbar, 1997; Lamiell y col., 1989; Horton y col., 1976; Mahrer y col., 1990 y Green y col., 1986.

Los primeros indicios de los elementos genéticos implicados en el desarrollo del CCR derivaron de estudios citogenéticos. Estos estudios involucrados como denominador común la pérdida del cromosoma 3 en pacientes con cáncer de riñón, sobre todo con las variantes de células claras, y condujeron a estudios intensivos con la finalidad de identificar un gen supresor tumoral en esta región (Zbar y col., 1987; Seizinger y col., 1988; Hosoe y col., 1990; Lerman y col., 1991). Estudios de traslocaciones del cromosoma 3 realizados por Kovacs y col. (1989) y Cohen y col. (1979) confirmaron a este cromosoma como elemento regulador importante. Las pruebas Southern blot y el análisis de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción con una diversidad de marcadores genéticos mostraron más tarde la pérdida del heterocigotismo en diferentes regiones del brazo corto del cromosoma 3 (revisado por Jennings y col., 1995). **Estudios complejos de ligamiento genético molecular realizados en pacientes con enfermedad de VHL condujeron finalmente a la identificación del gen supresor tumoral VHL** (Latif y col., 1993). **Este gen, localizado en el cromosoma 3p25-26, ha sido secuenciado en forma completa y se ha confirmado su función como gen supresor tumoral, tanto en las formas esporádicas como en las familiares del CCR de células claras** (Gnarra y col., 1994; Linehan y col., 1995; Zbar y col., 1995). El gen VHL está compuesto por tres exones y codifica una proteína de 213 aminoácidos. Se identificaron varias mutaciones comunes o "zonas calientes" en este gen, y en algunos casos se estableció una correlación directa entre el genotipo y el fenotipo (Gnarra y col., 1994; Linehan y col., 1995; Zbar y col., 1995). Por ejemplo, en familias con enfermedad de VHL que desarrollan cromocitomas se observaron mutaciones de sentido que conducen a la formación de una proteína completa pero no funcionante, mientras que en familias con enfermedad de VHL que no desarrollan feocromocitomas se observaron deleciones que conducen a la formación de una proteína trunca (Crossey y col., 1994; Linehan y col., 1995; Maher y Kaelin, 1997; Neumann y Zbar, 1997; Walther y col., 1999). La identificación de este gen supresor tumoral representó un avance importante en este terreno y requirió una estrecha colaboración entre especialistas en oncología urológica y genetistas moleculares. Los pasos históricamente más importantes en la solución de este problema fueron revisados por Linehan y col. (1995) y Zbar (1995), quienes lideraron esta compleja tarea.

Al igual que lo que ocurre con casi todos los genes

supresores tumorales, el desarrollo de la enfermedad de VHL requiere la mutación o la inactivación de ambos alelos del gen VHL; el patrón de herencia observado resultó ser compatible con la hipótesis de Knudson. Como era lógico esperar, casi todos los pacientes con enfermedad de VHL presentaron mutaciones de la línea germinativa de un alelo del gen supresor tumoral VHL y se confirmó la transmisión autosómica dominante por el progenitor afectado (Gnarra y col., 1994; Linehan y col., 1995). El segundo alelo generalmente se pierde como consecuencia de una deleción genética o cromosómica (Zbar, 1995). Además, como era previsible, casi todos los CCR de células claras se asociaron con mutaciones u otros mecanismos genéticos que inactivaron ambos alelos del gen VHL (Zbar, 1995). Sin embargo, la diferencia consistió en que estas mutaciones debieron ser adquiridas después del nacimiento, lo que explicaría la instalación tardía y el carácter unifocal de la enfermedad. En consecuencia, la hipótesis de Knudson acerca de los genes supresores tumorales y el papel desempeñado por estos genes en los tumores familiares y esporádicos demostró ser correcta en el caso de los CCR.

Los estudios ulteriores se han centrado en la función de la proteína VHL y sus mecanismos de acción potenciales. Se sabe que la proteína VHL se fija a las elonginas B y C y CUL-2 y que podría afectar la transcripción de diversos genes además de la degradación de proteínas reguladoras importantes (revisado en Zbar y col., 1999). **Los datos disponibles sugieren que la inactivación o la mutación del gen VHL conducirían a la expresión desregulada del factor I inducido por la hipoxia, una proteína intracelular que desempeña un importante papel en la regulación de las respuestas celulares a la hipoxia, la inanición y otras situaciones de estrés** (Maxwell y col., 1999). **A su vez, este mecanismo conduce a una regulación en más de varias magnitudes de la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento proangiogénico principal en el CCR, lo que contribuiría a la neovascularización pronunciada del CCR** (Gnarra y col., 1996; Iliopoulos y col., 1996). La proteína VHL también regula la expresión de factor de crecimiento tumoral (TGF) y anhidrasa carbónica-9, un antígeno asociado con el tumor con especificidad por el CCR (revisado en Zbar y col., 1999). Por último, la proteína VHL participa en la diferenciación celular y el procesamiento intracelular de moléculas matriciales importantes como la fibronectina; todas estas funciones pueden contribuir a la patogenia de esta enfermedad (Lieubeau-Teillet y col., 1998).

Otros factores genéticos potencialmente implicados en el desarrollo del CCR de células claras esporádico incluyen el gen supresor tumoral p53 y otros locus en el brazo corto del cromosoma 3. Los análisis más complejos y exhaustivos, incluidas la secuenciación genética completa y la evaluación de la posible inactivación por hipermetilación del promotor, han fallado en la detección de anormalidades del gen VHL en un 25% de los CCR de células claras esporádicos, por lo que ha continuado la investigación de otros elementos reguladores (Clifford y col., 1998). También se ha detectado la pérdida del heterocigotismo en 3p12-p14 y 3p21.2.p21.3 y este hallazgo es especialmente frecuente en tumores con un estado VHL de tipo salvaje (Shridhar y col., 1997; van der Berg y Buys, 1997; Clifford y col., 1998; Lott y col., 1998). La importancia funcional de estos locus es sugerida por experimentos que revelan que la transferencia de fragmentos del cromosoma 3 que contiene solo estos elementos genéticos podría suprimir la tumorigénesis en estirpes celulares de CCR (van der Berg y Buys, 1997; Lovell y col., 1999). Se describió un gen supresor tumoral candidato en 3p12 que puede contribuir a un mecanismo de formación de CCR independiente del gen VHL (Lovell y col., 1999). Se comunicó un aumento de la inmunorreactividad para p53 en un 6 a un 40% de los CCR y algunos estudios sugieren una correlación entre la presencia de p53 y el grado y el estadio tumorales (Reiter y col., 1993; Uhlman y col., 1994; Haitel y col., 1999). No obstante, los datos relacionados con la asociación entre p53 y el CCR son contradictorios y hasta el momento no existe una opinión consensuada al respecto. También se han estudiado oncogenes, como *c-myc, c-erbB-1, c-Ha-ras, c-fos* y *raf-1,* en los CCR, pero la información disponible hasta el momento sugiere que estas asociaciones son débiles (Slamon y col., 1984).

Carcinoma renal papilar familiar y genética del carcinoma renal papilar

Varios estudios han revelado hallazgos citogenéticos distintivos en los tipos histológicos de CCR no de células claras; en estas variantes son infrecuentes las anormalidades del cromosoma 3 y el gen VHL (Störkel, 1996; Oyasu, 1998). **Estas observaciones sugieren que los CCR no de células claras responden a mecanismos genéticos moleculares diferentes.** El CCR papilar, el segundo subtipo más frecuente de CCR, se caracteriza por una trisomía para los cromosomas 7 y 17, así como anormalidades de los cromosomas 1, 16 e Y (Störkel, 1996; Oyasu, 1998). **Zbar y col., del NCI, comunicaron una segunda forma familiar de CCR, el CCR papilar hereditario** (CCRPH) (Zbar y col., 1995). A esta comunicación le siguieron numerosas comunicaciones de casos aislados que sugerían un agrupamiento de CCR papilares en el seno de ciertas familias (Zbar y col., 1994). En la serie publicada por Zbar se documentaron 10 familias con 41 miembros afectados (29 hombres y 12 mujeres). La edad media de estos pacientes en el momento del diagnóstico fue de 45 años y la mayoría desarrolló un CCR papilar bilateral y multifocal (Zbar y col., 1995). A diferencia de lo observado en la enfermedad de VHL, en estos pacientes no se comunicó la presencia de tumores asociados en otros órganos. El tiempo de supervivencia medio fue de tan solo 52 años, aunque la cantidad de pacientes que fallecieron por un CCR no se estableció con precisión y no se sabe si esta evolución agresiva es característica (Zbar y col., 1995).

Estudios de familias con CCRPH revelan un modo de transmisión autosómico dominante y aportan conocimientos acerca de la genética molecular del CCR papilar (Zbar y col., 1995). Schmidt y col. (1997) comunicaron la identificación y la caracterización de un gen apa-

rentemente responsable del desarrollo de CCR. También en este caso el análisis de ligamiento molecular en las familias afectadas desempeñó un papel clave en el descubrimiento de este gen, el cual fue localizado en el cromosoma 7q31.1-34. Sin embargo, en este caso el factor desencadenante es la activación de un protooncogén en lugar de la inactivación de un gen supresor tumoral. Se observó que las mutaciones de sentido del protooncogén MET en 7q31 segregaban con la enfermedad, lo que significa que este es el locus genético fundamental en esta enfermedad (Schmidt y col., 1997). El producto proteico de este gen es la tirosincinasa receptora para el factor de crecimiento hepatocítico (también conocido como factor de dispersión), el cual desempeña un importante papel en la regulación de la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales y endoteliales en una diversidad de órganos, incluidos los riñones. La mayor parte de las mutaciones del gen del CCRPH se detectaron en el dominio tirosincinasa de MET y aparentemente conducen a una activación constitutiva (Schmidt y col., 1997). La proteína MET mutada puede transformar fibroblastos murinos NIH 3T3 y ha mostrado ser tumorigénica en modelos murinos inmunodeficientes. La trisomía del cromosoma 7, un hallazgo frecuente en el CCRPH y el CCR papilar esporádico, se desarrolla sobre todo mediante la duplicación del cromosoma que alberga el alelo mutante del protooncogén MET y determina un aumento efectivo de la dosis del receptor activado (Zhuang y col., 1998). Se piensa que este mecanismo no aleatorio también contribuye a la diátesis tumoral (Zhuang y col., 1998). La instalación temprana y la naturaleza multifocal del CCRPH se deben a la herencia del gen MET mutado, el cual determina que todas las células renales corran un mayor riesgo desde el momento del nacimiento. Las causas de la penetrancia incompleta y la evolución clínica variable de este síndrome se desconocen, pero estos hallazgos sugieren que el fenotipo sería regulado por otros locus genéticos o por fenómenos epigenéticos.

Biología tumoral y consecuencias clínicas

Inmunobiología e inmunotolerancia

Varias líneas de evidencia demuestran que el CCR es inmunogénico y esta observación ha conducido a estudios intensivos con la finalidad de fortalecer el sistema inmune y mejorar el pronóstico de pacientes con enfermedad avanzada. El CCR expresa diversos antígenos asociados con el tumor, como PRAME, RAGE-1, gp75 y MN-9, que contribuyen a su inmunogenicidad (Liao y col., 1997; McKiernan y col., 1997; Neumann y col., 1998). En los CCR es posible aislar fácilmente células inmunes infiltrantes, incluidas células T helper y células dendríticas, que expresan interleucina (IL)-1 e IL-2 y actúan como células presentadoras de antígenos; células natural killer y células T citotóxicas con especificidad para células tumorales autólogas (Finke y col., 1992; Gaudin y col., 1995; Elsasser-Beile y col., 1999; Schwab y col., 1999). De todos los antígenos tumorales asociados con el CCR, MN-9, también conocido con el nombre de anhidrasa carbónica-9, es el que ha mostrado un mayor grado de especificidad (Liao y col., 1997; McKiernan y col., 1997). Este antígeno, que es reconocido por el anticuerpo monoclonal G250, se expresa en un 75 a un 90% de los CCR, sobre todo en los tumores de células claras. En los tejidos normales la expresión de MN-9 se limita a la mucosa gástrica, los conductos biliares de gran calibre y el páncreas, y su expresión en las células epiteliales normales es suprimida por la proteína VHL de tipo salvaje (McKiernan y col., 1997; Ivanov y col., 1998; Vissers y col., 1999). Los péptidos derivados de MN-9 pueden activar células T citotóxicas, lo que sugiere una importancia funcional de MN-9 en la generación de la respuesta inmune (Vissers y col., 1999). Los anticuerpos G250 marcados con radioisótopos han resultado ser promisorios para la detección de metástasis de CCR mediante un centellograma y los conjugados compuestos por G250 y diversas toxinas han mostrado ser eficaces en estirpes de células de carcinoma de células renales (RenCa) en un modelo animal de CCR (Steffens y col., 1999). El MN-9 también está siendo investigado para la detección de células de CCR circulantes en la sangre periférica mediante RT-reacción en cadena de la polimerasa (McKiernan y col., 1999). Por el momento, todas las aplicaciones potenciales del MN-9 se limitan al terreno experimental.

Ciertas observaciones clínicas, como la regresión tumoral espontánea, la estabilización de la enfermedad prolongada y las respuestas duraderas a la inmunoterapia, también sustentan el carácter inmunogénico del CCR. Si bien la regresión espontánea fue observada en todos los tipos de cáncer, más del 50% de todos los casos comunicados se han asociado con neuroblastomas, CCR, melanomas, linfomas o leucemias (Papac, 1998). Hasta 1986 se habían publicado más de 80 casos de regresión espontánea de CCR y 22 de estos casos habían sido corroborados histológicamente (Kavoussi y col., 1986). La incidencia estimada de regresión espontánea del CCR varió entre el 0,3 y el 7%, aunque la mayoría de los clínicos con experiencia piensan que el valor inferior es el que más se acerca a la realidad (Oliver y col., 1989; Vogelzang y col., 1992). La mayoría de los casos se documentaron en pacientes con metástasis pulmonares y se produjeron después de la nefrectomía citorreductora, pero también se han comunicado casos de regresión de un CCR primario en ausencia de cualquier tipo de tratamiento (Vogelzang y col., 1992). La remisión puede ser duradera y si bien este fenómeno es raro se considera una posibilidad real (Young, 1998). Se ha supuesto que estas remisiones son consecuencia de la vigilancia inmune, aunque no pueden excluirse otros mecanismos (Papac, 1998). La respuesta del CCR a inmunorreguladores, como IL-2, interferón-α o linfocitos infiltrantes tumorales (TIL), puede ser prolongada y esta observación sustenta la hipótesis de que el sistema inmune desempeña un papel importante en la biología tumoral del CCR (Rosenberg y col., 1998; Motzer y Russo, 2000).

Lamentablemente las tasas de respuesta del CCR a la inmunoterapia son decepcionantes y han variado entre el 15 y el 20% a pesar de la utilización de numerosas estrategias terapéuticas diferentes, lo que sugiere un fenómeno de inmunotolerancia (Motzer y Russo,

2000). **Numerosas observaciones sustentan la posibilidad de una alteración de la vigilancia inmune en el CCR y se ha postulado una diversidad de mecanismos que afectarían virtualmente todos los niveles de regulación del sistema inmune.** Estos mecanismos incluyen 1) reclutamiento y activación deficientes de las células dendríticas (Troy y col., 1998), 2) expresión reducida de antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) por parte de las células tumorales (Seliger y col., 1996), 3) deficiencias del procesamiento de los antígenos del MHC por los linfocitos (Kallfelz y col., 1999), 4) alteración de la proliferación, la migración y la citotoxicidad de los TIL (Alexander y col., 1993), 5) expresión aumentada de diversas citocinas inmunosupresoras como IL-10 (Lahn y col., 1999) y 6) expresión aumentada del los receptores Fas (CD95) por parte de los TIL (Cardi y col., 1998). La interacción entre el ligando Fas, que es expresado por la mayoría de los CCR, y su receptor conduce a la apoptosis y la depleción de los TIL. La información disponible sugiere que los defectos de la transducción de señales en los linfocitos pueden también desempeñar un papel importante en la inmunotolerancia asociada con el CCR. Uzzo y col. demostraron que el factor nuclear (NF-κβ), un factor de transcripción que regula la actividad y la viabilidad de los linfocitos, forma parte integral de estas vías de señalización (Uzzo y col., 1999a; Uzzo, 1999b). Estos investigadores comunicaron una alteración de la activación de NF-κß en los TIL y las células dendríticas en un 60% de los CCR estudiados y es posible que este fenómeno induzca la apoptosis de los linfocitos y contribuya a la disfunción inmune. A este proceso también contribuyen defectos de la señalización de los receptores para IL-2 y la regulación aberrante de Ibk-a, lo que determina el secuestro citoplasmático de NF-κβ en su forma inactiva (Kolendo y col., 1997; Ling y col., 1998). El VEGF, producido en grandes cantidades por las células tumorales, también promueve la tolerancia inmunológica mediante el bloqueo de NF-κβ en las células progenitoras hematopoyéticas, con una inhibición resultante de la maduración de las células dendríticas (Oyama y col., 1998). Este mecanismo puede revestir una especial importancia dado que las células dendríticas representan las células presentadoras de antígenos más eficientes del sistema inmune. Una comprensión más cabal de los mecanismos que contribuyen a la inmunotolerancia en el CCR permitirá desarrollar nuevas estrategias terapéuticas racionales a fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con una enfermedad avanzada.

Resistencia multidroga

La expresión de proteínas de resistencia multidroga (MDR), como MDR-1 (también conocida como glucoproteína P), también contribuye a la refractariedad del CCR avanzado. La glucoproteína P es una proteína transmembrana de 170 kDa expresada por un 80 a un 90% de los CCR que actúa como una bomba de eflujo dependiente de la energía para un amplio espectro de compuestos hidrófobos de gran tamaño, incluidos varios fármacos citotóxicos (Fojo y col., 1987; Kakehi y col., 1988; Mickisch, 1994). Todos los alcaloides de la vinca (paclitaxel, actinomicina D y mitomicina C) son procesados por la glucoproteína P, lo que reduce la concentración intracelular de estos compuestos (Mickisch, 1994; Chapman y Goldstein, 1995). La glucoproteína P es expresada por las células tubulares proximales en el riñón normal y tiende a ser regulada en menos en presencia de tumores de alto grado y metástasis tumorales, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos (Gamelin y col., 1999; Tobe y col., 1995). La resistencia del CCR a los protocolos basados en el cisplatino y a otros agentes que no son reconocidos o procesados por la glucoproteína P también sugiere la presencia de otros mecanismos de resistencia. Estudios de CCR revelaron la presencia de la proteína relacionada con MDR, otra proteína transmembrana que actúa como bomba de expulsión celular; mecanismos de detoxificación basados en el glutatión y alteraciones de la actividad topoisomerasa, y es posible que participen en los mecanismos de resistencia (Mickisch,1994; Chapman y Goldstein, 1995).

Se han descrito diversas drogas capaces de invertir el fenotipo MDR-1 y estos compuestos fueron evaluados in vitro y en ensayos clínicos. La lista de estos agentes incluye bloqueantes del canal del calcio, antagonistas de la calmodulina, esteroides, ciclosporina, tamoxifeno, amiodarona y quinidina (Mickisch,1994; Chapman y Goldstein, 1995). El mecanismo de acción principal consiste en la fijación competitiva de la glucoproteína P para evitar su interacción con agentes citotóxicos. Se dispone de un modelo murino transgénico con una expresión aumentada de glucoproteína P que ha facilitado los estudios en este terreno y permitido la identificación de combinaciones sinérgicas o aditivas de fármacos (Mickisch y col., 1991). No obstante, hasta el momento los ensayos clínicos para evaluar estas estrategias de tratamiento no han revelado un aumento significativo de las tasas de respuesta al tratamiento citotóxico del CCR y se requieren nuevos estudios para identificar otros enfoques más eficaces (Mickisch, 1994; Motzer y Russo, 2000).

Angiogénesis

Desde hace tiempo se sabe que el CCR es uno de los cánceres más vascularizados y esta característica se refleja en un patrón neovascular distintivo en la angiografía renal. La dependencia de la angiogénesis también es sugerida por varios estudios destinados a evaluar el efecto de los agentes angiogénicos en modelos experimentales, como los modelos RenCa o de xenoinjertos de CCR en ratones. Estos estudios mostraron un bloqueo del crecimiento y las metástasis del CCR por la endostatina, la IL-2 y el TNP-40 (análogo de la fumagilina) y todos estos agentes son compuestos antiangiogénicos bien establecidos (Fujioka y col., 1996; Tan y col., 1996; Dhanabal y col., 1999). Por el contrario, los estudios para evaluar la densidad microcirculatoria en el CCR no han permitido arribar a conclusiones definitivas, fenómeno que podría reflejar el hecho de que el riñón es un órgano con una alta vascularización basal, lo que dificulta la detección de un aumento de la densidad microcirculatoria intratumoral (Yoshino y col., 1995; Delahunt

y col., 1997; Gelb y col., 1997; Nativ y col., 1998). **El principal inductor de la angiogénesis en el CCR de células claras sería VEGF, el cual es suprimido por la proteína VHL de tipo salvaje en condiciones normales y es producido en cantidades muy aumentadas durante el desarrollo tumoral** (Gnarra y col., 1996; Iliopoulos y col., 1996; Tomisawa y col., 1999). La importancia funcional de VEGF es demostrada por estudios que revelan un aumento del nivel de transcripto de VEGF en la mayor parte de los tumores hipervasculares, mientras que los hipovasculares presentan disminución de VEGF (Takahashi y col., 1994). También se ha documentado un aumento del nivel de VEGF en el suero de pacientes con CCR y se ha comunicado una correlación entre el nivel de VEGF y el estadio y el grado tumorales (Tsuchiya y col., 1998). Por otra parte, se observó un aumento del nivel sérico de factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) en pacientes con CCR y otros posibles inductores de este cáncer incluyen el factor de crecimiento placentario, el TGF-β1, la angiotensina, la IL-8 y el factor de crecimiento hepatocítico, los que fueron detectados en altos niveles en pacientes con CCR en comparación con controles normales (Campbell, 1997).

En vista de la dependencia de la angiogénesis del CCR y la ausencia de estrategias terapéuticas sistémicas eficaces no debe sorprender que el CCR se haya individualizado como presunto blanco de modalidades antiangiogénicas. Hasta el momento el TNP-470 y el roquinimex (Linomide), un antibiótico oral con actividad antiangiogénica, mostraron una actividad limitada en pacientes con CCR avanzado (deWit y col., 1997; Pawinsky y col., 1997; Stadler y col., 1998). En la actualidad se están realizando ensayos clínicos para evaluar agentes más potentes como la endostatina, la IL-12, la talidomida, la escualamina y anticuerpos neutralizantes contra el VEGF. Estos compuestos tienen numerosas ventajas potenciales dado que no son genotóxicos, atacan las células endoteliales estables en lugar de las células tumorales genéticamente inestables y, por estos motivos, tienen menores probabilidades de inducir neoplasias secundarias o resistencia tumoral. Además, muchos agentes antiangiogénicos demostraron actuar en forma sinérgica entre sí y con agentes citotóxicos; por otra parte, los efectos adversos de estos agentes son limitados y en teoría no deberían superponerse a los de las modalidades terapéuticas más convencionales (Campbell, 1997). Es importante tener presente que los agentes antiangiogénicos están siendo evaluados como monoterapia en pacientes con enfermedad refractaria, y es probable que la optimización de los resultados requiera el desarrollo de combinaciones más potentes de estos agentes o un enfoque multimodal.

Factores de crecimiento y regulación del ciclo celular

El índice proliferativo, definido por la positividad tintorial para PCNA o Ki-67, se ha correlacionado con parámetros histopatológicos y resultados clínicos en pacientes con CCR, lo que sugiere que la regulación del ciclo celular desempeña un papel importante en la biología del CCR (deRiese y col., 1993; Delahunt y col., 1995; Tannapfel y col., 1996). **En pacientes con CCR se comunicó una expresión aumentada de TGF-α y su tirosincinasa receptora, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y es posible que este factor contribuya a la tumorigénesis mediante la inducción de la proliferación o la transformación celulares a través de un mecanismo autocrino** (Gomella y col., 1989; Mydlo y col., 1989; Sargent y col., 1989; Lager y col., 1994; Moch y col., 1997; Ramp y col., 1997). La importancia funcional del EGFR en el desarrollo de CCR también es sugerida por estudios destinados a evaluar la eficacia del anticuerpo monoclonal C225, el cual se fija al EGFR y lo neutraliza. En modelos de xenoinjertos murinos de CCR, el C225 es capaz de bloquear el crecimiento y las metástasis tumorales (Prewett y col., 1998). El CCR también se ha asociado con una expresión aumentada del protooncogén *erbB-2,* el cual presenta homología con EGFR, y algunos estudios revelaron una correlación entre la positividad tintorial para EGFR y erbB-2 y el grado y el estadio tumorales (Stumm y col., 1996). Es posible que la activación aberrante de las vías de transducción de señales en el CCR también contribuya a la alteración de la cinética del ciclo celular. En pacientes con CCR se comunicó una actividad constitutiva de los genes ras, raf-1 y las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAP), las que median los efectos de las interacciones entre el factor de crecimiento y el EGFR, y es posible que este fenómeno aumente el índice proliferativo (Oka y col., 1995). El aumento de la actividad telomerasa, detectado en un 56 a un 93% de los CCR, también puede afectar el ciclo celular al mantener la longitud del telómero (Mehle y col., 1996; Yoshida y col., 1998). Cada vez que una célula se divide se produce una pérdida progresiva del telómero y este fenómeno con el transcurso del tiempo conduce a la inhibición del crecimiento y a la senectud celular. En pacientes con CCR también se ha observado una expresión aumentada de Bcl-2, gen que protege contra la muerte celular programada, y es posible que este fenómeno contribuya a la preservación de la viabilidad del tumor y la resistencia al tratamiento (Huang y col., 1999).

El factor de crecimiento hepatocítico y su receptor, el protooncogén MET, también pueden participar en la patogenia del CCR. Si bien el papel desempeñado por las mutaciones activadoras del protooncogén MET en la etiología de las formas esporádica y familiar del CCR papilar ya se ha comentado, los datos disponibles sugieren que la expresión de este ligando podría estar aumentada en la mayor parte de los subtipos histológicos de CCR (Natali y col., 1996; Pisters y col., 1997; Clifford y col., 1998; Schmidt y col., 1997; Horie y col., 1999). El factor de crecimiento hepatocítico (también denominado factor de dispersión) es expresado por las células tubulares proximales del riñón normal, en donde participa en la tubulogénesis del riñón en vías de desarrollo y en la regeneración renal después de una lesión del riñón. In vitro, el factor de crecimiento hepatocítico tiene efectos mitogénicos, motogénicos y morfogénicos sobre las células epiteliales renales (Clifford y col., 1998). La expresión del factor de crecimiento hepatocítico y sus receptores se

ha documentado en la mayor parte de los histiotipos de CCR y en un estudio se observó una correlación con el volumen tumoral (Horie y col., 1999). En la mayoría de los pacientes con CCR también se ha documentado un aumento del nivel sérico de factor de crecimiento hepatocítico independientemente del subtipo histológico del tumor (Petri y col., 1997). **Desde un punto de vista global estos datos sugieren que el factor de crecimiento hepatocítico y sus receptores pueden desempeñar un papel importante en la biología tumoral del CCR, aunque la activación constitutiva del receptor (posiblemente el mecanismo más significativo) se limitaría al CCR papilar.**

Proteasas, adherencia y patología de la matriz celular

Las interacciones entre las células cancerosas, las células vecinas y la matriz circundante pueden afectar en forma significativa el potencial patogénico de las células malignas. En pacientes con CCR se documentaron alteraciones del procesamiento intracelular y la secreción de fibronectina y otras proteínas matriciales, y estos hallazgos representan una consecuencia de la mutación del gen VHL (Lieubeau-Teillet y col., 1998; Ohh y col., 1998). Dada la importancia de la matriz en la regulación de la diferenciación celular y el grado de invasividad y diseminación tumorales es muy probable que este defecto fundamental afecte la biología tumoral. La expresión aumentada de ciertas proteasas, como la plasmina y las metaloproteinasas de la matriz, se ha correlacionado con disminución de la supervivencia en pacientes con CCR y es posible que también contribuya al comportamiento agresivo del CCR (Walther y col., 1997; Kugler y col., 1998). **La regulación en menos de la cadherina E y la cadherina 6, las cuales median la adherencia entre las células cancerosas, ha sido debidamente documentada en pacientes con CCR y este hallazgo se correlacionó con evolución desfavorable en la mayoría de los estudios** (Morton y col., 1995). El CCR también se asoció con regulación aberrante de las cateninas α, las proteínas citoplasmáticas que fijan las cadherinas y median sus efectos sobre el citoesqueleto, y también se comunicó una correlación con disminución de la supervivencia (Shimazui y col., 1996; Paul y col., 1997).

En otros estudios se definieron las moléculas de adherencia que facilitan interacciones entre las células tumorales y las células endoteliales en el CCR. Steinbach y col., (1996) demostraron que este proceso es regulado por la interacción entre sialil-LewisX/expresión de molécula de adherencia leucocitaria 1 (ELAM-1) y VLAP-4/VCAM-1 y probablemente afecta la capacidad de las células tumorales de desplazarse hacia el exterior del sistema vascular durante la cascada metastásica.

Anatomía patológica

Casi todos los CCR son entre redondeados y ovalados y tienen una seudocápsula de parénquima comprimido y tejido fibroso en lugar de una cápsula verdadera. A diferencia de los carcinomas del epitelio de transición del tracto urinario superior, los CCR en general no presentan infiltración macroscópica, salvo en el caso de algunas raras variantes sarcomatoides (Farrow, 1997). Si bien el tamaño tumoral ha variado entre 5 y 8 cm en la mayor parte de las series publicadas, estos tumores pueden variar entre lesiones de unos pocos milímetros de diámetro y tumores voluminosos que ocupan la totalidad del abdomen. Si bien los tumores menores de 3 cm de diámetro antiguamente se clasificaban como adenomas benignos, algunos tumores pequeños se han asociado con metástasis y la mayoría de los anatomopatólogos concuerdan en que, salvo el oncocitoma, no existen criterios histológicos o ultraestructurales fiables para establecer una diferenciación entre tumores epiteliales renales benignos y malignos (Farrow, 1997). Los CCR bivalvos están compuestos por áreas amarillas, pardas o cobrizas entremezcladas con áreas fibróticas, necróticas o hemorrágicas; la mayor parte de estos tumores presentan un aspecto macroscópico heterogéneo. La degeneración quística se observa en un 10 a un 25% de los CCR. Las calcificaciones pueden ser puntiformes o en forma de placas y se observan en un 10 a un 20% de todos los CCR.

Las características nucleares son muy variables y se han propuesto diversos sistemas de graduación basados en el tamaño y la configuración del núcleo y la presencia o la ausencia de nucléolos prominentes. El sistema más generalmente adoptado es el de Fuhrman, el cual tiene valor pronóstico independientemente del estadio tumoral (cuadro 75-6) (1982). Sin embargo, desde una perspectiva global, en el CCR el grado tumoral no ha mostrado ser un factor predictivo tan importane como en otros tipos de tumores (p. ej., el carcinoma de células de transición).

El comportamiento local agresivo del CCR es frecuente y puede manifestarse de diversas maneras. **La invasión franca y la perforación del sistema colector o la cápsula renales se observan en aproximadamente un 20% de los casos, aunque es más frecuente observar un desplazamiento de estas estructuras.** La diseminación ulterior con compromiso de los órganos vecinos o la pared abdominal a menudo es impedida por la fascia de Gerota, aunque algunos CCR de alto grado superan esta barrera natural. **Una característica relativamente singular del CCR es el compromiso preferencial del sis-**

Cuadro 75-6. *Sistema de clasificación de Fuhrman para el grado nuclear en el carcinoma de células renales*

Grado	*Tamaño nuclear*	*Configuración nuclear*	*Nucléolo*
1	10 mm	Redondo, uniforme	Ausente o poco notable
2	15 mm	Irregular	Pequeño (visible con 400 X)
3	20 mm	Irregular	Prominente
4	≥20 mm	Atípico, a menudo multilobulada	Prominente, se observan cúmulos densos de cromatina

Datos derivados de Fuhrman y col.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6:655-663.

tema venoso, el cual se observa en hasta un 10% de todos los CCR (es decir, más a menudo que con cualquier otro tipo de tumor) (Skinner y col., 1972; Schefft y col., 1978). El compromiso venoso tumoral por lo general se manifiesta en la forma de un trombo tumoral contiguo que se extiende hacia el interior de la vena cava inferior hasta un nivel que puede llegar a la aurícula derecha. Muchos de estos tumores con compromiso trombótico tienen una importante irrigación arterial (Novick y col., 1990).

La mayor parte de los CCR esporádicos son unilaterales y unifocales. El compromiso bilateral puede ser sincrónico o asincrónico y se observa en un 2 a un 4% de los CCR esporádicos, aunque es mucho más frecuente en pacientes con enfermedad de VHL u otras formas de CCR (Farrow, 1997). **El multicentrismo tumoral, presente en un 10 a un 20% de los casos, se observa más a menudo en asociación con histología papilar y CCR familiar** (Mukamel y col., 1988; Cheng y col., 1991; Whang y col., 1995; Campbell y col., 1997). Las lesiones satélite a menudo son pequeñas y difíciles de identificar mediante estudios diagnósticos por imágenes preoperatorios, ecografía intraoperatoria o inspección visual y representarían el principal factor que contribuye a la recurrencia local después de la nefrectomía parcial (Campbell y col., 1996a).

Por definición, todos los CCR son adenocarcinomas derivados de células epiteliales tubulares renales. **La mayoría de los CCR comparte características ultraestructurales, como las microvellosidades superficiales y las uniones intracelulares complejas, con las células tubulares proximales normales y se consideran derivados de este segmento de la nefrona** (revisado por Farrow, 1997). Asimismo, los estudios inmunohistoquímicos para la identificación de lectinas y otros antígenos de superficie celular sustentan un origen en los túbulos contorneados proximales. No obstante, información obtenida en fecha más reciente sugiere que los hallazgos mencionados antes serían válidos sobre todo para las variantes de células claras más frecuentes y que la mayor parte de los otros subtipos histológicos del CCR, como los tumores papilares y cromófobos, derivarían de los elementos más distales de la nefrona (Störkel y col., 1997). Casi todos los CCR expresan las queratinas 8 y 18, y un 50% de los tumores expresa vimentina, proteína hallada con mayor frecuencia en asociación con una diferenciación sarcomatoide (DeLong y col., 1993; Farrow, 1997). Algunos autores piensan que los CCR derivarían de una célula epitelial renal pluripotencial o primitiva más que de un segmento definido de la nefrona y este tópico continúa siendo objeto de investigaciones intensivas (Farrow, 1997).

A partir de principios de la década de 1990, la clasificación histológica del CCR ha sido sometida a una revisión exhaustiva. Tradicionalmente el CCR se dividía en cuatro subtipos histológicos: de células claras, de células granulares, tubulopapilar y sarcomatoide. Los progresos en el terreno de la genética molecular del CCR y una interpretación más detallada de los rasgos histológicos y ultraestructurales de estas lesiones permitieron a Kovacs (1993) proponer un nuevo esquema de clasificación. Este nuevo sistema de clasificación fue revisado por Weiss y col. (1995) y aprobado por un taller de consenso internacional de clínicos e investigadores en este terreno (cuadro 75-7) (Störkel y col., 1997). **Las modificaciones principales incluyen el agregado de un nuevo subtipo histológico, el carcinoma de células cromófobas; la reclasificación de los tumores de células granulares en otras categorías y el reconocimiento de que las lesiones sarcomatoides representan tumores mal diferenciados derivados de otros subtipos histológicos y no un subtipo tumoral independiente** (Weiss y col., 1995; Störkel y col., 1997; Oyasu, 1998). En cuanto a este último aspecto la práctica habitual en la actualidad consiste en identificar el subtipo histológico primario e informar acerca de la presencia y la magnitud de la diferenciación sarcomartoide en lugar de separar estos tumores en una categoría diferente, aunque las consecuencias pronósticas no se han modificado. Los tumores granulares actualmente se reclasifican según criterios histológicos y ultraestructurales bien definidos en CCR papilar, CCR de los tubos colectores o variantes eosinófilas del carcinoma de células cromófobas o se clasifican junto con el CCR de células claras dentro de una categoría más amplia designada con el nombre de CCR común o convencional (Weiss y col.,1995; Kovacs y col., 1997; Störkel y col., 1997; Oyasu, 1998). Una modificación más reciente ha consistido en la identificación de una variante de células medulares del CCR que afecta con frecuencia a afronorteamericanos jóvenes con el rasgo de la anemia falciforme (Davis y col., 1995; Störkel y col., 1997). La clasifica-

Cuadro 75-7. *Clasificación del carcinoma de células renales*

Subtipo	*Incidencia*	*Alteraciones genéticas*	*Características clínicas*
Convencional	70-80%	Pérdida del gen VHL Deleción del cromosoma 3	Variedad más frecuente de carcinoma de células renales Hipervascularizado
Papilar	10-15%	Activación del protooncogén MET Trisomía de los cromosomas 7 y 17	Incidencia aumentada de multicentrismo A menudo hipovascularizado
Cromófobo	4-5%	No determinadas	No determinada
De los tubos colectores	<1%	No determinadas	Pronóstico desfavorable
De células medulares	<1%	No determinadas	Pronóstico desfavorable
Oncocitoma	3-7%	Pérdida de los cromosomas 1 e Y	Benigno

VHL, síndrome de von Hippel-Lindau. Datos derivados de Oyasu R: Renal cancer: Histologic classification update. Int J Clin Oncol 1998;3:125-133 y Störkel S: Classification of renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:987-989.

ción del CCR está experimentando una evolución constante paralela a los progresos de las ciencias fundamentales y a la observación clínica más detallada.

El CCR común o convencional constituye alrededor de 70 a 80% de todos los CCR y representa la variedad más frecuente (Störkel y col., 1997). Los **tumores bivalvos generalmente son amarillos y sumamente vasculares dado que contienen una red de sinusoides vasculares delicados entremezclados con láminas de ácinos de células tumorales** (fig. 75-13). **El examen microscópico de los CCR comunes o convencionales puede revelar células claras, células granulares o tipos mixtos.** Las células claras son típicamente redondas o poligonales con un citoplasma abundante que contiene glucógeno, colesterol, ésteres del colesterol y fosfolípidos, los cuales pueden extraerse fácilmente por los solventes utilizados en preparados histológicos habituales que contribuyen al aspecto claro de las células tumorales (Farrow, 1997). No obstante, puede observarse un predominio de células granulares, las cuales presentan citoplasma eosinófilo y abundante cantidad de mitocondrias. Un 2 a un 5% de los CCR convencionales puede presentar rasgos sarcomatoides. **En los CCR convencionales es frecuente observar alteraciones del cromosoma 3 y el gen VHL, y la mutación o la inactivación de este gen se han detectado en un 75% de los tumores esporádicos** (Clifford y col., 1998). La forma familiar del CCR de células claras, o enfermedad de VHL, ha sido comentada antes.

Los CCR tubulopapilares o papilares, también conocidos con el nombre de CCR cromófilo en otros esquemas de clasificación, representan el segundo subtipo histológico más frecuente (Störkel y col., 1997). **Representa el 10 al 15% de todos los CCR,** aunque se observa con mayor frecuencia en determinadas poblaciones como pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal y enfermedad quística renal adquirida (Ishikawa y Kovacs, 1993; Störkel y col., 1997). El examen microscópico de la mayor parte de estos tumores revela células basófilas o eosinófilas dispuestas con una configuración papilar o tubular; antiguamente era necesario que estas alteraciones de la arquitectura celular afectasen más del 50 o el 75% de la superficie tumoral para que la lesión se incluyera en la categoría de CCR papilar (fig. 75-14). En fecha más reciente se han descrito variantes sólidas de CCR papilar sobre la base de rasgos citogenéticos y perfiles de inmunotinción (Renshaw y col., 1997). Es probable que en el futuro las características citogenéticas y moleculares distintivas se consideren más importantes que los hallazgos histológicos para la clasificación del tumor papilar y otros supbtipos de CCR (Renshaw y col., 1997; Störkel y col., 1997; Oyasu y col., 1998).

Los tumores papilares pequeños se detectan con frecuencia en los estudios de autopsia, a menudo son capsulados y de bajo grado y tienen muy bajo potencial maligno (Farrow, 1997). **Estas lesiones se asocian con muchas de las alteraciones genéticas presentes en**

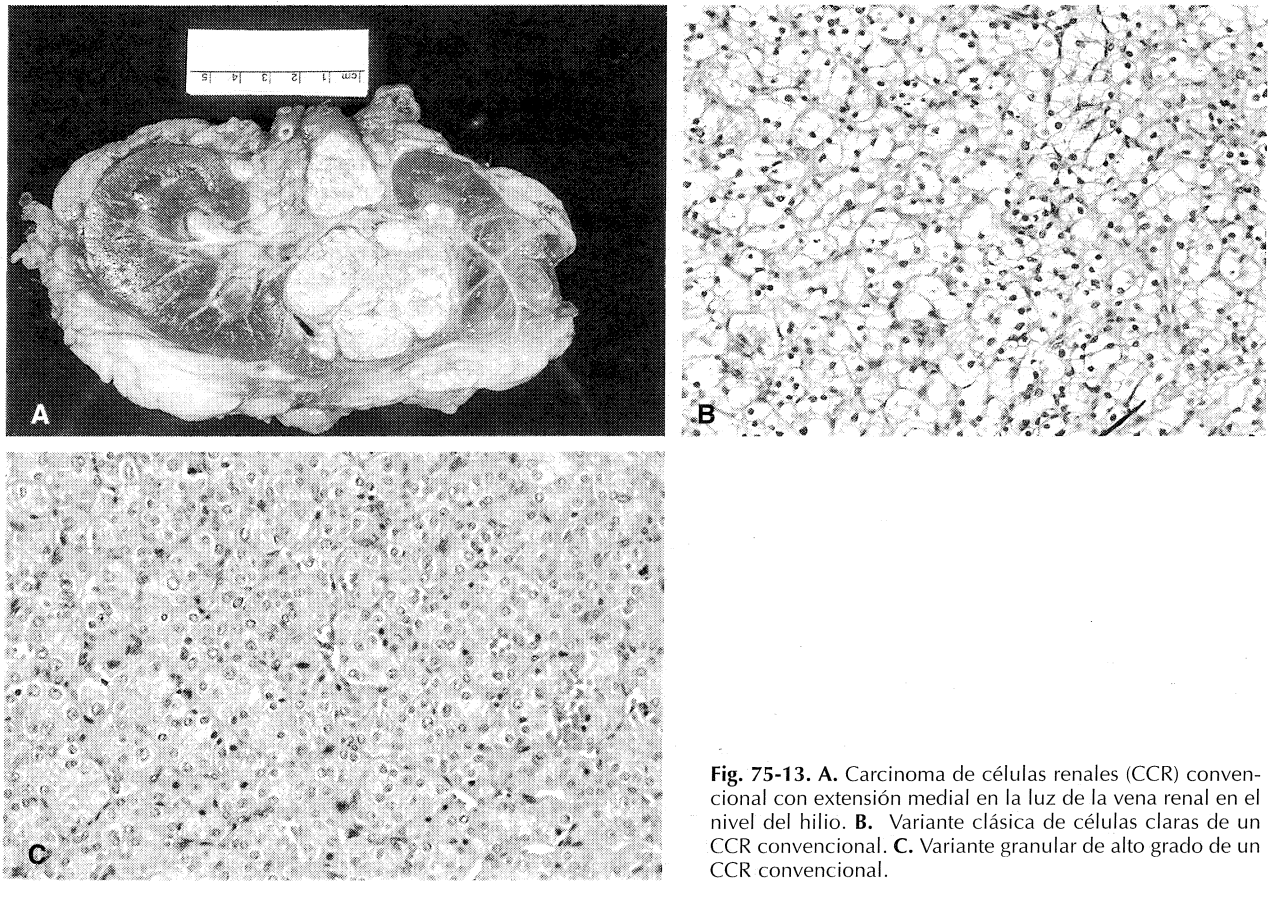


Fig. 75-13. A. Carcinoma de células renales (CCR) convencional con extensión medial en la luz de la vena renal en el nivel del hilio. **B.** Variante clásica de células claras de un CCR convencional. **C.** Variante granular de alto grado de un CCR convencional.

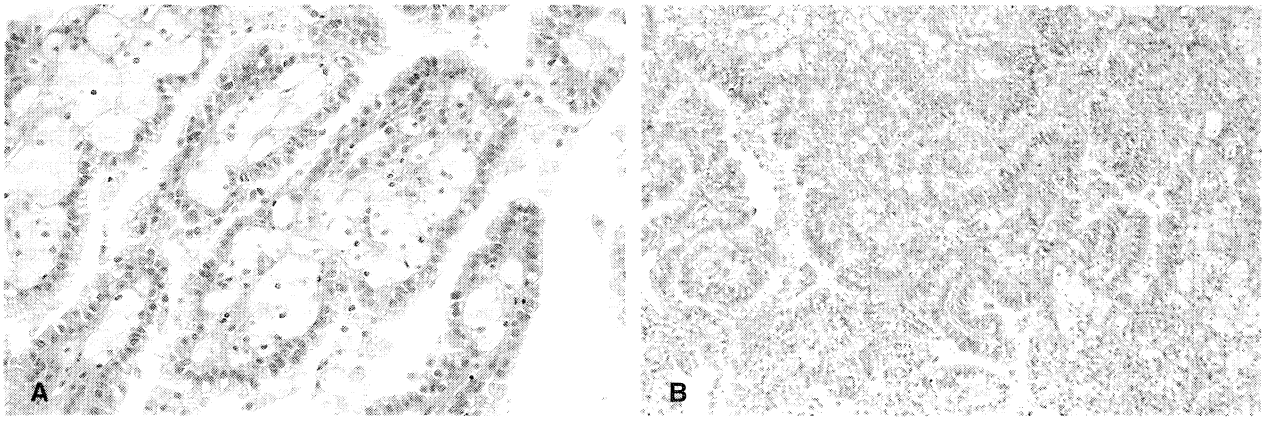


Fig. 75-14. A y B. Imágenes microscópicas de bajo aumento y gran aumento de un carcinoma de células renales papilar que ilustran los hallazgos histológicos típicos.

los CCR papilares de mayor tamaño y se han clasificado como adenomas renales. En realidad, muchos anatomopatólogos piensan que si el adenoma renal realmente representa una categoría tumoral independiente, los candidatos más adecuados serían los tumores papilares pequeños bien diferenciados (Farrow, 1997).

Las alteraciones citogenéticas asociadas con el CCR papilar son características e incluyen la trisomía de los cromosomas 7 y 17 y la supresión del cromosoma Y. Otros hallazgos frecuentes incluyen la trisomía de los cromosomas 3q, 8, 12, 16 y 20 y la pérdida del heterocigotismo en el cromosoma 14 (Oyasu, 1998). Las mutaciones del gen VHL son raras en el CCR papilar, lo que confirma la existencia de un mecanismo genético tumorigénico diferente (Kenck y col., 1986). **El CCR papilar tiene mayor probabilidad de ser hipovascular debido a la ausencia de mutaciones del gen VHL, el cual regula el VEGF, que es la principal molécula angiogénica en el CCR** (Blath y col., 1976). Como se comentó antes, las mutaciones activadoras del protooncogén MET localizado en el cromosoma 7, el cual codifica los receptores para el factor de crecimiento hepatocítico, son frecuentes en el CCR papilar y se consideran patogénicas en este tumor (Schmidt y col., 1997). **Otro rasgo singular del CCR papilar consiste en la tendencia al multicentrismo, característica que en muchas series fue documentada en hasta un 40% de los tumores** (Renshaw y col., 1995; Amin y col., 1997; Campbell y col., 1997).

El pronóstico asociado con el CCR papilar es controvertido. En muchos estudios se observó una tendencia hacia la enfermedad de bajo grado y una revisión de la literatura médica reveló que un 80% de los CCR papilares se mantuvieron confinados en el riñón, con consecuencias pronósticas obvias (Blath y col., 1976; Mancilla Jiménez y col., 1976; Boczko y col., 1979; Mydlo y Bard, 1987; Farrow, 1997). Por otra parte, estudios mucho más recientes revelan mayor incidencia de tumores de alto grado y avanzados que a menudo conducen a la muerte del paciente (Lager y col., 1995; Amin y col., 1997). Es posible que la falta de consenso en este aspecto se deba parcialmente a las frecuentes modificaciones de la definición de esta entidad y las diferencias de interpretación y clasificación. **En la actualidad muchos autores piensan que para un mismo grado o estadio sería difícil demostrar una diferencia significativa del pronóstico entre el CCR papilar y el CCR convencional.**

El carcinoma de células cromófobas, descrito por primera vez por Theones y col. en 1985, representa un subtipo histológico de CCR distintivo que **derivaría del segmento cortical de los tubos colectores** (Störkel y col., 1997). **Este subtipo tumoral constituye un 4 a un 5% de todos los CCR** (Oyasu, 1998). Las células tumorales típicas presentan un citoplasma relativamente transparente con un patrón reticular fino lo que les confiere aspecto de células vegetales. El aspecto cromófobo de esta variante tumoral clásica explica el nombre del subtipo histológico (fig. 75-15). Sin embargo, también se han descrito variantes eosinófilas de CCR cromófobos y estas variantes representan alrededor de un 30% de los casos (Theones y col., 1988; Störkel y col., 1997). En ambos casos puede observarse un halo perinuclear característico y **el examen con el microscopio electrónico revela numerosas microvesículas de 150 a 300 nm que representan el rasgo más distintivo del carcinoma de células cromófobas.** Estas microvesículas generalmente se tiñen positivamente con la técnica para el hierro coloidal de Hale, lo que indica la presencia de un mucopolisacárido específico del CCR (Theones y col., 1988). La mayor parte de los CCR cromófobos también se tiñen positivamente para diversas citoqueratinas, pero en su mayoría son negativos para la vimentina (Cochand-Priollet y col., 1997). El análisis genético ha revelado la pérdidas del heterocigotismo en los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21 y la citometría de flujo ha revelado la presencia de DNA hipodiploide en la mayoría de los casos (Schwerdtle y col., 1996; Bugert y col., 1997). En un estudio se comunicó una incidencia aumentada de mutaciones de p53 en este subtipo histológico (Contractor y col., 1997). En este caso también son infrecuentes las anormalidades del cromosoma 3 y las mutaciones de VHL (Schwerdtle y col., 1996).

El comportamiento clínico del CCR cromófobo aún no se ha definido con certeza. En la mayoría de los estudios antiguos este tumor se asoció con tendencia a permanecer localizado aun cuando adquiriese un gran tama-

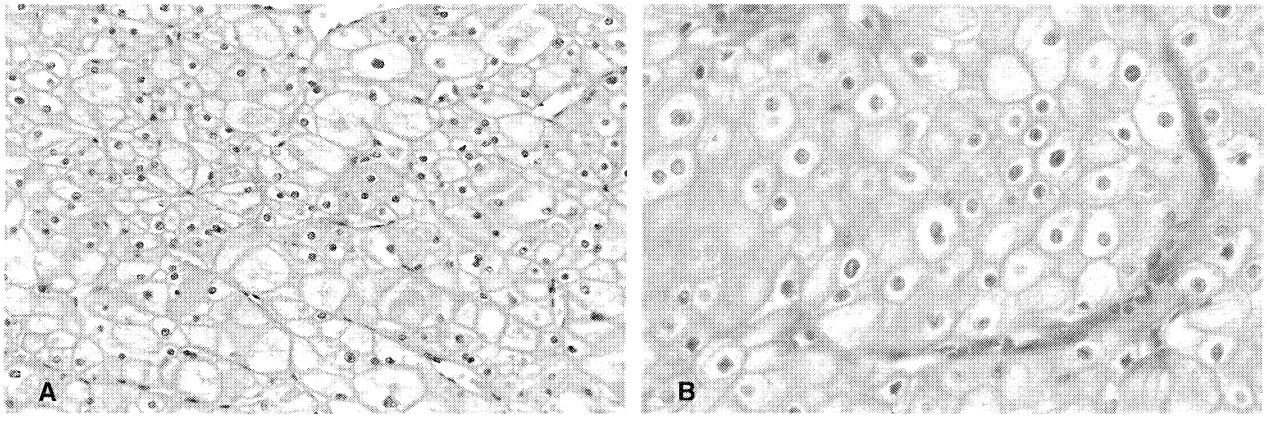


Fig. 75-15. A y **B.** Carcinoma de células renales cromófobo con una mezcla de células clásicas (cromófobas) y eosinófilas. Los rasgos característicos incluyen la presencia de bordes citoplasmáticos bien delimitados y halos perinucleares. La variante clásica se caracteriza por un "aspecto de células vegetales". Ambas variantes se tiñen positivamente con la técnica de Hale para hierro coloidal y presentan múltiples microvesículas cuando se las examina con el microscopio electrónico.

ño y a la enfermedad de bajo grado (Theones y col., 1988). Crotty y col., (1995) comunicaron que un 86% de los 50 CCR cromófobos estudiados por ellos se encontraban dentro del estadio I de Robson y que un 94% de los pacientes se hallaban libres de enfermedad después de un período de seguimiento medio de 6 años. Asimismo, en la serie proveniente del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 48 de 49 CCR cromófobos se mantuvieron confinados en el interior de la fascia de Gerota y 45 de estos pacientes permanecieron libres de enfermedad durante un período de seguimiento medio de 52 meses (Campbell y col., 1996b). Por el contrario, Renshaw y col., (1996) comunicaron un pronóstico más desfavorable de CCR cromófobo. En la serie publicada por estos autores se observaron varios casos de enfermedad de alto grado y 7 de los 25 pacientes finalmente desarrollaron metástasis. Además, el carcinoma de células cromófobas se asoció con diferenciación sarcomatoide, y esto contribuyó a la evolución desfavorable de dos de los pacientes incluidos en la serie proveniente del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Campbell y col., 1996b).

El carcinoma de los tubos colectores, o conductos de Bellini, es un subtipo relativamente raro de CCR que constituye menos del 1% de todos los CCR (Kennedy y col., 1990; Rumpelt y col., 1991; Carter y col., 1992; Störkel y col., 1997). Muchos de los tumores comunicados afectaron a pacientes más jóvenes, a menudo durante la tercera, la cuarta o la quinta década de la vida (Carter y col., 1992). La afinidad por la lectina Ulex europeus y la expresión de queratinas de alto peso molecular (34ßE12) sugieren un origen en los tubos colectores (Rumpelt y col., 1991; Oyasu, 1998). Los carcinomas de los conductos colectores derivan de la médula renal, pero muchos de ellos son infiltrantes y la extensión a la corteza renal es un hallazgo frecuente. El examen microscópico de estas lesiones revela una mezcla de tubos dilatados y estructuras papilares revestidas por una sola capa de células cilíndricas que a menudo determinan un aspecto en empedrado. **La mayoría de los casos se han asociado con alto grado y estadio avanzado en el momento del diagnóstico y no respondieron a las modalidades terapéuticas convencionales** (Carter y col., 1992). Se han documentado deleciones en el cromosoma 1q y la monosomía de los cromosomas 6, 14, 15 y 22, pero la cantidad de tumores estudiados hasta el momento es escasa (Fuzesi y col., 1992; Steiner y col., 1996).

El carcinoma medular renal representa un subtipo histológico de CCR relativamente nuevo que se observa en forma casi exclusiva en asociación con el rasgo de la anemia falciforme. Estos tumores generalmente afectan a afronorteamericanos jóvenes, a menudo durante la tercera década de la vida (Davis y col., 1995). Se piensa que el carcinoma medular renal se origina en el epitelio calicial en la vecindad de las papilas renales, pero a menudo este tumor es sumamente infiltrativo (Davidson y col., 1995; Davis y col., 1995). **Muchas lesiones se presentan como un proceso local avanzado y con metástasis en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes no responde al tratamiento y fallece en el curso de algunos meses** (Davis y col., 1995; Herring y col., 1997; Figenshau y col., 1998). El período de supervivencia medio en la serie de Davis y col. (1995), compuesta por 34 pacientes, fue de solo 15 semanas. Histológicamente este tumor comparte muchas características con el carcinoma de los tubos colectores y algunos autores lo consideran un subtipo de este último tumor o por lo menos una lesión estrechamente relacionada (Störkel y col., 1997). El sitio de origen (las papilas renales) y la asociación con el rasgo para la anemia falciforme sugieren que la tumorigénesis podría depender en forma parcial de la presencia de un medio ambiente relativamente hipóxico.

Se han descrito **variantes sarcomatoides** de casi todos los subtipos histológicos de CCR y estas lesiones **ya no se consideran un subtipo histológico distintivo de CCR** y han sido reclasificadas (Weiss y col., 1995; Störkel y col., 1997; Oyasu, 1998). La investigación cuidadosa de las variantes sarcomatoides **casi siempre revela la presencia de componentes malignos derivados del epitelio; el hallazgo de una masa renal sarcomatoide pura es raro. Los datos disponibles sugieren que**

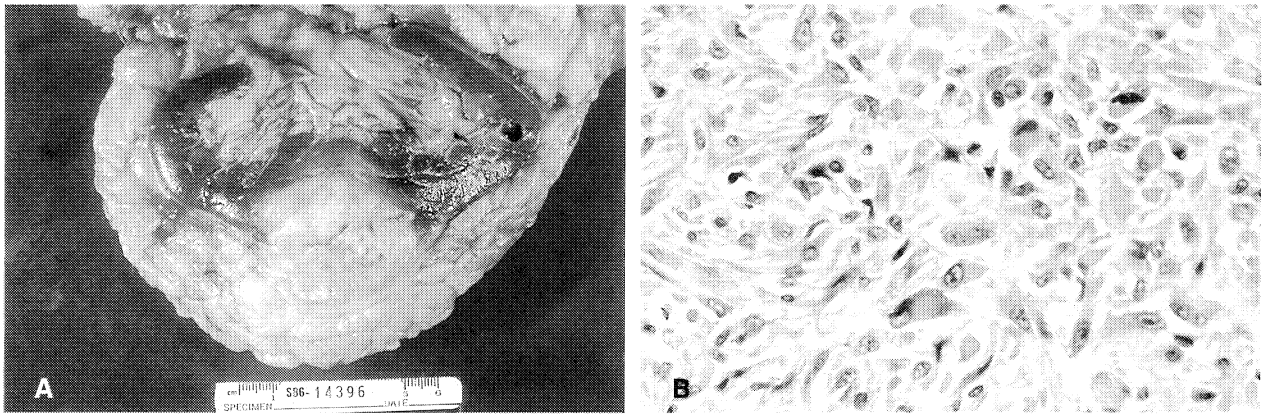


Fig. 75-16. A. Carcinoma de células renales convencional con diferenciación sarcomatoide que muestra un patrón de crecimiento infiltrativo. **B.** Carcinoma de células renales de alto grado con diferenciación sarcomatoide y células rabdoides.

las lesiones sarcomatoides representan áreas mal diferenciadas de otros subtipos histológicos de CCR y no un tumor de origen independiente (DeLong y col., 1993; Oyasu, 1998). **La diferenciación sarcomatoide se observa en 1 a 5% de los CCR, por lo general en asociación con CCR convencional o de células claras** (Oyasu, 1998). Estas lesiones se caracterizan por predominio de células fusiformes, tinción positiva para la vimentina, patrón de crecimiento infiltrativo, comportamiento local y metastásico agresivo y pronóstico desfavorable (fig. 75-16) (Ro y col., 1987; DeLong y col., 1993; Cangiano y col., 1999). La invasión de los órganos vecinos es un hallazgo frecuente y el período de supervivencia medio fue menor de un año en la mayor parte de las series comunicadas (Ro y col., 1987; Cangiano y col., 1999). En los casos en los que el estado del paciente lo permite debe considerarse la posibilidad de un enfoque terapéutico multimodal dado que Cangiano y col. (1999) comunicaron un aumento de la tasa de respuesta en pacientes tratados con inmunoterapia basada en IL-2 y cirugía, en comparación con los tratados con cirugía exclusivamente.

Presentación clínica

La localización del riñón en la profundidad del retroperitoneo determina que **numerosas masas ocupantes renales permanezcan asintomáticas y no puedan palparse hasta que alcanzan un estadio evolutivo avanzado. La utilización más generalizada de los estudios de diagnóstico por imágenes no invasivos para la evaluación de una diversidad de síntomas inespecíficos permite detectar más del 50% de todos los CCR en forma accidental.** Varios estudios mostraron que estos tumores detectados accidentalmente tienen mayores probabilidades de estar confinados en el riñón y que este enfoque repercute en forma positiva sobre la supervivencia del paciente, aunque no se han definido las contribuciones potenciales de los sesgos cronológicos (Konnak y Grossman, 1985; Thompson y Peek, 1988; Kessler y col., 1994).

Los síntomas asociados con un CCR pueden ser consecuencia del crecimiento tumoral local, la hemorragia, los síndromes paraneoplásicos o las metástasis tumorales. El dolor lumbar generalmente es secundario a la hemorragia y la obstrucción por un coágulo, aunque también puede asociarse con enfermedad localmente avanzada o invasora. **La tríada clásica de dolor lumbar, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es un hallazgo raro en la actualidad** (Jayson y Saunders, 1998). Esta situación es afortunada dado que esta constelación de signos y síntomas casi siempre indica enfermedad avanzada y algunos autores la designan con el nombre de "tríada demasiado tarde". Antes del uso generalizado de la ecografía o la TC la mayoría de los pacientes con CCR se presentaban con una o más de estas manifestaciones. Otros indicadores de enfermedad avanzada incluyen síntomas constitucionales, como pérdida de peso, fiebre o sudores nocturnos, o hallazgos durante el examen físico como linfadenopatías cervicales palpables, varicocele refractario a la reducción o edema bilateral de las extremidades inferiores, sugestivos de compromiso venoso. Pocos pacientes se presentan con síntomas directamente provocados por metástasis tumorales, como dolores óseos o tos persistente.

Los síndromes paraneoplásicos se observan en un 20% de los pacientes con CCR, y la asociación con síntomas sistémicos tan diversos es una característica del CCR (cuadro 75-8). En realidad, en épocas pasadas el CCR era designado con el nombre de "tumor del internista" debido a la prevalencia de manifestaciones sistémicas (Sufrin y col., 1989; Gold y col., 1996). Actualmente sería más correcto llamarlo el "tumor del radiólogo" debido a la alta frecuencia de detección accidental de esta lesión. No obstante, la evaluación de manifestaciones paraneoplásicas sigue siendo importante dado que estos signos y síntomas pueden ser causa de morbilidad considerable y afectar el proceso de adopción de decisiones. **En circunstancias normales el riñón produce 1,25 dihidroxicolecalciferol ($1,25[OH]_2D_3$), renina, eritropoyetina y diversas prostaglandinas y estos productos se encuentran estrechamente regulados para mantener la homeostasis. El CCR puede provocar un aumento patológico de la producción de estas sustancias y elaborar una diversidad de otros factores biológicamente activos, como péptidos simi-**

Cuadro 75-8. *Incidencia de síndromes sistémicos asociados con el carcinoma de células renales*

Síndrome	*Porcentaje*
Aceleración de la velocidad de eritrosedimentación	55,6
Hipertensión	37,5
Anemia	36,3
Caquexia, pérdida de peso	34,5
Pirexia	17,2
Anormalidades funcionales hepáticas	14,4
Hipercalcemia	4,9
Policitemia	3,5
Neuromiopatía	3,2
Amiloidosis	2

Adaptado de Chisolm GD: Nephrogenic ridge tumors and their syndrome. Ann N Y Acad Sci 1974;230:403-423

lares a la hormona paratiroidea, gonadotrofina coriónica humana, insulina y diversos mediadores inflamatorios y citocinas (Sufrin y col., 1989; Gold y col., 1996). Se piensa que estos últimos compuestos serían los responsables de la aparición de diversos signos y síntomas constitucionales, tales como la pérdida de peso, la fiebre o la anemia.

La hipercalcemia fue comunicada en hasta un 13% de los pacientes con CCR y puede ser consecuencia de fenómenos paraneoplásicos o de un compromiso metastásico osteolítico de los huesos (Sufrin y col., 1989; Gold y col., 1996). **La causa paraneoplásica más frecuente es la producción de péptidos similares a la hormona paratiroidea, aunque en una minoría de casos tal vez contribuyan la $1,25(OH)_2D_3$ y las prostaglandinas derivadas del tumor** (Goldberg y col., 1964 Mangin y col., 1988; Sufrin y col., 1989; Gold y col., 1996; Walther y col., 1997). Los signos y síntomas de la hipercalcemia a menudo son inespecíficos e incluyen náuseas, anorexia, fatiga, letargo y disminución de los reflejos tendinosos profundos. **El tratamiento médico incluye hidratación enérgica seguida de la inducción de diuresis con furosemida y la administración selectiva de corticosteroides, calcitonina o ambos compuestos** (revisado en Gold y col., 1996). La indometacina también ha mostrado ser eficaz en algunos pacientes (Gold y col., 1996; Walther y col., 1997). Un tratamiento más definitivo requiere nefrectomía o nefrectomía citorreductora (según la situación clínica) e inmunoterapia sistémica para reducir la carga tumoral (Goldberg y col., 1980) La hipercalcemia secundaria a metástasis osteolíticas diseminadas es mucho más difícil de paliar debido a la falta de respuesta a la nefrectomía citorreductora. Algunos pacientes con hipercalcemia secundaria a metástasis osteolíticas en quienes es posible identificar áreas de compromiso limitado pueden mejorar después de la administración de radioterapia focalizada (Gold y col., 1996).

La hipertensión y la policitemia representan otros síndromes paraneoplásicos frecuentes en pacientes con CCR. La hipertensión puede ser una consecuencia directa del aumento de la producción tumoral de renina, la compresión o encastramiento de la arteria renal o una de sus ramas con estenosis arterial renal secundaria o la formación de una fístula arteriovenosa en el interior del tumor (Robertson y col., 1967; Sufrin y col., 1989). Otras causas menos frecuentes incluyen la policitemia, la hipercalcemia, la obstrucción ureteral o el aumento de la presión intracraneana asociado con la siembra de metástasis en el cerebro (Sufrin y col., 1989). La policitemia asociada con el CCR puede deberse a un aumento de la producción de eritropoyetina, sea directamente por las células tumorales o por el parénquima circundante en respuesta a la hipoxia inducida por el crecimiento del tumor (Gross y col., 1994).

Uno de los síndromes paraneoplásicos más interesantes de los asociados con el CCR consiste en la disfunción hepática no metastásica, o síndrome de Stauffer, la cual se comunicó en un 3 a un 20% de los casos (Stauffer, 1961; Rosenblum, 1987). Casi todos los pacientes con el síndrome de Stauffer presentan un nivel sérico alto de fosfatasa alcalina, en el 67% se observa prolongación del tiempo de protrombina o hipoalbuminemia y en un 20 a un 30% se observa aumento del nivel sérico de bilirrubina o transaminasas hepáticas (Sufrin y col., 1989). Otros hallazgos frecuentes incluyen fiebre y pérdida de peso, los que no deben sorprender en la medida en que muchos de estos pacientes presentan áreas definidas de necrosis hepática (Sufrin y col., 1989; Gold y col., 1996). **En estos enfermos es importante excluir la presencia de metástasis hepáticas.** En los casos en los que se encuentra indicada la biopsia hepática revela una hepatitis inespecífica asociada con un infiltrado linfocítico inespecífico (Hanash, 1982). En pacientes con el síndrome de Stauffer se ha documentado un aumento del nivel sérico de IL-6 y se piensa que esta citocina (y otras) puede desempeñar un papel patogénico (Blay y col., 1997). **En un 60 a un 70% de los casos la función hepática se normaliza después de la nefrectomía.** La persistencia o la recurrencia de disfunción hepática casi siempre es indicadora de la presencia de un tumor viable y por lo tanto significa pronóstico desfavorable (revisado en Sufrin, 1989).

Sufrin y col. revisaron otros síndromes paraneoplásicos menos a menudo asociados con el CCR, entre ellos síndrome de Cushing, hiperglucemia, galactorrea, neuromiopatías y trastornos de la coagulación.

En general el tratamiento de los síndromes paraneoplásicos asociados con el CCR ha requerido la nefrectomía, la inmunoterapia sistémica o ambas modalidades y, salvo en el caso de la hipercalcemia, el tratamiento médico no ha sido eficaz.

Screening y asociaciones clínicas

El screening para la identificación del CCR es recomendable por diversos motivos. **En primer lugar, el CCR es sobre todo una enfermedad quirúrgica que requiere un diagnóstico temprano para aumentar la probabilidad de curación.** Lamentablemente, la posibilidad de salvar pacientes con una enfermedad avanzada por el momento es limitada. En concordancia con estos conceptos, varios estudios han mostrado los beneficios asociados con el diagnóstico temprano o accidental del

CCR (Konnak y Grossman, 1985; Thompson y Peek, 1988; Kessler y col., 1994).

El principal factor que se opone a la aplicación generalizada del screening para el CCR es la incidencia relativamente reducida de este carcinoma en la población general (8,9 casos por 100.000 habitantes/año) (Landis y col., 1999). Para evitar una tasa alta de resultados positivos que conduciría a la implementación de procedimientos diagnósticos o terapéuticos innecesarios, costosos y potencialmente nocivos sería necesario contar con una prueba de screening con especificidad de casi el 100%. Además, aun cuando se dispusiese de un estudio con sensibilidad y especificidad del 100%, la tasa de resultados positivos sería tan reducida que el método no resultaría ser eficaz en relación con el costo. Aunque se considerase aplicar este enfoque en poblaciones con factores de riesgo establecidos para el desarrollo de CCR, como personas de sexo masculino, de edad avanzada y fumadores empedernidos, el screening generalizado seguiría siendo difícil de justificar en la medida en que el riesgo relativo asociado con estos factores por separado es como máximo de 2 a 3 veces (Paganini-Hill y col., 1988). **Otro factor que puede generar confusión consiste en la prevalencia de tumores sin significación clínica, como los adenomas renales, que según los estudios de autopsia se encuentran presentes en un 10 a 20% de las personas,** y la presencia de otros tumores benignos o de crecimiento lento (Xipell, 1971; Bosniak y col., 1995). Evidentemente, existe el riesgo de que estas lesiones clínicamente benignas sean detectadas y que ello conduzca a evaluaciones diagnósticas e intervenciones terapéuticas innecesarias. Todos estos factores se oponen al screening generalizado para la detección del CCR.

La revisión de la literatura médica que describe la utilización de las tiras de inmersión urinaria para la detección de hematuria y la ecografía para el screening del CCR sustentan la conclusión anterior. Si bien el análisis de orina es un método sencillo y barato, la tasa de detección de CCR en varios estudios de screening con esta técnica ha sido muy reducida (Mohr y col., 1986; Thompson, 1987; Mariani y col., 1989; Murakami y col., 1990). Es posible que este fenómeno se deba en parte a que los CCR pequeños a menudo no presentan hematuria (tanto macroscópica como microscópica) debido a que esta neoplasia es una lesión parenquimatosa más que urotelial (Tosaka y col., 1990). La incidencia de CCR en los estudios de screening con ecografía ha variado entre 77 y 300 por 100.000 habitantes, y el hecho de que en las poblaciones estudiadas se haya detectado un mayor porcentaje de tumores confinados en el riñón que en los controles históricos condujo a debates acerca de un posible beneficio del screening con esta modalidad (Sohma y col., 1989; Tosaka y col., 1990; Spouge y col., 1996). No obstante, si bien estos estudios revelaron una incidencia de CCR mayor de la esperada, la tasa de detección sigue siendo relativamente reducida y es improbable que este enfoque se considere beneficioso en relación con el costo. Globalmente la incidencia de CCR en estos estudios es más de una magnitud menor que la incidencia de cáncer de próstata en los estudios de screening con antígeno prostático específico (PSA) y muchos de los problemas relacionados con los sesgos cronológicos que se debaten en el screening del cáncer de próstata también son válidos en el caso del CCR. Estas consideraciones determinan que en la actualidad sea difícil justificar un screening generalizado para la detección del CCR.

En consecuencia, el screening del CCR debería centrarse en poblaciones blanco bien definidas, tales como pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal y enfermedad quística renal adquirida, ET y CCR familiar (cuadro 75-9). Un 80% de los pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal con el transcurso del tiempo evoluciona hacia una enfermedad quística renal y el 1 a 2% de estos últimos pacientes desarrollan un CCR (Ishikawa y col., 1980; Ishikawa y col., 1990; Matson y Cohen, 1990; Levine y col., 1991). **Globalmente el riesgo relativo de CCR en pacientes con una insuficiencia renal en estadio terminal se ha estimado de 5 a 100 veces mayor que en la población general** (Ishikawa y col., 1990; Matson y Cohen, 1990; Ishikawa, 1991; Levine y col., 1991; Levine, 1992). Un 15% de los pacientes con CCR en presencia de insuficiencia renal terminal presentan metástasis en el momento de la presentación y muchos de estos pacientes fallecen como consecuencia de la progresión del cáncer (Levine y col., 1991). Por estos motivos el screening para la detección del CCR es recomendable en esta población, la cual en los Estados Unidos es significativa (casi 300.000 pacientes). No obstante, existen varios inconvenientes asociados con el screening de esta población, que se relacionan con expectativa de vida reducida, incidencia aumentada de adenomas renales (20 a 40% frente a 10 a 20% en la población general), dificultades para obtener imágenes diagnósticas claras debido a las altera-

Cuadro 75-9. *Screening para a detección de CCR: poblaciones blanco*

Pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal:
- Evaluar solo pacientes con expectativa de vida prolongada y sin trastornos concurrentes importantes
- Ecografía o TC periódicas a partir del tercer año de diálisis

Pacientes con diagnóstico conocido de síndrome de von Hippel-Lindau (VHL):
- TC o ecografía abdominales semestrales a partir de los 15-20 años de edad
- Screening clínico y radiográfico periódico para detección de manifestaciones no renales

Parientes de pacientes con enfermedad de VHL:
- Análisis genético
- Si es positivo, seguir las recomendaciones para el screening descritas para pacientes con diagnóstico conocido de enfermedad de VHL
- Si es negativo, proceder con un seguimiento menos riguroso

Parientes de pacientes con otras formas familiares de CCR:
- Ecografía o TC periódicas y consideración de la posibilidad de un análisis genético

Pacientes con esclerosis tuberosa:
- Ecografía o TC periódicas

Pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante:
- No se justifica un screening sistemático

TC, tomografía computarizada; CCR: carcinoma de células renales.

ciones de la arquitectura asociadas con la enfermedad quística renal adquirida y la inevitable discusión de la relación costo-beneficio (Mindell, 1989; Levine y col., 1991; Sarasin y col., 1995; Levine y col., 1997). **Un enfoque intermedio razonable consistiría en evaluar pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal sin otros trastornos mayores asociados, postergar el screening hasta el tercer año de diálisis y considerar el sexo del paciente y el tipo de tratamiento de reemplazo renal,** aunque los datos relacionados con estos dos últimos factores son contradictorios.

También se ha considerado un posible aumento de la incidencia del CCR en pacientes con ET, un trastorno autosómico dominante que puede asociarse con el desarrollo de adenomas sebáceos, lesiones cutáneas características, epilepsia, retraso mental y quistes renales y AML (Shapiro y col., 1984; Bernstein y col., 1986; Washecka y Hanna, 1991; Aoyama y col., Bjornsson y col., 1996; Robertson y col., 1996; Sampson, 1996; Tello y col., 1998). Muchos de los CCR documentados en pacientes con ET se caracterizaron por instalación temprana y multicentrismo, lo que sugiere una predisposición genética (Washecka y Hanna, 1991). Además, se observó que la rata Eker, la que presenta una mutación del gen *TSC2* (el homólogo del gen responsable del desarrollo de ET en el ser humano), desarrolla CCR con mucha frecuencia (Yeung y col., 1994; Kobayashi y col., 1997). Estos hallazgos biológicos y clínicos sugieren una predisposición aumentada al desarrollo de CCR en este síndrome, concepto que es compatible con la mayor parte (aunque no la totalidad) de los datos demográficos pertinentes (Shapiro y col., 1984; Bernstein y col., 1986; Washecka y Hanna, 1991; Aoyama y col., Bjornsson y col., 1996; Robertson y col., 1996; Sampson, 1996; Tello y col., 1998). Es razonable sostener que **en los pacientes con ET debería efectuarse una evaluación periódica con estudios diagnósticos por imágenes; este enfoque también permitirá la detección y el seguimiento de AML.**

Antiguamente se recomendaba el screening para la detección de CCR en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD), pero este enfoque ha sido revisado por diversos motivos. Estudios más recientes no sugieren que la ERPAD se asocie con riesgo aumentado de CCR; además, los estudios diagnósticos por imágenes se dificultan notablemente en esta población de pacientes debido a las alteraciones marcadas de la arquitectura intrarrenal (Torres y col., 1985; Gregoire y col., 1987; Keith y col., 1994; Sessa y col., 1997). El aumento de la incidencia de adenomas renales en pacientes con ERPAD también contrarresta el beneficio potencial del screening (Torres y col., 1985; Gregoire y col., 1987). Globalmente, estos factores determinan que **el screening para la detección de CCR en pacientes con ERPAD no sea recomendable.**

En cualquier discusión acerca de la importancia del screening para la detección de CCR es necesario considerar especialmente la **enfermedad de VHL.** La posibilidad de este síndrome **debe ser considerada en todo paciente con un CCR de instalación temprana o multicéntrico o un CCR asociado con cualquiera de los siguientes hallazgos: 1) antecedentes de síntomas visuales o neurológicos, 2) antecedentes familiares de ceguera, tumores del sistema nervioso central o cáncer renal o 3) coexistencia de quistes pancreáticos, lesiones del epidídimo o tumores del oído interno** (Neumann y Zbar, 1997). La evaluación genética debe considerarse firmemente en pacientes con diagnóstico presuntivo de enfermedad de VHL y en los parientes de sujetos con enfermedad comprobada. El gen VHL ha sido completamente secuenciado y caracterizado y se cuenta con complejas técnicas de análisis molecular que ofrecen numerosas posibilidades (Zbar y col., 1999). **Estos estudios permiten identificar pacientes con mutaciones de la estirpe germinativa a fin de ofrecerles la posibilidad de un screening clínico y radiológico que permita detectar las principales manifestaciones de la enfermedad de VHL en un estadio presintomático y reducir la importante tasa de morbilidad asociada con este síndrome** (Glenn y col., 1992). Los investigadores de los National Institutes of Health han recomendado evaluar a estos pacientes mediante 1) examen físico y oftalmológico anual a partir de la infancia, 2) determinación del nivel urinario de catecolaminas a los 2 años de edad y cada 1 a 2 años a partir de entonces, 3) RM del sistema nervioso central dos veces por año a partir de los 11 años, 4) examen ecográfico anual del abdomen y la pelvis a partir de los 11 años seguido de una TC cada 6 meses si se detecta el desarrollo de quistes o tumores y 5) exámenes auditivos periódicos (Choyke y col., 1995; Friedrich, 1999). Este enfoque también beneficiará a personas que poseen ambos alelos del gen VHL de tipo salvaje dado que les evitará una gran parte del gasto y la ansiedad relacionados con estos protocolos de vigilancia intensiva.

También puede recurrirse al screening molecular ante la sospecha de un CCR papilar hereditario y este enfoque debe ser discutido con los miembros de la familia apropiados (Schmidt y col., 1997). Las personas vulnerables, definidas por la presencia de mutaciones del protooncogén MET o antecedentes clínicos o familiares adecuados, también deben ser evaluados con ecografía o TC del abdomen en forma periódica.

Estadificación y diagnóstico

Hasta la década de 1990 el sistema más a menudo utilizado para la estadificación del CCR era la modificación del sistema de Flocks y Kadesky realizada por Robson (fig. 75-17) (Robson, 1963; Robson y col., 1969). Retrospectivamente este sistema tiene limitaciones evidentes. El problema principal se relaciona con el estadio III, en el cual los tumores con metástasis linfáticas, un hallazgo pronóstico ominoso, se combinaron con tumores asociados con compromiso venoso, muchos de los cuales son tratables mediante un enfoque quirúrgico agresivo. Otra imprecisión de este esquema se relaciona con la omisión del grado de compromiso ganglionar linfático y venoso. Esta omisión redujo el significado pronóstico de los diversos estadios tumorales y en algunos estudios se comunicaron tasas de supervivencia similares para pacientes con tumores en los estadios II y III (Skinner y col., 1971).

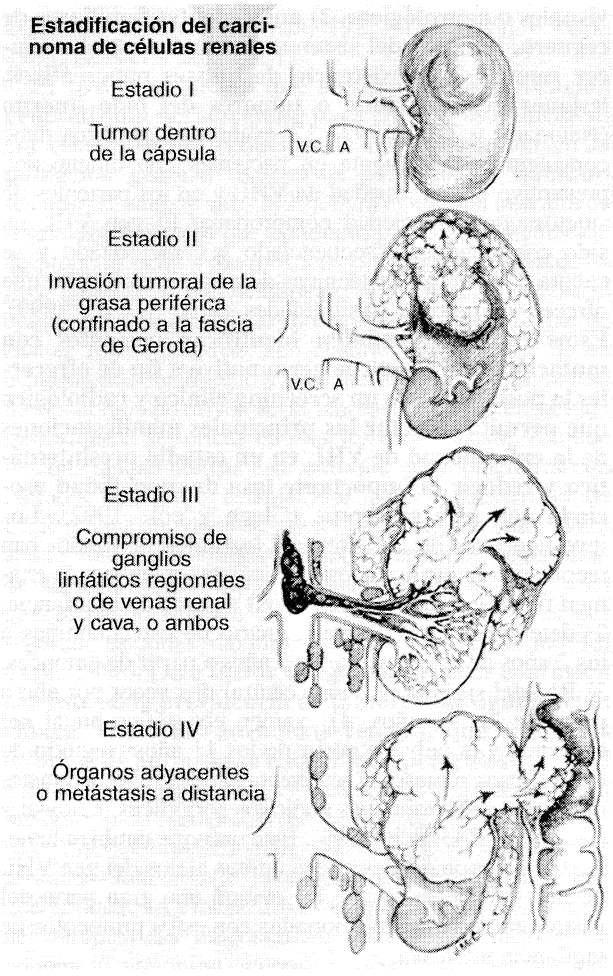


Fig. 71-17. Estadificación del carcinoma de cálculos renales según Holland, de acuerdo con los sistemas de clasificación desarrollados por Robson, Murphy y Flooks y Kadesky. (De Holland JM: Cancer of the Kidney: Natural history and staging. Cancer 1973; 32: 1030. ® 1973 American Cancer Society. Reproducido con permiso de Wiley-Liss, Inc., Subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

El sistema para la evaluación del tumor, los ganglios linfáticos y las metástasis (TNM) propuesto por la International Union Against Cancer ("Unión internacional contra el cáncer") representa una mejoría considerable, dado que diferencia los tumores con compromiso venoso de los tumores asociados con invasión ganglionar linfática, cuantifica estas lesiones y define con mayor precisión la magnitud anatómica de la enfermedad (Beahrs y col., 1988). La modificación del sistena TNM, propuesta por Hermanek y Schrott en 1990, fue adoptada por la mayoría de los investigadores y mostró correlación excelente con la evolución del paciente. Otra ventaja del sistema TNM radica en que facilita la comparación de los datos clínicos e histopatológicos provenientes de distintos centros del mundo.

En 1997 la International Union Against cancer y el American Joint Committee on Cancer propuso una revisión del sistema TNM que se convirtió en el sistema de estadificación del CCR recomendado en la actualidad (cuadros 75-10 y 75-11) (Guinan y col., 1997). **La división previa de los estadios T1 y T2 con base en un diámetro tumoral de 2,5 cm fue abandonada** dado que varios estudios mostraron que este umbral no tenía valor pronóstico. El análisis de la base de datos del programa de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mostró diferencias de las tasas de supervivencia con umbrales de 5; 7,5 y 10 cm; **se adoptó el umbral de 7 cm** en la medida en que refleja el tamaño tumoral medio registrado en la base de datos (Guinan y col., 1995). **Otras modificaciones importantes incluyeron una reclasificación de los trombos tumorales venosos y la simplificación de la clasificación de la magnitud del compromiso ganglionar linfático** (Guinan y col., 1997). También se sugirieron las siguientes modificaciones posibles: 1) una división opcional del estadio T1 en la que T1a representaría un diámetro tumoral de 4 cm o menos y T1b un diámetro tumoral de 4 a 7 cm; esta modificación es compatible con datos bibliográficos que indican un pronóstico excelente para pacientes con tumores confinados, unilaterales y

Cuadro 75-10. *Sistema de estadificación internacional TNM para el carcinoma de células renales*

T: tumor primario
TX: tumor primario imposible de evaluar
T0: no existen evidencias de tumor primario
T1: tumor de 7 cm o menos de diámetro mayor confinado en el riñón
T2: tumor de más de 7 cm de diámetro mayor confinado en el riñón
T3: tumor que se extiende al interior de venas mayores o que invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos sin atravesar la fascia de Gerota
T3a: tumor que invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos
T3b: tumor que se extiende visiblemente en la vena renal o la vena cava debajo del diafragma
T3c: tumor que se extiende visiblemente en la vena cava por arriba del diafragma
T4: tumor que atraviesa la fascia de Gerota
N: ganglios linfáticos regionales
NX: no es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0: no se observan metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1: metástasis en un solo ganglio linfático regional
N2: metástasis en más de un ganglio linfático regional
M: metástasis alejadas
MX: no es posible evaluar metástasis alejadas
M0: ausencia de metástasis alejadas
M1: metástasis alejadas

Agrupamiento de estadios

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1 o T2	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de Guinan P, Sobin LH, Algaba F y col.: TNM staging of renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:992-993. American Cancer Society. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., una sucursal de John Wiley & Sons, Inc.

Cuadro 75-11. *Comparación entre los sistemas de estadificación de Robson y TNM para el carcinoma de células renales*

Características del tumor	*Estadio de Robson*	*Estadio TNM (1997)*
Tumor £7 cm, confinado en el riñón	I	T1
Tumor >7 cm, confinado en el riñón	I	T2
Extensión hacia la glándula suprarrenal o la grasa perinéfrica	II	T3a
Compromiso de la vena renal o la vena cava debajo del diafragma	IIIa	T3b
Compromiso de la vena cava por arriba del diafragma	IIIa	T3c
Compromiso de un solo ganglio linfático	IIIb	N1
Compromiso de más de un ganglio linfático	IIIb	N2
Combinación de compromiso venoso y ganglionar linfático	IIIc	T3b o c, N1 o 2
Extensión local más allá de la fascia de Gerota	IVa	T4
Metástasis alejadas	IVb	M1

TNM, del inglés tumor, nodes (ganglios), metástasis.

pequeños (4 cm o menos) tratados con nefrectomías parcial o radical (Butler y col., 1994; Lerner y col., 1996); 2) se sugirió que el compromiso de la glándula suprarrenal debería ser clasificado como T3a solo en los casos de extensión local del tumor dado que otros casos de compromiso suprarrenal homolateral tuvieron pronóstico desfavorable, lo que sugiere una vía de diseminación hematógena (Sagalowsky y col., 1994; Sandock y col., 1997); 3) se destacó que la invasión del tejido adiposo del seno renal debería ser clasificada como T3a dado que no existen fundamentos para excluir estos tumores de este estadio y 4) en lo que respecta el compromiso venoso se sugirió consignar la invasión microscópica de la vena cava dado que este hallazgo podría revestir mayor valor pronóstico que la extensión cefálica del trombo tumoral (Hatcher y col., 1991).

La estadificación clínica del cáncer renal comienza con la anamnesis completa, el examen físico detallado y la utilización racional de los estudios de laboratorio. **La presentación sintomática, la pérdida de peso significativa (>10% del peso corporal), los dolores óseos y un deterioro del estado clínico sugieren enfermedad avanzada y pronóstico desfavorable, al igual que la detección de una masa ocupante o linfadenopatías palpables durante el examen físico. La presencia de un varicocele no reducible y el edema de una extremidad inferior sugieren compromiso venoso.** La detección de anormalidades de las pruebas funcionales hepáticas, el aumento del nivel sérico de fosfatasa alcalina o la velocidad de eritrosedimentación y una anemia significativa orienta hacia el diagnóstico de enfermedad avanzada (Gelb, 1997; Srigley y col., 1997).

La estadificación radiográfica del CCR puede llevarse a cabo en la mayoría de los casos mediante el examen de una TC abdominal de alta calidad y una radiografía de tórax; en los casos indicados puede recurrirse a la RM y otros estudios diagnósticos (revisado en Bechtod y Zagoria, 1997). **La RM puede ser reservada para pacientes con cáncer localmente avanzado, posible compromiso venoso, insuficiencia renal o alergia a los medios de contraste** (Choyke, 1997). Los hallazgos en la TC que sugieren las extensión en el tejido adiposo perinéfrico comprenden la presencia de estrías perinéfricas (signo inespecífico) (fig. 75-18) y la detección de una densidad tisular blanda característica sobre el espacio perinéfrico (signo infrecuente) (Bechtod y Zagoria, 1997). Globalmente la precisión de la TC o la RM para la detección de un compromiso de la grasa perinéfrica es escasa debido a que la diseminación extracapsular a menudo es microscópica. La mayoría de estos pacientes son tratados con nefrectomía radical, de manera que esta falta de precisión para la estadificación tumoral no reviste mayor importancia clínica. El compromiso suprarrenal homolateral puede ser evaluado con precisión aceptable mediante una combinación de TC preoperatoria e inspección intraoperatoria. **En los pacientes en quienes la TC revela una glándula suprarrenal aumentada de tamaño, la localización del tumor en el polo superior renal, reemplazo extenso del riñón por el tumor maligno o glándula suprarrenal anormal palpable, existe un riesgo aumentado de compromiso suprarrenal homolateral** y deben ser tratados en consecuencia (Sagalowsky y col., 1994; Sandock y col., 1997; Tsui y col., 2000). **El aumento de los ganglios linfáticos hiliares o retroperitoneales hasta un diámetro de 2 cm o más en la TC**

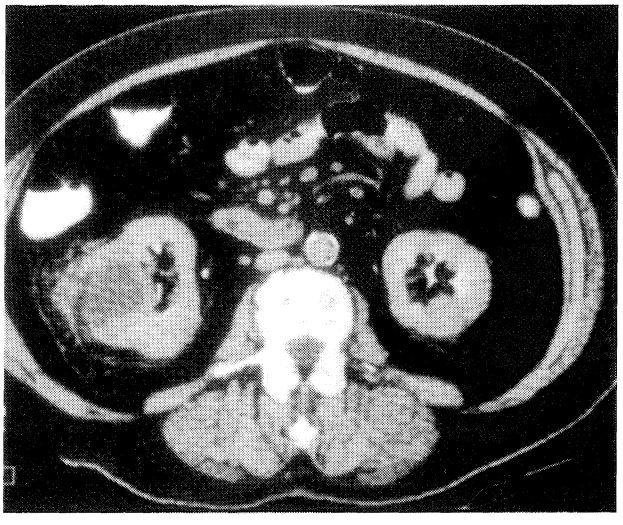


Fig. 75-18. Tomografía computarizada después de la administración de contraste que muestraun tumor renal derecho con múltiples trazos lineales ("standing") perinéfricos.

casi siempre es un indicador de malignidad, pero esta asociación debe ser confirmada mediante punción y aspiración percutáneas de las linfadenopatías o la exploración quirúrgica. **Las linfadenopatías de menor magnitud muchas veces son de causa inflamatoria** y no deben ser consideradas una contraindicación para la intervención quirúrgica (Studer y col., 1990). La RM puede aumentar la especificidad de la evaluación de los ganglios linfáticos retroperitoneales en la medida en que permite diferenciar las estructuras vasculares de las estructuras linfáticas (Bechtod y Zagoria, 1997). **La RM es la modalidad diagnóstica de elección para evaluar la invasión tumoral de las estructuras circundantes y planificar la operación en estos casos complejos** (Bechtod y Zagoria, 1997; Choyke, 1997). La obliteración del plano adiposo entre el tumor y los órganos vecinos (p. ej., el hígado) en la TC puede inducir a confusión y es una indicación para realizar un estudio con RM.

Las tasas de sensibilidad de la TC para la detección de trombos tumorales en la vena renal o un compromiso de la vena cava inferior son del 78 y el 96%, respectivamente (Bechtod y Zagoria, 1997). Los signos en la TC sugestivos de compromiso venoso incluyen el aumento del calibre venoso, la modificación brusca del diámetro de la vena y la presencia de áreas intraluminales de disminución de la densidad o defectos de llenado. El diagnóstico es sustentado por la demostración de circulación colateral. La mayor parte de los falsos negativos se observan en pacientes con tumores del lado derecho en los que la detección del trombo se dificulta por la escasa longitud de la vena y el efecto de masa del tumor (Bechtod y Zagoria, 1997). Afortunadamente estos casos complejos son fácilmente identificables y tratables durante la operación. **En la actualidad se considera que la RM es la modalidad de elección para la evaluación y la estadificación de los trombos tumorales en la vena cava inferior** (Goldfarb y col., 1990; Kallman y col., 1992; Bechtod y Zagoria, 1997; Choyke, 1997). **La RM aporta información fiable acerca de la extensión cefálica y caudal del trombo y a menudo permite diferenciar una trombosis no significativa de una trombosis tumoral. Además, la RM es un método no invasivo que elimina el riesgo de la nefropatía por material de contraste.** Actualmente la venografía de la vena cava se reserva para la evaluación de pacientes con hallazgos equívocos en la RM o casos en los que la RM no es tolerada o está contraindicada. La ecografía transesofágica también es un método eficaz para establecer la extensión cefálica de un trombo tumoral, pero esta modalidad es invasiva y no ofrece ventajas en relación con la RM durante el período preoperatorio (Glazer y Novick, 1997). La ecografía Doppler depende del operador y la resolución anatómica de las imágenes es inferior a la de la RM (Habboub y col., 1997).

En todos los casos la evaluación anatómica debe incluir una radiografía de tórax sistemática, una revisión cuidadosa de la TC abdominal y pelviana y la obtención de pruebas funcionales hepáticas. La mayoría de los investigadores concuerdan en que la centellografía ósea debe reservarse para pacientes con aumento del nivel sérico de fosfatasa alcalina o dolores óseos y que la TC del tórax solo está indicada en pacientes con sintomatología pulmonar o anormalidades en las radiografía de tórax (Lim y Carter, 1993; Seaman y col., 1996). **No obstante, en pacientes con enfermedad localmente avanzada, un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos retroperitoneales o trastornos concurrentes significativos puede estar indicado un examen con estudios diagnósticos por imágenes más completo a fin de excluri la presencia de metástasis y facilitar la planificación del tratamiento.** Como de costumbre, la evaluación y el manejo deben ser personalizados de acuerdo con el contexto clínico.

Las indicaciones para la biopsia renal o la punción y la aspiración percutáneas de masas renales se han visto limitadas por el aumento de la precisión diagnóstica de las modalidades por imágenes con cortes transversales como la TC y la RM y la aceptación más generalizada de la imprecisión de la biopsia o la aspiración percutáneas debido a errores de muestreo o las dificultades para la interpretación de los hallazgos (Herts y Baker, 1995). Un 83 a un 90% de las masas ocupantes renales sólidas resultan ser un CCR en el análisis histopatológico definitivo y deben ser tratadas como tales (Silver y col., 1997). La aspiración o la biopsia con aguja fina (ABAF) no aumenta significativamente la precisión diagnóstica y en la mayoría de los casos probablemente no afecte el manejo clínico ulterior. **Las tasas de sensibilidad y especificidad de la ABAF para el diagnóstico del CCR han sido debidamente documentadas y varían entre el 80 y el 95%** (Herts y Baker, 1995). Estos valores implican que con esta modalidad pasan inadvertidos un 5 a un 15% de todos los CCR, un porcentaje significativo si se tiene presente la alta probabilidad de malignidad asociada. La ABAF puede utilizarse en pacientes con una presunta enfermedad metastásica, absceso renal o linfoma dado que estos enfermos reciben un tratamiento esencialmente médico (Herts y Baker, 1995). **En pacientes con dolor lumbar, infección urinaria asociada con fiebre y una masa ocupante renal se justifica considerar la posibilidad de biopsia o aspiración percutáneas para establecer el diagnóstico de absceso renal** más que el diagnóstico de cáncer; en estos casos, si las circunstancias clínicas lo justifican puede colocarse un tubo de drenaje. La presencia de un linfoma debe sospecharse en las linfadenopatías retroperitoneales masivas, sobre todo en pacientes con linfadenopatías alejadas o esplenomegalia, y en estos casos la biopsia percutánea a menudo es diagnóstica y evita la necesidad de una intervención quirúrgica mayor. Las metástasis renales por lo general son multifocales y son particularmente frecuentes en los cánceres de pulmón, mama y el tracto gastrointestinal y de melanoma (Choyke y col., 1987; Pollack y col., 1987). **La ABAF debe considerarse firmemente en todo paciente con antecedentes de un cáncer primario extrarrenal,** salvo que ciertas circunstancias clínicas, como el intervalo prolongado entre ambos diagnósticos y el compromiso renal unifocal, favorezcan el diagnóstico de CCR más que de enfermedad metastásica. Otra indicación para la ABAF radica en la necesidad de establecer un

diagnóstico histopatológico de CCR en pacientes que se presentan con metástasis diseminadas o tumores primarios no operables, con trastornos concurrentes significativos u otras contraindicaciones quirúrgicas en quienes la ABAF puede confirmar la necesidad de una intervención quirúrgica.

Las complicaciones potenciales de la ABAF incluyen hemorragia, infección, formación de fístula arteriovenosa, siembra tumoral del trayecto de la aguja y neumotórax (revisado en Herts y Baker, 1995). En general la incidencia de complicaciones ha disminuido en forma significativa desde la introducción de agujas de menor calibre y en la actualidad la mayoría de los investigadores utilizan agujas de calibre 18 o menor para realizar estos procedimientos. Las tasas de complicación también dependen de la localización del tumor, la pericia del operador y la cantidad de intentos. Si bien la TC revela la presencia de hemorragia perinéfrica en un 90% de los casos, la hemorragia clínicamente significativa asociada con hematuria macroscópica es una complicación mucho menos frecuente (5 a 7%) y casi siempre es autolimitada (Hopper y Yakes, 1990; Vassiliades y Bernardino, 1991). Estos pacientes rara vez requieren una transfusión sanguínea. La hemorragia persistente puede indicar la presencia de una fístula arteriovenosa o la laceración de una rama arterial o venosa importante y requerir una angiografía con embolización. Todas las otras complicaciones de la ABAF son infrecuentes y se asocian con una tasa de morbilidad clínicamente significativa en menos del 5% de los casos. Se comunicaron solo 5 casos de siembra del trayecto de la aguja en pacientes con CCR y la incidencia estimada de siembra del trayecto de la aguja en pacientes con procesos urológicos malignos es menor del 0,01% (Herts y Baker, 1995). La revisión exhaustiva de 16.000 casos de ABAF de masas ocupantes abdominales o retroperitoneales reveló una tasa de mortalidad del 0,031% y la mayoría de las muertes se debió a hemorragia hepática o pancreatitis inducida por la punción biopsia (Smiths, 1991). Estas dos complicaciones potencialmente graves pueden evitarse virtualmente en todos los casos de biopsia renal percutánea, y se considera que la tasa de mortalidad asociada con la ABAF de las masas ocupantes renales es aun menor del 0,031%.

Factores pronósticos

Los factores de mayor valor pronóstico en pacientes con CCR incluyen signos o síntomas clínicos específicos, factores relacionados con el tumor y algunos hallazgos de laboratorio. De todos estos parámetros, los más valiosos son ciertos factores relacionados con el tumor como el estadio histopatológico, el tamaño tumoral, el grado nuclear y el subtipo histológico. Estos factores serán comentados con detalles en esta sección. La ploidia tumoral y la morfometría nuclear también se han asociado con valor pronóstico en pacientes con CCR y pueden ser útiles en subtipos especificos de pacientes. Los hallazgos clínicos sugestivos de un pronóstico comprometido incluyen la presentación sintomática, la pérdida de más del 10% del peso corporal y el deterioro marcado del estado clínico (Gelb, 1997; Srigley y col., 1997). La presencia de anemia, hipercalcemia y aumento del nivel sérico de fosfatasa alcalina o la velocidad de eritrosedimentación también se han correlacionado con un pronóstico desfavorable en pacientes con CCR (Gelb, 1997; Srigley y col., 1997). En el futuro es posible que se utilicen otros parámetros, como los índices proliferativos y de apoptosis; el estado de diversos elementos genéticos y la evaluación de la expresión y la función de varios factores de crecimiento y sus receptores, proteínas reguladoras de la apoptosis y diversas moléculas de adherencia, para mejorar la capacidad pronóstica y dirigir las estrategias terapéuticas a pacientes vulnerables (véase la sección dedicada a la biología tumoral). En este aspecto es posible que también desempeñen un papel importante los ensayos para la determinación de los niveles de diversos factores proangiogénicos como el VEGF o el bFGF en suero y orina (Gelb, 1997; Srigley y col., 1997).

El estadio histopatológico del tumor ha mostrado ser el factor pronóstico aislado más importante en pacientes con CCR (Trasher y Paulson, 1993; Delahunt, 1998). Como se observa en el cuadro 75-12, diversos estudios han mostrado una firme correlación entre el estadio histopatológico de Robson y las tasas de supervivencia a los 5 años para pacientes con CCR. Se han comunicado resultados similares para pacientes estadificados según el sistema de clasificación TNM, lo que con-

Cuadro 75-12. *Estadio tumoral de Robson y supervivencia a los 5 años en el caso del carcinoma de células renales*

		Cantidad de pacientes (% de sobrevivientes a los 5 años)			
Autor	*Cantidad total*	*I*	*II*	*III*	*IV*
Robson y col. (1969)	88	32 (66)	14 (64)	24 (42)	9 (11)
Skinner y col. (1971)	309	91 (65)	17 (47)	100 (51)	77 (8)
McNichols y col. (1981)	506	177 (67)	57 (51)	209 (34)	56 (14)
Selli y col. (1983)	115	(93)	(63)	(80)	(13)
Golimbu y col. (1986)	326	52 (88)	39 (67)	73 (40)	88 (2)
Hermanek y Schrott (1990)	872	278 (92)	165 (77)	296 (47)	133 (12)
Dinney y col. (1992)	312	(73)	(68)	(51)	(20)
Guinan y col. (1995)	2.473	1.048 (75)	473 (63)	511 (38)	441 (11)

Modificado de Trasher y col.: Prognostic factors in renal cancer.Urol Clin North Am 1993; 20:247-262.

firma que la magnitud de la enfermedad locorregional o sistémica en el momento del diagnóstico es el factor determinante principal de la evolución de esta enfermedad (Bassil y col., 1985; Hermanek y Schrott, 1990). **Estos estudios revelan tasas de supervivencia a los 5 años del 70 al 90% para la enfermedad confinada en el riñón y documentan una reducción de la tasa de supervivencia del 15 al 20% asociada con la invasión de la grasa perinéfrica.** Los resultados de estos estudios muestran que muchos pacientes con compromiso suprarrenal homolateral, presente en 1 a 2% de los casos, finalmente fallecen como consecuencia de la progresión sistémica de la enfermedad, lo que sugiere una diseminación por vía hematógena más que una invasión local (Sagalowsky y col., 1994; Sandock y col., 1997). Algunos autores han argumentado que estos tumores deben clasificarse dentro de la categoría T3a solo si existe una diseminación por contigüidad desde el polo superior renal o si el tumor reemplaza la mayor parte del riñón (Guinan y col., 1997). En épocas pasadas se pensaba que el compromiso venoso era un indicador pronóstico ominoso en pacientes con CCR, pero estudios más recientes sugieren que la mayoría de los pacientes con trombos tumorales pueden ser salvados con una estrategia quirúrgica agresiva. **Estos estudios revelan tasas de supervivencia a los 5 años del 45 al 69% en pacientes con trombos tumorales venosos siempre que el tumor se encuentre confinado en el riñón** (cuadro 75-13). En un extremo del espectro Golimbu y col., (1986) comunicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 84% en las circunstancias más favorables posibles; es decir, trombo tumoral limitado a la vena renal principal y tumor confinado en el riñón. **Los pacientes con trombos tumorales venosos y metástasis ganglionares linfáticas o sistémicas concomitantes tienen disminución pronunciada de la supervivencia, mientras que en pacientes con un tumor que compromete el tejido adiposo perinéfrico se ha documentado una tasa de supervivencia intermedia** (véase cuadro 75-13) (Montie y col., 1991; Glazer y Novick, 1996; Gettman y col., 1999). La importancia pronóstica de la extensión cefálica del trombo tumoral ha sido controvertida. En una serie estudiada por Sosa y col. (1984) la incidencia de enfermedad locorregional avanzada o enfermedad sistémica aumentó en relación con la extensión cefálica del trombo tumoral, con una reducción de la supervivencia asociada con la extensión del trombo hasta el nivel de las venas hepáticas o por arriba de este nivel. Sin embargo, observaciones más recientes sugieren que la extensión cefálica del trombo tumoral no reviste valor pronóstico en la medida en que el tumor no se extienda hacia otros sitios. Libertino y col. (1987) no documentaron diferencias de las tasas de supervivencia entre pacientes con trombos tumorales supradiafragmáticos e infradiafragmáticos y Glazer y Novick (1996) comunicaron una excelente tasa de supervivencia a los 5 años (56%) en 18 pacientes con un trombo tumoral que se extendía hasta la aurícula derecha, lo que demuestra que incluso un trombo tumoral que llega a este nivel no indica necesariamente un pronóstico ominoso. **La invasión directa de la pared de la vena reviste mayor valor pronóstico que la extensión cefálica del trombo tumoral** y este factor debe ser consignado durante la estadificación del tumor. Hatcher y col. (1991) comunicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 69% en pacientes sin un compromiso tumoral de la pared venosa, mientras que la invasión directa de la pared de la vena cava redujo este porcentaje al 25%.

Cuadro 75-13. *Supervivencia de pacientes con carcinoma de células renales y trombo tumoral en la vena cava inferior: efecto de las metástasis asociadas**

Autor	*Cantidad*	*Ausencia de metástasis*	*Presencia de metástasis*
Skinner y col. (1989)	56	47%	0%
Novick y col. (1990)	43	64%	11%
Trasher y col. (1993)	44	69%	0%
Swierzewski y col. (1994)	100	64%	20%

Estos datos representan la supervivencia a los 5 años, salvo en la serie de Novick y col., quienes comunicaron porcentajes de supervivencia a los 3 años.
Modificado de Belldegrun y deKernion, 1987.

Los factores principales que determinan una agravación del pronóstico comprenden la extensión del tumor más allá de la fascia de Gerota con compromiso de los órganos contiguos, la cual rara vez permite la supervivencia a los 5 años, y la presencia de metástasis ganglionares linfáticas o sistémicas (Trasher y Paulson, 1993). **El compromiso de los ganglios linfáticos es considerado un signo pronóstico ominoso desde hace mucho tiempo dado que se asocia con tasas de supervivencia a los 5 y 10 años del 5 al 30% y el 0 al 5%, respectivamente** (Bassil y col., 1985). Algunos autores han sugerido que en estos casos la resección amplia de los ganglios linfáticos puede mejorar significativamente la supervivencia, sobre todo en pacientes con compromiso microscópico o en una fase evolutiva temprana de los ganglios linfáticos. En un extremo del espectro Giuliani y col. (1990) comunicaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 52% en 25 pacientes con ganglios linfáticos positivos tratados con nefrectomía radical y resección ganglionar linfática extensa y este porcentaje sin duda es superior al de los controles históricos. Los resultados de otros estudios sugieren un aumento de la tasa de supervivencia en pacientes con estadio histopatológico N0 tratados con linfadenectomía amplia y los defensores de este procedimiento han argumentado que un pequeño pero real porcentaje de pacientes con compromiso microscópico de los ganglios linfáticos no identificable puede beneficiarse de este abordaje quirúrgico más agresivo (Golimbu y col., 1986; Herrlinger y col., 1991). No obstante, hasta el momento no se cuenta con datos derivados de estudios aleatorizados que muestren la eficacia terapéutica de una resección extensa de los ganglios linfáticos en pacientes con CCR y los resultados mencionados antes también podrían explicarse por una estadificación más precisa del tumor. La identificación de tumores con un compromiso temprano de los ganglios linfáticos, la que es facilitada por la resección ganglionar linfática extensa, permite su clasificación dentro del estadio N+

en lugar del estadio N0, y este enfoque mejoraría los resultados finales en ambos grupos de pacientes. El grupo clasificado dentro del estadio N0 mejora debido a la eliminación de la pequeña proporción de pacientes que en realidad presentan ganglios linfáticos positivos, mientras que el grupo clasificado dentro del estadio N+ mejora debido al agregado de un subgrupo de pacientes con compromiso ganglionar linfático en una fase evolutiva muy temprana. **Aunque es probable que se continúe cuestionando el valor terapéutico de la linfadenectomía en pacientes con CCR, la mayoría de los autores concuerda en considerar la posibilidad de la resección ganglionar linfática limitada en la mayoría de los pacientes, sobre todo con fines de estadificación y pronóstico.**

La presencia de metástasis sistémicas en pacientes con CCR se asocia con un pronóstico ominoso, con tasa de supervivencia al año inferior al 50%, a los 5 años del 5 al 30% y a los 10 años del 0 al 5% (revisado por Motzer y Russo, 2000). En el caso de pacientes que se presentan con metástasis sincrónicas el pronóstico es aun peor, dado que la mayoría fallece como consecuencia de la progresión del tumor en el curso de un año. En los pacientes con metástasis asincrónicas se ha observado que el intervalo libre de metástasis es un indicador pronóstico valioso dado que refleja el ritmo de la progresión de la enfermedad (Maldazys y DeKernion, 1986). **Otros factores pronósticos importantes en pacientes con metástasis sistémicas incluyen el estado clínico general, la cantidad y la localización de las metástasis y la presencia de anemia e hipercalcemia** (Maldazys y DeKernion, 1986; Motzer y Russo, 2000). La presencia de metástasis viscerales se ha asociado con un pronóstico particularmente ominoso, mientras que los casos con metástasis exclusivamente pulmonares representan la mayoría de las remisiones completas documentados en los ensayos con inmunoterapia. En esta población también se ha observado una correlación entre la supervivencia y la presencia o la ausencia de nefrectomía, aunque en este caso es muy difícil establecer con certeza si este fenómeno se debe al efecto directo de la cirugía citorreductora o a un sesgo de selección. En un análisis multivariado de 670 pacientes tratados con inmunoterapia por un CCR avanzado Motzer y col. (1999) comprobaron disminución del estado general de Karnofsky, anemia, aumento del nivel sérico corregido de calcio (más de 10 mg/dL) alto y de lactato deshidrogenasa (más de 1,5 veces el límite superior normal), y ausencia de nefrectomía previa como signos pronósticos desfavorables.

Otro importante factor pronóstico en pacientes con CCR es el tamaño del tumor, sobre todo en los extremos del espectro. Giuliani y col. (1990) comunicaron tasas de supervivencia a los 5 años del 84% en pacientes con un diámetro tumoral menor de 5 cm, del 50% en pacientes con tumores de 5 a 10 cm de diámetro y del 0% en pacientes con tumores de más de 10 cm de diámetro. En gran medida este hallazgo se debe a la firme correlación existente entre el tamaño del tumor y el estadio histopatológico de la lesión, no obstante Guinan y col. (1995) también han observado que el tamaño tumoral puede actuar como un factor pronóstico independiente. En una revisión de la base de datos del SEER, la que comprende 2.473 pacientes con CCR, se observó que el tamaño del tumor se asoció con valor pronóstico en pacientes con enfermedad en los estadios de II, III y IV de Robson. Los tumores limitados al órgano tuvieron evolución más favorable independientemente del tamaño de la lesión. **Otros estudios han revelado un pronóstico especialmente favorable en pacientes con tumores pequeños (menos de 4 cm) unilaterales, los que se detectan con frecuencia creciente.** Las series provenientes de la Mayo Clinic indican que estos tumores presentan tasas de supervivencia a los 5 años superiores al 90% independientemente de que sean tratados con cirugía ahorradora de nefronas o nefrectomía radical (Butler y col., 1994; Lerner y col., 1996).

Otros factores pronósticos importantes en pacientes con CCR incluyen el grado nuclear y el subtipo histológico del tumor. Se han propuesto diversos sistemas de graduación del CCR basados en el tamaño y la morfología del núcleo y la presencia o la ausencia de nucléolos. Lamentablemente la asignación del grado nuclear está sujeta a un alto grado de variabilidad entre los distintos observadores debido a que este procedimiento es esencialmente subjetivo; no se cuenta con un sistema de clasificación capaz de contrarrestar este problema. No obstante, casi todos los sistemas de graduación propuestos se han asociado con información pronóstica útil y, en muchos casos, el análisis multivariado junto con el estadio tumoral y otros factores pronósticos ha mostrado que el grado nuclear es un factor pronóstico independiente (Goldstein, 1997). **En Norteamérica generalmente se adoptó el sistema de clasificación de Fuhrman. En el artículo publicado originalmente por Fuhrman las tasas de supervivencia a los 5 años en el caso de los pacientes con tumores de grados 1 a 4 fueron de 64, 34, 31 y 10%, respectivamente, y en esta serie el grado nuclear mostró ser el factor pronóstico de mayor importancia en el caso de los tumores en estadio I** (Fuhrman y col., 1982). En fecha más reciente Bretheau y col. (1995) evaluaron 190 pacientes con CCR y comunicaron una correlación entre el grado nuclear de Fuhrman y el estadio tumoral, la presencia de metástasis sincrónicas, el compromiso de los ganglios linfáticos, la presencia de trombos tumorales venosos, el tamaño del tumor y la invasión del tejido adiposo perinéfrico. En esta serie las tasas de supervivencia a los 5 años en el caso de los pacientes con tumores de grados 1 a 4 fueron de 76, 72, 51 y 35%, respectivamente, y se observaron diferencias significativas entre los tumores de grados 1 y 2 y los tumores de grados 3 y 4. En la mayoría de las series se ha observado un máximo valor pronóstico en los extremos del espectro (es decir, los grados 1 y 4); dada la dificultad de diferenciar claramente los grados intermedios una conferencia consensual acerca de la gradación tumoral en el caso del CCR recomendó utilizar preferentemente el sistema de los tres tercios (Medeiros y col., 1997). El subtipo histológico también puede ser un factor pronóstico, aunque también en este caso el valor pronóstico se observa sobre todo en los extremos del espectro. **La presencia de diferenciación sarcomatoide o de un subtipo histológico de células de los conductos**

colectores o medulares se asocia con un pronóstico desfavorable. Como se mencionó antes, las consecuencias pronósticas de los subtipos de células cromófobas o papilares siguen siendo motivo de debates.

También se han correlacionado con la evolución del CCR estimaciones de la ploidia del DNA y la evaluación de la morfometría nuclear, pero la ploidia es especialmente valiosa en pacientes con un tumor confinado en el órgano y el papel desempeñado por la morfometría nuclear aún no se ha establecido con certeza. Grignon y col. (1989) centraron sus estudios en pacientes con tumores en el estadio I de Robson y comunicaron una tasa de mortalidad a los 10 años relacionada con el cáncer del 37% en pacientes con tumores no diploides, frente a un 8% en pacientes con tumores diploides. Estudios similares han confirmado estos hallazgos y Rainwater y col. (1987) comunicaron que el análisis de la ploidia también permite la clasificación de pacientes con CCR de bajo grado en grupos de distintos pronósticos. Carducci y col. (1999) demostraron que la morfometría nuclear mejoró el valor pronóstico del estadio y el grado en un modelo multivariado, lo que confirma los resultados de estudios previos.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES LOCALIZADO

Nefrectomía radical

A pesar de los progresos en los terrenos de la genética y la biología del CCR, **la cirugía sigue siendo la piedra fundamental del tratamiento curativo de este tumor. El objetivo del tratamiento quirúrgico radica en extirpar la totalidad del tumor con un borde quirúrgico adecuado.** Durante varias décadas se llevó a cabo la nefrectomía simple, pero más tarde fue reemplazada por la nefrectomía radical, la que actualmente se considera el tratamiento de elección en pacientes con un CCR localizado.

Robson y col. (1969) establecieron la nefrectomía radical como el estándar de referencia para la curación del CCR localizado y comunicaron tasas de supervivencia globales del 66 y el 64% para pacientes con tumores en los estadios I y II, respectivamente. Estos resultados implican una mejoría de la tasa de supervivencia en comparación con los tratados con nefrectomía pericapsular. Estudios más recientes revelan tasas de supervivencia a los 5 años del 75% o más después de la nefrectomía radical en pacientes con CCR en estadio I (T1-T2) (véase cuadro 75-12). La nefrectomía radical sigue siendo la modalidad terapéutica establecida para pacientes con CCR unilateral localizado y riñón contralateral normal.

El concepto de nefrectomía radical comprende los principios fundamentales de la ligadura inicial de la arteria y la vena renales, la resección del riñón por fuera de los límites de la fascia de Gerota, la extirpación de la glándula suprarrenal homolateral y la realización de una linfadenectomía regional completa desde el pilar del diafragma hasta la bifurcación de la aorta. La posibilidad de obviar algunos de estos procedimientos en ciertos pacientes es controvertida. La realización de una nefrectomía perifascial sin duda es importante para prevenir la recurrencia tumoral local (RTL) posoperatoria dado que aproximadamente un 25% de los CCR localizados presentan compromiso de la grasa perirrenal. La ligadura temprana de la arteria renal sigue siendo una práctica generalmente aceptada; no obstante, en el caso de tumores grandes con irrigación colateral abundante no siempre es posible el control preliminar completo de la circulación arterial. Se ha demostrado claramente que la extirpación de la glándula suprarrenal homolateral no siempre es necesaria en ausencia de un aumento de tamaño radiográfico de la glándula, salvo en los casos en los que el cáncer compromete una superficie extensa del riñón o se localiza en el polo renal superior (Sagalowsky y col., 1994; Sandock y col., 1997; Tsui y col., 2000).

La necesidad de efectuar una linfadenectomía regional completa en todos los pacientes tratados con nefrectomía radical es controvertida. La extensión del tumor hacia los ganglios linfáticos regionales es un factor pronóstico importante que en general se asocia con mala supervivencia. Varias características del CCR justifican el cuestionamiento del posible papel terapéutico de la linfadenectomía. En primer lugar, este tumor metastatiza mediante el torrente circulatorio y el sistema linfático con la misma frecuencia, y la mayoría de los pacientes con ganglios linfáticos positivos finalmente desarrollan metástasis por vía hematógena. En segundo lugar el drenaje linfático del riñón es variable, lo que implica que aun una resección retroperitoneal extensa posiblemente no elimine todos los sitios de metástasis. En tercer lugar muchos pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos regionales presentan metástasis diseminadas. Sin embargo, a pesar de que los méritos terapéuticos de la linfadenectomía no hayan sido demostrados en forma concluyente, los datos disponibles en la actualidad sugieren que la linfadenectomía regional completa podría beneficiar a un subgrupo de pacientes con compromiso microscópico de los ganglios linfáticos (Golimbu y col., 1986; Giuliani y col., 1990; Herrlinger y col., 1991). Es muy probable que en estos casos los ganglios linfáticos afectados sean eliminados mediante la nefrectomía radical, la cual incorpora los ganglios linfáticos hiliares renales y los ganglios linfáticos paracavos o paraaórticos inmediatamente adyacentes.

Si bien la linfadenectomía regional completa permite una estadificación más precisa del CCR, el valor terapéutico de esta información es limitado dado que no se cuenta con una modalidad terapéutica sistémica establecida para pacientes con enfermedad avanzada. **En la actualidad no es posible afirmar con certeza que la linfadenectomía regional completa sea necesaria en todos los casos y este aspecto de la nefrectomía radical sigue siendo un motivo de discusión entre los urólogos.** Nuestra práctica consiste en realizar una linfadenectomía regional completa solo si la radiografía o la inspección intraoperatoria revelan la presencia de ganglios linfáticos regionales aumentados de tamaño. En caso contrario extirpamos solo los ganglios linfáticos hiliares.

Las técnicas para la nefrectomía radical a cielo abierto se describen con detalles en el capítulo dedicado a la cirugía renal. **El abordaje quirúrgico de la nefrectomía radical depende del tamaño y la localización del tumor y del hábito corporal del paciente.** Esta operación generalmente se realiza a través de una incisión transperitoneal para permitir la exploración del abdomen a fin de identificar posibles metástasis y el acceso temprano a los vasos renales con un mínimo grado de manipulación tumoral. Los autores prefieren una incisión subcostal extendida o subcostal bilateral para la mayor parte de las nefrectomías radicales. El abordaje toracoabdominal se utiliza en los casos en los que la nefrectomía radical se realiza en tumores de gran tamaño que afectan la parte superior del riñón. En ciertas ocasiones, como en pacientes de edad avanzada o de alto riesgo quirúrgico, puede utilizarse una incisión lumbar extraperitoneal.

La nefrectomía radical laparoscópica se ha convertido en una alternativa de la nefrectomía a cielo abierto para el tratamiento de CCR localizados de escaso volumen (8 cm o menos) no asociados con invasión local, compromiso de la vena renal o linfadenopatías. La nefrectomía radical laparoscópica se asocia con menor grado de molestias posoperatorias y recuperación más rápida en comparación con la cirugía a cielo abierto. Datos preliminares sugieren que la tasa de supervivencia específica para el cáncer después de la nefrectomía radical laparoscópica es similar a la observada con la nefrectomía radical a cielo abierto. En una comunicación multicéntrica de 157 pacientes tratados con nefrectomía radical laparoscópica por un CCR en estadio clínico I (T1-T2) la tasa de intervalo de 5 años libre de enfermedad fue del 91% en todos los pacientes (Cadeddu y col., 1998). Cinco enfermos desarrollaron recurrencias tumorales retroperitoneales o metastásicas. No se documentó ninguna muerte por cáncer ni recurrencias locales o en el sitio del trocar durante un período medio de seguimiento de 19,2 meses (espectro: 1 a 72 meses). Para poder confirmar la eficacia de la nefrectomía radical laparoscópica en pacientes con CCR se requiere un seguimiento más prolongado.

En épocas pasadas no existía consenso acerca del régimen de seguimiento más apropiado para pacientes tratados con nefrectomía radical por CCR localizado. **Dos estudios acerca de los resultados de la nefrectomía radical en pacientes con un CCR localizado mostraron que el riesgo de recurrencia tumoral posoperatoria depende del estadio tumoral** (Sandock y col., 1995; Levy y col., 1998). En un estudio realizado en el M.D. Anderson Cancer Center (Levy y col., 1998) se documentó la presencia de metástasis del CCR después de una nefrectomía radical en 68 de 286 pacientes (23,8%). La incidencia de enfermedad metastásica, según el estadio histopatológico inicial del tumor, fue la siguiente: 7,1% para tumores T1 N0M0, 26,5% para tumores T2 N0M0 y 39,4% para tumores T3 N0M0. El riesgo máximo de recurrencia tumoral se documentó durante los primeros 3 años después de la operación.

Estos datos indican que la vigilancia para la detección de una recurrencia tumoral después de la nefrectomía radical por CCR puede personalizarse según el estadio histopatológico inicial de la lesión. El esquema de vigilancia recomendado se describe en el cuadro 75-14. Todos los pacientes deben ser evaluados con anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio con frecuencia anual o semestral. En el caso de pacientes con tumores en el estadio T1 N0M0 no es necesario recurrir sistemáticamente a los estudios diagnósticos por imágenes posoperatorios debido al bajo riesgo de recurrencia del cáncer. En los pacientes con tumores en el estadio T2 N0M0 se recomiendan una radiografía de tórax por año y una TC abdominal cada 2 años. Los pacientes con tumores en el estadio T3 N0M0 tienen mayor riesgo de recurrencia tumoral, sobre todo durante los primeros tres años después de la operación, y podrían beneficiarse de un seguimiento de laboratorio y radiológico más frecuente, como se sugiere en el cuadro 75-14. Los centellogramas óseos, las radiografías simples del esqueleto y la TC craneana solo se requieren en presencia de síntomas relacionados. Este esquema de vigilancia presenta una relación costo-eficacia favorable y permite la detección temprana de la mayoría de los casos de recurrencias del CCR después de la nefrectomía radical por un tumor localizado.

Cirugía ahorradora de nefronas

La cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento de un tumor renal fue descrita por primera vez por Czerny en 1890. Sin embargo, la aplicación de esta modalidad se vio limitada por la alta tasa de morbilidad asociada. En 1950 Vermooten sugirió que las neoplasias renales periféricas encapsuladas podían ser resecadas localmente dejando un margen de parénquima normal alrededor del tumor. **El interés por la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento del CCR fue**

Cuadro 75-14. *Vigilancia posoperatoria después de la nefrectomía radical por CCR localizado*

Estadio histopatológico del tumor	*Anamnesis, examen físico, estudios séricos*	*Radiografía de tórax*	*TC abdominal*
T_1N0M0	Anuales	-	-
T_2N0M0	Anuales	Anual	Cada 2 años
$T_{3abc}N0M0$	Cada 6 meses durante 3 años y anuales a partir de entonces	Cada 6 meses durante 3 años y anual a partir de entonces	Al año y cada 2 años a partir del entonces

TC, tomografía computarizada; CCR: carcinoma de células renales.

reavivado por los progresos de los estudios diagnósticos por imágenes renales, la experiencia creciente con la cirugía vascular renal por otros trastornos, el desarrollo de métodos más eficaces para prevenir las lesiones isquémicas renales, la cantidad creciente de CCR de estadio reducido descubiertos accidentalmente y las tasas de supervivencia en el largo plazo satisfactorias documentadas en pacientes tratados con esta modalidad. La cirugía ahorradora de nefronas requiere la resección local completa del tumor renal dejando la mayor cantidad posible de parénquima funcional normal en el riñón afectado.

Las indicaciones aceptadas para la cirugía ahorradora de nefronas incluyen situaciones en las que la nefrectomía radical conduciría a la anefria con necesidad inmediata de diálisis. Esta indicación abarca **pacientes con CCR bilateral o CCR que afecta un riñón funcional solitario.** Esta última situación puede ser consecuencia de agenesia renal unilateral, la extirpación previa del riñón contralateral o el compromiso irreversible de la función del riñón contralateral por un trastorno benigno. Otra indicación aceptada para la cirugía ahorradora de nefronas es **un paciente con carcinoma renal unilateral y riñón contralateral funcionante afectado por trastornos que podrían comprometer la función renal en el futuro como estenosis de la arteria renal, hidronefrosis, pielonefritis crónica, reflujo ureteral, litiasis renal o diversas enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes y nefrosclerosis).**

En pacientes con CCR sincrónico bilateral nuestro enfoque consiste en preservar la mayor cantidad de tejido renal funcional posible. Ello requiere recurrir a la cirugía ahorradora de nefronas bilateral siempre que sea posible, por lo general en la forma de procedimientos por etapas si los tumores son relativamente voluminosos. En los casos en los que un tumor unilateral local extendido impide la cirugía ahorradora de nefronas se efectúa nefrectomía radical del lado más afectado y nefrectomía parcial contralateral. Los pacientes con CCR que afecta un riñón solitario desde el punto de vista funcional o anatómico deben ser advertidos acerca de la posible necesidad de instaurar un tratamiento temporal o permanente con diálisis después de la operación, lo que en nuestra experiencia ocurre en 8 y 4% de los casos, respectivamente (Campbell y col., 1994). Para evitar la insuficiencia renal en estadio terminal se requiere la preservación funcional de como mínimo un 20% de riñón.

La evaluación de pacientes con CCR para una posible operación ahorradora de nefronas incluye estudios preoperatorios para excluir la enfermedad local extensa o metástasis y otros estudios diagnósticos por imágenes para definir la relación entre el tumor y los vasos sanguíneos intrarrenales y el sistema colector. En el caso de tumores no periféricos esta información tradicionalmente se obtuvo mediante una combinación de diversos estudios, entre ellos la TC, la arteriografía renal y, más raramente, la venografía renal. **La TC con imágenes de reconstrucción volumétricas tridimensionales representa una nueva modalidad no invasiva que permite definir con precisión el parénquima y la anatomía vascular renales en un formato con el cual los cirujanos urológicos están familiarizados** (Coll y col., 1999). Este estudio integra la información derivada de la arteriografía, la venografía, la urografía excretora y la TC bidimensional convencional en una sola modalidad diagnóstica y elimina la necesidad de estudios por imágenes más invasivos.

Las técnicas quirúrgicas de la cirugía ahorradora de nefronas en pacientes con CCR se describen en el capítulo dedicado a la cirugía renal. **La tasa de éxito técnico de la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento del CCR es excelente y en muchos estudios se han comunicado tasas de supervivencia específicas para el cáncer del 78 al 100% en este subgrupo de pacientes** (cuadro 75-15). **Estas tasas de supervivencia son comparables a las documentadas después de la nefrectomía radical, sobre todo en casos de CCR de estadio reducido. La principal desventaja de la cirugía ahorradora de nefronas radica en el riesgo de RTL en el riñón operado y esta evolución se ha observado en un 10% de los casos.** Es muy probable que estas recurrencias locales representen un CCR multifocal microscópico no detectado en el tejido renal residual. Si bien el riesgo de RTL después de la nefrectomía no se ha estudiado, se supone que es muy reducido.

En un estudio realizado en la Cleveland Clinic se revisaron los resultados de la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento de CCR esporádico localizado en 485 pacientes. El período de seguimiento posoperatorio medio fue de 4 años (Hafez y col., 1999). Las tasas de supervivencia a los 5 años globales y específicas para el cáncer en esta serie fueron del 81 y el 92%, respectivamente. El desarrollo posoperatorio de CCR recurrente se observó en 44 pacientes (9%), incluidos 16 (3,2%) con recurrencias locales en el riñón residual y 28 (5,8%) con metástasis. En otro estudio realizado en la Cleveland Clinic se revisaron los resultados en el largo plazo de la cirugía ahorradora de nefronas en 107 enfermos con CCR esporádico localizado tratados antes de 1988 (Fergany y col., 2000). Todos fueron seguidos durante 10 años como mínimo o hasta la muerte. Las tasas de supervivencia específicas en el caso del cáncer fueron del 88,2% a los 5 años y el 73% a los 10 años. La función renal se mantuvo preservada en el largo plazo en 100 pacientes (93%). Estas observaciones confirman que **la cirugía ahorradora de nefronas representa un tratamiento eficaz en el largo plazo para pacientes con CCR localizado en quienes es especialmente importante la preservación de la función renal.**

Se han establecido pautas clínicas para la vigilancia en el largo plazo después de una operación ahorradora de nefronas por CCR esporádico localizado de acuerdo con un análisis detallado de los patrones de recurrencia tumoral en 327 pacientes tratados en la Cleveland Clinic (Hafez y col., 1997). Las recurrencias del CCR después de la cirugía ahorradora de nefronas se documentaron en 38 pacientes (11,6%), incluidos 13 casos (4%) de RTL y 25 casos (7,6%) de diseminación metastásica. Las tasas de incidencia de RTL y enfermedad metastásica posoperatoria según el estadio histopatológico inicial del tumor fueron las siguientes: 0 y 44% para los tumores T1 N0M0; 2 y 5,3% para los tumores T2 N0M0; 8,2 y 11,5%

Cuadro 75-15. *Resultados de la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento del carcinoma de células renales*

Serie	*Año*	*Cantidad de pacientes*	*Supervivencia específica para la enfermedad*	*Recurrencia local*	*Seguimiento medio (meses)*
Jacobs	1980	51	84%	10%	60
Marberger	1981	72	78%	8%	ND
Marshall	1984	10	90%	10%	24,5
Bazeed	1986	51	96%	4%	35,8
Carini	1988	35	89%	3%	45,8
Gohji	1990	21	100%	0%	ND
Morgan	1990	104	89%	6%	60
Selli	1991	56	90%	4%	46,2
Provet	1991	44	88%	2%	36
Steinbach	1992	121	90%	4,1%	47
Moll	1993	142	98%	1,4%	34,8
Thrasher	1994	21	100%	0%	40
Lerner	1996	185	89%	5,9%	44
D'Armiento	1997	19	95%	0%	70
Indudhara	1997	35	100%	0%	37
Van Poppel	1998	76	96%	0%	75
Hafez	1999	485	92%	3,2%	47
Barbalias	1999	41	97,5%	7,3%	59
Belldegrun	1999	146	93%	2,7%	74
Lee	2000	79	95%	0%	40
Total		1794	78-100%	0-10%	24-75

para los tumores T3a N0M0 y 10,6 y 14,9% para los tumores T3b N0M0. Los intervalos posoperatorios asociados con la máxima incidencia de RTL comprendieron entre los 6 y los 24 meses en el caso de los tumores T3 y a partir de los 48 meses en el caso de los tumores T2.

Estos datos indican que la vigilancia para la detección de recurrencias tumorales después de la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento de CCR puede personalizarse según el estadio histopatológico inicial de la lesión. El esquema de vigilancia recomendado se describe en el cuadro 75-16. Todos los pacientes deben ser evaluados con anamnesis, examen físico y estudios de laboratorio selectos con una frecuencia anual o semestral. Los estudios de laboratorio deben incluir los niveles séricos de calcio y fosfatasa alcalina, las pruebas funcionales hepáticas, el nitrógeno ureico en sangre, el nivel sérico de creatinina y determinaciones electrolíticas.

La necesidad de vigilancia radiográfica posoperatoria después de la cirugía ahorradora de nefronas varía según el estadio histopatológico inicial del tumor. En los pacientes tratados con cirugía ahorradora de nefronas por un tumor en el estadio T1 N0M0 no se requieren en forma sistemática los estudios diagnósticos por imágenes posoperatorios debido al muy bajo riesgo de recurrencia del cáncer. En los pacientes con tumores en el estadio T2 N0M0 se recomiendan una radiografía de tórax por año dado que el pulmón representa el sitio más frecuente de las metástasis posoperatorias. En este último subgrupo las recurrencias abdominales o retroperitoneales son infrecuentes, sobre todo después de la cirugía ahorradora de nefronas, por lo cual no se requiere un seguimiento frecuente con TC abdominal; los autores recomiendan obtener una TC del abdomen cada 2 años. Los pacientes con tumores en el estadio T3 N0M0 tienen mayor riesgo de RTL y metástasis, sobre todo durante los primeros dos años después de una nefrectomía parcial, y pueden beneficiarse de un seguimiento más frecuente con radiografía de tórax y TC del abdomen en una fase inicial; los autores recomiendan obtener estos estudios cada 6 meses durante los primeros 3 años y a partir de entonces una radiografía de tórax anual y una TC del abdomen cada 2 años.

Los pacientes tratados con cirugía ahorradora de nefronas por CCR pueden quedar con una cantidad de tejido renal residual relativamente escasa y correr un riesgo aumentado de deterioro funcional en el

Cuadro 75-16. *Vigilancia posoperatoria después de una nefrectomía parcial por un CCR localizado*

Estadio histopatológico del tumor	*Anamnesis, examen físico, estudios séricos*	*Radiografía de tórax*	*TC abdominal*
T_1N0M0	Anuales	-	-
T_2N0M0	Anuales	Anual	Cada 2 años
T_3N0M0	Cada 6 meses durante 3 años y anuales a partir de entonces	Cada 6 meses durante 3 años y anual a partir de entonces	Cada 6 meses durante 3 años y anual a partir de entonces

TC, tomografía computarizada; CCR: carcinoma de células renales.

largo plazo secundario a lesión renal por hiperfiltración. En un estudio de 14 pacientes seguidos durante períodos de hasta 17 años después de nefrectomía parcial de un riñón solitario se observó que los que tenían reducción de la masa renal global mayor del 50% corrían un riesgo aumentado de proteinuria, glomeruloesclerosis segmentaria focal e insuficiencia renal progresiva (Novick y col., 1990). El desarrollo de proteinuria en estos enfermos se correlacionó directamente con la duración del seguimiento e inversamente con la cantidad de tejido renal residual. Los resultados de la biopsia renal revelaron la presencia de glomeruloesclerosis segmentaria focal en varios pacientes con proteinuria severa (fig. 75-19). Estos hallazgos son idénticos a los observados en modelos de ablación renal parcial en animales de experimentación (Brenner, 1983). **Dado que la proteinuria es la primera manifestación de este trastorno se recomienda la determinación del nivel de proteínas en una muestra de orina de 24 horas una vez por año en todo paciente con riñón solitario residual para detectar una posible nefropatía por hiperfiltración.**

Los intentos de prevenir o atenuar los efectos deletéreos de la hiperfiltración renal se han centrado sobre todo en las intervenciones dietarias y farmacológicas. Ciertos estudios en animales de experimentación han revelado que la restricción de proteínas en la dieta y la administración de agentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden atenuar esta forma de glomerulopatía (Meyer y col., 1985). La información preliminar disponible avalaría esta hipótesis. Novick y Schreiber (1995) estudiaron a 5 pacientes que habían desarrollado proteinuria con función renal estable después de la nefrectomía parcial de un riñón solitario. En cuatro el examen de la biopsia renal reveló una glomeruloesclerosis segmentaria focal. Los cinco pacientes presentaron morfología renal normal en el momento de la operación. El tratamiento con IECA y una dieta de bajo contenido proteico redujo el nivel de la proteinuria en cuatro casos. Los datos derivados de otros estudios también sugieren que el tratamiento con IECA puede reducir en forma significativa la proteinuria en pacientes con una enfermedad renal establecida (Goldfarb, 1995). Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con IECA y una dieta hipoproteica puede mejorar la evolución funcional renal en el largo plazo después de la nefrectomía parcial de un riñón solitario. El momento óptimo para instaurar este régimen terapéutico no se ha establecido con certeza, pero probablemente convenga instaurar el tratamiento con la mayor celeridad posible para evitar las respuestas de inadaptación capaces de conducir a la esclerosis y la insuficiencia renales progresivas en esta situación clínica.

Se cuenta con evidencias experimentales que indican que procesos no hemodinámicos también pueden contribuir a la progresión de la esclerosis en el riñón residual (Goldfarb, 1995). Esta observación permite pensar en otras posibilidades terapéuticas como inhibidores del tromboxano, anticoagulantes, agentes reductores de lípidos y otros agentes farmacológicos. Es de esperar que los ensayos clínicos futuros permitan establecer con mayor certeza el potencial terapéutico de estas modalidades.

Cirugía ahorradora de nefronas con riñón contralateral normal

Aunque la nefrectomía radical sigue siendo la modalidad terapéutica estándar para el tratamiento del carcinoma renal localizado en pacientes con riñón contralateral funcional y anatómicamente normal, una cantidad creciente de autores han comunicado excelentes resultados

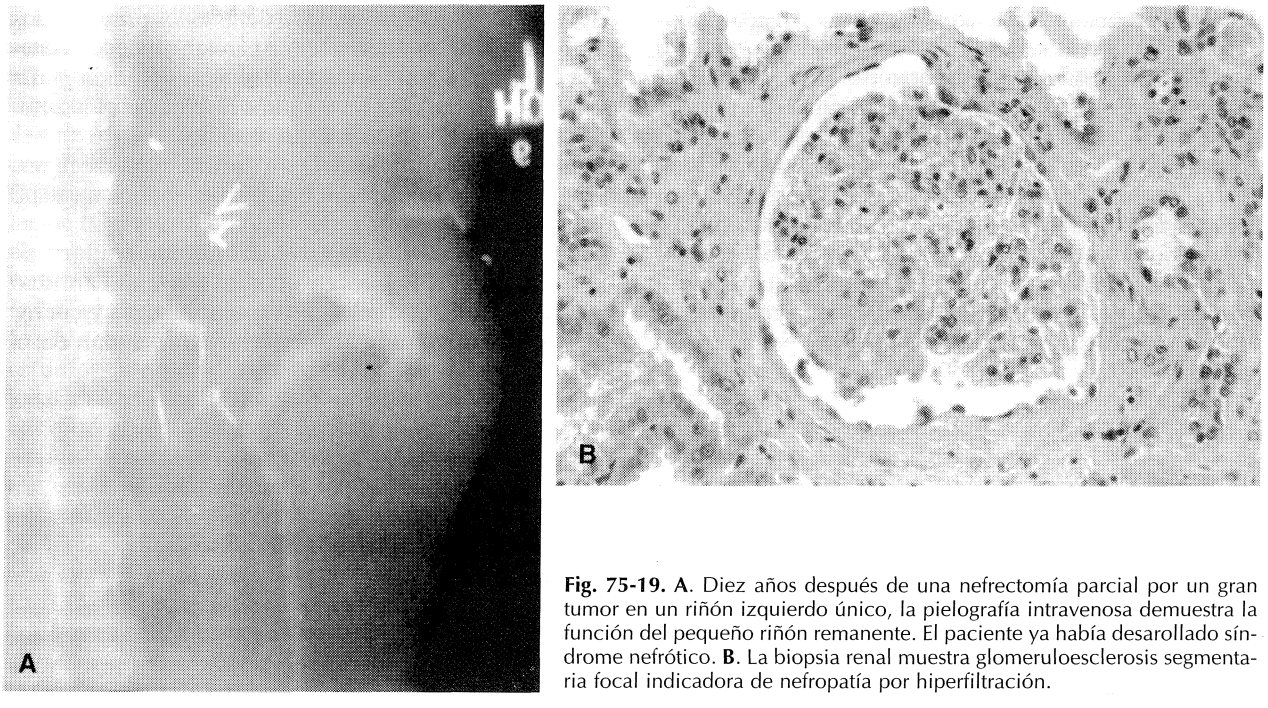


Fig. 75-19. A. Diez años después de una nefrectomía parcial por un gran tumor en un riñón izquierdo único, la pielografía intravenosa demuestra la función del pequeño riñón remanente. El paciente ya había desarollado síndrome nefrótico. **B.** La biopsia renal muestra glomeruloesclerosis segmentaria focal indicadora de nefropatía por hiperfiltración.

Cuadro 75-17. *Resultados de la cirugía ahorradora de nefronas para el tratamiento del carcinoma de células renales unilateral con riñón contralateral normal*

Serie	*Cantidad de pacientes*	*Supervivencia específica de la enfermedad*	*Recurrencia local*	*Tamaño medio del tumor (cm)*
Bazeed (1986)	23	100%	0%	3,3
Carini (1988)	10	90%	0%	3,5
Morgan (1990)	20	100%	0%	3,1
Selli (1991)	20	90%	0%	< 3,5
Provet (1991)	19	100%	0%	2,6
Steinbach (1992)	72	94,4%	2,7%	ND
Moll (1993)	98	100%	1% (1)	4
Thrasher (1994)	6	-	0%	4,3
Lerner (1996)	54	92%	5,6% (3)	≤ 4
D'Armiento (1997)	19	96%	0%	3,34
van Poppel (1998)	51	98%	0%	3
Herr (1999)	70	97,5%	1,5%	3
Hafez (1999)	45	100%	0%	< 4
Barbalias (1999)	41	97,5%	7,3%	3,5
Belldegrun (1999)	63	100%	3,2% (2)	≤ 4
Total	611	90-100%	0-7,3%	2-4,3

con la cirugía ahorradora de nefronas en este subgrupo de pacientes. **El cuadro 75-17 describe con detalles los resultados de la cirugía ahorradora de nefronas en 611 pacientes con CCR localizado unilateral y riñón contralateral normal. La supervivencia extendida específica para el cáncer varió entre el 90 y el 100% y se observaron solo 12 casos de recurrencia tumoral posoperatoria (2%). Es interesante notar que en la mayor parte de estas comunicaciones el tamaño medio del tumor era inferior a 4 cm.** Evidentemente, en estos estudios la selección de pacientes sobre la base de un escaso tamaño tumoral contribuyó significativamente a la evolución favorable después de la cirugía ahorradora de nefronas.

En un estudio proveniente de la Cleveland Clinic se revisaron los resultados la cirugía ahorradora de nefronas en 216 pacientes con CCR esporádico (Licht y col., 1994). Los hallazgos confirmaron que la supervivencia extendida libre de cáncer mejoró significativamente en pacientes con tumores pequeños (menos de 4 cm) en comparación con la documentada en pacientes con tumores más grandes. Otros factores relacionados con mejoría significativa de la supervivencia fueron el compromiso renal unilateral, el bajo estadio histopatológico del tumor y la presencia de un solo tumor. No se observaron recurrencias tumorales posoperatorias y la tasa de supervivencia a los 5 años específica para el cáncer fue del 100% en pacientes con CCR unilateral pequeño en estadios T1-T2.

Los datos mencionados antes sugieren que **la cirugía ahorradora de nefronas puede ser un enfoque terapéutico aceptable en pacientes con un solo CCR pequeño (menos de 4 cm) y riñón contralateral normal.** Esta hipótesis fue evaluada en dos estudios ulteriores (Lerner y col., 1996) en los que se compararon los resultados de la nefrectomía radical frente a los de la cirugía ahorradora de nefronas en pacientes con CCR esporádico solitario, pequeño, localizado y unilateral. En pacientes tratados con nefrectomía radical y con cirugía ahorradora de nefronas Butler documentó tasas de supervivencia específicas para el cáncer a los 5 años del 97 y el 100%, respectivamente, mientras que los porcentajes observados por Lerner fueron del 96 y el 92%, respectivamente. Los datos derivados de estos dos estudios confirman que la nefrectomía radical y la cirugía ahorradora de nefronas son equivalentes como modalidades terapéuticas curativas para pacientes con CCR solitario, pequeño, unilateral y localizado.

Un aspecto relacionado consiste en determinar si la localización del tumor en el riñón afectado es un factor que afecta de manera significativa el resultado del tratamiento en pacientes con CCR esporádico solitario, pequeño, unilateral y localizado. Este factor fue evaluado en un estudio en el cual se compararon las características del tumor y las tasas de supervivencia libres de enfermedad en pacientes con un tumor central y pacientes con un CCR periférico que cumplían los requisitos mencionados antes (Hafez y col., 1998). Este estudio comprendió 145 pacientes que fueron tratados con nefrectomía radical o con cirugía ahorradora de nefronas y el período de seguimiento posoperatorio medio fue de 4,3 años. El estadio histopatológico de los tumores fue T1-T2 en 94 y 82% de los pacientes con tumores centrales y periféricos, respectivamente. La comparación posoperatoria entre pacientes con CCR centrales y periféricos no reveló diferencias de las tasas de supervivencia específicas para el cáncer a los 5 años (100 frente a 97%), la recurrencia tumoral (5,7 frente a 4,5%) ni la función renal (nivel sérico de creatinina medio: 1,43 mg/dL en ambos grupos). Esta equivalencia entre los parámetros evaluados también se observó entre los tratados con nefrectomía radical y cirugía ahorradora de nefronas, tanto globalmente como en el seno de los subgrupos de CCR centrales frente a CCR periféricos. Los resultados de este estudio indican que **no existen diferencias biológicas significativas entre los CCR solitarios, pequeños, unilaterales y localizados centrales y periféricos. Además, en estos pacientes el tratamiento con cirugía**

ahorradora de nefronas o nefrectomía radical resultó ser igualmente eficaz independientemente de la localización del tumor.

Cirugía ahorradora de nefronas en la enfermedad de von Hippel-Lindau

En pacientes con enfermedad de VHL el CCR se diferencia de su contrapartida esporádica por el diagnóstico a edades más tempranas y la presencia habitual de tumores renales bilaterales múltiples (Maher y Kaelin, 1997). Aunque estos tumores por lo general se encuentran en un estadio inicial, también tienen la capacidad de progresar hasta la diseminación metastásica y representan una causa frecuente de muerte en los pacientes con enfermedad de VHL. El examen histopatológico de la biopsia renal en este subgrupo revela la presencia características de tumor sólido y quistes renales (Christenson y col., 1982) que contienen células francamente carcinomatosas o un revestimiento de células claras hiperplásicas que representan un carcinoma incipiente (fig. 75-20). **En consecuencia, el tratamiento quirúrgico indicado del CCR localizado en pacientes con enfermedad de VHL requiere la extirpación de todas las lesiones renales sólidas y quísticas.**

Las opciones quirúrgicas disponibles en pacientes con CCR bilateral y enfermedad de VHL son la nefrectomía bilateral con tratamiento de reemplazo renal o la nefrectomía parcial para evitar una insuficiencia renal en estadio terminal. Aunque los resultados iniciales de la nefrectomía parcial fueron promisorios, estudios ulteriores sugirieron una alta incidencia de recurrencia tumoral posoperatoria en el tejido renal residual (Novick y Streem, 1992). Es probable que la mayor parte de estas recurrencias tumorales representasen una manifestación de un CCR microscópico residual no resecado en el momento de la primera nefrectomía parcial.

En un estudio multicéntrico se analizó el resultado del tratamiento quirúrgico del CCR localizado en 65 pacientes con enfermedad de VHL tratados en ocho centros médicos de los Estados Unidos (Steinbach y col., 1995). El CCR era bilateral y unilateral en 54 y 11 pacientes, respectivamente. La nefrectomía radical y la nefrectomía parcial se llevaron a cabo en 16 y 49 pacientes, respectivamente. El intervalo de seguimiento posoperatorio medio fue de 68 meses. Las tasas de supervivencia específicas para el cáncer a los 5 y 10 años en todos los pacientes fueron del 95 y el 77%, respectivamente. Las tasas correspondientes para pacientes tratados con nefrectomía parcial fueron del 100 y el 81%, respectivamente. En este último grupo 25 pacientes (51%) desarrollaron RTL posoperatorias; no obstante, solo dos de ellos presentaron metástasis concomitantes; la tasa de supervivencia libre de recurrencia local fue del 71% a los 5 años, pero de solo el 15% a los 10 años.

Los resultados de este estudio indican que **la nefrectomía parcial puede representar un tratamiento inicial eficaz en pacientes con CCR y enfermedad de VHL. Estos pacientes requieren un seguimiento atento, dado que con el transcurso del tiempo la mayoría desarrolla recurrencias locales del CCR y es necesario repetir la intervención quirúrgica renal. En los casos en los que se requiere la resección de todo el tejido renal para controlar el CCR el trasplante renal representa una opción adecuada para el tratamiento de la insuficiencia renal en estadio terminal** (Goldfarb y col., 1997).

Criocirugía renal

La criocirugía renal es una opción de cirugía ahorradora de nefronas en pacientes con CCR. El objetivo de la criocirugía consiste en resecar el mismo volumen predeterminado de tejido que si se hubiese reali-

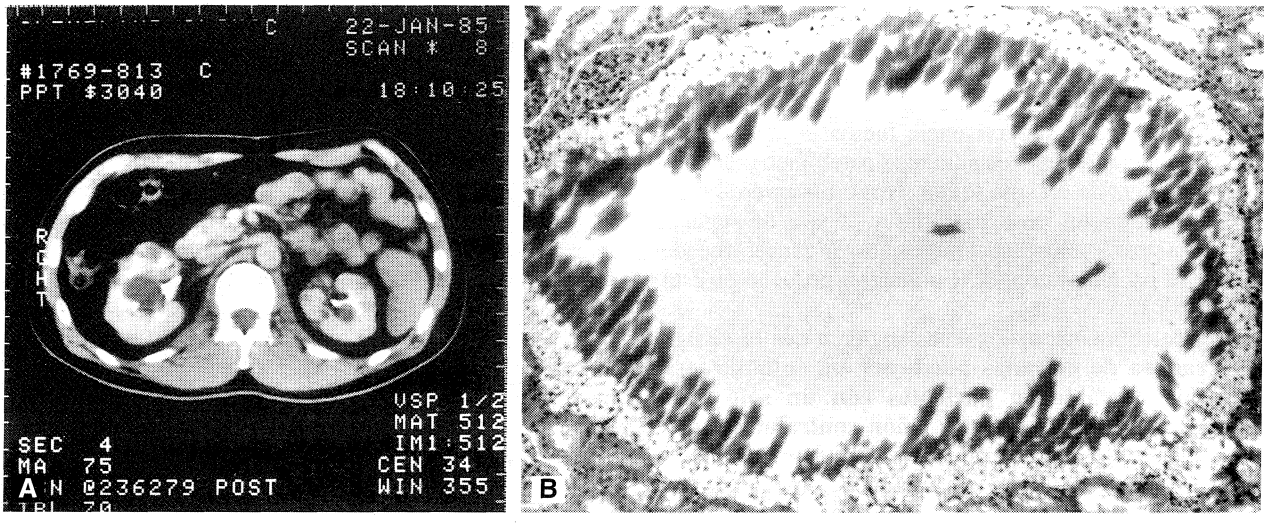


Fig. 75-20. A. Tomografía computarizada con administración de contraste que muestra masas renales bilaterales, sólidas y quísticas, en un paciente con enfermedad de von Hippel-Lindau. **B.** Sección histopatológica de uno de los quistes renales en el que se observa la parte interna recubierta de células claras, indicadoras de carcinoma incipiente.

zado una resección quirúrgica convencional. Los principales requisitos establecidos para que la criocirugía sea exitosa incluyen el congelamiento rápido, el descongelamiento gradual y la repetición del ciclo congelamiento-descongelamiento. El tejido renal establecido como blanco debe ser congelado rápidamente in situ. Luego se deja que este tejido desvitalizado se esfacele lentamente con el transcurso del tiempo y cure por granulación secundaria (Gill y Novick, 1999).

Los mecanismos subyacentes a la criodestrucción tisular presuntamente consistirían en 1) daño celular inmediato y 2) insuficiencia microcirculatoria retardada. La formación de hielo comienza en el espacio extracelular, lo que determina que el líquido extracelular se torne hiperosmótico. Este fenómeno determina el pasaje de agua del compartimiento intracelular al espacio extracelular para equilibrar la osmolalidad química. Estos procesos conducen al aumento de la osmolalidad del líquido intracelular y al incremento de la concentración de solutos con deshidratación celular resultante, lo que provoca daño por desecación; es decir, el primer paso de la lesión celular química. El superenfriamiento rápido continuo conduce al segundo paso de la lesión celular; es decir, la formación de hielo intracelular. El hielo intracelular altera en forma irreversible las organelas celulares y la membrana celular, lo que conduce a la muerte de la célula.

La insuficiencia microcirculatoria retardada tiene lugar durante la fase de descongelamiento del ciclo congelamiento-descongelamiento y conduce a una isquemia con anoxia celular. La insuficiencia microcirculatoria progresiva se produce como consecuencia de una cascada de procesos secuenciales: vasoconstricción, destrucción de la capa endotelial que determina que las paredes arteriales devengan porosas, edema intersticial, agregación plaquetaria, formación de microtrombos y, finalmente, congestión y obstrucción vasculares. Las células que sobreviven a la acción deletérea inicial del congelamiento sucumben a esta agresión isquémica. La repetición del ciclo congelamiento rápido-descongelamiento lento potencia la lesión celular. Estos mecanismos determinan que el área de crioablación se torne isquémica y que evolucione hacia un proceso de necrosis circunscripta.

La crioablación renal experimental se ha efectuado mediante técnicas a cielo abierto, percutáneas y laparoscópicas. Chosy y col. (1996) demostraron que las temperaturas de −19,4°C o inferiores conducen sistemáticamente a la necrosis in vivo del parénquima renal porcino, mientras que la exposición a temperaturas entre −19,4°C y 0°C se asoció con necrosis del tejido renal solo en un 80% de las muestras. Campbell y col. (1998) lograron generar la temperatura letal de −20°C a una distancia de 3,1 mm del borde de avance de una bola de hielo de 3,2 cm creada con una criosonda de 3,4 mm de diámetro.

Por lo tanto, para garantizar la destrucción celular completa la zona de congelación debe extenderse mucho más allá del borde visible del tumor que se desea eliminar. En la práctica nosotros intentamos sistemáticamente extender el área de congelación a una distancia de aproximadamente 1 cm del borde tumoral, según lo indicado por el examen laparoscópico y la ecografía en tiempo real.

Uno de los motivos que explican el resurgimiento del interés por la criocirugía visceral en la actualidad es la disponibilidad de técnicas ecográficas más avanzadas y fiables que permiten el monitoreo en tiempo real de la evolución de la criolesión. Onik y col. (1993) comunicaron por primera vez que la zona de congelación tiene un borde de avance semilunar hiperecoico con una sombra acústica posterior.

Durante la crioablación renal laparoscópica clínica la ecografía laparoscópica intraoperatoria es una técnica diagnóstica por imágenes esencial y confiable (Gill y col., 1998). La ecografía laparoscópica intraoperatoria revela tumores levemente hiperecoicos o con una ecogenicidad heterogénea mixta y permite apreciar claramente la grasa hiperecoica del seno renal. Mediante la colocación de la sonda ecográfica en la superficie renal opuesta al tumor es posible introducir con precisión el extremo de la criosonda hasta el borde más profundo del tumor y visualizar con claridad el avance del límite de la zona de congelación a medida que alcanza los bordes tumorales. El examen de la criolesión mediante la ecografía laparoscópica intraoperatoria revela típicamente un borde semilunar hiperecoico de tamaño creciente con desaparición progresiva del eco posterior.

La crioablación renal clínica se ha realizado mediante abordajes a cielo abierto, percutáneos y laparoscópicos. Delworth y col. (1996) realizaron la crioablación a cielo abierto en dos pacientes con riñón solitario. Uno de estos pacientes presentó un tumor de células renales de 3 cm de diámetro y el otro un AML de 10 cm. Los tiempos operatorios fueron de 3,5 y 4,5 horas y las cantidades de sangre perdida de 200 mL y 700 mL, respectivamente. La estadía hospitalaria fue de 5 días y el nivel sérico de creatinina posoperatorio fue de 1,3 mg/dL en ambos pacientes. La RM de seguimiento reveló "una disminución significativa ... compatible con una resorción" (Delworth y col., 1996) del tamaño del CCR al mes y un aumento de tamaño del 10% del AML a los 3 meses.

Uchida y col. (1995) llevaron a cabo criocirugía renal percutánea en dos pacientes con CCR metastásico sintomático. Los estudios de seguimiento con TC revelaron una disminución de tamaño de la criolesión del 20% al mes en el primer paciente y del 81% a los 8 meses en el segundo paciente. Ambos pacientes fallecieron como consecuencia de la enfermedad metastásica 1 y 10 meses, respectivamente, después de la operación. Lamentablemente los investigadores responsables de este estudio no incluyeron los hallazgos de autopsia en el sitio tumoral tratado con crioablación.

Hasta el momento se han realizado menos de 50 procedimientos de crioablación renal laparoscópica en todo el mundo. La Cleveland Clinic comunicó los resultados de la serie inicial de 10 pacientes (Gill y col., 1998). **Esta experiencia se expandió ulteriormente a 32 pacientes cuidadosamente seleccionados con un tumor renal solitario pequeño (menos de 4 cm) y periférico** (Gill y col., 2000). Todos estos tumores presentaban características radiológicas compatibles con

CCR y en 24 pacientes el diagnóstico fue confirmado por biopsia. En todos los casos se llevó a cabo un procedimiento de crioablación técnicamente exitoso sin conversión a cirugía a cielo abierto. El tiempo operatorio medio fue de 2,9 horas y la magnitud media de la hemorragia de 67 mL. La estadía hospitalaria fue menor de 23 horas en la mayoría de los casos y el tiempo transcurrido hasta la recuperación completa fue de alrededor de 2 semanas. Los estudios seriados con RM revelaron una contracción gradual del diámetro medio de la criolesión durante el primer año posoperatorio. En algunos pacientes la criolesión ya no era visible radiográficamente 1 año después del procedimiento (fig. 75-21). Veinticuatro pacientes fueron evaluados mediante una biopsia por punción percutánea dirigida por TC del sitio tumoral tratado con crioablación 6 meses después de la operación; todas estas biopsias resultaron ser negativas para cáncer. **No se han documentado casos de recurrencias en la fosa renal o el sitio del trocar durante un período de seguimiento de hasta 3 años. Estas observaciones muestran que la crioablación renal laparoscópica es un procedimiento reproducible y técnicamente factible asociado con una tasa de morbilidad reducida.**

La criocirugía renal se encuentra en sus albores. El riñón puede ser un stio ventajoso desde el punto de vista anatómico para la criocirugía. A diferencia de la próstata, que se encuentra en contacto íntimo y fijo con el recto y el mecanismo esfinteriano, el riñón puede ser movilizado en forma quirúrgica, lo que minimiza el riesgo de lesión de los órganos vitales circundantes. Además, mientras que la próstata a menudo alberga numerosos focos carcinomatosos, el riñón es afectado en general por cáncer unifocal. Dado que la laparoscopia permite visualizar directamente el tumor renal, es posible asegurarse de que la zona de congelación oblitere en forma completa y circular los bordes tumorales, incuido un borde circundante de tejido sano. Si bien la experiencia con la crioablación renal laparoscópica continúa evolucionando, ya puede afirmarse que es posible ofertar crioenergía en el área predeterminada del riñón en forma precisa, reproducible y sin riesgos mayores. No obstante, antes de que la criocirugía renal pueda recomendarse para su aplicación general es necesario resolver varios aspectos de importancia. La principal limitación de la criocirugía renal en la actualidad es la imposibilidad de confirmar la destrucción completa del tumor. Se deben profundizar los estudios experimentales en el laboratorio para evaluar el grado de destrucción de las células cancerosas en la totalidad del tumor y la suficiencia de los bordes quirúrgicos negativos. Antes de poder considerar la crioablación de un tumor renal se debe determinar la repercusión de la crioablación intencional de los cálices renales; esta evaluación se está llevando a cabo actualmente en la Cleveland Clinic. **Es esencial el seguimiento clínico y radiológico cuidadoso en el largo plazo para determinar con precisión las tasas de recurrencia local y supervivencia libre de enfermedad después de la crioablación renal.** El desarrollo de la ecografía tridimensional y criosondas compatibles con la RM puede mejorar la visualización de criolesiones agudas y crónicas y posiblemente permita la crioablación de tumores selectos de localización posterior mediante técnicas enteramente percutáneas.

Observación

En épocas pasadas la información relacionada con la velocidad de crecimiento del CCR era relativamente escasa debido a que la detección de un tumor renal por lo general se acompañaba de su extirpación inmediata. El descubrimiento accidental de numerosos CCR pequeños en pacientes de edad avanzada o de alto riesgo quirúrgico asintomáticos permitió observar la velocidad de crecimiento de estos tumores en pacientes no operables. Bosniak y col. (1995) comunicaron una serie de 43 tumores renales pequeños (menos de 3 cm) en 40 pacientes que fueron observados y seguidos mediante una serie de estudios diagnósticos por imágenes renales durante pe-

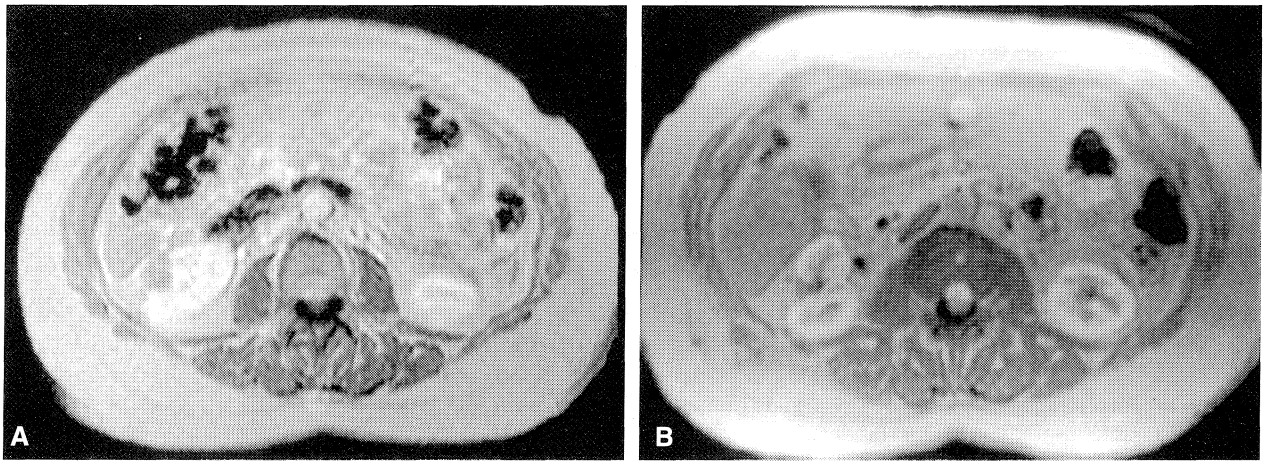


Fig. 75-21. A. Imagen de resonancia magnética (RM) que muestra carcinomas del riñón derecho, pequeños y periféricos, confirmados por biopsia, que fueron tratados con crioablación por vía laparoscópica. **B.** Un año después del tratamiento, la RM muestra la pérdida de sustancia renal con resolución casi completa de la criolesión.

ríodos que variaron entre 2 y 8 años (media: 3,5 años). El estudio de estos tumores renales con TC reveló lesiones bien delimitadas, homogéneas, sólidas y realzadas compatibles con el diagnóstico de CCR. Durante el período de observación todos estos tumores crecieron con una velocidad escasa y variable de hasta 1,3 cm por año. En 26 pacientes en quienes los tumores alcanzaron un tamaño de más de 3 cm de diámetro se llevó a cabo la extirpación quirúrgica de la lesión; todos los tumores resecados resultaron ser CCR en el estadio I y la mayoría de ellos eran tumores de grado I. Como hallazgo significativo, ninguno de estos pacientes desarrolló metástasis durante el período de observación.

Se sabe que la incidencia de metástasis asociada con los tumores renales pequeños (menos de 3 cm) es muy reducida (probablemente entre el 1 y el 3%) (Bennington, 1987). **Los datos recopilados por Bosniak sugieren que los pacientes de edad avanzada o de alto riesgo quirúrgico que presenten tumores renales pequeños, sólidos, intensificados por el contraste, de bordes bien delimitados y homogéneos pueden ser tratados sin riesgo con observación expectante y estudios diagnósticos por imágenes renales seriados cada 6 meses o 1 año. Este enfoque no sería apropiado en el caso de pacientes con lesiones renales sólidas de mayor tamaño (más de 3 cm), mal delimitadas o no homogéneas. La observación expectante tampoco es aconsejable en el caso de pacientes jóvenes sin otros trastornos asociados con tumores renales sólidos pequeños de características radiográficas compatibles con un CCR.** Aun cuando estas lesiones midan menos de 3 cm, los datos comunicados por Bosniak indican que la mayoría de estos tumores crecerá y con el transcurso del tiempo alcanzará un tamaño asociado con mayores probabilidades de metástasis. En consecuencia, en este contexto se recomienda la resección quirúrgica del tumor mientras sea pequeño, esté claramente localizado y sea potencialmente tratable con cirugía ahorradora de nefronas.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO

Compromiso de la vena cava inferior

Una de las características singulares del CCR es el frecuente crecimiento de la lesión en la luz de la circulación venosa renal. En los casos extremos el tumor puede comprometer la luz de la vena cava y extenderse en dirección cefálica hasta el nivel de la aurícula derecha. La ausencia de metástasis en algunos pacientes con extensión del tumor en el interior de la vena cava es uno de los aspectos misteriosos del comportamiento de este carcinoma.

El compromiso de la vena cava inferior por un CCR se observa en un 4 a un 10% de los casos. El compromiso de la vena cava debe sospecharse en todo paciente con un tumor renal que además presenta edema de la extremidad inferior, varicocele que no se reduce con el decúbito, dilatación de las venas abdominales superficiales, proteinuria, embolia pulmonar, masa ocupante en la aurícula derecha o la abolición de la función en el riñón afectado.

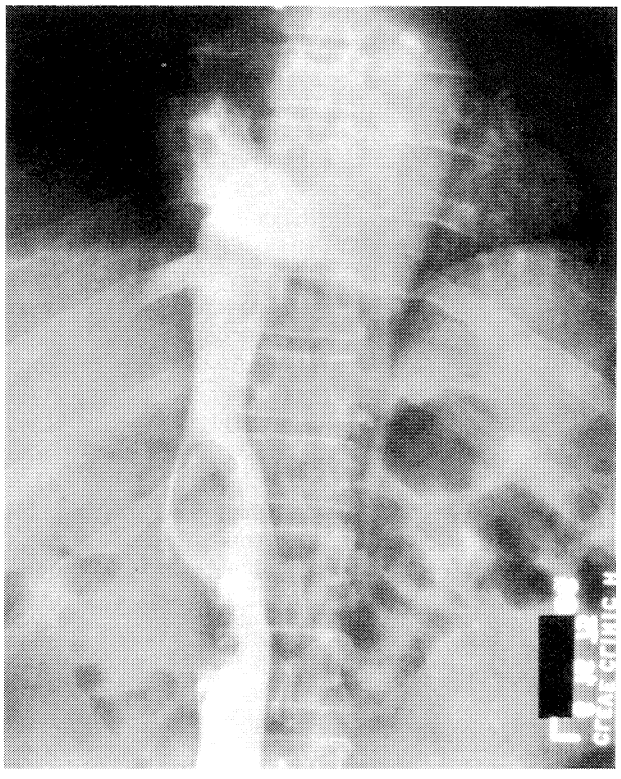


Fig. 75-22. Flebografía de contraste en vena cava inferior en un paciente con tumor renal derecho, que muestra el compromiso de la vena cava subdiafragmática.

Es esencial contar con información precisa relativa a la presencia y la magnitud del compromiso de la vena cava inferior para poder planificar el abordaje quirúrgico en caso de que se decida operar al paciente. La TC y la ecografía abdominal generalmente permiten detectar el compromiso macroscópico de la vena renal y la vena cava inferior, si bien estas modalidades son menos fiables para establecer la extensión cefálica de un trombo tumoral (Goldfarb y col., 1990). En esta situación a veces se recurre a la ecocardiografía transesofágica y la ecografía Doppler de flujo-color. (Glazer y Novick, 1997). La venocavografía con material de contraste sigue considerándose un estudio diagnóstico preciso para evaluar el compromiso de la vena cava inferior (fig. 75-22). Sin embargo, esta técnica es invasiva, requiere la administración de material de contraste y un estudio anterógrado aislado puede ser insuficiente en el caso de obstrucción completa de la vena cava inferior (fig. 75-23). En estos casos puede requerirse una segunda inyección retrógrada de la vena cava inferior para definir con precisión el límite distal del trombo.

La RM es una modalidad diagnóstica no invasiva y certera para demostrar la presencia y la extensión distal del compromiso de la vena cava y en la mayoría de las instituciones es la modalidad diagnóstica de elección en estos casos (fig. 75-24) (Goldfarb y col., 1990; Kallman y col., 1992; Choyke, 1997). Las secuen-

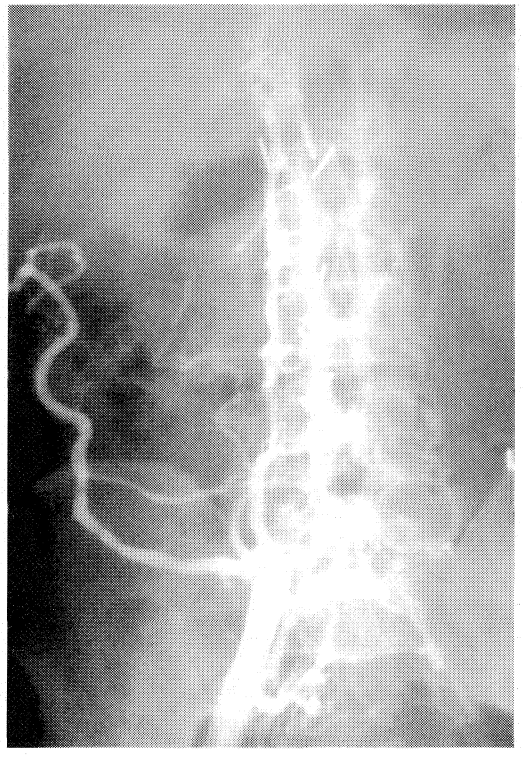


Fig. 75-23. Flebografía transfemoral que muestra la oclusión completa de la vena cava inferior en un paciente con tumor renal.

cias de eco de gradiente representan la forma más apropiada para detectar y caracterizar el trombo y determinar su extensión cefálica en la RM. Las secuencias de eco gradiente individuales pueden reconstruirse mediante algoritmos de proyección de máxima intensidad a fin de

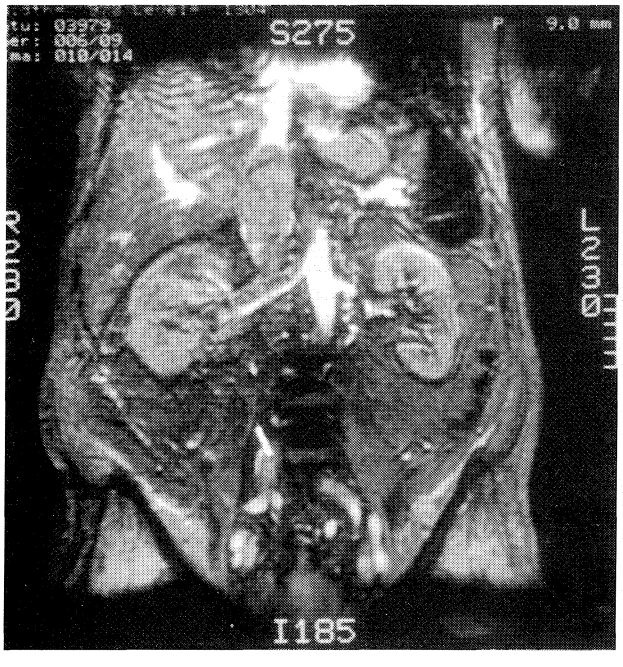


Fig. 75-24. Imagen de resonancia magnética (vista coronal) en la que se observa un tumor renal derecho con un trombo que se extiende a la vena cava intrahepática.

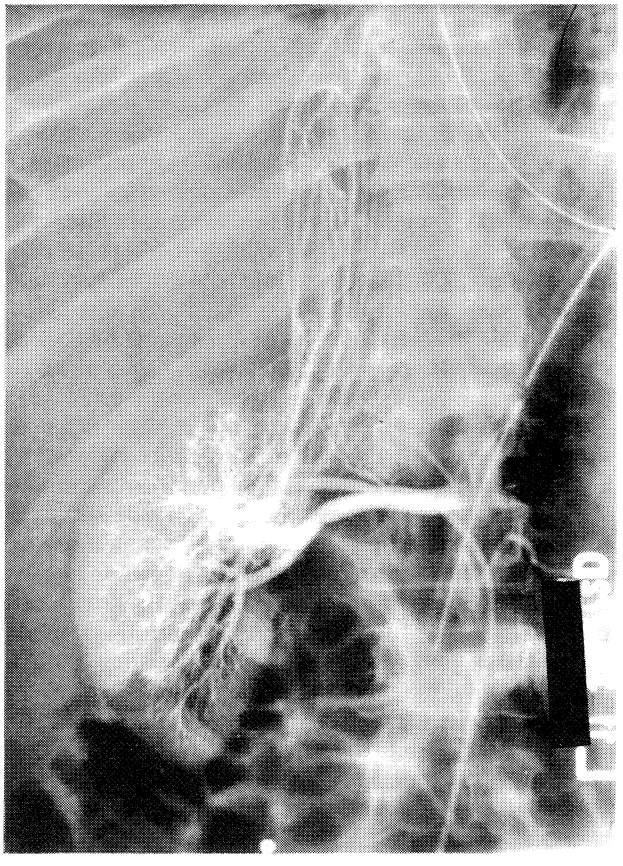


Fig. 75-25. Arteriografía renal derecha en la que se muestra arterialización de un trombo de vena cava supradiafragmática.

crear venogramas por resonancia magnética. En presencia de un trombo inequívoco puede administrarse un quelado de gadolinio para diferenciar un trombo tumoral de un trombo sin otras connotaciones. A diferencia de los trombos no tumorales, la mayor parte de los trombos tumorales se intensifica después de la administración de gadolinio. Una de las limitaciones de las modalidades diagnósticas por imágenes en la evaluación de la vena cava es la incapacidad de diferenciar una compresión extrínseca de la vena de la invasión verdadera de la pared del vaso. Esta última generalmente tiene pronóstico desfavorable; lamentablemente esta diferenciación con mayor frecuencia se lleva a cabo durante la exploración quirúrgica.

La arteriografía renal sigue siendo un estudio preoperatorio valioso en pacientes con un CCR que compromete la vena cava inferior, dado que en un 35 a 40% de los casos es posible observar la arterialización inequívoca de un trombo tumoral (fig. 75-25). En estos casos, la embolización preoperatoria del riñón a menudo conduce a una disminución del tamaño del trombo, lo que facilita su extracción quirúrgica. En pacientes con varios trombos de la vena cava que llegan hasta un nivel supradiafragmático, en quienes se considera la posibilidad de circulación extracorpórea con paro circulatorio e hipotermia profunda, antes de la operación también se obtiene una angiografía coronaria (Novick y col., 1990).

Si se observan lesiones obstructivas significativas de los vasos coronarios pueden ser reparadas simultáneamente durante la circulación extracorpórea.

La venocavografía inferior con material de contraste se reserva para pacientes en quienes los resultados de la RM son dudosos o el estudio está contraindicado, como ocurre en pacientes con claustrofobia, marcapasos cardíacos, ciertos clips vasculares intracerebrales, implantes cocleares o cuerpos extraños intraoculares.

Aunque el compromiso de la vena cava inferior por el CCR complica la resección quirúrgica del tumor, la intervención quirúrgica ofrece la única esperanza de curación en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos o en áreas más alejadas. **En pacientes con CCR no metastásico que compromete la vena cava inferior se han comunicado tasas de supervivencia a los 5 años del 47 al 69% después de la resección quirúrgica completa** (véase cuadro 75-13). Datos derivados de 100 pacientes indican una tasa de supervivencia a los 5 años después de la resección quirúrgica de la extensión tumoral en la vena cava inferior del 64%, con supervivencia a los 10 años del 57%. **En la mayoría de los estudios publicados la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos o en órganos alejados se ha asociado con pronóstico ominoso que no fue significativamente modificado por la extirpación quirúrgica radical** (véase cuadro 75-13). Es posible que la cirugía desempeñe un papel paliativo en algunos pacientes con metástasis que experimentan discapacidad severa secundaria al edema, la ascitis, la disfunción cardíaca o síntomas locales (p. ej., dolor abdominal o hematuria) refractarios.

El valor pronóstico del la extensión cefálica de un trombo tumoral en la vena cava inferior asociado con un CCR ha sido motivo de debates. Se sugirió que los pacientes con compromiso de la vena cava supradiafragmática presentaban disminución de la supervivencia posoperatoria aun cuando no se detectasen signos de metástasis en el momento de la operación (Sosa y col., 1984). Sin embargo, observaciones más recientes indican que **el tratamiento quirúrgico de un CCR localizado con extensión intraauricular puede asociarse con supervivencia prolongada libre de enfermedad y que en este subgrupo la supervivencia no difiere significativamente de la de pacientes tratados en forma quirúrgica por un CCR con compromiso de la vena cava infrahepática** (Libertino y col., 1987; Glazer y Novick, 1996).

El abordaje quirúrgico para la resección de un trombo tumoral de la vena cava inferior depende del nivel de compromiso de la vena cava. Las técnicas quirúrgicas específicas a utilizar en estos pacientes se han revisado con detalles en el capítulo dedicado a la cirugía renal. Raramente un trombo tumoral puede invadir localmente la pared de la vena cava; en estos casos, la resección quirúrgica amplia de la pared del vaso y la obtención de bordes quirúrgicos negativos prolongan la supervivencia (Hatcher y col., 1991).

Carcinoma de células renales con invasión local

La tendencia del CCR a alcanzar un tamaño voluminoso localmente y a diseminarse antes del diagnóstico determina que algunos pacientes se presenten con un tumor primario voluminoso que invade las estructuras circundantes. **Estos pacientes a menudo se presentan con dolor, en general secundario a la invasión de la pared abdominal posterior, las raíces nerviosas o los músculos paraespinosos.** La extensión hepática es un hallazgo infrecuente y las metástasis intrahepáticas son más frecuentes que la extensión hepática del tumor. Si bien la cápsula de los tumores grandes puede presentar indentaciones y comprimir el parénquima hepático vecino, el tumor rara vez se extiende directamente al hígado. La invasión del duodeno y el páncreas es infrecuente y se considera un signo pronóstico ominoso. La tendencia de los tumores a parasitar los vasos sanguíneos podría explicar la extensión de la lesión al intestino grueso, el mesenterio y el colon.

Dado que el tratamiento quirúrgico es la única modalidad eficaz para el manejo de este tipo de tumor a veces se requieren operaciones extendidas. El objetivo del tratamiento consiste en la escisión completa del tumor, incluida la resección del intestino, el bazo o el área de pared abdominal afectados. La hepatectomía parcial en bloque rara vez es curativa, pero en algunos casos puede ser recomendable.

La resección parcial de un tumor primario voluminoso, o cirugía citorreductora, rara vez se encuentra indicada. En un estudio solo el 12% de los pacientes tratados con resección incompleta de un tumor localmente extenso se encontraban vivos al año (deKernion y col., 1978). Casi todos los artículos publicados sugieren que menos del 5% de los pacientes con extensión del tumor hacia las vísceras circundantes sobrevive 5 años después de la operación. Los estudios clínicos con regímenes inmunoterapéuticos sistémicos que se están realizando en este momento pueden redefinir el papel desempeñado por la cirugía citorreductora en pacientes con enfermedad localmente avanzada.

El papel de la radioterapia en el tratamiento del CCR localmente extensa es controvertido. Varios estudios iniciales sugirieron que la radioterapia preoperatoria podría aumentar la supervivencia (Richie, 1966; Cox, 1970). Sin embargo, en un estudio ulterior efectuado por van der Werf-Messing (1973) se compararon pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio con pacientes que no recibieron este tratamiento y no se documentaron diferencias de las tasas de supervivencia a los 5 años. La radioterapia posoperatoria sistemática no afectó la tasa de supervivencia global. En los casos en los que se tiene la certeza de haber dejado tumor residual en la fosa renal o las estructuras vecinas a veces la radioterapia posoperatoria retarda el crecimiento ulterior de las células tumorales. Este enfoque rara vez se utiliza en la actualidad y ha sido reemplazado en gran medida por la inmunoterapia sistémica.

Recurrencia local después de la nefrectomía radical o la nefrectomía parcial

La recurrencia local del CCR después de la nefrectomía radical se considera un hallazgo relativamente raro. La recurrencia local puede producirse toda vez que

se deje tumor residual en el interior de la fosa renal. Los pacientes con un tumor en estadio avanzado y ganglios linfáticos positivos tienen máximo riesgo de recurrencia en la fosa renal. La recurrencia local después de la nefrectomía radical en pacientes con un tumor de estadio bajo (T1-T2 N0M0) es rara.

En un artículo publicado por Phillips y Messing (1993) se sugiere que la recurrencia local puede ser relativamente frecuente en presencia de metástasis. Estos autores observaron que 19 de 29 pacientes (66%) derivados para el tratamiento de un CCR metastásico con inmunoterapia también presentaban recurrencias en la fosa renal. Es posible que en este contexto la recurrencia local no sea detectada o comunicada, lo que puede explicar la discrepancia entre los datos publicados en la literatura médica.

En pacientes con recurrencia local aislada del CCR después de una nefrectomía radical en ausencia de metástasis el tratamiento de elección sigue siendo la resección quirúrgica, siempre que no existan contraindicaciones (Esrig y col., 1992). En estos casos el tratamiento quirúrgico a menudo es complicado dado que no es infrecuente la invasión de los órganos circundantes. No obstante, la resección tumoral completa permite la supervivencia prolongada en algunos casos. La radioterapia puede ser beneficiosa para paliar los síntomas asociados con recurrencias locales del tumor en pacientes que no se consideran candidatos quirúrgicos.

La recurrencia local en el tejido renal residual después de la cirugía ahorradora de nefronas por un CCR se ha comunicado en el 1,4 a la 10% de los pacientes (cuadro 75-18). **Si bien en algunos casos la recurrencia local es consecuencia de la resección incompleta de la lesión primaria, es más probable que se deba a la presencia de lesiones microscópicas en otras áreas del riñón operado como expresión de un CCR multicéntrico.** Como se observa en el cuadro 75-18, la recurrencia local después de la cirugía ahorradora de nefronas ha sido un hallazgo aislado en la mayoría de los casos (69%). Los pacientes que desarrollan una recurrencia local sin signos de metástasis pueden ser considerados para una operación secundaria. En algunos casos es factible otra nefrectomía parcial con preservación de la función renal. Si este enfoque no es técnicamente factible, puede llevarse a cabo una nefrectomía total con instauración inmediata de diálisis crónica y un alotrasplante renal en una fase ulterior.

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES METASTÁSICO

Nefrectomía

Aproximadamente un tercio de los pacientes con CCR tienen enfermedad metastásica en el momento de la presentación inicial y hasta un 40% de los pacientes restantes desarrollan metástasis a distancia en el transcurso del tiempo. Las primeras comunicaciones sugerían que la extirpación del tumor primario podían inducir la regresión de las metástasis. Sin embargo, esta evolución se observó en menos del 1% de los pacientes; en consecuencia, este enfoque fue abandonado. La nefrectomía paliativa puede estar indicada en pacientes con hemorragia severa, dolor intenso, síndromes paraneoplásicos o compresión de las vísceras circundantes. En algunos casos se obtiene un grado similar de paliación mediante la inducción de angioinfartos renales por vía percutánea.

El subgrupo de pacientes con una metástasis solitaria de CCR, el cual se estima representa entre el 1,6 y el 3,2% de todos los enfermos, puede beneficiarse de la nefrectomía con resección de la metástasis solitaria. Los que desarrollan una metástasis solitaria después de la extirpación quirúrgica del tumor primario tienen supervivencia más prolongada que los pacientes que presentan una metástasis solitaria en forma simultánea con el tumor primario. En un estudio realizado por O'Dea y col. (1978) el 23% de los pacientes nefrectomizados que con ulterioridad desarrollaron una metástasis que fue resecada sobrevivieron más de 5 años y varios sobrevivieron durante un período prolongado. Middleton (1967) y Tolia y Whitmore (1975) comunicaron una tasa de supervivencia a los 5 años de cerca de 35% en pacientes tratados con nefrectomía y resección quirúrgica de una metástasis solitaria. En general, el pronóstico fue más favorable en los casos en los que la lesión metastásica resecada comprometía al pulmón, la glándula suprarrenal o el cerebro.

Hormonoterapia

La aplicación del tratamiento hormonal en pacientes con CCR metastásico ha informado resultados decepcionantes (Harris y col., 1983). En un principio se pensó que los agentes progestacionales podrían ser útiles

Cuadro 75-18. *Recurrencia local después de la cirugía ahorradora de nefronas por carcinoma de células renales esporádico*

Serie	*Cantidad de pacientes*	*Cantidad de RL (%)*	*RL aisladas*	*RL con metástasis*	*Seguimiento*
Hafez y col. (1999)	485	16 (3,2%)	7	9	Medio: 47 meses
Moll y col. (1993)	143	2 (1,4%)	2	0	3 años
Steinbach y col. (1992)	140	5 (3,6%)	5	0	3-4,5 años
Morgan y Zincke (1990)	104	6 (5,7%)	5	1	5 años
Marberger y col. (1981)	72	6 (8,3%)	3	3	36-142 meses
Jacobs y col. (1980)	61	6 (10%)	5	1	5 años
Provet y col. (1991)	44	1 (2,3%)	No especificada	No especificada	Medio: 36 meses
Carini y col. (1988)	36	1 (2,8%)	1	0	Medio: 46 meses

RL, recurrencia local.

debido a su capacidad de inhibir el crecimiento de cánceres renales inducidos por el dietilestilbestrol en hámsters sirios. Lamentablemente la experiencia gobal con acetato de medroxiprogesterona, así como con andrógenos y antiestrógenos, mostró en forma repetida que los modelos preclínicos de CCR no se correlacionan en forma sistemática con la situación en seres humanos. Aun cuando los primeros ensayos clínicos con progestágenos para el tratamiento del CCR fueron auspiciosos, los ensayos más recientes basados en el uso de criterios de respuesta objetivos modernos han revelado una tasa de respuesta global inferior al 5% (Harris, 1983). A pesar del entusiasmo inicial que despertó la utilización de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento del CCR metastásico es razonable afirmar que este agente no tiene un valor terapéutico en esta enfermedad (Kjaer, 1988).

Quimioterapia

Numerosos estudios realizados durante la década de 1980 mostraron en forma inequívoca que el CCR es un tumor resistente a la quimioterapia. Yagoda (1995), en una revisión de 39 agentes evaluados en ensayos de fase II durante un período de 6 años, documentaron una tasa de respuesta objetiva inferior al 9% y las escasas respuestas generalmente fueron de duración limitada. Estos datos reflejan los resultados globales en más de 3.000 pacientes registrados entre 1983 y 1989. Es posible que este fenómeno se deba parcialmente a la expresión de la glucoproteína p170 asociada con MDR en la superficie de las células del carcinoma renal (Fojo y col., 1987). **La sobreexpresión de MDR-1, el cual codifica una glucoproteína de membrana de 170 kD, representaría un mecanismo para la extrusión de agentes quimioterapéuticos selectos de las células cancerosas. Goldstein y col. (1988) observaron una sobreexpresión del gen en un alto porcentaje de muestras de CCR humano.**

Entre los agentes quimioterapéuticos antiguamente considerados como potencialmente útiles para el tratamiento del CCR, el más promisorio sería la vinblastina. En la revisión de Harris (1983) la tasa de respuesta global a la vinblastina fue de alrededor de un 25%. Sin embargo, es probable que este porcentaje represente una sobreestimación dado que en esta revisión se incorporaron los resultados de ensayos clínicos antiguos en los que se utilizaron criterios de respuesta variables. Por el contrario, los estudios realizados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center revelaron una tasa de respuesta global a la vinblastina inferior al 10% (Krown, 1985). La combinación de vinblastina con otros agentes citotóxicos en pacientes con CCR no mejoró la tasa de respuesta y se acompañó de un aumento considerable de la toxicidad (Harris, 1983).

La posibilidad de que la resistencia del CCR a la quimioterapia estuviese parcialmente relacionada con la sobreexpresión del gen MDR-1 ha conducido a varios investigadores a utilizar modificadores del gen MDR. Estos ensayos clínicos incluyen combinaciones de vinblastina con ciclosporina oral (Warner y col., 1992) o PSC833 (Lemon y col., 1995) dado que ambos agentes inducen la reversión del gen MDR in vitro. Se comprobaron regresiones clínicas del tumor, pero la eficacia global de este enfoque ha sido limitada. Por último, los estudios destinados a evaluar agentes de descubrimiento más reciente como la suramina (LaRocca y col., 1991), la metilglioxal-*bis*-guanilhidrazona y el melfalán (Guimaraes y col., 1990) y el tartrato de vinorelbina (Canobbio y col., 1991; Wilding y col., 1993) no revelaron actividad significativa de estos fármacos en pacientes con CCR metastásico.

Radioterapia

La radioterapia se utilizó como tratamiento coadyuvante después de la nefrectomía radical y como enfoque paliativo en pacientes con metástasis. La mayor parte de los estudios realizados no mostró una mejoría de las tasas de supervivencia o recurrencia local asociada con la radioterapia posoperatoria. La radioterapia puede ser beneficiosa en pacientes con metástasis esqueléticas sintomáticas (Halperin y Harisiadis, 1983; Cutuli y col., 1990). También se ha utilizado con éxito la cirugía combinada con la radioterapia para el tratamiento de metástasis de los cuerpos vertebrales con compresión de la médula espinal (Sundaresan y col., 1986). La radioterapia también puede emplearse como tratamiento paliativo en pacientes con metástasis cerebrales (Halperin y Harisiadis, 1983; Maor y col., 1988; Cutuli y col., 1990). La radiocirugía estereotáctica puede ser otra modalidad terapéutica valiosa para el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales y eliminar el riesgo asociado con la craneotomía (Coffey y col., 1991).

Terapia inmunobiológica

La utilización de terapias inmunobiológicas representa un enfoque promisorio para el tratamiento del CCR metastásico. **Desde principios de la década de 1990 la modalidad inmunobiológica más popular consiste en el uso de citocinas pertenecientes a las familias del interferón y la IL.** El desarrollo de técnicas con DNA recombinante posibilita la producción de una gran cantidad de citocinas purificadas. Ciertas evidencias alentadoras del potencial terapéutico de este enfoque han acrecentado el interés por la inmunología molecular del CCR.

En general, es más probable que la respuesta a la inmunoterapia sea más favorable en pacientes con buen estado general y nefrectomía previa, metástasis pulmonares o de los tejidos blandos no voluminosas y asintomáticos o con síntomas mínimos. Por el contrario, la probabilidad de respuesta insatisfactoria es mayor en el caso de pacientes sin resección previa del tumor primario, con antecedentes de tratamiento sistémico intensivo y con metástasis voluminosas en las vísceras o los huesos.

Las primeras citocinas utilizadas con fines terapéuticos fueron los interferones, descubiertos hace aproximadamente 35 años (Dorr, 1993). El interferón-α es una proteína pleiotrópica con propiedades antivirales, inmunorreguladoras y antiproliferativas que fue ampliamente utilizada

Cuadro 75-19. *Monoterapia con interferón-α en el carcinoma renal metastásico: resumen de resultados en ensayos de fases I/II*

Preparación de interferón-α	*Cantidad de pacientes*	*Cantidad de respuestas completas (%)*	*Cantidad de respuestas parciales (%)*	*Tasa de respuesta global (%)*
De leucocitos humanos parcialmente purificados	141	6 (4,3%)	20 (14,2%)	26 (18,5%)
Linfoblastoide humana	398	4 (1%)	57 (14,3%)	61 (15,3%)
Recombinante	767	14 (1,8%)	78 (10,2%)	92 (12%)
Total	1.306	24 (1,8%)	155 (11,9%)	179 (13,7%)

Datos derivados de Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999;13:801-810.

para el tratamiento del CCR metastásico. **Una revisión de 1.306 pacientes que recibieron monoterapia con interferón-α en ensayos de fase I o II reveló una tasa de respuesta global del 13,7%** (cuadro 75-19) (Bukowski, 1999). Las tasas de respuesta variaron entre los distintos preparados de interferón y, en general, la duración media de la respuesta fue de 6 a 10 meses. La tasa de respuesta completa agregada fue del 1,8% y generalmente se observó en pacientes con metástasis pulmonares.

En ensayos clínicos aleatorizados se comparó el interferón-α con otros enfoques terapéuticos. Pyrhonen y col. (1996) estudiaron 160 pacientes con CCR metastásico tratados con interferón-α y vinblastina o con vinblastina exclusivamente. Las tasas de respuesta documentadas en estos grupos fueron del 16,5 y el 2,5%, respectivamente. Dado que la vinblastina ejerce escasa actividad clínica estos resultados sugieren que el interferón-α puede prolongar la supervivencia. En otro ensayo aleatorizado Ritchie y col. (1998) compararon el interferón-α con la metoxiprogesterona en 330 pacientes con CCR metastásico. Las tasas de respuesta observadas en pacientes con enfermedad mensurable fueron del **13% con interferón-α y el 7% con metoxiprogesterona. Los resultados de estos ensayos sugieren que el interferón-α puede ser útil en pacientes con CCR metastásico, aunque sus efectos serían de poca intensidad.**

El Canadian Urologic Group condujo un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo de fase III para evaluar el interferón-γ en más de 180 pacientes con CCR metastásico (Gleave y col., 1998). Las tasas de respuesta al interferón-γ y el placebo fueron del 4 y el 6%, respectivamente. Este estudio no confirmó la eficacia del interferón-γ e ilustra la importancia de **planificar un ensayo de fase III aleatorizado para evaluar una modalidad para el tratamiento del CCR metastásico.**

La IL-2 es un factor de crecimiento de las células T descrito por primera vez por Morgan y col. en 1976. En un principio se utilizó para el tratamiento del CCR metastásico en 1984 después de que estudios realizados in vitro y en animales de experimentación revelaran una actividad significativa de este compuesto como agente antitumoral. Desde entonces la IL-2 ha sido evaluada en forma intensiva, tanto en dosis reducidas como en dosis altas y como monoterapia y en combinación con otros agentes. **Una revisión de los resultados clínicos en 1.714 pacientes tratados exclusivamente con IL-2 reveló una tasa de respuesta objetiva global del 15,4%** (cuadro 75-20) (Bukowski, 1999). **Los pacientes tratados con dosis altas de IL-2 por vía intravenosa tuvieron una tasa de respuesta completa más alta y respuestas más duraderas.** Un ensayo aleatorizado realizado por el NCI para comparar la IL-2 en dosis altas administradas en bolo intravenoso con la IL-2 en dosis bajas administradas por vías intravenosa o subcutánea, mostró superioridad del régimen con dosis altas en bolo IV en cuanto a la tasa de respuesta, la duración de la respuesta y la tasa de supervivencia global (Yang y Rosenberg, 1997).

Aunque la monoterapia con dosis altas de IL-2 es más eficaz, este régimen también presenta mayor toxicidad. La toxicidad de IL-2 es dependiente de la dosis y se considera resultado de un aumento de la permeabilidad capilar que conduce a la retención de líquido, la formación de edema intersticial, hipotensión, disminución de la resistencia vascular periférica, aumento del índice cardíaco, taquicardia y oliguria (Haas y col., 1993). Además de estas manifestaciones de toxicidad el tratamiento con IL-2 puede asociarse con complicacio-

Cuadro 75-20. *Monoterapia con RHU-IL-2 en el carcinoma renal metastásico: resumen de los beneficios*

Método de administración de rHu-IL-2	*Cantidad de pacientes*	*Cantidad de respuestas completas (%)*	*Cantidad de respuestas parciales (%)*	*Tasa de respuesta global (%)*
Subcutánea	190	6 (3,2%)	29 (15,3%)	18,6%
Infusión intravenosa continua	791	21 (2,7%)	86 (10,9%)	13,5%
Bolo intravenoso (dosis alta)	733	38 (5,2%)	83 (11,3%)	16,5%
Total	1.714	65 (3,8%)	198 (11,6%)	15,4%

Datos derivados de Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999;13:801-810.

nes renales presuntamente resultantes de la azotemia prerrenal. Estas complicaciones en general se revierten después de interrumpir el tratamiento.

La actividad del interferón-α y la IL-2 por separado en pacientes con CCR metastásico y las observaciones preclínicas (Chikkala y col., 1990) que indican que estas citocinas pueden ejercer una actividad antitumoral sinérgica condujeron a la realización de estudios destinados a evaluar la utilización de ambos compuestos combinados para el tratamiento de esta enfermedad. **Una revisión de 1.411 pacientes tratados con interferón-α e IL-2 en ensayos de fases I o II reveló una tasa de respuesta objetiva global del 20,6%, con respuesta completa del 4,4%** (cuadro 75-21) (Bukowski, 1999). Estos resultados aparentemente no dependen del régimen de IL-2 y se observaron con los regímenes subcutáneo, intravenoso continuo o intravenoso en bolo.

El efecto clínico de la terapia combinada con interferón-α e IL-2 fue evaluado en un ensayo prospectivo aleatorizado de fase III. En 1998 Negrier comunicó los resultados de un estudio con tres grupos de tratamiento en 425 pacientes con CCR metastásico tratados con infusión intravenosa continua de IL-2 o interferón-α o una combinación de IL-2 e interferón-α. Las tasas de respuesta documentadas con la combinación de citocinas fueron significativamente más altas que las asociadas con la IL-2 o el interferón-α en forma exclusiva (18,6; 6,5 y 7,5%, respectivamente), al igual que la tasa de supervivencia libre de enfermedad al año. La toxicidad fue mayor en ambos grupos de tratamiento en los que se utilizó IL-2. No se observaron diferencias de la tasa de supervivencia global entre los tres grupos de tratamiento. Estos resultados sugieren que la combinación de IL-2 e interferón-α puede aumentar las tasas de respuesta; no obstante, no se sabe si este enfoque terapéutico aumenta la supervivencia global.

La posible acción sinérgica de las citocinas y los agentes quimioterapéuticos también se ha investigado con el fluorouracilo (5-FU), el agente citotóxico más intensivamente estudiado. Los estudios de fase I mostraron una disminución de la depuración del 5-FU cuando se lo administró en forma simultánea con interferón-α (Murphy y col., 1992). Además, en estudios in vitro de estirpes celulares cancerosas humanas ya se había demostrado un incremento de la citotoxicidad con la combinación 5-FU-interferón.

Recientemente se ha despertado un interés significativo por la combinación de IL-2, interferón-α y 5-FU para el tratamiento de pacientes con CCR. En una revisión de 433 enfermos tratados con diversos regímenes de estos tres agentes se comprobó una tasa de respuesta global de alrededor de 20% (Bukowski, 1999). Kirchner y col. (1998) comunicaron su experiencia con 246 pacientes que recibieron estos tres agentes en un ensayo de fase II. La tasa de respuesta global fue del 33%, incluido un 11% de pacientes que mostraron respuesta completa. Negrier y col. (1997) comunicaron los resultados de un ensayo aleatorizado de fase III en el cual 131 pacientes fueron tratados con IL-2 subcutánea e interferón-α o con una combinación de IL-2, interferón-α y 5-FU. En ambos grupos de tratamiento se documentaron tasas de respuesta reducidas, lo que no condice con un efecto beneficioso del 5-FU. Aunque es posible que la administración combinada de 5-FU, IL-2 e interferón-α brinde un pequeño beneficio adicional, la información disponible en la actualidad es contradictoria y se requieren nuevos ensayos aleatorizados para poder llegar a una conclusión definitiva.

Otro enfoque terapéutico sistémico consiste en la inmunoterapia adoptiva, la que se basa en la transferencia al huésped portador del tumor de elementos inmunológicos activos con reactividad antitumoral con la finalidad de modular de manera directa o indirecta los efectos antitumorales. Los estudios iniciales con células T killer periféricas activadas por linfocinas (LAK) sugieren que ciertos pacientes seleccionados responden a la transferencia adoptiva de estas células. No obstante, un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en el que se comparó la administración de IL-2 en dosis altas exclusivamente con la administración combinada de IL-2 en dosis altas y células LAK no reveló diferencias de las tasas de respuesta entre ambos grupos (Rosenberg y col., 1992). Por este motivo la estrategia de inmunoterapia adoptiva con células LAK ha sido esencialmente abandonada.

Otra forma de terapia adoptiva se basa en el uso de LIT aislados del tumor propiamente dicho. Los estudios iniciales sugirieron que la subpoblación CD8+ de LIT tenía un mayor efecto citotóxico contra el CCR. Este hallazgo condujo a la realización de un ensayo aleatorizado multicéntrico de fase III para comparar la actividad antitumoral de una combinación de LIT CD8+ e IL-2 en dosis reducidas y la IL-2 exclusivamente después de la nefrectomía radical en pacientes con CCR metastásico (Figlin y col., 1999). En este ensayo se aleatorizaron 160 pacientes en 29 centros médicos de los Estados Unidos y

Cuadro 75-21. *Combinación de RHU-IL-2 e interferón-α en el carcinoma renal metastásico: resumen de los resultados en ensayos de fases I/II*

Método de administración de rHu-IL-2	*Cantidad de pacientes*	*Cantidad de respuestas completas (%)*	*Cantidad de respuestas parciales (%)*	*Tasa de respuesta global (%)*
Subcutánea	675	34 (5%)	109 (16,2%)	21,2%
Infusión intravenosa continua	556	19 (3,47%)	92 (16,6%)	20 %
Bolo intravenoso (dosis alta)	180	9 (5%)	28 (15,5%)	20,5%
Total	1.411	62 (4,4%)	229 (16,2%)	20,6%

Datos derivados de Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999;13:801-810.

Europa. El análisis de la intención de tratar reveló tasas de respuesta objetiva del 9,9% frente al 11,4% y tasas de supervivencia al año del 5,5% frente al 47% en los grupos tratados con LIT/IL-2 e IL-2, respectivamente. Por lo tanto, el tratamiento con LIT CD8+ no mejora las tasas de respuesta o supervivencia en pacientes tratados con IL-2 después de la nefrectomía.

Las estrategias de terapia adoptiva más recientes involucran el uso de vacunas autólogas para generar células T sensibilizadas in vivo (Chang y col., 1996). **También se está estudiando el papel desempeñado por las células dendríticas, las cuales presentan antígenos a los linfocitos T.** Las células dendríticas incluyen varias poblaciones de células mononucleares adherentes que se manifiestan con escasa frecuencia en la sangre periférica (Schuler y Steinman, 1997). Esta población de células mononucleares puede ser expandida con diversas combinaciones de citocinas, como IL-4, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o factor de necrosis tumoral (Grabe y col., 1995). Actualmente se está investigando la inmunización de los pacientes mediante antígenos o lisados tumorales combinados con células dendríticas (Grabe y col., 1995).

Terapéutica multimodal

La combinación del tratamiento sistémico con la cirugía, o terapéutica multimodal, se ha aplicado con éxito en el terreno de la oncología genitourinaria. Los artículos publicados indican que después de la quimioterapia y la cirugía es posible obtener tasas de supervivencia en el largo plazo superiores al 70% en pacientes con tumores de células germinativas no seminomatosos. **El advenimiento de protocolos inmunoterapéuticos novedosos y promisorios ha estimulado el interés en la cirugía coadyuvante para el tratamiento de pacientes con CCR metastásico.**

Uno de los fundamentos de la terapéutica multimodal consiste en reducir quirúrgicamente la carga tumoral a fin de acrecentar la respuesta a la inmunoterapia. Los pacientes con cáncer y los modelos de ratones portadores de tumores han mostrado respuestas inmunes deficientes, las que se manifiestan por una disminución de las reacciones por hipersensibilidad retardadas, la función de los linfocitos y la respuesta proliferativa de los linfocitos (Broder y Waldmann, 1978). Este concepto de inmunorreactividad alterada en asociación con el cáncer es parte del fundamento de recurrir a la cirugía citorreductora como coadyuvante de la terapéutica de intensificación inmune.

La terapéutica multimodal también puede ser valiosa para eliminar los efectos inmunosupresores del tumor y posibilitar el funcionamiento normal de las células T. Nuestro grupo de investigadores ha demostrado que los pacientes con CCR metastásico o inoperable presentan anormalidades de las células T, incluidas alteraciones de las vías de transducción aisladas, una actividad anormal de las proteínas fijadoras del DNA y respuestas proliferativas deficientes (Bukowski y col., 1998; Uzzo y col., 1999a). Estudios in vitro efectuados en nuestro laboratorio indican que sobrenadantes de CCR pueden reproducir algunas de estas anormalidades (Kolendo y col., 1997; Uzzo y col., 1999). La resección del tumor residual elimina el medio tumoral responsable de la disfunción inmune adquirida y permite que las células T desempeñen eficientemente sus funciones, entre ellas la producción de citocinas y la destrucción de células tumorales.

Existen varias estrategias que permiten combinar la cirugía y la inmunoterapia en pacientes con CCR metastásico. Estos enfoques son los siguientes: 1) nefrectomía coadyuvante inicial seguida de inmunoterapia, 2) inmunoterapia inicial seguida de nefrectomía coadyuvante en los pacientes que respondan a la inmunoterapia y 3) nefrectomía e inmunoterapia seguidas de la resección de las lesiones metastásicas residuales o recurrentes.

Existen debates relacionados con el momento más apropiado de la nefrectomía coadyuvante en pacientes con CCR metastásico tratados con el enfoque multimodal. La mayoría de los protocolos establecen la nefrectomía para la disminución del volumen tumoral antes de la administración de inmunoterapia como estrategia para mejorar las tasas de respuesta y, en ciertos casos, aportar células inmunorreactivas para el tratamiento. Aunque se han documentado tasas de respuesta a la inmunoterapia relativamente altas en pacientes tratados en principio con nefrectomía, las diferencias no han sido estadísticamente significativas (Buzaid y col., 1987; Belldegrin y col., 1990). Una de las limitaciones de este enfoque consiste en que muchos pacientes son tratados con nefrectomía y ulteriormente no pueden ser tratados con inmunoterapia. La nefrectomía en pacientes con CCR metastásico se asoció con tasas de mortalidad del 2,3 al 11%. En otros casos, pacientes tratados en principio con nefrectomía no pueden recibir inmunoterapia en una fase ulterior debido a trastornos posoperatorios relacionados con el tumor o problemas médicos. En una serie publicada por el NCI 37 de 93 pacientes (40%) tratados con nefrectomía no recibieron ulteriormente inmunoterapia (Walther y col., 1993). En un estudio efectuado en la Cleveland Clinic 8 de 37 pacientes (22%) tratados inicialmente con nefrectomía coadyuvante no recibieron inmunoterapia ulterior por uno de los motivos mencionados antes (Rackley y col., 1994). Otro artículo indicó que más del 70% de los pacientes no reciben inmunoterapia coadyuvante después de la nefrectomía (Bennett y col., 1995).

Se ha propuesto la nefrectomía coadyuvante retardada para evitar la morbilidad asociada con la operación en pacientes que nunca recibirán inmunoterapia o en quienes la probabilidad de responder a la inmunoterapia es reducida. Este enfoque requiere el tratamiento inicial con agentes inmunobiológicos y la realización ulterior de nefrectomía solo en los pacientes que presentan regresión de las lesiones metastásicas (Fleischman y Kim, 1991). Rackley y col. (1994) observaron que los pacientes tratados inicialmente con inmunoterapia tenían tasas de respuesta objetiva y de supervivencia media más altas en comparación con los tratados en principio con nefrectomía e inmunoterapia coadyuvante. Asimismo, Tanguay y col. (1996) compararon el tratamiento con nefrectomías primaria y coadyuvante en pacientes con metástasis

pulmonares y documentaron tasas de supervivencia más altas en los tratados inicialmente con inmunoterapia. Otros estudios retrospectivos en los que se evaluaron pacientes tratados con inmunoterapia inicial y cirugía revelaron tiempos de supervivencia medios mayores de 24 meses (Kim y Louie, 1992; Sherry y col., 1992; Sella y col., 1993). Existen varias razones posibles que explican el efecto beneficioso de la inmunoterapia inicial y la nefrectomía coadyuvante. La administración inicial de inmunoterapia permite identificar a los pacientes que responden al tratamiento y seleccionarlos para el tratamiento quirúrgico ulterior. **A diferencia de lo que ocurre con la nefrectomía primaria, la inmunoterapia inicial permite la selección de tumores biológicamente más favorables. Otra indicación para este enfoque es representada por pacientes con CCR metastásico en quienes el tumor primario afecta un riñón funcional solitario.** En esta situación la inmunoterapia se administra en primer lugar y luego se lleva a cabo la nefrectomía en los pacientes que respondan con regresión de las lesiones metastásicas (Krishnamurti y col., 1996). Es evidente que se requieren estudios prospectivos controlados en los que se compare la nefrectomía inicial con la nefrectomía retardada más inmunoterapia en subgrupos comparables de pacientes con CCR metastásico.

La cirugía coadyuvante también puede desempeñar un papel en pacientes con CCR metastásico residual o recurrente después de la respuesta inicial a la nefrectomía y la inmunoterapia. Los artículos publicados sugieren que la resección de estas lesiones metastásicas residuales o recurrentes puede prolongar la supervivencia. Kim y Louie (1992) comunicaron los resultados en 11 pacientes con una respuesta parcial a la nefrectomía y a un régimen basado en la IL-2 que más tarde fueron tratados con la resección quirúrgica de las metástasis residuales; todos estos pacientes se encontraban con vida y libres de enfermedad después de un período de seguimiento medio de 21 meses. Sella y col. (1993) comunicaron los resultados en 17 pacientes tratados con la resección quirúrgica de lesiones metastásicas residuales después de una respuesta parcial a un tratamiento basado en el interferón; 11 de estos pacientes se encontraban con vida y libres de enfermedad después de un período de seguimiento medio de 12 meses.

En un estudio realizado en la Cleveland Clinic (Krishnamurti y col., 1998) 14 pacientes fueron tratados con inmunoterapia inicial seguida de la resección quirúrgica de lesiones primarias y metastásicas de CCR (Krishnamurti y col., 1998). Después de recibir inmunoterapia 9 pacientes presentaron una respuesta objetiva, mientras que en 5 pacientes la enfermedad se mantuvo estable. Todos ellos se hallaban libres de enfermedad después de la resección quirúrgica de las lesiones metastásicas residuales y el tumor primario. La tasa de supervivencia específica para el cáncer a los 3 años fue del 81,5%. En el momento en que se comunicaron los resultados 7 pacientes se encontraban con vida y libres de enfermedad (seguimiento medio: 41,4 meses), 3 se encontraban con vida con enfermedad recurrente (tiempo de supervivencia medio: 48,3 meses), 3 habían fallecido como consecuencia de la enfermedad metastásica (tiempo de supervivencia medio: 27,9 meses) y uno falleció como consecuencia de una causa no relacionada con el tumor 54,4 meses después de administrado el tratamiento. Los resultados de este estudio sugieren que la resección quirúrgica coadyuvante de las lesiones primarias y metastásicas después de la inmunoterapia puede prolongar la supervivencia de pacientes selectos con CCR metastásico. Es probable que en el futuro se recurra con frecuencia creciente a la cirugía como coadyuvante de la inmunoterapia. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados para convalidar este enfoque y clarificar la forma óptima de integrar las distintas técnicas de terapéutica multimodal.

OTROS TUMORES RENALES MALIGNOS

Sarcomas del riñón

Los sarcomas representan un 1 a un 2% de todos los tumores renales malignos del adulto y la incidencia de sarcomas aumenta a medida que avanza la edad (Srinivas y col., 1984; Russo 1991; Spellman y col., 1995). **El sarcoma renal es menos frecuente, pero más letal, que el sarcoma de cualquier área genitourinaria, incluidas la próstata, la vejiga y la región paratesticular** (Russo, 1991; Russo y col., 1992). La diferenciación entre el sarcoma renal y el CCR sarcomatoide a menudo es difícil de establecer sobre la base de la presentación clínica, los hallazgos radiográficos y, en ciertos casos, incluso los hallazgos histopatológicos. Los signos y los síntomas a menudo asociados con los sarcomas en el adulto incluyen masa palpable, dolor abdominal o lumbar y hematuria, es decir, signos y síntomas similares a los observados en el caso de CCR voluminosos de crecimiento rápido (Economou y col., 1987). La TC abdominal generalmente revela una masa tisular blanda voluminosa que compromete al riñón o deriva de él y este hallazgo también es similar al observado en el caso de un CCR sarcomatoide (Farrow y col., 1968; Shirkhoda y Lewis, 1987; Russo, 1991). **Los hallazgos que favorecen el diagnóstico de sarcoma en lugar de CCR incluyen el presunto origen del tumor en la cápsula o la región perisinusal, el crecimiento hasta un volumen significativo en ausencia de linfadenopatía, la presencia de tejido adiposo o esquelético sugestiva de liposarcoma u osteosarcoma y un patrón hipovascular en la angiografía, aunque el hemangiopericitoma, que es una lesión sumamente vascularizada, representa una notable excepción a esta regla** (Smullens y col., 1982; Shirkhoda y Lewis, 1987). **El sarcoma renal debe sospecharse en cualquiera de estas circunstancias o en todo paciente con una masa ocupante renal muy grande o de crecimiento rápido.**

Al igual que los sarcomas localizados en otros sitios, los sarcomas renales se asocian con una biología tumoral característica que influye de manera significativa en el manejo del paciente (revisado en Russo, 1991). Estos tumores derivan de componentes mesenquimáticos y en gran medida no son detenidos por muchas de las barreras naturales que impiden la diseminación de otros tipos de

tumores. Los sarcomas están generalmente rodeados por una seudocápsula fácilmente identificable pero poco fiable durante la disección quirúrgica debido a que a menudo está infiltrado por células cancerosas, las que pueden extenderse hasta cierta distancia en los tejidos circundantes. En muchos casos este fenómeno no puede detectarse microscópicamente, aunque suele manifestarse en la forma de recurrencias locales, las que son frecuentes después de la resección quirúrgica de los sarcomas aun cuando se haya realizado una escisión amplia. **Los sarcomas de alto grado metastatizan en forma habitual, sobre todo en los pulmones, y tienen pronóstico ominoso dado que muchos de los pacientes fallecen en el curso de algunos meses como consecuencia de la progresión de la enfermedad. Los sarcomas de bajo grado generalmente muestran una evolución más lenta,** aunque existe el riesgo de recurrencia local que a menudo requiere resecciones repetidas para prolongar la supervivencia y minimizar la morbilidad. En general los factores pronósticos más importantes en el caso de los sarcomas son el estado de los bordes y el grado del tumor. **El elemento central es la resección inicial y en muchos casos este factor es el que permite la supervivencia en el largo plazo. En el caso de un sarcoma renal a menudo se requiere la nefrectomía radical acompañada de resección en bloque de los órganos circundantes** (Srinivas y col., 1984). Los agentes quimioterapéuticos que han mostrado ser activos contra los sarcomas metastásicos incluyen la doxiciclina y la ifosfamida, pero incluso en el mejor de los casos las tasas de respuesta son insatisfactorias (Antman y col., 1993). La localización del tumor primario en el riñón dista de ser la mejor de las situaciones dado que el pronóstico del sarcoma renal es particularmente desfavorable. La combinación de radioterapia y quimioterapia, que ha mostrado ser eficaz como enfoque coadyuvante para el manejo de sarcomas de las extremidades, no ha sido tan eficaz en el caso de los sarcomas renales o retroperitoneales (Russo, 1991). En la actualidad el papel desempeñado por estos enfoqués coadyuvantes en el manejo de los sarcomas renales no se ha definido con claridad, aunque dado el pronóstico desfavorable usualmente se utiliza un enfoque multimodal (siempre que el estado general del paciente lo permita). La serie más numerosa de sarcomas renales derivada de una sola institución incluye solo 15 a 26 casos y representa una experiencia conjunta que se extendió durante un período de durante un período de varios años (Farrow y col., 1968; Srinivas y col., 1984; Shirkhoda y Lewis, 1987). En todas estas series el subtipo histológico más frecuente fue el leiomiosarcoma y, en muchas series, el liposarcoma representó el segundo subtipo más frecuente. Por el contrario, en el caso de los sarcomas retroperitoneales se observó una inversión de este orden dado que el subtipo histológico más frecuente fue el liposarcoma (Karakousis y col., 1995). Todas estas series se asociaron con pronóstico desfavorable; en este aspecto la experiencia de Srinivas y col. (1984) en el Memorial Sloan-Kettering Center es representativa. En esta serie de 16 pacientes con sarcomas renales, 15 fueron tratados con nefrectomía, a menudo con la escisión en bloque de los órganos vecinos; 5 recibieron radioterapia y quimioterapia coadyuvantes sin que se observasen beneficios aparentes y 13 fallecieron en el curso de los 6 meses después de la operación. Vogelzang y col. (1993) comunicaron una experiencia más reciente y alentadora en 21 pacientes con sarcomas renales primarios; en esta serie se documentaron 6 casos de supervivencia en el largo plazo después de la nefrectomía como único tratamiento. Es posible que estos resultados más favorables se deban a un predominio de tumores de bajo grado. No obstante, incluso en esta serie la mayoría de los pacientes falleció como consecuencia de la enfermedad progresiva en el curso de algunos a varios meses después del diagnóstico. Saitoh y col. (1982) definieron los sitios más frecuentes de diseminación metastásica de los sarcomas renales: pulmones, ganglios linfáticos e hígado.

Como se comentó antes, **el subtipo histológico más frecuente de sarcoma renal es el leiomiosarcoma, el cual representa un 50 a 60% de estos tumores** (fig. 75-26). Este tumor se origina en las células musculares lisas de la cápsula renal u otras estructuras perinéfricas. Niceta y col. (1974) identificaron 66 casos de leiomiosarcoma

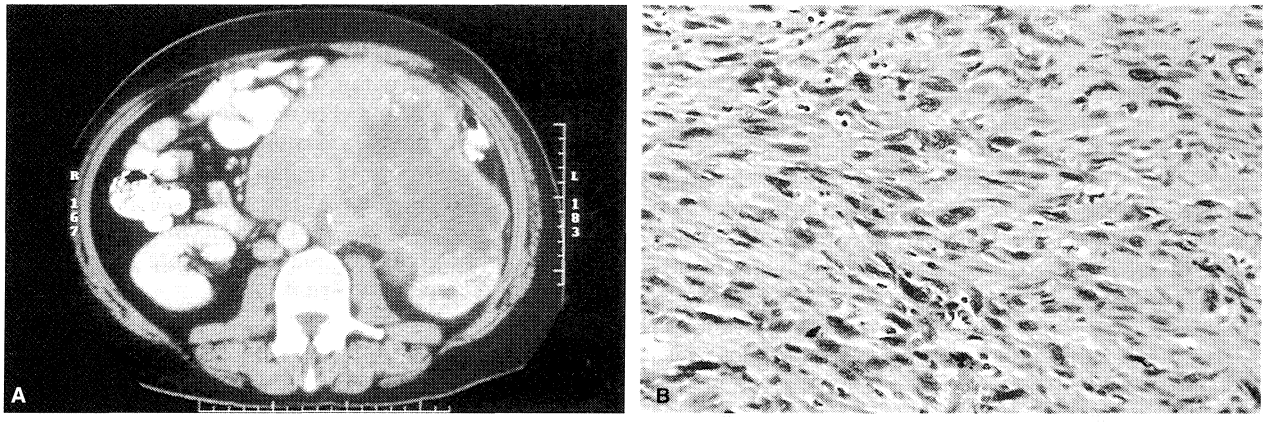


Fig. 75-26. A. Tomografía computarizada que muestra un gran leiomiosarcoma del riñón derecho. **B.** Las características microscópicas del leiomiosarcoma incluyen células fusiformes, núcleos en forma de cigarro ("blunt-ended") y citoplasma eosinofílico. (Cortesía del doctor Michael McGuirre, Evanston, Illinois.)

renal en la literatura médica y observaron predominio del sexo femenino y presentación más frecuente entre la cuarta y la sexta décadas de la vida. **Al igual que muchos sarcomas renales, el leiomiosarcoma renal tiende a desplazarse en lugar de invadir el parénquima y se caracteriza por un crecimiento rápido, la diseminación metastásica frecuente y altas tasas de recurrencias local y sistémica.** En los casos revisados por Niceta la mayoría de los pacientes fueron tratados en principio con nefrectomía radical y fallecieron en el curso de 2 años. En la serie de la Mayo Clinic 14 de 15 pacientes con leiomiosarcoma renal fallecieron como consecuencia de la progresón de la enfermedad en el transcurso de 4 meses a 5,5 años después de la operación (Farow y col., 1968).

Además del leiomiosarcoma se ha descrito una amplia variedad de subtipos histológicos de sarcomas dado que el riñón puede albergar casi todos los tipos imaginables de sarcoma. Si bien el liposarcoma se diferencia fácilmente del CCR debido a la presencia de tejido adiposo, suele confundirse con un AML o un lipoma renal benigno de gran tamaño. El liposarcoma renal generalmente se manifiesta durante la quinta y la sexta décadas de la vida y a menudo alcanza un tamaño sumamente grande (Economou y col., 1987). Belldegrun y deKernion (1987) documentaron la respuesta del liposarcoma a la radioterapia y a la quimoterapia basada en el cisplatino como modalidades coadyuvantes y este enfoque debe ser considerado en pacientes con liposarcoma de alto grado o con bordes positivos. El sarcoma osteogénico representa una variante rara, pero característica, de sarcoma renal que contiene calcio y a menudo es de consistencia pétrea (Micolonghi y col., 1984; Leventis y col., 1997). La presencia de calcificaciones significativas en un tumor voluminoso e hipovascular debe orientar hacia el diagnóstico de sarcoma osteogénico. El aspecto de estas lesiones en las radiografías simples puede simular el de un cálculo coraliforme, pero el efecto de masa, fácilmente apreciable, debe orientar hacia el diagnóstico de enfermedad xantogranulomatosa o sarcoma osteogénico (más raro). Estos tumores también tienen pronóstico desfavorable y la mayoría de los pacientes fallece como consecuencia de la progresión de la enfermedad en el curso de algunos años después del diagnóstico. Otros subtipos histológicos menos frecuentes incluyen el rabdomiosarcoma, el fibrosarcoma, el carcinosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el angiosarcoma y el hemangiopericitoma maligno. Estos últimos tumores se caracterizan por una vascularización muy abundante; se ha descrito la embolización por catéter preoperatoria, la cual puede simplificar la resección quirúrgica de la lesión (Smullens y col., 1982).

Linfoma y leucemia renales

El compromiso renal por cánceres hematológicos, incluidos los diversos linfomas y las distintas leucemias, es un hallazgo frecuente; estudios de autopsia revelaron que estas lesiones se encuentran presentes en aproximadamente un 34% de todos los pacientes que fallecen por la progresión de un linfoma o una leucemia. No obstante, estas lesiones no se observan con frecuencia en la práctica clínica debido a que a menudo son silenciosas y por lo general representan una manifestación tardía de la enfermedad sistémica (Richmond y col., 1962; Pollack y col., 1987; McVary, 1991). El urólogo desempeña un papel sumamente importante en la evaluación del linfoma o la leucemia renales que puede consistir en: 1) diferenciar estos procesos de otras lesiones malignas renales, 2) establecer un diagnóstico histopatológico y 3) preservar el parénquima y la función renales (revisado en McVary, 1991). El compromiso renal se asocia con mayor frecuencia con el linfoma no Hodgkin (LNH) que con la enfermedad de Hodgkin y, al igual que la mayor parte de las otras formas de LNH extraganglionar, las variantes histológicamente difusas son más frecuentes que las variantes nodulares (Richmond y col., 1962; Pollack y col., 1987). **El linfoma renal primario es raro y la literatura médica consigna solo unos pocos casos bien documentados** (Pollack y col., 1987). Esta observación no es sorprendente si se considera la cantidad relativamente escasa de tejido linfoide en el parénquima renal normal. **La diseminación hematógena del linfoma hacia el riñón es más frecuente y se considera el mecanismo subyacente en el 90% de todos los casos; los restantes son consecuencia de la extensión directa del linfoma desde los ganglios linfáticos retroperitoneales.** Hartman y col. (1982) correlacionaron los patrones histopatológicos y radiográficos y demostraron que el patrón de compromiso renal más habitual consiste en múltiples nódulos pequeños que tienden a localizarse entre las nefronas. Con el transcurso del tiempo estos nódulos confluyen y conforman masas radiológicamente detectables; en los casos extremos pueden reemplazar la totalidad del parénquima renal y provocar insuficiencia renal.

La TC es la modalidad de elección para el diagnóstico de linfoma renal y el monitoreo de la respuesta al tratamiento (Pollack y col., 1987). Los patrones radiográficos más frecuentemente asociados con el linfoma renal fueron definidos por Heiken y col. (1991) y confirmados por muchos otros investigadores (cuadro 75-22). **El linfoma renal puede presentarse en forma de múltiples masas renales distintivas, una masa solitaria renal difícil de diferenciar del CCR, una infiltración renal difusa o la invasión directa del riñón desde ganglios linfáticos retroperitoneales aumentados de tamaño** (Heiken y col. 1991; Cohan y col., 1990; Eisenberg y col., 1994; Sheeran y Sussman, 1998). El linfoma renal típico se asocia con un patrón hipovascular en la angiografía (Pollack y col., 1987). El linfoma renal debe sospecharse en pacientes con linfadenopatías retroperitoneales masivas, esplenomegalia o linfadenopatías en otras regiones del cuerpo o en pacientes con antecedentes de linfoma. En general los linfomas son más frecuentes en pacientes con supresión inmune iatrogénica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades autoinmunes o enfermedad injerto versus huésped y en pacientes con antecedentes de haber recibido radioterapia (McVary, 1991). Estas asociaciones clínicas deben aumentar el índice de sospecha para el diagnóstico de un linfoma sistémico.

El compromiso renal secundario a la leucemia es más

Cuadro 75-22. *Hallazgos radiológicos asociados con el linfoma renal*

Tomografía computarizada	*Incidencia*
Masas renales múltiples	45%
Masa renal solitaria	15%
Invasión renal desde ganglios linfáticos retroperitoneales aumentados de tamaño	25%
Compromiso renal difuso	10%
Compromiso predominantemente perinéfrico	5%

Datos derivados de Pollack HM, Banner MP, Amendola MA: Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. Semin Roentgenol 1987;22:260-274 y Heiken JP, Gold RP, Schnur MJ: Computed tomography of renal limphoma with ultrasound correlation. J Comput Assist Tomogr 1991;7:245-250.

frecuente en los niños, hallazgo compatible con las características demográficas de la enfermedad, y se asocia más a menudo con una leucemia linfocítica que con las variantes mielógenas de la leucemia (Araki, 1982; Pollack y col., 1987). La leucemia típicamente afecta el riñón con un patrón infiltrativo difuso y con mayor frecuencia representa una manifestación tardía de la enfermedad sistémica. No obstante, al igual que en el caso del linfoma renal, se han documentado muchos otros patrones radiográficos, como lo indica la revisión de Pollack y col. (1987).

Ante la sospecha de linfoma renal o leucemia renal debe considerarse la posibilidad de una biopsia renal percutánea para obtener el diagnóstico histopatológico y, si se encuentra indicada la intervención quirúrgica exploradora, la biopsia intraoperatoria y el análisis de cortes congelados son procedimientos prioritarios. Si se confirma el diagnóstico de linfoma o leucemia, el riñón debe ser preservado y se encuentra indicada una estadificación completa de la neoplasia para evitar la necesidad de un procedimiento secundario (McVary, 1991). En presencia de linfoma o leucemia renales debe evitarse la resección renal dado que el tratamiento de elección de estos trastornos generalmente consiste en la quimioterapia sistémica, con radioterapia o sin ella. La nefrectomía rara vez está indicada, salvo en pacientes con síntomas severos, como una hemorragia incontrolable. Otra excepción importante es el muy raro paciente con un linfoma renal primario, en cuyo caso el tratamiento de elección puede ser la combinación de nefrectomía y quimioterapia sistémica.

El linfoma renal y la leucemia renal por lo general son asintomáticos, si bien a veces se presentan con hematuria, dolor lumbar o insuficiencia renal progresiva. Con mucho mayor frecuencia se observan síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso. La insuficiencia renal puede ser secundaria a un reemplazo significativo del parénquima renal funcionante y la obstrucción ureteral bilateral puede ser consecuencia del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (más a menudo asociado con el linfoma) o una compresión vascular (revisado en McVary, 1991). En realidad en estos pacientes la insuficiencia renal se debe más a menudo a causas médicas como la hipercalcemia o la nefropatía por urato (particularmente frecuente en la leucemia avanzada). El diagnóstico de insuficiencia renal secundaria al reemplazo del parénquima renal por el linfoma o la leucemia requiere la exclusión de otras causas de insuficiencia renal y la demostración de mejoría funcional renal después de la administración de quimioterapia sistémica, radioterapia o ambas modalidades

Tumores metastásicos

Los tumores metastásicos representan los tumores renales malignos más frecuentes y su incidencia supera claramente a la de los tumores renales primarios. Ciertos estudios de autopsia han revelado que un 12% de los pacientes que fallecen por cáncer presentan metástasis renales, lo que convierte al riñón en uno de los sitios preferenciales para la diseminación metastásica (Pollack y col., 1987). El alto flujo sanguíneo y la profusa vascularización convierten al riñón en un terreno fértil para la siembra y el crecimiento de células cancerosas. Casi todas las metástasis renales se desarrollan por vía hematógena; solo una minoría de lesiones es consecuencia de la invasión directa de tumores derivados de órganos vecinos, como el páncreas, el colon o la glándula suprarrenal. **La mayor parte de las metástasis renales provienen de tumores primarios pulmonares, mamarios y gastrointestinales; melanomas malignos y cánceres hematológicos,** los cuales fueron comentados en una sección previa (Klinger, 1951; Choyke y col., 1987; Pollack y col., 1987). **De los tumores sólidos, el cáncer asociado con mayor frecuencia con metástasis renales es el carcinoma pulmonar.** Olsson y col. (1971) observaron que un 20% de los pacientes que fallecen por cáncer de pulmón presentan metástasis renales y en 60% de los casos estas metástasis son bilaterales. Klinger (1951) efectuó una revisión de 5.000 autopsias y documentó 17 casos de metástasis renales por cáncer de pulmón, 11 provenientes de cáncer gástrico, 9 de cáncer de mama, 7 de cáncer de páncreas, 4 de cáncer de esófago, 6 de otras neoplasias primarias del tracto gastrointestinal y 1 de un melanoma maligno. En una serie de 27 metástasis renales revisada por Choyke y col. (1987), 7 pacientes tenían cáncer primario de pulmón, 7 tenían cánceres gastrointestinales, 4 melanoma maligno, 2 cáncer de mama y 2 carcinoma de endometrio. **Casi todas las metástasis renales son multifocales y se asocian con la presencia de metástasis extrarrenales diseminadas** (Choyke y col., 1987; Pollack y col., 1987). Choyke y col. (1987) comunicaron que las metástasis renales provenientes de carcinomas de pulmón, mama y colon pueden ser grandes y solitarias, lo que dificulta su diferenciación de un CCR.

El patrón típico de metástasis renales consiste en múltiples nódulos pequeños que por lo general son clínicamente silenciosos, aunque en circunstancias excepcionales pueden provocar hematuria o dolor lumbar (Pollack y col., 1987). La modalidad de elección para la detección de metástasis renales es la TC, la que habitualmente revela la presencia de masas ocupantes isodensas que se intensifican en forma moderada (5 a 30 unidades Hounsfields) después de la administración de un agente de contraste por vía intravenosa (Pollack y col., 1987; Ferrozzi y col., 1997). La arteriografía por lo general revela un patrón hipovascular (Pollack y col., 1987).

La presencia de metástasis renales debe sospecharse en todo paciente con lesiones renales múltiples y metástasis sistémicas ampliamente diseminadas o con antecedentes de un cáncer primario extrarrenal. Ante cualquier duda diagnóstica, la biopsia renal percutánea guiada por TC o ecografía generalmente permite la confirmación histopatológica del diagnóstico. La mayoría de los pacientes con metástasis renales son tratados con modalidades sistémicas o reciben cuidados paliativos, según la situación clínica. La nefrectomía casi nunca está indicada, salvo en ciertas circunstancias excepcionales como la presencia de hemorragia incontrolable. La presencia de una lesión renal solitaria que se intensifica de manera significativa después de la administración de contraste y los antecedentes de un cáncer extrarrenal confinado en el órgano de origen deben orientar hacia la posibilidad de un CCR, sobre todo si el intervalo transcurrido entre ambos diagnósticos ha sido prolongado. No obstante, incluso en esta situación debe considerarse la posibilidad de una biopsia renal dado que el resultado puede evitar una intervención quirúrgica innecesaria.

BIBLIOGRAFÍA

Albarran J, Imbert L: Les Tumeurs du Rein. Paris, Masson et Cie, 1903.

Alexander JP, Kudoh S, Melsop KA, et al: T-cell infiltrating renal cell carcinoma display a poor proliferative response even though they can produce IL-2 and express IL2 receptors. Cancer Res 1993;53:1380-1387.

Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, et al: Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Histomorphologic characteristic and evaluation of congenital pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:621-635.

Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM: Renal oncocytoma: A reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1-12.

Antman K, Crowley J, Balcrzak SP, et al: An intergroup phase II randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993;11:1276-1285.

Aoyama T, Fujikawa K, Yoshimura K, et al: Bilateral renal cell carcinoma in a patient with tuberous sclerosis. Int J Urol 1996:3:150-515.

Araki T: Leukemic involvement of the kidney in children: CT features. J Comput Assist Tomogr 1982:6:781-784.

Asanuma H, Nakai H, Takeda M, et al: Renal cell carcinoma in children: Experience at a single institution in Japan. J Urol 1999;162:1402-1405.

Barbalias GA, Liatsikos EN, Tsintavis A, Nikiforidis G: Adenocarcinoma of the kidney: Nephron sparing surgical approach versus radical nephrectomy. J Surg Oncol 1999;72:156.

Barbaric ZL: Principles of Genitourinary Radiology, 2nd ed. New York, Thieme Medical, 1994, p 154.

Bassil BA, Dosoretz DE, Prout GR: Validation of the tumor, nodes, and metastasis classification of renal cell carcinoma. J Urol 1985;134:450-454.

Bazeed MA, Scharfe T, Becht E, et al: Conservative surgery for renal cell carcinoma. Eur Urol 1986;12:238.

Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH: American Joint Committee on Cancer Manual for Staging of Cancer, 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988.

Bechtod RE, Zagoria RJ: Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1997;24:507-522.

Bell ET: A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. J Urol 1938;39:238-243.

Bell ET: Renal Disease. Philadelphia, Lea & Febiger, 1950.

Belldegrun A, deKemion JB: Sarcomas of the genitourinary tract. In Eilber FR (ed): The Soft Tissue Sarcomas. Orlando, Grune & Stranon, 1987, p 219.

Belldegrun A, Koo AS, Bochner B, et al: Immunotherapy for advanced renal cell cancer: The role of radical nephrectomy. Eur Urol 1990; 18(suppl 2):42-45.

Belldegrun A, Tsui KH, deKernion JB, Smith RB: Efficacy of nephronsparing surgery for renal cell carcinoma: Analysis based on the new 1997 tumor-node-metastasis staging system. J Clin Oncol 1999;17:28-68.

Bennett RT, Lemer SE, Taub HC, et al: Cytoreductive surgery for stage IV renal cell carcinoma. J Urol 1995;154:32-34.

Bennington JL, Beckwith JB: Tumors of the Kidney, Renal Pelvis, and Ureter: Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 12. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1975.

Bennington JL, Ferguson BR, Campbell PB: Epidemiologie studies of carcinoma of the kidney: Association of renal adenoma with smoking. Cancer 1968;22:821-823.

Bennington JL: Renal adenoma. World J Urol 1987;5:66-77.

Bernstein J, Robbins O, Kissane JM: The renal lesions of tuberous sclerosis. Semin Diagn Pathol 1986;3:97-105.

Birch-Hirschfeld FV, Doederlein A: Zentralbl Krankh Hom Sex Org, vol 3. 1894.

Bjornsson J, Short MP. Kwiatowski DJ, Henske EP: Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma: Clinical, pathological. and genetic features. Am J Pathol 1996;149:1201-1208.

Blath RA, Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ: Clinical comparison between vascular and avascular renal cell carcinoma. J Urol 1976;115:514-519.

Blay JY, Rossi JF. Eijdenes J, et al: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal cell carcinoma. Int J Cancer 1997;72:424-430.

Blute ML, Malek RS, Segura JW: Angiomyolipoma: Clinical metamorphosis and concepts for management. J Urol 1988;139:20-24.

Boczko S, Fromowitz FB, Bard RH: Papillary adenocarcinoma of the kidney: A new perspective. Urology 1979;14:491-495.

Bosniak MA, Bimhaum BA, Krinsky GA, Waisman J: Small renal parenchymal neoplasms: Further observations of growth. Radiology 1995;197:589-597.

Bosniak MA, Megibow AJ, Hulnick DH, et al: CT diagnosis of renal angiomyolipoma: The importance of detecting small amounts of fat. AJR Am J Roentgenol 1998;151:497-501.

Bosniak MA: The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors. J Urol 1997;157:1852.

Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int 1983;23:647.

Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, et al: Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. Cancer 1995;76:2543-2549.

Broder S, Waldmann TA: The suppressor-cell network in cancer. N Engl J Med 1978;299:1281.

Brown JA, Anderl KL, Borell TJ, et al: Simultaneous chromosome 7 and 17 gain and sex chromosome loss provide evidence that renal metanephric adenoma is related to papillary renal cell carcinoma. J Urol 1997;158:370-374.

Bugert P, Gaul C, Weber K, et al: Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. Lab Invest 1997;76:203-208.

Bukowski RM, Rayman P, Uzzo R, et al: Signal transduction abnormalities in T lymphocytes from patients with advanced renal carcinoma: Clinical relevance and effects of cytokine therapy. Clin Cancer Res 1998;4:2337-2347.

Bukowski RM: Immunotherapy in renal cell carcinoma. Oncology 1999;13:801-10.

Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al: Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron-sparing surgery. Urology 1994;45:34-41.

Buzaid AC, Robertone A, Kisala C, et al: Phase II study of interferon-alpha-2a recombinant (Roferon-A) in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1987;5:1083-1089.

Cadeddu JA, Moore RG, Nelson JB, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: Evaluation of efficacy and safety: A multicenter experience. J Urol 1998;159:147.

Campbell SC, Fichter J, Novick AC, et al: Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the roles of ultrasonography and histopathological frozen sections. J Urol 1996a;155:1191-1195.

Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, et al: Renal cryosurgery: Experimental evaluation of treatment parameters. Urology 1998;52:29-34.

Campbell SC, Novick AC, Streem SB, et al: Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. J Urol 1994; 151: 1177.

Campbell SC, Novick AC, Streem SB, Klein EA: Management of renal cell carcinoma with coexistent renal anery disease. J Urol 1993;150:808.

Campbell SC, Russo P, Hamed G, et al: Chromophobe cell carcinoma of the kidney: A clinicopathologic study. Proc Am Urol Assoc 1996b;155:299.

Campbell SC, Russo P, Sheinfeld A, et al: Papillary renal cell carcinoma: Clinical and pathological features. J Urol 1997;157:327.

Campbell SC: Advances in angiogenesis research: Relevance to urological oncology. J Urol 1997;158:1663-1667.

Cangiano T, Liao J, Naitoh J, et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: Biologic behavior, prognosis and response to combined surgical resection and immunotherapy. J Clin Oncol 1999;17:523-528.

Canobbio L, Boccardo F, Guameri D, et al: Phase II study of navelbine in advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 1991;27:804-805.

Cardi G, Heaney JA, Schned AR, Ernstoff MS: Expression of Fas (APO-1/CD95) in tumor-infiltrating and peripheral blood lymphocytes in patients with renal cell carcinoma. Cancer Res 1998;58:2078-2080.

Carducci MA, Piantadosi S, Pound CR, et al: Nuclear morphology adds significant prognostic information to stage and grade for renal cell carcinoma. Urology 1999;53:44-49.

Carini M, Selli C, Barbanti G, et al: Conservative surgical treatment of renal cell carcinoma: Clinical experience and reappraisal of indications. J Urol 1988;140:725.

Carson WJ: Tumors of the kidney: Histologic study. Trans Sec Urol AMA, 1928.

Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Own DA: Collecting duct carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. J Urol 1992;147:1096-1098.

Castellanos RD, Aron BS, Evans AT: Renal adenocarcinoma in children: Incidence, therapy and prognosis. J Urol 1974; 111 :534-537.

Castillo OA, Boyle ET, Kramer SA: Multilocular cysts of kidney: A study of 29 patients and review of literature. Urology 1991;37:156-162.

Chan HSL, Daneman A, Gribbin M, Martin DJ: Renal cell carcinoma in the first two decades of life. Pediatr Radiol 1983;13:324-328.

Chang AE, Aruga A, Cameron MJ, et al: Adoptive immunotherapy with vaccine-primed lymph node cells secondarily activated with anti-CD3 and IL-2. J Clin Oncol 1996;15:796-807.

Chapman AE, Goldstein LJ: Multiple drug resistance: Biologic basis and clinical significance in renal cell carcinoma. Semin Oncol 1995;22:17-28.

Chen KT: Fibroxanthosarcoma of the kidney. Urology 1979;13:439-440.

Cheng WS, Farrow GM, Zincke H: The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. J Urol 1991;146:1221-1223.

Chikkala NF, Lewis I, Ulchaker J, et al: Interactive effects of a-interferon A/D and interleukin-2 on murine lymphokine-activated killer activity: Analysis at the effector and precursor level. Cancer Res 1990;50:1176-1182.

Chosy SG, Nicety SO, Lee FT, et al Thermosensor-monitored renal cryosurgery in swine: Predictors of tissue necrosis. J Urol 1996;157:250.

Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr: Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281:1628-1631.

Choyke PL, Glenn GM, McClennan MW, et al: Von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. Radiology 1995;194:629-642.

Choyke PL, White EM, Zeman RK, et al: Renal metastases: Clinicopathologic and radiologic correlation. Radiology 1987;162: 359-363.

Choyke PL: Detection and staging of renal cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am 1997;5:29-47.

Christenson PJ, Craig JP, Bibro MC, O'Connell KJ: Cysts containing renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. J Urol 1982, 128:798.

Christiano AP, Yang X, Gerber GS: Malignant transformation of renal angiomyolipoma. J Urol 1999;161:1900-1901.

Clifford SC, Czapla K, Richards FM, et al: Hepatocyte growth factor-stimulated renal tubular mitogenesis: Effects on expression of *c-myc, c-fos. c-mer,* VECF and the VHL tumour-suppressor and related genes. Br J Cancer 1998;77:1420-1428.

Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, et al: Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: Evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumourgenesis. Genes Chromosomes Cancer 1998;22:200-209.

Cochand-Priollet B, Molinie V, Bougaran J, et al: Renal chromophobe cell carcinoma and oncocytoma: A comparative morphologic, histochemical, and immunohistochemical study of 124 cases. Arch Pathol Lab Med 1997;121:1081-1086.

Coffey RJ, Fiickinger JC, Bissonette DJ, et al: Radiosurgery for solitary brain metastases using the cobalt-60 gamma unit: Methods and results in 24 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:1287.

Cohan RH, Dunnick R, Leder RA, Baker ME: Computed tomography of renal lymphoma. J Comput Assist Tomogr 1990;14:933-938.

Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al: Hereditary renal cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. N Engl J Med 1979; 301:592-595.

Coll DM, Uzzo RG, Hens BR, et al: 3-dimensional volume rendered computerized tomography for preoperative evaluation and intraoperative treatment of patients undergoing nephron sparing surgery. J Urol 1999;161:1097.

Contractor H, Zariwala M, Bugen P, et al: Mutation of the p53 suppressor gene occurs preferentially in the chromophobe type of renal cell tumour. J Pathol 1997;181:136-139.

Cooper PH, Waisman J: Tubular differentiation and basement membrane production in a renal adenoma: Ultrastructural features. J Pathol 1973; 109:113-121.

Corwin WC: Multiple adenomas of kidneys: Report of a case. J Urol 1940;43:249-252.

Cox CE, Lacy SS, Montgomery WG, Boyce WH: Renal adenocarcinoma: A 28-year review with emphasis on rationale and feasibility of preoperative radiotherapy. J Urol 1970;105:51-57.

Crossey PA, Richards FM, Foster K, et al: Identification of intragenic mutations in the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene and correlation with disease phenotype. Hum Mol Genet 1994;3:1303-1308.

Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM: Chromophobe cell renal carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995;154:964-967.

Crotty TB, Lawrence KM, Moenel CA, et al: Cytogenic analysis of six renal oncocytomas and a chromophobe cell renal carcinoma: Evidence that -Y, - I may be a characteristic anomaly in renal oncocytomas. Cancer Genet Cytogenet 1992;61:108-109.

Culine S, Bedradda M, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP: Treatment of sarcomatoid renal cell carcinoma: Is there a role for chemotherapy? Eur Urol 1995;27:138-141.

Cutuli BF, Methlin A, Teissier E, et al: Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Prog Clin Biol Res 1990;348:179.

Czerny HE (cited by Herczel E): Ueber nierenextirpation bietr. Klinieheskaia Khirurgiia 1890;6:485.

D'Armiento M, Damiano R, Feleppa B, et al: Elective conservative surgery for renal carcinoma versus radical nephrectomy: A prospective study. Br J Urol 1997;79:15.

Davidson AJ, Choyke PL, Hartman DS, Davis CJ: Renal medullary car-

cinoma associated with sickle cell trait: Radiologic findings. Radiology 1995;195:83-85.

Davidson AJ, Hayes WS, Hartman DS, et al: Renal oncocytoma and carcinoma: Failure of differentiation with CT imaging. Radiology 1993;183:693-696.

Davis CJ, Banon JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK: Metanephric adenoma: Clinicopathological study of fifty patients. Am J Surg Pathol 1995;19:1101-1114.

Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhann IA: Renal medullary carcinoma: The seventh sickle cell nephropathy. Am J Surg Pathol 1995;19:1-11.

Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA, et al: Renal oncocytoma: Clinicopathological study of 166 patients. J Urogenital Pathol 1991;1:41-52.

Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, et al: Renal oncocytomas: Multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and coexistent renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:40-42.

deKernion JB, Ramming KP, Smith RB: Natural history of metastatic renal cell carcinoma: A computer analysis. J Urol 1978;120:148.

Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL: Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labeling: Correlation with clinical outcome. Cancer 1995;75:2714-2719.

Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A: Prognostie significance of the microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. Br J Urol 1997;80:401-404.

Delahunt B: Histopathologic prognostic indicators for renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 1998-15:68-76.

DeLong W, Grignon DJ, Eberwein P, et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: An immunohistochemical study of 18 cases. Arch Pathol Lab Med 1993;117:636-640.

DeLuca S, Terrone C, Rossetti SR: Management of renal angiomyolipoma: A report of 53 cases. BJU Int 1999;83:215-218.

Delworth MG, Pisters LL, Fomage BD, et al: Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. J Urol 1996;155:252-255.

Deming CL, Harvard BM: Tumors of the kidney. In Campbell MF, Harrison JH (eds): Urology, vol 2, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1970.

DeRiese WT, Crabtree WN, Allhoff EP, et al: Prognostic significance of Ki-67 immunostaining in nonmetastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1993;11:1804-1808.

DeWit R, Pawinsky A, Stoter G, et al: EORTC phase 11 study of daily oral linomide in metastatic renal cell carcinoma patients with good prognostic factors. Eur J Cancer 1997;33:493-495.

Dhanabal M, Ramchandran R, Volk R, et al: Endostatin: Yeast production, mutants, and antitumor effect in renal cell carcinoma. Cancer Res 1999;59:189-97.

Dickinson M, Ruckle H, Beaghler M, Hadley HR: Renal angiomyolipoma: Optimal treatment based on size and symptoms. Clin Nephrol 1998;49:281-286.

Dorr RT: Interferon-alpha in malignant and viral diseases: a review. Drugs 1993;45:177-211.

Dunnick SR, Hartman DS, Ford KK, et al: The radiology of juxtaglomerular tumors. Radiology 1983;147:321-326.

Eble JN: Angiomyolipoma of kidney. Semin Diagn Pathol 199N:15:21-40.

Economou JS, Lindner A, deKernion JB: Sarcomas of the genitourinary tract. In Eilber FR et al (edsl: The Sott Tissue Sarcomas. Orlando, Grune & Stratton, 1987, p 219.

Eisenberg PJ, Papanicolaou N, Lee MJ, Yoder IC: Diagnostic imaging in the evaluation of renal lymphoma. Leuk Lymphoma 1994;16:37-50.

Elsasser-Beile U, Russenmeyer T, Gierschner D, et al: Semiquantitative analysis of th1 and th2 cytokine expression in CD3+, CD4+, and CD8+ renal cell carcinoma infiltrating lymphocytes. Cancer Immunol Immunother 1999;48:204-208.

Esrig D, Ahlering TE, Lieskovsky G, et al: Experience with fossa recurrence of renal cell carcinoma. J Urol 1992;147:1491.

Farrow GM, Harrison EG, Utz DC, ReMine WH: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignan tumors of the kidney in adults—part 1. Cancer 1968;22:545-550.

Farrow GM: Diseases of the kidney. In Murphy WM (ed): Urological Pathology, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 464-470.

Fazeli-Matin S, Novick AC: Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. Urology 1998;52:577-583.

Fergany AF, Wafez KS, Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow-up. J Urol 2000; 163:442.

Ferrozzi F, Bova D, Campodonico F: Computed tomography of renal metastases. Semin Ultrasound CT MR 1997;18:115-121.

Ferry JA, Malt RA, Young RH: Renal angiomyolipoma with sarcomatous transformation and pulmonary metastases. Am J Surg Pathol 1991;15:1083-1088.

Figenshau RS, Basler JW, Ritter JH, et al: Renal medullary carcinoma. J Urol 1998;159:711-713.

Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, et al: A multicenter randomized phase II/III trial of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999:17:2521-2528.

Finke IH, Rayman P, Edinger M, et al: Characterization of a human renal cell carcinoma specific cytotoxic CD8+ T cell line. J Immunother 1992;11:1-11.

Fleischmann JD, Kim B: Interleukin-2 immunotherapy followed by resection of residual renal cell carcinoma. J Urol 1991;145:938-941.

Fojo AT, Shen DW, Mickley LA, et al: Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multidrug-resistance gene. J Clin Oncol 1987;5:1922-1927.

Freedman AL, Vats TS, Stewart T, et al: Renal cell carcinoma in children: The Detroit experience. J Urol 1996;155:1708-1710.

Friedrich CA: Von Hippel-Lindau syndrome: A pleomorphic condition. Cancer 1999;86(suppl): 1658-1662.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655-663.

Fujioka T, Hasegawa M, Ogiu K, et al: Antitumor effects of angiogenesis inhibitor 0-(chloroacetyl-carbamoyl)-fumagillol (TNP-470) against murine renal cell carcinoma. J Urol 1996;155:1775-1778.

Fuzesi L, Cober LM, Mittermayer CH: Collecting duct carcinoma: Cytogenetic characterization. Histopathology 1992;21:155-160.

Gamelin E, Mertins SD, Regis JT, et al: Intrinsic drug resistance in primary and metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:217-224.

Gaudin C, Dietrich PV, Robache S, et al: In vivo local expansion of clonal T cell subpopulations in renal cell carcinoma. Cancer Res 1995;55:685-690.

Gelb AB, Sudilovsky D, Wu CD, et al: Appraisal of intratumoral microvessel density, MIB-1 score, DNA content, and p53 protein expression as prognostic indicators in patients with locally confined renal cell carcinoma. Cancer 1997;80:1768-1775.

Gelb AB: Renal cell carcinoma: Current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:981-986.

Gettman MT, Blute ML, Zincke H: lo-year survival after radical nephrectomy and tumor thrombectomy for renal cell carcinoma with renal vein or vena cava tumor thrombus. J Urol 1999;161:195.

Gill IS, Novick AC, Schweizer D, et al: Laparoscopic renal cryoablation in 32 patients. Urology 2000;56:748-753.

Gill IS, Novick AC, Soble JJ, et al: Laparoscopic renal cryoablation: Initial clinical series. Urology 1998;52:543.

Gill IS, Novick AC: Renal cryosurgery. Urology 1999;54:215.

Glazer AA, Novick AC: Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. J Urol 1996;155:448-450.

Glazer AA, Novick AC: Preoperative transesophageal echocardiography for assessment of resonance imaging. Urology 1997;49:32-34.

Gleave M, Elhilali M, Fradet Y, et al: Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 1998;338:1265.

Glenn GM, Linehan WM, Hosoe S, et al: Screening for von Hippel-Lindau disease by DNA polymorphism analysis. JAMA 1992;267:1226-1231.

Glenn JF: Renal tumors. In Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1980. pp 967-1009.

Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al: Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. Nat Genet 1994;7:85-90.

Gnarra IR, Zhou S, Merrill MJ, et al: Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:10589-10594.

Go RC, Lamiell JM, Hsia YE, et al: Segregation and linkage analysis of von Hippel Lindau disease among 220 descendants from one kindred. Hum Genet 1984;36:131-142.

Gohji K, Kamidon OS, Yamanaka N: Renal cell carcinoma in a solitary kidney. Br J Urol 1990;66:248.

Gold PJ, Feíer A, Thompson JA: Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol 1996;14:216-222.

Goldberg MF, Tahjian AH, Order SE, Dammin GJ: Renal adenocarcinoma containing a parathyroid hormone-like substance and associated with marked hypercalcemia. Am J Med 1964;36:805-814.

Goldberg RS, Pilcher DB, Yates JW: The aggressive surgical management of hypercalcemia due to ectopic parathormone production. Cancer 1980;45:2652-2654.

Goldfarb DA, Neumann HP, Penn I, Novick AC: Results of renal transplantation in patients with renal cell carcinoma and von Hippel Lindau disease. Transplantation 1997;64:1726.

Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, et al: Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venacavography and computerized tomography scanning. J Urol 1990;144:1100-1104.

Goldfarb DA: Preservation of renal function and the risk of hyperfiltration nephropathy. Semin Urol Oncol 1995;13:292.

Goldstein L, Galski H, Fojo A, et al: Expression of a multi-drug resistance gene in human tumors (abstract). Proc Am Assoc Cancer Res 1988;29:298.

Goldstein NS: The current state of the renal cell carcinoma grading. Union International Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:977-980.

Golimbu M, Tessler A, Al-Askari S, et al: Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. Urology 1986;27:291-301.

Gomella LG, Sargent ER, Wade TP, et al: Expression of transforming growth factor a in normal human adult kidney and enhanced expression of transforming growth factors a and 13-1 in renal cell carcinoma. Cancer Res 1989;49:6972-6975.

Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL: A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. Am J Epidemiol 1986;124:926-941.

Gormley TS, Van Every MJ, Moreno AJ: Renal oncocytoma: Preoperative diagnosis using technetium 99m sestamibi imaging. Urology 1996;48:33-39.

Grabe S, Beissert S, Schwarz T, et al: Dendritic cells as initiators of tumor immune responses: A possible strategy for tumor immunotherapy. Immunol Today 1995;16:117-120.

Grantham JJ, Levine E: Acquired cystic disease: Replacing one kidney disease with another. Kidney Int 28:99-105, 1985.

Grawitz P: Die sogenannten Lipome der Niere. Virchows Arch 1883;93:39.

Green JS: Von Hippel-Lindau disease in a Newfoundland kindred. Can Med Assoc J 1986;134:133-138.

Gregoire JR, Torres VE, Holley KE, Farrow GM: Renal epithelial hyperplastic and neoplastic proliferation in autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 1987:9:27-28.

Grignon DJ, El-Naggar A, Green LK, et al: DNA flow cytometry as a predictor of outcome of stage I renal cell carcinoma. Cancer 1989;63:1161-1165.

Gross AJ, Wolff M, Fandrey J, et al: Prevalence of paraneoplastic erythropoietin production by renal cell carcinoma. Clin Invest 1994;72:337-340.

Guiliani L, Gibrti C, Martorana G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. J Urol 1990;143:468-474.

Guimaraes JL, Ghosn M, Ostronoff M, et al: Phase II trial of methyl-gag and melphaian in metastatic adult renal cell carcinoma. Cancer Invest 1990;8:623-624.

Guinan P, Saffrin R, Stuhldreher D, et al: Renal cell carcinoma: Comparison of the TNM and Robson stage groupings. J Surg Oncol 1995;59:186-189.

Guinan P, Sobin LH, Algaba F, et al: TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup no. 3. Union International Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80: 992- 993.

Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, et al: Renal cell carcinoma: Tumor size, stage and survival. J Urol 1995;153:901-903.

Haas GP, Hillman GG, Redman BG, Pontes JE: Immunotherapy of renal cell carcinoma. CA Cancer J Clin 1993;43:177-187.

Habboub HK, Abu-Yousef MM, Williams RD, et al: Accuracy of color Doppler sonography in assessing venous thrombus extension in renal cell carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1997;168:267-271.

Hafez KS, Fergany AF, Novick AC: Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: Impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. J Urol 1999;162:1930.

Hafez KS, Novick AC, Butler BP: Management of small solitary unilateral renal celt carcinomas: Impact of central versus peripheral tumor location. J Urol 1998;159:1156.

Hafez KS, Novick AC, Campbell SC: Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow-up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 1997;157:2067.

Haitel A, Weiner HG, Blaschitz U, et al: Biologic behavior of and p53 over expression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: An immunohistochemical study correlating grding, staging, and proliferation. Cancer 1999;85:1593-1598.

Halperin EC, Harisiadis L: The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 1983;5:614-617.

Hamlin JA, Smith DC, Taylor FC, et al: Renal angiomyolipomas: Long-term of embolization of acute hemorrhage. Can Assoc Radiol J 1997;48:191-198.

Han YM, Kim JK, Roh BS, et al: Renal angiomyolipoma: Selective arterial embolization—effectiveness and changes in angiomyogenic components in long-term follow-up. Radiology 1997;204:65-70.

Hanash KA: The nonmetastatic hepatic dysfunction syndrome associated with renal cell carcinoma (hypernephroma): Stauffer's syndrome. Prog Clin Biol Res 1982;100:310-316.

Hanna RM, Dahniya MH: Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: Value of two injections of sclerosing agent. AJR Am J Roentgenol 1996;167:781-783.

Harmon WJ, King BF, Lieber MM: Renal oncocytoma: Magnetic resonance imaging characteristics. J Urol 1996,155:863-867.

Harris DT: Hormonal therapy and chemotherapy of renal cell carcinoma. Semin Oncol 1983;10:422-430.

Harris RP: An analytical examination of 100 cases of extirpations of the kidney. Am J Med Sci 1882;84:109.

Hartman DS, Davis CJ, Goldman SM, et al: Renal Lymphoma: Radiologic pathologic correlation of 21 cases. Radiology 1982;144:759-766.

Hatcher PA, Anderson EE, Paulson DF, et al: Surgical management and prognosis or renal cell carcinoma invading the vena cava. J Urol 1991;145:20-24.

Heiken JP, Gold RP, Schnur MJ: Computed tomography of renal lymphoma with ultrasound correlation. J Comput Assist Tomogr 1991;7:245-250.

Henderson RJ, Germany R, Peavy PW, et al: Fat density in renal cell carcinoma: Demonstration with computenzed tomography. J Urol 1997;157:1347-1348.

Hermanek P, Schrott KM: Evaluation of the new tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma. J Urol 1990;144: 238-242.

Herr HW: Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow-up. J Urol 1999;161:33.

Herring JC, Schmetz MA, Digan AB, et al: Renal medullary carcinoma: A recently described highly aggressive renal tumor in young black patients. J Urol 1997;157:2246-2247.

Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A: What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? J Urol 1991;146:1224-1227.

Herts BR, Baker ME: The current role of percutaneous biopsy in the evaluation of renal masses. Semin Urol Oncol 1995;13:254-261.

Hiatt RA, Tolan K, Quesenberry CP Jr: Renal cell carcinoma and thiazide use: A historical, case-controlled study (Califomia, USA). Cancer Causes Control 1994;5:319-325.

Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. AJR Am J Roentgenol 1990;154:115-117.

Horie S, Aruga S, Kawamata H, et al: Biological role of HGF/MET pathway in renal cell carcinoma. J Urol 1999;161:990-997.

Horton WA, Wong V, Eldridge R: Von Hippel-Lindau disease: Clinical and pathological manifestations in nine families with 50 affected members. Arch Intern Med 1976;136:769-777.

Hosoe S, Brauch H, Glenn G, et al: Localization of the von Hippel-Lindau disease gene to a small region of chromosome 3. Genomics 1990;8:634-640.

Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, et al: Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:610-613.

Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, et al: Negative regulation of hypoxiainducible genes by the von Hippel Lindau protein. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:10595-10599.

Indudhara R, Bueschen A, Urban D, et al: Nephron sparing surgery compared with radical nephrectomy for renal tumors: Current indications and results. South Med J 1997;90:982.

Ishikawa I, Kovacs G: Incidence of papillary renal cell tumours in patients with chronic haemodialysis. Histopathology 1993;22:135-139.

Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, et al: A ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. Am J Kidney Dise 1990;16:452-458.

Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, et al: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic dialysis patients. Clin Nephrol 1980;14:1-6.

Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, et al: Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1990;16:452-458.

Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease. Nephron 1991; 58:257-261.

Ivanov SV, Kuzmin I, Wei MH, et al: Down-regulation of transmembrane carbonic anhydrases in renal cell carcinoma cell lines by wild-type von Hippel-Lindau transgenes. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:12596-12601.

Jacobs SC, Berg SI, Lawson RK: Synchronous bilateral renal cell carcinoma: Total surgical excision. Cancer 1980;46:2341.

Jayson M, Sanders H: Increased of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1994;51:203-205.

Jennings AM, Smith C, Cole R, et al: Von Hippel-Lindau disease in a large British family: Clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up. QJM 1988;66:233-249.

Jennings SB, Gnarra JR, Walther MM, et al: Renal cell carcinoma: Molecular genetics and clinical implications. Surg Oncol Clin N Am 1995;4:219-229.

Jinkazi M, Tanimoto A, Narimatsu Y, et al: Angiomyolipoma: Imaging findings in lesions with minimal fat. Radiology 1997;205:497-502.

Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH: Metanephric adenoma of the kidney: A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. Am J Surg Pathol 1995;19:615-626.

Joost J, Schafer R, Altwein JE: Renal Lymphangioma. J Urol 1977;188:22-24.

Kajani N, Rosenberg BF, Bernstein J: Multilocular cystic nephroma. J Urol Palhol 1993;1:33.

Kakehi Y, Kanamaru H, Yoshida O, et al: Measurement of multidrug resistance messenger RNA in urogenital cancers; Elevated expression in renal cell carcinoma is associated with intrinsic drug resistance. J Urol 1988;139:862-865.

Kallfelz M, Jung D, Hilmes C, et al: Induction of immunogenicity of a human renal cell carcinoma cell line by TAPI-gene transfer. Int J Cancer 1999;81:125-133.

Kallman DA, King BF, Hattery RR, et al: Renal vein and inferior vena cava tumor thrombus in renai cell carcinoma: CT, US, MRI, and venacavography. J Comput Assist Tomogr 1992;16:240-247.

Kantor AF: Current concepts in the epidemiology and etiology of primary renal cell carcinoma. J Urol 1977;117:415-417.

Karakousis CP, Gerstenbluth R, Kontzoglou K, Driscoll D: Retroperitoneal sarcomas and their management. Arch Surg 1995;130:1104-1109.

Kavoussi LR, Levine SR, Kadmon D, Fair WR: Regression of metastatic renal cell carcinoma: A case report and literature review. J Urol 1986;135:1005-1007.

Keith DS, Torres VE, King BF, et al: Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 1994;4:1661-1669.

Kenck C, Wilhelm M, Bugert P, et al: Mutation of the VHL gene is associated exclusively with the development of non-papillary renal cell carcinomas. J Pathol 1986;179;157-161.

Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, et al: Collecting duct carcinoma of the kidney. Hum Pathol 1990;21:449-456.

Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ: Outcome analysis of 42 cases or renal angiomyolipoma. J Urol 1994;152:1988-1991.

Kessler O, Mukamel E, Hadar H, et al: Effect of improved diagnosis of renal cell carcinoma on the course of the disease. J Surg Oncol 1994;57:210.

Kim B, Louie AC: Surgical resection following interleukin 2 therapy for metastatic renal cell carcinoma prolongs remission. Arch Surg 1992;127:1343-1349.

Kirchner H, Buer J, Probst-Kepper M, et al: Risk and long term outcome in metastatic renal cell carcinoma in patients receiving SC interleukin-2,SC interferon-alfa 2A and IV fluorouracil (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:310a.

Kissane JM: The morphology of renal cystic disease. In Gardner KD (ed): Cystic Diseases of the Kidney. New York, John Wiley & Sons, 1976, p 31.

Kjaer M: The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. Cancer Treat Rev 1988;15:195-209.

Klein MJ, Valensi QJ: Proximal tubular adenomas of kidney with so called oncocytic features: A clinicopathological study of 13 cases of a rarely reported neoplasm. Cancer 1976;38:906-914.

Klinger ME: Secondary tumors of the genitourinary tract. J Urol 1951;65:144-153.

Knudson AG, Strong LC: Mutation and cancer: A model for Wilm's tumor of the kidney. J Natl Cancer Inst 1972;48:313-324.

Knudson AG: Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1971:68:820-823.

Kobayashi T, Mitani H, Takahashi R, et al: Transgenic rescue from embryonic lethality and renal carcinogenesis in the Eker rat model by introduction of a wild-type TSC 2 gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1997:94:3390-3993.

Kolendo V, Wang Q, Riedy MC, et al: Tumor-induced suppression of T lymphocyte proliferation coincides with inhibition of Jak3 expression and IL-2 receptor signaling. J Immunol 1997;159:3057-3067.

Kolonel LN: Association of cadmium with renal cancer. Cancer 1976;37:1782-1787.

Konnak JW, Grossman HB: Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985;134:1094-1096.

Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al; The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183:131-133.

Kovacs G, Brusa P, DeRiese W: Tissue specific expression of a constitutional 3; 6 translocations: Development of multiple bilateral renal cell carcinomas. Int J Cancer 1989;43:422-427.

Kovacs G: Molecular differential potential pathology of renal cell tumours. Histopathology 1993;22:1-8.

Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski R: Nephron sparing surgery in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1996;155:36.

Krishnamurthi V, Novick AC, Bukowski RM: Efficacy of multimodality therapy in advanced renal cell carcinoma. Urology 1998;51:933.

Krown SE: Therapeutic options in renal cell carcinoma. Semin Oncol 1985;12:13-17.

Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, et al: Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. J Urol 1998;160:1914-1918.

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S: Smoking and renal cell carcinoma. Cancer Res 1990;50:5231-5233.

Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM: Papillary renal tumors: Morphologic, cytochemical, and genotypic features. Cancer 1995; 76:669-673.

Lager DL, Slagel DD, Palechek PL: The expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor a in renal cell carcinoma. Mod Pathol 1994;7:544-548.

Lahn M, Fisch P, Kohler G, et al: Pro-inflammatory and T cell inhibitory cytokines are secreted at high levels in tumor cell cultures of human renal cell carcinoma. Eur Urol 1999;35:70-80.

Lamiell JM, Salazar FG, Hsia E: Von Hippel Lindau disease: Affecting 43 members of a single kindred. Medicine 1989;68:1-29.

Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.

LaRocca RV, Stein CA. Danesi R, et al: A pilot study of suramin in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Cancer 1991;67:1509-1513.

Latif F, Tory K, Gnarra J, et al: Identification of the von Hippel Lindau disease tumor suppressor gene. Science 1993;260:1317-1320.

Lee CT, Katz J, Shi W, et al: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163:730.

Lemaitre L, Claudon M, Dubrulle F, Mazeman E: Imaging of angiomyolipoma. Semin Ultrasound CT MR 1997;18;100-114.

Lemaitre L, Robert Y, Dubrulle F, et al: Renal angiomyolipoma: Growth followed up with CR and/or US. Radiology 1995;197:598-602.

Lemon S, Meadows B, Fojo A, et al: A phase I study of infusional vinblastine with the P-glycoprotein antagonist PSC 833 in patients with metastatic cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:479.

Lerman MI, Latif F, Glenn GM, et al: Isolation and regional localization of a large collection (2000) of a single copy DNA fragments on human chromosome 3 for mapping and cloning tumor suppressor genes. Hum Genet 1991;86:567-577.

Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al: Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. J Urol 1996;155:1868-1873.

Leventis AK, Stathopoulos GP, Boussiotou, et al: Primary osteogenic sarcoma of the kidney: A case report and review of the literature. Acta Oncologica 1997;36:775-777.

Levine E, Hartman DS, Meilstrup JW, et ai: Current concepts and controversies in imaging of renal cystic diseases. Urol Clin North Am 1997;24:523-543.

Levine E, Huntrakoon M: Computed tomography of renal oncocytoma. AJR Am J Roentgenol 1983;141:741-746.

Levine E, Slusher SL, Grantham JJ, Wetzel LH: Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients. AJR Am J Roentgenol 1991;156:501-506.

Levine E: Renal cell carcinoma in uremic acquired renal cystic disease: Incidence, detection, and management. Urologic Radiol 1992;13:203-210.

Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CPN: Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. J Urol 1998;159:1163.

Liao S, Aurelio ON, Jan K, et al: Identification of the MN/CA9 protein as a reliable diagnostic biomarker of clear cell carcinoma of the kidney. Cancer Res 1997;57:2827-2831.

Libertino JA, Zinman L, Watkins E: Long term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol 1987;137:21-24.

Licht MR, Novick AC, Goormastic M; Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. J Urol 1994;152:39-42.

Licht MR, Novick AC, Tubbs RR, et al: Renal oncocytoma: Clinical and biological correlates. J Urol 1993;150:1380-1383.

Licht MR: Renal adenoma and oncocytoma. Semin Urol Oncol 1995;13:262-266.

Lieber MM, Hosaka Y, Tsukamoto T: Renal oncocytoma. World J Urol 1987:5:71-79.

Lieber MM: Renal oncocytoma. Urol Clin North Am 1993;20:355-359.

Lieubeau-Teillet B, Rak J, Jothy S, et al: Von Hippel-Lindau gene-mediated growth suppression and induction of differentiation in renal cell carcinoma cells grown as multicellular tumor spheroids. Cancer Res 1998;58:4957-4962.

Lim DJ, Carter MF: Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. J Urol 1993;150:1112-1114.

Lindblad P, Wolk A, Bergstrom R, Adami HO: Diet and risk of renal cell cancer: A population-based case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:215-223.

Linehan WM, Lerman MI, Zbar B: Identification of the von Hippel Lindau (VHL) gene: Its role in renal cancer. JAMA 1995;273:564-570.

Ling W, Rayman P, Uzzo R, et al: Impaired activation of NFkB in T cells from a subset of renal cell carcinoma patients is mediated by inhibition of phosphorylation and degradation of the inhibitor, IkBa. Blood 1998;92:1334-1341.

Lott ST, Lovell M, Naylor SL, Killary A: Physical and functional mapping of a tumor suppressor locus for renal cell carcinoma within chromosome 3p12. Cancer Res 1998:58:3533-3537.

Lovell M, Lott ST, Wong P, et al: The genetic locus NRC-1 within chromosome 3p12 mediates tumor suppression in renal cell carcinoma independently of histological type, tumor microenvironment, and VHL mutation. Cancer Res 1999;59:2182-2189.

Madewell JE, Goldman SM, Davis CJ, et al: Multilocular cystic nephroma: A radiographic-pathologic correlation of 58 patients. Radiology 1983; 143:309-321.

Maher ER, Kaelin WG Ir: Von Hippel-Lindau disease. Medicine 1997;76:381.

Maher ER, Yates JR, Harries R, et al: Q J Med 1990;283:1151-1163.

Mahoney CP, Cassady C, Weinberger W, et al: Humoral hypercalcemia due to an occult renal adenoma. Pediatr Nephrol 1997;11:339-342.

Maldazys JD, deKernion JB: Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. J Urol 1986;136:376-379.

Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA: Papillary renal cell carcinoma: A clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. Cancer 1976;38:2469-2480.

Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, et al: Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. Proc Natl Acad Sci U S A 1988:85:597-601.

Maor MH, Fnas AE, Oswald MJ: Palliative radiotherapy for brain metastases in renal carcinoma. Cancer 1988;62:1912.

Marberger M, Pugh RCG, Auven J, et al: Conservative surgery for renal cell carcinoma: The EIRSS experience. Br J Urol 1981;53:528.

Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, et al: The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-eftectiveness analysis. J Urol 1989;141:350-355.

Marshall FF, Walsh PC: In situ management of renal tumors: Renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma. J Urol 1984;131:1045.

Matson MA, Cohen EP: Acquired cystic kidney disease: Occurrence, prevalence, and renal cancers. Medicine 1990;69:217-226.

Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, et al: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. Nature 1999;399:271-275.

McKieman IM, Buttyan R, Bander Behm Stifelman MD, et al: Expression of the tumor-associated gene MN: A potential biomarker for human renal cell carcinoma. Cancer Res 1997;57:2362-2365.

McKiernan JM, Butyan R, Bander NH, et al: The detection of renal car-

cinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9. Cancer 1999;86:492-497.

McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al: International renal cell cancer study, VIII: Role of diuretics, other antihypertensive medications and hypertension. Int J Cancer 1997;63:216-221.

McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, et al: International renal cell cancer study: I. Tobacco use. Int J Cancer 1995b;60:194-198.

McVary KT: Lympho-proliferative disease and the genitourinary tract. AUA Update Series 1991;10:170-175.

Medeiros LJ, Jones EC, Aizawa S, et al: Grading of renal cell carcinoma: Workgroup no. 2 Union International Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:990-991.

Mehle C, Piatyszek MA, Ljungber B, et al: Telomerase activity in human renal cell carcinoma. Oncogene 1996;13:161-166.

Mellemgaard A, Moller H, Olsen JH: Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma. Cancer Causes Control 1992;3:309-312.

Meyer TW, Anderson S, Rennke GH, Brenner BM: Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. Am J Med 1985;79:31.

Mickisch GH, Merlino GT, Aiken PM, et al: New potent verapamil derivatives that reverse multidrug resistance in human renal carcinoma cells and in transgenic mice expressing that human MDR1gene. J Urol 1991;146:447-453.

Mickisch GH: Chemoresistance of renal cell carcinoma: 1986-1994. World J Urol 1994;12:214-233.

Micolonghi TS, Liang D, Schwartz S: Primary osteogenic sarcoma of the kidney. J Urol 1984;133:1164-1166.

Middleton RG: Surgery for metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1967;97:973.

Mindell HJ: Imaging studies for screening native kidney in long-term dialysis patients. AJR Am J Roentgenol 1989;153:768-769

Moch H, Sauter G, Buchholz N, et al: Epidermal growth factor receptor expression is associated with rapid tumor cell proliferation in renal cell carcinoma. Hum Pathol 1997;28:1255-1259.

Mohammed AY, Matthew L, Harmse JL, et al: Multiple leiomyoma of the renal capsule. Scand J Urol Nephrol 1997;33:138-139.

Mohr DN, Offord KP, Owen RA, Melton LJ: Asymptomatic microhematuria and urologic disease. JAMA 1986;256:224-229.

Moll V, Becht E, Ziegler M: Kidney preserving surgery in renal cell tumors: Indications, techniques and results in 162 patients. J Urol 1993;150:319.

Montie JE, El Ammar R, Pontes JE, et al: Renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombi. Surg Gynecol Obstet 1991:173:107-115.

Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC: Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrows. Science 1976:193:1007-1008.

Morgan WR, Zincke H: Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: Experience in 104 patients and extended follow-up. J Urol 1990;144:852.

Morton RA, Ewing CM, Watkins JJ, Isaacs WB: The e-cadherin cell-cell adhesion pathway in urologic malignancies. World J Urol 1995;13:364-368.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 1999; 17:2530.

Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol 2000;163:408-417.

Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, Servadio C: Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. J Urol 1988; 140:22-24.

Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J: Suategies for asymptomatic microscopic hematuria: A prospective study for 1034 patients. J Urol 1990;144:99-101.

Murphy BR, Rynard SM, Einhorn LH, Loehrer PJ: A phase II trial of interferon alpha-2A plus Huorouracil in advanced renal cell carcinoma. A Hoosier Oncology Group study. Invest New Drugs 1992; 10:225-230.

Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM: Tumors of the Kidney, Bladder and Related Urinary Structures: Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 11, 3rd series. Washington DC, Ammed Forces Institute of Pathology, 1994.

Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL: The epidemiology of renal cell carcinoma: A second look. Cancer 1995;75:2552-2557.

Mydlo JH, Bard RH: Analysis of papillary renal adenocarcinoma. Urology 1987;30:529-534.

Mydlo JH, Michaeli J, Cordon-Cardo C, et al: Expression of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA in neoplastic and nonneoplastic human kidney tissue. Cancer Res 1989;49:3407-3411.

Mydlo JH, Shore N, Reuter V, Herr HW: Perirenal lipoma versus renal cell carcinoma. Urology 1991;43:67-69.

Natali PG, Prat M, Nicotra MR, et al: Overexpression of the met/HGF receptor in renal cell carcinomas. Int J Cancer 1996;69:212-217.

Nativ O, Sabo E, Reiss A, et al: Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma. Urology 1998;51: 693-696.

Negrier S, Escudier B, Dovillard JY, et al: Randomized study of interleukin-2 (IL2) and interferon (IFN) with or without 5-FU (FUCY study) in metastatic renal cell carcinoma (MRCC) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1997;6:32a.

Neumann E, Engelsberg A, Decker J, et al: Heterogeneous expression of the tumour-associated antigens RAGE-I, PRAME, and glycoprotein 75 in human renal cell carcinoma: Candidates tor T-cell based immunotherapies. Cancer Res 1998;58:4090-4095.

Neumann HP, Schwarzkopf G, Hensk EP: Renal angiomyolipomas, cysts, and cancer in tuberous sclerosis complex. Semin Pediatr Neurol 1998;5:269-275.

Neumann HP, Zbar B: Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disese. Kidney Int 1997;51:16-26.

Niceta P, Lavengood RW, Tozzo PJ: Leiomyosarcoma of the kidney: Review of the literature. Urology 1974;3:270-277.

Novick AC, Kaye MC, Cosgrove DM, et al: Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperitoneal tumors with a large vena caval thrombi. Ann Surg 1990;212:472-477.

Novick AC, Schreiber MJ Jr: Eftect of angiotensin-converting enzyme inhibition on nephropathy in patients with a remnant kidney. Urology 1995;46:785.

Novick AC, Streem SB: Long-term follow-up after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel Lindau disease. J Urol 1992;147:1488.

O'Bnen A, Sinnott B, McLean P, Doyle GD: Leiomyoma of the renal pelvis. Br J Urol 1992;70:331-332.

O'Dea MJ, Zincke H. Utz DC: The treatment of renal cell carcinoma with solitary metastasis. J Urol 1978;120:540-542.

Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, Marshall FF: The management of renal angiomyolipoma. J Urol 1986;135:1121-1124.

Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. Mol Cell 1998;1:959-968.

Ohkawa M, Nonomura A, Shoda R: Renal medullary fibroma: A case report and review. Int Urol Nephrol 1993;25:45-49.

Oka H, Chatani Y, Hoshino R, et al: Constitutive activation of mitogen-activated protein (MAP) kinases in human renal cell carcinoma. Cancer Res 1995;55:4182-4187.

Oliver RTD, Nethersell ABW, Bottomley JM: Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. Br J Urol 1989;63:128-131.

Olsson CA, Moyer JD. Laferte RO: Pulmonary cancer metastatic to the kidney: A common renal neoplasm. J Urol 1971;104:492-496.

Onik GM, Reyes G. Cohen JK, et al: Ultrasound characteristics of renal cryosurgery. Urology 1993;42:212-215.

Oyama T, Ran S, Ishida T, et al: Vascular endothelial growth factor affects dendritic cell maturation through the inhibition of nuclear factor-b activation in hemopoietic progenitor cells. J Immunol 1998;160:1224-1232.

Oyasu R: Renal cancer: Histologic classification update. Int J Clin Oncol 1998;3:125-133.

Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE: Diagnosis and management of genitourinary cancer. In Skinner DG, Lieskovsky G (eds): Epidemiology of Renal Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 32-39.

Papac RJ: Spontaneous regression of cancer: Possible mechanisms. In Vivo 1998;12:571-578.

Paul R, Ewing CM, Robinson JC, et al: Cadherin-6, a cell adhesion molecule specifically expressed in the proximal renal tubule and renal cell carcinoma. Cancer Res 1997;57:2741-2748.

Pawinsky A, vanOosterom AT, deWitt R, et al: An EORTC phase II study of the efficacy and safety of linomide in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Eur J Cancer 1997;33:496-499.

Perez-Ordonez B, Hamed G, Campbell S, et al: Renal oncocytoma: A clinicopthological study of 70 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:871-883.

Petri E, Feil G, Wechsel HW, Bichler KH: Induction of angiogenesis in renal cell carcinoma investigation of regulatory cytokines and control mechanism in vivo and in vitro. J Urol 1997;157:377.

Phillips E, Messung EM: Role of lymphadenectomy in the treatment of renal cell carcinoma. Urology 1993;41:9.

Pisters LL, El-Naggar AK, Luo W, et al: C-met prot-oncogene expression in benign and malignant human renal tissues. J Urol 1997;158:724-728.

Pollack HM, Banner MP, Amendola MA: Other malignant neoplasms of the renal parenchyma. Semin Roentgenol 1987;22:260-274.

Prewett M, Rothman M, Waksal H, et al: Mouse-human chimeric antiepidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. Clin Cancer Res 1998;4:2957-2966.

Provet J, Tessler A, Brown J, et al: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Indications, results and implications. J Urol 1991,145: 472.

Pyrhonen S, Salminen E, Lehtonem T, et al: Recombinant interferon alpha-2a with vinblastine vs vinblastine alone in advanced renal cell carcinoma: A phase II study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:244.

Rackley RR, Novick AC, Klein EA, et al: The impact of adjuvant nephrectomy on multimodality treatment of metastatic renal cell carcinoma. J Urol 1994;152:1399-1403.

Rainwater LM, Farrow GM, Lieber MM: Flow cytometry of renal oncocytoma: Common occurrence of deoxyribonucleic acid polyploidy and aneuploidy. J Urol 1986;135:1167-1171.

Rainwater LM, Hosaka Y, Farrow GM, Lieber MM: Well differentiated clear cell renal carcinoma: Significance of nuclear deoxyribonucleic acid patterns studied by flow cytometry. J Urol 1987;137:15-20.

Ramp U, Jaquet K, Reinecke P, et al: Functional intactness of stimulatory and inhibitory autocrine loops in human renal carcinoma cell lines of the clear cell type. J Urol 1997;157:2345-2350.

Reier RE, Anglard P, Liu S, et al: Chromosome 17p deletions and p53 mutations in renal cell carcinoma. Cancer Res 1993;53:3092-3097.

Renshaw AA, Corless CL: Papillary renal cell carcinoma: Histology and immunohistochemistry. Am J Surg Pathol 1995;19:842-849.

Renshaw AA, Granter SR, Fletcher JA, et al: Renal cell carcinomas in children and young adults: Increased incidence of papillary architecture and unique subtypes. Am J Surg Pathol 1999;23:795-802.

Renshaw AA, Henske EP, Loughlin KR, et al: Aggressive variants of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer 1996;78:1756-1761.

Renshaw AA, Zhang H, Corless CL. et al: Solid variants of papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Clinicopathologic and genetic features. Am J Surg Pathol 1997;21:1203-1209.

Richie EW: The place of radiotherapy in the management of parenchymal carcinoma. J Urol 1966;95:313.

Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, et al: Renal lesions associated with malignant lymphomas. Am J Med 1962;32:184-207.

Ritchie AWS, Griffiths G, Cook P, et al: Alpha interferon improves survival in patients with metastatic renal carcinoma—preliminary results of an MRC randomized controlled trial (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:310a.

Ro JY, Ayala AG, Sella A, et al: Sarcomatoid renal cell carcinoma: Clinicopathologic: A study of 42 cases. Cancer 1987;59:516-526.

Robertson FM, Cendron M, Klauoer GT, Harris BH: Renal cell carcinoma in association with tuberous sclerosis in children. J Pediatr Surg 1996;31:729-730.

Robertson PW, Klidjian A, Harding LK, et al: Hypertension due to a renin-secreting renal tumour. Am J Med 1967;43:963-976.

Robertson TD, Hand JR: Primary intrarenal lipoma of surgical significance. J Urol 1941;46:458.

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101:297.

Robson CJ: Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;89:37-42.

Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinoerg SM: Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high dose interleukin-2: Identification of the antigens mediating response. Ann Surg 1998;228:307-319.

Rosenberg SA: The immunotherapy and gene therapy of cancer. J Clin Oncol 1992;10:180- 199.

Rosenblum SL: Paraneoplastic syndromes associated with renal cell carcinoma. J S C Med Assoc 1987;83:375-378.

Roy C, Tuchman C, Linder V, et al: Renal cell carcinoma with a fatty component mimicking angiomyolipoma on CT imaging. Br J Radiol 1998;977-979.

Rumpelt J, Storkel S, Moll R, et al: Bellini duct carcinoma: Further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. Histopathology 1991;18:115-122.

Russo P, Brady MS, Conlon K, et al: Adult urological sarcoma. J Urol 1992;147:1032-1037.

Russo P: Adult genitourinary sarcoma. AUA Update Series 1991;10:234-239.

Safak M, Baltaci S, Akyar S, Beduk Y: Intrarenal lipoma: Report of a case. Urol Int 1989;44:113-115.

Sagalowsky AK, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ: Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol 1994,151:1181-1184.

Saitoh H, Shimbo T, Wakabayshi T, et al: Metastasis of renal sarcoma Tokai J Exp Clin Med 1982;7:365-369.

Sampson JR: The kidney in tuberous sclerosis: Manifestations and molecular genetic mechanisms. Nephrol Dial Transplant 1996;11:34-37.

Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI: A new protocol for the follow-up of renal cell carcinoma based on pathological stage. J Urol 1995;154:28.

Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI: Adrenal metastases from renal cell carcinoma: Role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. Urology 1997;49:28-31.

Sanfillipo F, Pizzo SV, Croker BP: Immunohistochemical studies of cell differentiation in a juxtaglomerular tumor. Arch Pathol Lab Med 1982;106:604-607.

Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB: Screening for acquired cystic kidney disease: A decision analytic perspective. Kidney Int 1995;48:207-219.

Sargent ER, Gomella LG, Belldegrun A, et al: Epidermal growth factor receptor gene expression in normal human kidney and renal cell carcinoma. J Urol 1989;142:1364-1368.

Schefft P, Novick AC, Straffon RA, Stewart BH: Surgery for renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. J Urol 1978;120:28-31.

Schmidt L, Duh FM, Kishida T, et al: Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. Nat Genet 1997:16:68-73.

Schoenfeld AD, Jackson JA, Somerville SP, et al: Renin-secreting juxtaglomerular tumor causing severe hypertension: Diagnosis by computerized tomography-directed needle biopsy. J Urol 1991;146:1607-1609.

Schuler G, Steinman RM: Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. J Exp Med 1997;1186:1183-1187.

Schwaab T, Schned AR, Heaney JA, et al: In vivo description of dendritic cells in hyman renal cell carcinoma. J Urol 1999,162:567-573.

Schwerdtle RF, Störkel S, Neuhaus C, et al: Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. Cancer Res 1996;56:2927-2930.

Schwerdtle RF, Winterpacht A, Storkel S, et al: Loss of heterozygosity studies and deletions mapping identity two putative chromosome 14q tumor suppressor loci in renal oncocytomas. Cancer Res 1997;57:5009-5012.

Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS: Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 1996;48:692-695.

Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al: Von Hippel Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. Nature 1988;332:268-269.

Seliger B, Hohne A, Knuth A, et al: Reduced membrane major histocompatibility complex class I density and stability in a subset of human renal cell carcinomas with low TAP and LMP expression. Clin Cancer Res 1996;2:1427-1433.

Sella A, Swanson DA, Ro JY, et al: Surgery following response to interferon-alpha-based therapy for residual renal cell carcinoma. J Urol 1993;149:19-21.

Selli C, Lapini A, Carini M: Conservative surgery of kidney tumors. Prog Clin Biol Res 1991;370:9.

Sessa A, Ghiggeri GM, Turco AE: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Clinical and genetic aspects. J Nephrol 1997,10:295-310.

Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS et al: Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. Am J Epidemiol 1999:149:521-530.

Shapiro RA, Skinner DG, Stanley P, Edelbrock HH: Renal tumors associated with tuberous sclerosis: The case for aggressive surgical management. J Urol 1984;132:1170-1174.

Sheeran SR, Sussman SK: Renal Lymphoma: Spectrum of CT findings and potential mimics. AIR Am J Roentgenol 1998;171:1067-1072.

Sherry RM, Pass HI, Rosenberg SA, et al: Surgical resection of metastatic renal cell carcinoma and melanoma after response to interleukin-2-based immunotherapy. Cancer 1992;69:1850-1855.

Shimazui T, Giroldi LA, Bringuier PP, et al: Complex cadherin expression in renal cell carcinoma. Cancer Res 1996;56:3234-3237.

Shirkhoda A, Lewis E: Renal sarcoma and sarcomatoid renal cell carcinoma: CT and angiographic features. Radiology 1987;162:353-357.

Shridhar V, Wang L, Rosati R, et al: Frequent breakpoints in the region surrounding FRA3B in sporadic renal cell carcinomas. Oncogene 1997;14:1269-1277.

Siegel CL, Middleton WD, Teefey SA, McClennan BL: Angiomyolipoma and renal cell carcinoma: US differentiation. Radiology 1996;198:789-793.

Silver DA, Morash C, Brenner P, et al: Pathologic findings at the time of nephrectomy for renal masses. Ann Surg Oncol 1997;4:570-574.

Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al: Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971;28:1165-1177.

Skinner DG, Pfister RF, Colvin R: Extension of renal cell carcinoma into the vena cava: The rationale for aggressive surgical management. J Urol 1972;107:711-716.

Slamon DJ, deKemion JB, Verma IM, Cline MJ: Expression of cellular oncogenes in human malignancies. Science 1984;224:256-262.

Smith EH: Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Radiology 1991;178:253-258.

Smith PA, Marshall FF, Fishman EK: Spiral computed tomography evaluation of the kidneys: State of the art. Urology 1998;51:3-11.

Smullens SN, Scotti D, Osterholm J, Weiss A: Preoperative embolization of retroperitoneal hemangiopericytomas as an aid in their removal. Cancer 1982;50:1870-1875.

Sohma M, Okano S, Ohta T, et al: Asymptomatic renal cell carcinoma detected by ultrasonographic mass screening. Jpn J Med Ultrasound 1989;16:276.

Solomon D, Schwartz A: Renal pathology in von Hippel-Lindau disease. Hum Pathol 1988;19:1072-1079.

Sosa RE, Muecke EC, Vaughan ED, McCarron JP Jr: Renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava: The prognostic significance of the level of vena caval involvement. J Urol 1984;132:1097-1100.

Spellman JE Jr, Driscoll DL, Huben RP: Primary renal sarcoma. Am Surg 1995;65:456.

Spouge AR, Wilson SR, Wooley B: Abdominal sonography asymptomatic executives: Prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. J Ultrasound Med 1996;15:763-767.

Srigley JR, Hutter RV, Gelb AB, et al: Current prognostic factors—renal cell carcinoma: Workgroup no. 4. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:994-996.

Srinivas V, Sogani PC, Hajdu SI, Whiteore WF Jr: Sarcomas of the kidney. J Urol 1984;132:13-16.

Stadler WM, Shapiro CL, Sosman J, et al: A multi-institutional study of the angiogenesis inhibitor TNP-470 in metastatic renal cell carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;17:310A.

Stauffer MH: Nephrogenic hepatosplenomegaly. Gastroenterology 1961;40:694.

Steffens MG, Boerman WJ, Oyen G, et al: Intratumoral distribution of two consecutive injections of chimeric antibody G250 in primary renal cell carcinoma: Implications for fractionated dose radioimmunotherapy. Cancer Res 1999;59:1615-1619.

Steinbach F, Novick AC, Zincke H, et al: Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: A multicenter study. J Urol 1995;153:1812.

Steinbach F, Stocke M, Muller SC, et al: Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients: 21 years of experience. J Urol 1992,148:24.

Steinbach F, Tanabe K, Alexander J, et al: The influence of cytokines on the adhesion of renal cancer cells to endothelium. J Urol 1996;155:743-748.

Steiner G, Caims P, Polascik TJ, et al: High-density mapping of chromosomal arm 14 in renal collecting duct carcinoma: Region of minimal deletion at 1q32.1-32.2. Cancer Res 1996;56:5044-5046.

Steiner M, Quinlan D, Goldmann SM, et al: Leiomyoma of the kidney: Presentation of 4 new cases and the role of computerized tomogtaphy. J Urol 1989;143:994-998.

Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF: The natural history of renal angiomyolipoma. J Urol 1993;150:1782-1786.

Störkel S, Ebie JN, Adlakha K, et al: Classification of renal cell carcinoma: Workgroup no.l Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997;80:987-989.

Stdrkel S: Classification of renal cancer: Correlation of morphology and cytogenetics. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 179-186.

Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, et al: Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. J Urol 1990;144:243-245.

Stumm G, Eberwein S, Rostock-Wolf S, et al: Concomitant overexpression of the EGFR and erbB-2 genes in renal cell carcinoma is correlated with dedifferentiation and metastasis. Int J Cancer 1996;69:17-22.

Sufrin G, Chason S, Golio A, Murphy GP: Paraneoplastic and serologic or renal adenocarcinoma. Semin Urol 1989:7:158-171.

Sundaresan N, Scher H, DiGiacinto GV, et al: Surgical treatment of spinal cord compression in kidney cancer. J Clin Oncol 1986;4:1851.

Takahashi A, Sasaki H, Kim SJ, et al: Markedly increased amounts of messenger RNAs for vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in renal cell carcinoma associated with angiogenesis. Cancer Res 1994;54:4233-4237.

Tan J, Newton CA, Djeu IY, et al: Injection of complementary DNA encoding interleukin-12 inhibits tumor establishment at a distant site in a murine renal cell carcinoma model. Cancer Res 1996;56:399-403.

Tanguay S, Swanson DA, Putnam JB Jr: Renal cell carcinoma metastatic to the lung: Potential benefit in the combination of biological therapy and surgery. J Urol 1996;156:1586-1589.

Tannapfel A, Han HA, Katalinic A, et al: Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. Cancer 1996;77:164-171.

Tello R, Blickman JG, Buonomo C, Herrin J: Meta analysis of the relationship between tuberous sclerosis complex and renal cell carcinoma. Eur J Radiol 1998;31:729-730.

Theones W, Storkel S, Rumpelt HJ: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas, and carcinomas): The basic cytological and histopathological elements and their use of diagnostics. Pathol Res Pract 1986;181:125-143.

Theones W, Storkel S, Rumpelt HJ: Human chromophobe cell renal carcinoma. Virchows Arch 1985;48:207-217.

Theones W, Storkel ST, Rumpelt HJ, et al: Chromophobe cell renal carcinoma and its variants: Report on 32 cases. J Pathol 1988;155:277-287.

Thompson IM, Peek M: Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma: The role of the serendipitously detected tumor. J Urol 1988; 140:487-490.

Thompson IM: The evaluation of microscopic hematuria: A population-based study. J Urol 1987;138:1189-1190.

Thrasher JB, Paulson DF: Prognostic factors in renal cancer. Urol Clin North Am 1993;20:247-262.

Thrasher JB, Robertson JE, Paulson DF: Expanding indications for conservative renal surgery in renal cell carcinoma. Urology 1994;43:160.

Tobe SW, Noble-Topham SE, Andrulis IL, et al: Expression of the multiple drug resistance gene in human renal cell carcinoma depends on tumor histology, grade, and stage. Clin Cancer Res 1995;1:1611-1615.

Tolia BM, Whitmore WF Jr: Solitary metastasis from renal cell carcinoma. J Urol 1975;114:836.

Tomisawa M, Tokunag T, Oshika Y, et al: Expression pattern of vascular endothelial growth factor isoform is closely correlated with tumour stage and vascularization in renal cell carcinoma. Eur J Cancer 1999;35:133-137.

Torres VE, Holley KE, Offord KP: General features of autosomal dominant polycystic kidney disease: Epidemiology. In Grantham JJ, Gardner KD (eds): Diagnosis and Management of Polycystic Kidney Disease. Kansas City. PKD Foundation, 1985, pp 49-69.

Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al: Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990;144:1097-1099.

Troy AJ, Summers KL, Davidson PJ, et al: Minimal recruitment and activation of dendritic cells within renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 1998;4:585-593.

Tsuchiya N, Sato K, Ogawa O, et al: Elevated vascular endothelial growth factor (VEGF) and normal level of basic fibroblast growth factor in the sera of patients with renal cell carcinoma. J Urol 1998;159:188.

Tsui KH, Schvarts O, Barbaric Z, et al: Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. J Urol 2000;163:437-441.

Uchida M, Imaide Y, Sugimot K, et al: Percutaneous cryosurgery for renal tumors. Br J Urol 1995;745:132.

Uchida M, Watanabe H, Mishina T, Shimada N: Leiomyoma of the renal pelvis. J Urol 1980:125:572-574.

Uhlman DL, Nguyen PL, Manivel C, et al: Association of immunohistochemical staining for p53 with metastatic progression and poor survival in patients with renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1994;86:1470-1475.

Upadhyay AK, Neely JA: Cystic nephroma: An emerging entity. Annu Rev Coll Surg Engl 1989:71:382-383.

Uzzo RG, Clark PE, Rayman P, et al: Alterations in NFkB activation in T lymphocytes of patients with renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999a;91:718-721.

Uzzo RG, Rayman P, Kolenko V, et al: Mechanisms of apoptosis in T cells from patients with renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 1999;5:1219-1229.

Van den Berg A, Buys CH: Involvement of multiple loci on chromosome 3 in renal cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 1997;19:59-76.

van der Werf-Messing B: Carcinoma of the kidney. Cancer 1973;32:1056.

van Poppel H, Bamelis B, Oyen R, Baert L: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma can achieve long term tumor control. J Urol 1998;160: 674

Vassiliades VG, Bernardino ME: Percutaneous renal and adrenal biopsies. Cardiovasc Intervent Radiol 1991;14:50-54.

Vermooten V: Indications for conservative surgery in certain renai tumors: A study based on the growth patterns of clear cell carcinoma. J Urol 1950;64:200.

Vissers JL, DeVries JM, Schreurs MW, et al: The renal cell carcinoma-associated antigen G259 encodes a human leukocyte antigen (HLA)-A2.1-restricted epitope recognized by cytotoxic T limphocytes. Cancer Res 1999;59:5554-5559.

Vogelzang NJ, Fremgen AM, Guinan PD, et al: Primary renal sarcoma in adults: A natural history and management study by the American Cancer Society, Illinois division. Cancer 1993;71:804-810.

Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L: Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: A case with 5-year follow-up. J Urol 1992;1448:1247-1248.

Vogelzang NJ, Yang X, Goldman S, et al: Radiation induced renal cell cancer: A report of 4 cases and review of the literature. J Urol 1998; 160:1987-1990.

Walther MM, Alexander RB. Wiss GH, et al: Cytoreductive surgery prior to interleukin-2 based therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Urology 1993;42:250-257.

Walther MM, Kleiner DE, Lubensky IA, et al: Progelatinase A mRNA expression in cell lines derived from tumors in patients with metastatic renal cell carcinoma correlates inversely with survival. Urology 1997;50:295-301.

Walther MM, Patel B, Choyke P, et al: Hypercalcemia in patients with metastatic renal cell carcinoma: Effect of nephrectomy and metabolic evaluation. J Urol 1997;158:733-739.

Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al: Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel Lindau families: Comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. J Urol 1999;162:659-664.

Warner E, Tobe S. Pei Y, et al: Phase I trial of vinblastine (VBL) with oral cyclosporine-A (CSA) as a multidrug resistance modifier in renal cell carcinoma (RCC) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:204.

Washecka R, Hanna M: Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. Urology 1991;37:340-343.

Weichselbaum A, Greenish RW: Pasadenome der Neire. Med Jahrb Vien, vol. 213. 1883.

Weirich G, Glenn G. Junker K, et al: Familial renal oncocytoma: Clinico-pathological study of 5 families. J Urol 1998;160:335-340.

Weiss LM, Gelb AB, Medeiros LJ: Adult renal epithelial neoplasms. Am J Clin Pathol 1995;103:624-635.

Weiss LM, Gelb AB: Adult renal epithelial neoplasms. Am J Clin Pathol 1995;103:624-634.

Wells FC, Naylor CPE, Dunn DC: Leiomyoma of renal vein. J R Soc Med 1981;74:542-544.

Wenz W: Tumors of the kidney following retrograde pyelography with colloidal thorium dioxide. N Y Acad Sci 1967;145:806-810.

Whang M, O'Toole K, Bixon R, et al: The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. J Urol 1995;154:968-971.

Wilding G, Kirkwood J, Clamon G, et al: Phase II trial of navelbine in metastatic renal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1993;12:253.

Wolff J: Die lehre von der krebskronsheit: Von den altesten zeiten bis zur gagenwart. In Adenome der Neire. Med Jahrb Vien, vol. 213. 1883.

Xipell JM: The incidence of benign renal nodules: A clinicopathological study. J Urol 1971;106:503-506.

Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D: Chemotherapy for advanced renal cell carcinoma: 1983-1993. Semin Oncol 1995;22:42-60.

Yang JC, Rosenberg SA: An ongoing prospective randomized comparison of interleukin-2 regimens for the treatment of metastatic renal cell cancer. Sci Am Cancer 1997;3(suppl):579-584.

Yeung RES, Xiao GH, Hin F, et al: Predisposition to renal carcinoma in the Eker rat is determined by germ-line mutation of the tuberous sclerosis 2 (TSC2) gene. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11413-11416.

Yoshida K, Sakamoto S, Sumi S, et al: Telomerase activity in renal cell carcinoma. Cancer 1998;83:760-766.

Yoshuno S, Kato M, Okado K: Prognostic significance of microvessel count in low stage renal cell carcinoma. Int J Urol 1995;2:156-160.

Young RC: Metastatic renal cell carcinoma: What causes occasional dramatic regressions. N Engl J Med 1998;338:1305-1306.

Yu MC, Mack TM, Hanisch R, et al: Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. J Natl Cancer Inst 1986:77:351-356.

Yuan JM, Gago-Dominguez M, Ross RK, Yu MC: Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. J Cancer 1998;77:1508-1513.

Zbar B, Brauch H, Talmadge C, Linehan M: Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. Nature 1987;327:721-724.

Zbar B, Glenn G, Lubensky I, et al: Hereditary papillary renal cell carcinoma: Clinical studies in 10 families. J Urol 1995;153:907-912.

Zbar B, Kaelin W, Maher E, Richard S: Third international meeting on von Hippel-Lindau disease. Cancer Res 1999;59:2251-2253.

Zbar B, Tory K, Merino M, et al: Hereditary papillary renal cell carcinoma. J Urol 1994;151:561-566.

Zbar B: Von Hippel-Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. Cancer Surv 1995;25:219-232.

Zhuang Z, Park WS, Pack S, et al: Trisomy 7-harbouring non-random duplication of the mutant MET allele in hereditary papillary renal carcinomas. Nat Genet 1998;20:66-69.

76
TUMORES UROTELIALES DEL TRACTO URINARIO

Edward M. Messing

Cáncer de vejiga
Fundamentos biológicos y clínicos
Epidemiología
Etiología y factores de riesgo
Anatomía patológica
Carcinoma urotelial
Orígenes y patrones de diseminación del carcinoma del epitelio de transición
Evolución natural
Indicadores pronósticos
Diagnóstico
Detección temprana
Estadificación
Prevención
Tumores no uroteliales de la vejiga
Tumores vesicales no epiteliales

Tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter
Epidemiología
Asociación con la nefropatía balcánica
Etiología
Localización y distribución de los tumores
Anatomía patológica
Evolución natural
Indicadores diagnósticos
Signos y síntomas
Diagnóstico
Estadificación

CÁNCER DE VEJIGA

Fundamentos biológicos y clínicos

Aunque las evidencias epidemiológicas y experimentales indican que los carcinógenos químicos desempeñarían un papel importante en la etiología del cáncer de vejiga, en muchos casos no es posible identificar la exposición a un agente carcinógeno conocido. Es probable que todos los cánceres se relacionen con aberraciones de mecanismos normales que regulan la diferenciación y la proliferación, a menudo asociadas a alteraciones de la composición genética de las células malignas. En la gran mayoría de procesos malignos humanos, sobre todo los que se manifiestan en la adultez o en la vejez como el cáncer de vejiga, estas alteraciones adquiridas del DNA a menudo conducen a la inducción de oncogenes o la abolición de genes supresores tumorales, lo que determina la transformación maligna de las células. Los efectos de los agentes inductores, llámense virus, carcinógenos químicos u otros estímulos químicos y físicos (p. ej., la luz ultravioleta o las radiaciones), a menudo son consecuencia de la exposición directa de las células del huésped a estos agentes. Sin embargo, diversos factores hereditarios, adquiridos y anatómicos, incluidos los que regulan procesos como el metabolismo de sustancias químicas y la excreción y la oferta de metabolitos a células blanco potenciales, contribuyen a determinar cuáles serán las personas que en condiciones de exposición similar desarrollarán un cáncer y la localización del tumor. Además, dado que todas las células poseen la capacidad para reparar mutaciones o copias defectuosas del DNA o de promover la muerte celular con estas aberraciones del DNA es necesario que en la mayor parte (o en la totalidad) de los cánceres las células eludan de alguna manera estos mecanismos de defensa. Indudablemente todos estos factores contribuyen de manera significativa a determinar quién desarrollará un cáncer de vejiga.

El cáncer de vejiga a menudo se comporta como una enfermedad predisponente en la que todo el urotelio, desde la pelvis renal hasta la uretra, es susceptible de experimentar una transformación maligna. Esta tendencia es clara por la aparición de múltiples tumores y la recurrencia de tumores uroteliales tratados mediante la resección local. No obstante, las células cancerosas del epitelio de transición también pueden implantarse en otros sitios del urotelio y probablemente migrar hacia otras áreas uroteliales, lo que torna difícil determinar si

un tumor recurrente refleja el tratamiento inapropiado del tumor inicial, una implantación y migración de las células tumorales o los efectos de una carcinogénesis multifocal. Como se verá más adelante, es probable que todos estos factores desempeñen un papel etiopatogénico.

Epidemiología

Incidencia y prevalencia: sexo y raza

La tasa de *incidencia* de un cáncer se define como la cantidad de nuevos casos diagnosticados por 100.000 personas por año. Se estimó que en 2000 se diagnosticarían 53.200 nuevos casos de cáncer de vejiga en los Estados Unidos (Greenlee y col., 2000). **El cáncer de vejiga es 2,5 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres** (Greenlee y col., 2000). Entre los hombres el cáncer de vejiga es el cuarto cáncer más frecuente después de los cánceres de próstata, pulmón y colorrectales y representa un 6,2% de todos los casos de cáncer (Greenlee y col., 2000). Entre las mujeres el cáncer de vejiga es el octavo cáncer más frecuente y representa un 2,5% de todos los casos de cáncer (Greenlee y col., 2000). Entre 1985 y 2000 la cantidad de cánceres de vejiga diagnosticados por año en los Estados Unidos aumentó 33% y este incremento fue aproximadamente similar en individuos de uno y otro sexo (Silverberg, 1985; Greenlee y col., 2000).

Dado que **el cáncer de vejiga rara vez se detectó en forma accidental durante la autopsia** (Marshall, 1956; Resseguie y col., 1978; Kishi y col., 1981) y como las herramientas utilizadas para el diagnóstico de este tumor (inspección cistoscópica y biopsia) son las mismas que se utilizan a partir de la década de 1930 es imposible atribuir el aumento de la incidencia de cáncer de vejiga a innovaciones tecnológicas o modificaciones de la práctica médica (p. ej., screening sistematizado o a voluntad). Además, **dado que la incidencia de cáncer de vejiga aumenta con la edad en personas de uno y otro sexo** (véase más adelante) el incremento relativamente igual de la incidencia en hombres y mujeres también se contradice con lo que cabría esperar si se considerara la mayor expectativa de vida entre las mujeres (alrededor de 5 años) (National Center for Health Statistics, 1991). El hecho de que la cantidad de nuevos casos de cáncer de vejiga haya aumentado en forma similar en personas de uno y otro sexo es particularmente sorprendente dado que a partir de la década de 1960 las mujeres desempeñan con mayor frecuencia tareas laborales fuera del ámbito doméstico y modificaron sus hábitos, lo que las expuso en mayor medida a carcinógenos industriales y ambientales (como el humo del cigarrillo) a los que no se hallaban expuestas antes. Era de esperar que estas modificaciones condujeran a un aumento desproporcionado del cáncer de vejiga entre las mujeres en forma comparable al aumento de la incidencia del cáncer de pulmón durante este mismo período cronológico (Greenlee y col., 2000). Es posible que esta enigmática tendencia se explique por factores genéticos (Risch y col., 1995), hormonales (Horn y col., 1995), anatómicos (p. ej., la retención urinaria relativa en los hombres de edad avanzada debido al aumento de tamaño de la próstata) o de otro tipo.

En los Estados Unidos el cáncer de vejiga es alrededor de 2 veces más frecuente entre los hombres blancos que entre los hombres de origen africano y solo 1,5 vez más frecuente entre las mujeres blancas que entre las mujeres negras. Se estima que un hombre blanco nacido en 1997 tiene una probabilidad del 3,7% de tener un cáncer de vejiga en el transcurso de su vida; es decir, una probabilidad aproximadamente 3 veces mayor que una mujer blanca (1,2%) o un hombre afronorteamericano (1,3%) y más de 4,5 veces mayor que una mujer afroamericana (0,8%) (Statistics, Epidemiology, and End Results Program [SEER], 1973-1997). **Existen algunas evidencias que indican que el mayor riesgo entre los blancos se limita sobre todo a los tumores no invasores** (Schairer y col., 1988), **lo que implica que en las personas de raza negra el diagnóstico del tumor se realiza en una fase más tardía. Sin embargo, existen evidencias genéticas y epidemiológicas que indican que los afronorteamericanos pueden tener una forma más agresiva** de otros cánceres como el cáncer de mama (Shiao y col., 1995) y que si éste fuese el caso en el cáncer de vejiga es posible que el tumor se manifieste con un estadio más avanzado en el momento de la presentación (Lynch y Cohen, 1995). **Las tasas de incidencia entre los habitantes de los Estados Unidos de origen hispanoamericano equivalen a cerca de la mitad de las documentadas entre los blancos** (SEER, 1973-1997; Canto y Chu, 2000).

La *tasa de prevalencia* es la cantidad total de casos de cáncer por 100.000 personas por año. Debido a que muchos pacientes con cáncer de vejiga tienen recurrencias de la enfermedad pero no fallecen a causa de ella el cáncer de vejiga es el segundo cáncer más frecuente entre los hombres de edad mediana y avanzada (después del cáncer de próstata) a pesar de que las personas de sexo masculino ocupan el cuarto lugar en la incidencia general (Feldman y col.,1986).

Mortalidad: sexo y raza

La *tasa de mortalidad* de un cáncer es la cantidad de muertes por 100.000 personas por año atribuidas a este tumor. Se estimó que para el año 2000 se producirían 12.000 muertes por cáncer de vejiga (8.100 hombres y 4.100 mujeres), lo que convertiría al cáncer de vejiga en la séptima causa más frecuente de muerte por cáncer entre los hombres norteamericanos (Greenlee y col., 2000). El cáncer de vejiga es responsable de un 2,9% de todas las muertes por cáncer entre los hombres y el 1,5% entre las mujeres. **Los hombres se asocian con tasas de supervivencia a los 5 años más altas que las de las mujeres y esta diferencia de mortalidad es particularmente manifiesta si se considera el grupo de mujeres afroamericanas (hombres blancos: 84%; hombres afroamericanos: 71%; mujeres blancas: 76%; mujeres afroamericanas: 51%)** (Lynch y Cohen, 1995). Uno de los motivos importantes que explican las tasas de supervivencia más bajas entre los afroamericanos de uno y otro sexo es el porcentaje reducido de hombres (65,6%)

y mujeres (56,4%) de raza negra en comparación con los hombres blancos (75,7%) y las mujeres blancas (74,3%) en los que se diagnostica un carcinoma del epitelio de transición confinado en la vejiga (Lynch y Cohen, 1995). Los factores que pueden determinar que entre los individuos de raza (y sobre todo entre las mujeres) la enfermedad se diagnostique en un estadio más avanzado incluyen un posible subregistro de los cánceres superficiales, el diagnóstico retrasado y la mayor incidencia de variantes más agresivas de carcinoma del epitelio de transición entre las personas de raza negra. Las evidencias disponibles hasta el momento no permiten establecer diferencias entre estas posibilidades, aunque el primero de los factores mencionados antes es improbable debido a que los casos de cáncer de vejiga no diagnosticados durante la vida son raros.

Las tasas de supervivencia por estadio en el momento de la presentación también son más favorables entre los blancos (Fleshner y col., 1996). Es posible que este fenómeno refleje no solo una enfermedad más avanzada o agresiva dentro de un mismo estadio en el momento del diagnóstico sino también un menor acceso al tratamiento más eficaz o un menor grado de aceptación de las modalidades terapéuticas óptimas entre la población afroamericana (Lynch y Cohen, 1995; Greenlee y col., 2000). Por último, aunque la mayor parte de cánceres vesicales en individuos de uno y otro sexo y de una y otra raza es representada por el carcinoma del epitelio de transición, las personas de raza negra y las mujeres muestran un porcentaje más alto de otros cánceres de vejiga aparte del carcinoma del epitelio de transición (sobre todo, carcinomas espinocelulares y adenocarcinomas) y es posible que el pronóstico relativamente desfavorable de estos tumores también explique algunas de las diferencias raciales y sexuales en las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga. **Es interesante destacar que pese a que la incidencia de cáncer de vejiga entre los hispanoamericanos es más similar a la de la población afroamericana que a la de la población blanca, las tasas de supervivencia a los 5 años entre las personas de origen hispanoamericano son superiores a los documentadas entre los blancos, sobre todo en el caso de los tumores invasores y en un estadio más avanzado** (Fleshner y col., 1996).

La incidencia del cáncer de vejiga aumentó aproximadamente un 50% a partir de la década de 1950. La tendencia al envejecimiento de la población de los Estados Unidos permite suponer que esta tendencia se mantendrá. Por otra parte, durante este mismo período la tasa de mortalidad por cáncer de vejiga ha disminuido alrededor de un 33% (SEER, 1973-1997).

No se sabe con certeza si este fenómeno se debe a una modificación esencial de la biología del tumor, una modificación de los factores de riesgo de las distintas variantes fenotípicas, un progreso del enfoque terapéutico, un diagnóstico más temprano o una combinación de todos estos factores. No obstante, **la reducción de la mortalidad se observó sobre todo entre los hombres**. Si se examina la relación entre las muertes anuales y los nuevos casos diagnosticados por año (en los hombres: 0,251 en 1985 y 0,211 en 2000; en las mujeres: 0,318 en 1985 y 0,293 en 2000) o las tasas de supervivencia mencionadas antes se observa que en **las mujeres el porcentaje de muertes por esta enfermedad es desproporcionadamente alto** (Greenlee y col., 2000). **Esta observación es confirmada por las modificaciones relativamente notables de las tasas de mortalidad corregidas por cáncer de vejiga para la edad durante el último período de 10 años en el caso de los que se cuenta con información (1987-1997), las cuales indican una reducción de la tasa anual entre los hombres (modificación anual: –0,4%) y un aumento de la tasa anual entre las mujeres (modificación anual: +0,1%)** (SEER, 1973-1997). Estas tendencias de la mortalidad corregida para la edad, así como el aumento de la incidencia entre los hombres en comparación con las mujeres (véase la sección relacionada con la incidencia) sugieren que la mayor probabilidad (en aproximadamente un 50%) de fallecer por esta enfermedad en el transcurso de la vida observada entre las mujeres que tienen cáncer de vejiga en comparación con los hombres se explicaría por diferencias del diagnóstico, el tratamiento o las características del tumor entre sujetos de uno y otro sexo más que por la mayor expectativa de vida de las mujeres (SEER, 1973-1997). Estas diferencias sexuales también se han observado en otros países (Mungen y col., 2000).

Edad

El cáncer de vejiga puede manifestarse a cualquier edad, incluso durante la infancia. Sin embargo, por lo general es una enfermedad de la edad madura o avanzada, con una edad media en el momento del diagnóstico de 69 años en los hombres y 71 años en las mujeres en el caso del carcinoma del epitelio de transición (Lynch y Cohen, 1995). Además, **la incidencia del cáncer de vejiga aumenta en relación directamente proporcional con la edad: de aproximadamente 142 por 100.000 hombres y 33 por 100.000 mujeres de 65 a 69 años a 296 por 100.000 hombres y 74 por 100.000 mujeres de 85 años o mayores.** Se observaron tendencias similares en el caso del carcinoma espinocelular. **La tasa de mortalidad por cáncer de vejiga también es mayor entre las personas de mayor edad. Por ejemplo, las relaciones entre la mortalidad relacionada con la enfermedad y las tasas de incidencia para hombres y mujeres de 65 a 69 años en los Estados Unidos son de 14 y 18%, respectivamente, mientras que entre los hombres y las mujeres de 80 a 84 años aumentan hasta 30 y 37%, respectivamente.** (SEER, 1973.1997). En este caso tampoco se sabe si estos hallazgos reflejan una variante más agresiva de la enfermedad en las personas de edad avanzada, un estadio relativamente avanzado del tumor en el momento del diagnóstico (tanto por motivos sociales [relacionados con el paciente y con el profesional de la salud] como por motivos biológicos [p. ej., alteración de las defensas del huésped en la edad avanzada]) o la oferta y la selección de modalidades terapéuticas menos agresivas (y menos eficientes) en la población de edad avanzada, no obstante es probable que todos estos factores desempeñen algún papel.

En adolescentes y adultos menores de 30 a 40 años el cáncer de vejiga generalmente se asocia con una histología bien diferenciada y un comportamiento más benigno (Linn y col., 1998). **Es interesante destacar que en esta población de pacientes las aberraciones moleculares y genéticas no guardan la correlación relativamente estrecha entre el grado histológico y el comportamiento biológico del tumor observada en los pacientes de edad mediana y avanzada** (Linn y col., 1998). Los pacientes más jóvenes tienen un pronóstico más favorable debido a que se presentan con mayor frecuencia con tumores superficiales de bajo grado; no obstante, en el caso de un mismo grado tumoral el riesgo de progresión de la enfermedad es idéntico en los pacientes más jóvenes y en los pacientes de mayor edad (Wan y Grossman, 1989).

Diferencias regionales y nacionales

Aunque las tasas de incidencia del cáncer de vejiga hayan sido estimadas en valores algo más altos en el norte de los Estados Unidos que en el sur del país (Morrison, 1984), las migraciones de la población de edad avanzada hacia los estados sureños están borrando estas diferencias (SEER, 1973-1997; Greenlee y col., 2000). Las tasas de incidencia también difieren significativamente entre los distintos países del mundo; por ejemplo, la incidencia es mayor en Gran Bretaña y los Estados Unidos que en Japón y Finlandia (Morrison, 1984). En Hawaii, la incidencia de cáncer de vejiga es más de dos veces más elevada entre las personas de raza blanca que entre los habitantes de origen japonés (Waterhouse y col., 1982). Es probable que estas diferencias reflejen los efectos combinados de factores ambientales y hereditarios.

Datos de autopsia

A diferencia de virtualmente cualquier otro cáncer de ocurrencia frecuente, el cáncer de vejiga casi nunca se ha comunicado como un hallazgo accidental en la autopsia (Marshall, 1956; Resseguie y col., 1978; Kishi y col., 1981). Esta observación marca una clara diferencia con los carcinomas de próstata (Franks, 1954), riñón (Hellsten y col., 1981) y muchos otros órganos en los cuales los "cánceres de autopsia" son más frecuentes que los tumores diagnosticados clínicamente. Aunque este fenómeno puede explicarse en parte por la autólisis urotelial postmortem o los efectos erosivos de los catéteres permanentes, que pueden interferir con la detección de tumores pequeños, y se contradice con la experiencia esporádica de los urólogos, quienes pueden detectar en forma accidental un tumor vesical durante el examen cistoscópico por otros motivos (Kim e Ignatoff, 1994; Watson y col., 1995), no deja de ser una observación muy interesante. **Este fenómeno implica que en casi todos los casos de cáncer de vejiga el tumor es diagnosticado en algún momento de la vida del paciente; también implica que las diferencias comunicadas de las tasas de incidencia entre personas de diferentes sexos, razas, edades y localidades geográficas podrían explicarse simplemente por la incapacidad para diagnosticar la enfermedad en determinados grupos de personas. Por último, esta observación también implica que la latencia preclínica de este tumor (es decir, el tiempo transcurrido entre el momento en que el tumor adquiere un tamaño suficiente para ser detectado durante la cistoscopia [o la autopsia] y el momento en que se torna realmente sintomático) debe ser relativamente breve.** Estas conclusiones revisten considerable importancia en relación con las estrategias de detección temprana, incluidas las ventajas y las desventajas de este enfoque y la frecuencia con la que deben repetirse estos procedimientos.

Etiología y factores de riesgo

Fundamentos biológicos

Los factores presuntamente relacionados con el desarrollo y la progresión del cáncer de vejiga incluyen la exposición profesional a sustancias químicas, el tabaquismo, la ingesta de café, el uso de analgésicos o edulcorantes artificiales, la presencia de infecciones bacterianas, micóticas o virales, la presencia de cálculos vesicales y el tratamiento previo con agentes quimioterápicos genotóxicos. La información disponible sugiere que por lo menos algunos cánceres de vejiga son inducidos por agentes carcinogénicos. Los carcinógenos inducen lesiones del DNA de las células blanco y de este modo desencadenan y perpetúan el proceso de tumorigénesis. Es probable que la transformación maligna de las células requiera la presencia de múltiples defectos del DNA. Además, dado que el microambiente del epitelio de transición puede afectar la exposición o la sensibilidad a los carcinógenos y mitógenos también es posible que facilite el desarrollo de distintas alteraciones genéticas a agresiones químicas relativamente similares. Más adelante se presentan evidencias epidemiológicas, moleculares e histopatológicas que indican que este fenómeno a menudo es la respuesta observada a algunos de los carcinógenos ambientales más conocidos, como el humo del cigarrillo y ciertos agentes químicos industriales.

Oncogenes

A pesar de la complejidad del tema los conceptos oncológicos fundamentales determinan que para que se produzca una transformación maligna es necesario que existan alteraciones genéticas. Éstas pueden obedecer a varios mecanismos. Uno de ellos consiste en la inducción de oncogenes; es decir, genes normales alterados que codifican el fenotipo maligno y permiten sobre todo que las células escapen de los mecanismos de control normales. Los oncogenes asociados con el cáncer de vejiga incluyen los genes de la familia ras, entre ellos el oncogén ras p21 (Burchill y col., 1991; Czerniak y col., 1992), los cuales en algunos estudios se correlacionaron con un grado histológico más alto (Viola y col., 1985). Este oncogén es una GTPasa que transduce señales provenientes de la membrana celular hacia el núcleo, lo que afecta la proliferación y la diferenciación celulares

(Barbacid y col., 1987). Aunque en algunos artículos se ha afirmado que hasta un 50% de los cánceres del epitelio de transición se asocian con mutaciones de los genes ras (Czerniak y col., 1992), en otros se han documentado porcentajes mucho menores (Knowles y Williamson, 1993).

Genes supresores tumorales

Aunque los oncogenes son más fáciles de detectar debido a que ejercen un efecto dominante positivo, un mecanismo molecular igualmente importante en el proceso de carcinogénesis consiste en la inactivación de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular, la reparación del DNA o la apoptosis. La deleción o inactivación de estos genes, denominados genes supresores tumorales, podría promover el crecimiento desregulado de las células o evitar que las células con defectos del DNA se dirijan hacia la muerte celular programada, lo que en última instancia conduce hacia una proliferación descontrolada de clones genéticamente alterados. Este proceso determinará una inestabilidad genética y la copia por parte del DNA de errores que se manifiestan en los genomas de las células afectadas. Dado que las repeticiones de múltiples secuencias breves de nucleótidos se encuentran dispersas a través del genoma normal de los mamíferos la búsqueda de errores de la replicación del DNA en regiones en las que se sabe existen múltiples secuencias repetidas puede emplearse como herramienta de screening para la detección de células malignas (Mao y col., 1994) y también como un medio para el mapeo de regiones del DNA asociadas con deleciones (Cairns y col., 1998).

Para que la alteración de un gen supresor tumoral conduzca a la formación de un tumor se requiere que la proteína codificada por el gen (el producto de ese gen) sea no funcionante. En consecuencia, es necesario que la deleción o la mutación afecte ambos alelos del gen o que la molécula resultante de la dimerización (o más) de una cadena proteica mutante y de tipo salvaje sea no funcionante (la llamada mutación negativa dominante). Históricamente este cuadro se ha detectado por lo general mediante el análisis citogenético, el que revela la "ausencia" en los cariotipos de segmentos cromosómicos extensos o cromosomas enteros. No obstante, incluso en ausencia de deleciones de tamaño suficiente para ser detectadas en un análisis citogenético, el hecho de que muchos genes sean polimorfos (es decir, los alelos maternos y paternos difieren ligeramente en cuanto al código genético), puede recurrirse a comparaciones, las digestas del DNA de tejidos malignos y normales (en los que se retienen ambos alelos) para identificar deleciones de un alelo de una región genética específica (pérdida de la heterocigosidad de los alelos) en el DNA maligno. Para muchas de las regiones cromosómicas que se sabe sufren una deleción en forma no aleatoria del cáncer de vejiga humano (y que por lo tanto presuntamente confieren a la célula alguna ventaja selectiva) se ha localizado un gen supresor tumoral en la región de la deleción y, en varios casos, el análisis molecular de la copia genética retenida permitió identificar una o varias mutaciones que podrían convertir este producto en no funcionante o ausente.

Estas observaciones se han confirmado mediante la demostración de la ausencia de expresión o la expresión anormal del gen en estudios moleculares. Asimismo, las proteínas pueden detectarse mediante inmunoprecipitación o el "inmunoblotting" de una mezcla de proteínas corridas sobre geles con anticuerpos marcados contra la proteína a investigar (Western blotting). Muchos de estos estudios moleculares requieren muestras relativamente puras de DNA, RNA o proteínas de tumores no contaminados por materiales moleculares derivados de células epiteliales normales, estrómicas, inflamatorias o vasculares. La recolección de estas muestras puras de moléculas tumorales se ha visto facilitada significativamente por el método de microdisección y captura con rayo láser, que permite identificar tejidos y células de aspecto histológicamente normal y eliminarlas del grupo de células a investigar. Además, pueden utilizarse técnicas visuales (como la hibridación in situ con apareamiento del DNA complementario [cDNA] marcado para secuencias específicas del RNA de las células tumorales o métodos inmunohistoquímicos con anticuerpos marcados contra los antígenos de interés) para identificar el mensaje del gen (RNA mensajero [mRNA]) o el producto genético (proteína) en los cortes tisulares.

Varios genes supresores tumorales se correlacionan estrechamente con el cáncer de vejiga. Estos genes son el gen p53 (en el cromosoma 17p); el gen del retinoblastoma (Rb) en el cromosoma 13q; genes presentes en el cromosoma 9, por lo menos uno de los cuales probablemente se encuentre en 9p en la región 9p21, en la que residen los genes para las proteínas p19 y p16 y otro en 9p en la región 9q32-33 (y tal vez genes localizados en otras regiones de 9q).

p53

El gen p53 representa el gen alterado con mayor frecuencia en el cáncer humano (Vogelstein, 1990; Harris y Hollstein, 1993). La proteína normal, p53 de tipo salvaje, tiene varias funciones, incluidas la acción como factor de transcripción que suprime la proliferación celular (Vogelstein, 1990; Cote y Chatterjee, 1999); la dirección de células con defectos del DNA hacia la apoptosis antes de la replicación del DNA (fase S del ciclo celular) (revisado en Harris y Hollstein, 1993); la contribución a la reparación del DNA dañado mediante la inducción de la producción de desoxirribonucleótido trifosfatos en el núcleo (revisado por Lozano y Elledge, 2000) y otros mecanismos similares (Smith y col., 1994). **Debido a que p53 tiene la función de dirigir las células con alteraciones genéticas hacia la apoptosis las mutaciones de este gen se han asociado a inestabilidad genómica (y, por lo tanto, con el desarrollo progresivo de nuevas mutaciones)** (Harris y Hollstein, 1993). **Por ende, no debe sorprender que un cáncer de vejiga asociado a alteraciones de p53 se comporte en forma más agresiva** (Esrig y col., 1994; Cordon-Cardo, 1995).

Para que un tumor sea mayor de 1 o 2 mm de diámetro se requiere la irrigación del tejido tumoral por vasos

sanguíneos neoformados. **El gen p53 de tipo salvaje induce la expresión de un potente inhibidor de la angiogénesis, la trombospondina-1 (TSP-1), un componente normal de la matriz extracelular, mientras que el gen p53 mutante (o ausente) no tiene esta propiedad.** En muestras de cáncer de vejiga se ha documentado una correlación entre la inmunotinción para p53 anormal y la regulación negativa de la TSP-1 y la neoangiogénesis (Grossfeld y col., 1997). Además, mientras que el p53 de tipo salvaje tiene la capacidad para reparar los daños del DNA provocados por diversos agentes quimioterápicos como el cisplatino (Hawkins y col., 1996), las alteraciones funcionales del gen p53 que contribuyen al desarrollo de un fenotipo más agresivo paradójicamente pueden aumentar la sensibilidad a algunos agentes quimioterápicos (Hawkins y col., 1996; Cote y Chatterjee, 1999).

Si se piensa en el papel fundamental que desempeña p53 en el control del crecimiento celular normal y el proceso neoplásico, no debe sorprender que la propia estabilidad de este gen se encuentre estrechamente regulada. **Mdm2, cuya expresión es inducida por el propio gen p53, se fija al terminal amino de p53 y lo marca como blanco para la ubicuitinización y la degradación proteosómica** (resumido en Carr, 2000). **La ausencia de este proceso estabiliza a p53. En realidad, el p53 de tipo salvaje normalmente tiene una vida muy breve en el núcleo celular, mientras que las formas mutadas a menudo persisten durante un período más prolongado y en consecuencia son más fácilmente detectables mediante estudios inmunohistoquímicos** (Finlay y col., 1988). Varios grupos de investigadores han observado una estrecha correlación entre la acumulación de p53 en el núcleo celular (detección inmunohistoquímica) y mutaciones genéticas del gen p53 y han utilizado la inmunohistología como una herramienta relativamente sencilla para el screening de cánceres y evaluar la presencia o la ausencia de mutaciones de p53. Lamentablemente algunas mutaciones importantes de p53 conducen a la expresión de una forma de proteína significativamente truncada (o a la ausencia de expresión de proteína), lo que impide detectar la sobreexpresión nuclear de p53 mutado. Desde una perspectiva inmunohistoquímica esta situación es indiferenciable de la asociada a la expresión de p53 de tipo salvaje (Cordon-Cardo, 1995). Asimismo, los métodos inmunohistoquímicos tampoco permiten detectar la deleción de ambos alelos del gen (deleción homocigótica). Este fenómeno podría explicar parte de la discordancia observada entre los datos inmunohistoquímicos y los datos relacionados con la pérdida de heterocigotismo y otros datos moleculares en algunos artículos publicados (Cote y Chatterjee, 1999). Además, dado que la proteína p53 de tipo salvaje funciona como un tetrámero el producto alterado de un alelo mutante estabiliza (lo que permite la acumulación nuclear) pero inactiva la proteína tetramérica (lo que conduce a la tumorigénesis), aun cuando el alelo no mutado se exprese normalmente. Este efecto negativo dominante representa un obstáculo teórico para las estrategias terapéuticas genéticas basadas en el intento de introducir un gen p53 de tipo salvaje en tumores con alelos mutados de p53.

Gen del retinoblastoma, su producto y reguladores p15, p16, p21, p27 y p19

El producto proteico normal del gen RB (pRb) es fosforilado por varias de las cinasas dependientes de la ciclina, las cuales representan proteínas fosforiladoras que residen en el núcleo celular e "impulsan" diversas fases de transición en el ciclo celular. El pRb fosforilado se disocia de otra proteína, el factor de transcripción E2F, con la cual forma complejos en condiciones normales. Este proceso permite que el E2F libre se fije a regiones promotoras de varios genes cuyos productos inducen el pasaje celular de la fase G_1 a la fase S (Cordon-Cardo, 1995). Por lo tanto, la inactivación de pRb mediante la deleción o la mutación genéticas facilita el pasaje de las células de la fase G_1 al punto de control S y estimula la proliferación celular.

Asimismo, inhibidores de cinasas dependientes de la ciclina que fosforilan pRb y lo disocian de E2F normalmente actúan como reguladores del ciclo celular. **Estos reguladores incluyen p15 y p16, proteínas codificadas para regiones vecinas del cromosoma 9p que en condiciones normales forman complejos con las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 e inhiben la fosforilación de pRb.** Del mismo modo, otras dos proteínas nucleares, como p21, cuya expresión es inducida directamente por p53 de tipo salvaje (Cordon-Cardo, 1995), y p27, cuyo nivel de expresión es determinado por la degradación mediada por proteosomas (Loda y col., 1997), también inhiben la fosforilación de pRb por cinasas dependientes de la ciclina (Xiong y col., 1993; Loda y col., 1997). **Por lo tanto, las alteraciones de cualquiera de estas proteínas permitirían la fosforilación de pRb, lo que determina el aumento de E2F libre que impulsa el pasaje de G1 a S y en consecuencia la proliferación celular. Por consiguiente, la reducción o las anormalidades de la expresión y función de los productos de genes que codifican p15, p16, p21, p27 o pRb teóricamente conducirían a una proliferación celular desinhibida y tal vez a la transformación maligna y la progresión del tumor.** Por estos motivos es lógico que estos genes hayan sido categorizados como genes supresores del cáncer de vejiga.

Estas observaciones fueron confirmadas por la detección de deleciones no aleatorias de los cromosomas 13q y 9 en el cáncer de vejiga (Babu y col., 1989; Atkin y Fox, 1990; Tsai y col., 1990) y más tarde por estudios moleculares. **El análisis molecular preciso mostró ser más difícil en el caso del cromosoma 9 que en el caso del cromosoma 13q (Rb) o 17p (p53) debido a que en la mayoría de los casos "falta" un cromosoma completo** (Wheeles y col., 1994). Además, en lugar de producirse mutaciones puntuales de los genes p15 o p16 en la copia retenida del cromosoma 9 (región 9p21) se observó la deleción de regiones genéticas completas (a menudo de p15 y p16) (deleción homocigótica), cuya detección es imposible con los estudios que detectan la pérdida de heterocigotismo. Además, es posible que el promotor de p16 se encuentre hipermetilado en regiones con abundante contenido de CpG, lo que conduce a la transcripción, sobre todo en carcinomas espinocelulares (Tsusumi y col., 1998).

El gen codificador de p16 y p19 (ARF) comparte la misma región del cromsoma 9p21 mediante un marco de lectura alternativo. p19 (ARF) estabiliza p53 al promover la degradación de Mdm2 (Tsusumi y col., 1998). Por lo tanto, ambos productos genéticos actúan como genes supresores tumorales y no debe sorprender que la deleción de esta región sea un hallazgo frecuente en una fase evolutiva temprana del cáncer de vejiga. Además, varios autores comunicaron datos que indican que en el cromosoma 9 pueden residir otros genes supresores del cáncer de vejiga, entre ellos los de la región 9p (Tsai y col., 1990; Knowles y col., 1994; Spruck y col., 1994; Habuchi y col., 1995; Linn y col., 1995; Bartlett y col., 1998; Takahashi y col., 1998, 2000; Czerniak y col., 1999; Simoneau y col., 1999).

Teniendo presentes las funciones normales de los productos de genes que presuntamente sufrieron una deleción y, sobre todo, el papel que estos genes desempeñan en la regulación de la proliferación celular, los investigadores intentaron correlacionar deleciones identificadas con las diferencias conocidas entre los comportamientos de los dos tipos principales de carcinoma del epitelio de transición: tumores superficiales papilares de bajo grado y tumores de alto grado que rápidamente se tornan invasores y metastásicos. **Estas correlaciones permitieron que varios grupos de investigadores identificaran pérdidas del cromosoma 9** (Tsai y col., 1990; Spruck y col., 1994) **y sobre todo el cromosoma 9q** (Knowles y col., 1994; Habuchi y col., 1995; Simoneau y col., 1999; Czerniak y col., 1999) **como mecanismos tempranos del desarrollo de tumores superficiales de bajo grado. Por otra parte, los tumores de alto grado se asocian mucho más a menudo a alteraciones de p53 y deleciones del cromosoma p17** (Spruck y col., 1994; Gruis y col., 1995). **Este hallazgo tampoco debe sorprender dado que los errores genéticos acumulados supuestamente presentes en una célula con una proteína p53 no funcionante promueven el mantenimiento de la inestabilidad genética y la selección para un comportamiento aberrante (es decir, agresivo) y una morfología anaplásica.** Estas anormalidades están comenzando a utilizarse como factores predictivos del comportamiento futuro de un tumor.

La expresión anormal (deleción o sobreexpresión) de pRb detectada por medios inmunohistoquímicos también se observa sobre todo en tumores del epitelio de transición agresivos (Cairns y col., 1991; Cote y col., 1998). Asimismo, la deleción de p21 también se correlaciona con un cáncer de vejiga más agresivo y es posible que **la expresión anormal de p21 o pRb, además de p53, tenga otras consecuencias adversas** (Cote y Chatterjee, 1999). Aunque en el caso de numerosos cánceres y estirpes celulares la expresión de p16 y p21 muestra una correlación inversa (Kratz y col., 1996), el perfil tumoral preciso de las aberraciones de p16 es controversial dado que algunos estudios indican un fenotipo más agresivo (Spruck y col., 1994; Reznikoff y col., 1996) y los resultados de otros estudios son mucho menos claros y revelan un grado de pérdida similar en cánceres uroteliales agresivos y no agresivos (Friedrich y col., 2000).

Amplificación y sobreexpresión

Un tercer tipo de mecanismo genético carcinogénico es la amplificación o la sobreexpresión de genes normales que codifican factores de crecimiento o sus receptores. Messing (1987, 1990), Neal (1990) y col. (Mellon y col., 1995) demostraron mediante estudios independientes que **las células del cáncer de vejiga se asocian a una expresión anormal de receptores para EGF y que el aumento de la expresión de estos receptores se asocia a un comportamiento biológico más agresivo del tumor.** Dado que un ligando principal de este receptor, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), se excreta en niveles muy altos y formas biológicamente activas en la orina (Fuse y col., 1992; Messing y Murphy-Brooks, 1994) la expresión excesivamente alta de receptores para el EGF puede ser un ejemplo de células que aprovechan ciertas características singulares del medio que las rodea para aumentar su crecimiento. Además, **las señales inducidas por los receptores para EGF no solo estimulan el crecimiento sino también la motilidad de las células cancerosas** (Theodorescu y col., 1998) **y la expresión de la metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9)** (Ocharocnrat y col., 2000), **mecanismos que son necesarios para que se produzca la invasión y la diseminación metastásica del tumor.** Los mecanismos responsables de la sobreexpresión de esta proteína no se conocen con certeza dado que incluso en los casos en los que existe una sobreexpresión de esta proteína por lo general no se ha demostrado una amplificación del gen que codifica los receptores para EGF en muestras de cáncer de vejiga (Neal y col., 1989).

Ciertas alteraciones del oncogén erbB-2, el cual codifica un receptor para factor de crecimiento funcional y anatómicamente relacionado con el receptor para EGF, también se ha asociado a una diversidad de tumores malignos, incluido el cáncer de vejiga (Wright y col., 1991; Swanson y col., 1992; Ding-Wei y col., 1993; Sauter y col., 1993). Sauter y col. (1993) documentaron una sobreexpresión del producto del gen erbB-2, p185, en 61 de 141 cánceres de vejiga, pero solo en 10 de estos tumores se observó además una amplificación del gen. Mediante estudios inmunohistoquímicos, Ding-Wei y col. (1993) observaron que un 33% de 56 cánceres de vejiga se asociaron con una expresión aumentada de p185 y que este hallazgo se correlacionó con un mayor grado, un mayor estadio y la recurrencia del tumor. No obstante, otros autores (Wright y col., 1991; Mellon y col., 1996; Orlando y col., 1996) no hallaron una correlación significativa entre la expresión de p185 y un comportamiento agresivo del tumor vesical. No se detectó ninguna amplificación genética que pudiese correlacionarse en forma inequívoca con un cáncer de vejiga clínico, aunque se documentaron anormalidades de la expresión de diversos genes.

Factores de riesgo por exposición profesional

Las tinturas de anilina, introducidas a fines del siglo XIX para teñir telas, son carcinógenos uroteliales (Rehn, 1895). Otros agentes químicos que demostraron ser car-

cinógenos para el cáncer de vejiga son la 2-naftilamina, el 4-aminobifenilo, el 4-nitrobifenilo, el 4-4-diaminobifenilo (benzidina) y el 2-amino-1-naftol (Morrison y Cole, 1976); gases producidos por la combustión y el hollín del carbón; posiblemente hidrocarburos alifáticos clorados (Steinbeck y col., 1990) y ciertos aldehídos como la acroleína utilizada en tinturas químicas y en las industrias del caucho y textil (Stadler, 1993). Se estimó que la exposición profesional explicaría cerca del 20% de todos los cánceres de vejiga diagnosticados en los Estados Unidos (Cole y col., 1972) y en los casos típicos el período de latencia es prolongado. Sin embargo, este último factor probablemente se relacione con la dosis acumulativa y es posible que si la intensidad de la exposición aumenta el período de latencia se acorte (Case y col., 1954).

La mayor parte de los carcinógenos vesicales pertenecen a la categoría de las aminas aromáticas. Otras fuentes potenciales de estos compuestos son los nitritos y los nitratos presentes en la dieta y modificados por las bacterias de la flora intestinal (Chapman y col., 1981) y agentes contaminantes presentes en remedios de herboristería ingeridos por vía oral como el ácido aristocólico (Nortier y col., 2000). También se han visto involucrados los metabolitos del aminoácido triptófano, pero esta relación causal no ha sido fehacientemente demostrada. El riesgo profesional de cáncer de vejiga es mayor en trabajadores de la industria automotriz, pintores, camioneros, operadores de prensas perforadoras, trabajadores de las industrias del cuero o el metal y mecánicos, además de personas que desempeñan tareas relacionadas con sustancias químicas orgánicas, como limpiadores en seco, trabajadores de la industria del papel, fabricantes de soga, técnicos dentales, peluqueros o cosmetólogos, médicos, trabajadores de fábricas de maquinarias y plomeros (Malker y col., 1987; Silverman y col., 1989a, 1989b)

Tabaquismo

Entre los fumadores la incidencia de cáncer de vejiga es 4 veces mayor que entre las personas que nunca han fumado (Morrison y col., 1984; Burch y col., 1989). **El riesgo de cáncer de vejiga se correlaciona con la cantidad de cigarrillos fumados, la duración del hábito y el grado de inhalación del humo.** El aumento del riesgo asociado con el tabaquismo se ha documentado en personas de ambos sexos. En las personas que dejaron de fumar la incidencia de cáncer de vejiga es menor que en las personas que continúan fumando (Augistine y col., 1988). **Sin embargo, la disminución del riesgo hasta un nivel basal (corregido para la edad) se produce casi 20 años después de abandonar el hábito de fumar; es decir, un período mucho más prolongado que el requerido para la normalización del riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de pulmón.** Otras formas de consumo de tabaco se asocian con un leve aumento del riesgo de cáncer de vejiga (Burch y col., 1989). **Si bien algunos autores estimaron que hasta un tercio de los casos de cáncer de vejiga puede relacionarse con el hábito de fumar** (Howe y col., 1980), esta estimación se dificulta por el hecho de que los antiguos fumadores también tienen un riesgo aumentado de cáncer de vejiga y que la abrumadora mayoría de hombres estadounidenses de 60 años o mayores (quienes representan un 65 a un 70% de todos los pacientes con cáncer de vejiga) refieren antecedentes significativos de tabaquismo (Morrison y Cole, 1976).

El carcinógeno específico responsable del cáncer de vejiga en el humo del cigarrillo no se ha identificado. Se sabe que el humo del cigarrillo contiene nitrosaminas, 2-naftilamina y 4-aminobifenilo y en los fumadores también se demostró un aumento del nivel urinario de metabolitos del triptófano (Hoffman y col., 1969).

Desde hace tiempo se sabe que personas con un grado de exposición aparentemente similar a carcinógenos ambientales (sea debido a la ocupación laboral o al tabaquismo) tienen un riesgo de cáncer de vejiga sumamente variable. Los esfuerzos destinados a evaluar esta aparente discrepancia no solo se centraron en la obtención de información precisa acerca de la exposición sino también en el estudio de los diversos mecanismos responsables de la carcinogenicidad de los distintos compuestos, la foma en la que estos compuestos llegan a la vejiga y la forma en la que el ser humano los activa o los inactiva. **Una gran parte de estos trabajos se ha centrado en el estudio del 4-aminobifenilo debido a que este agente se encuentra presente en numerosos compuestos químicos industriales y también en el humo del cigarrillo. Dado que la acetilación de este compuesto desencadena una vía metabólica de desintoxicación** el riesgo se correlacionó con la velocidad de acetilación de sustratos metabolizados a través de una vía similar a la del 4-aminobifenilo, como la sulfametazina o la cafeína. **Lower y col. (1979) demostraron que los acetiladores lentos eran más susceptibles al desarrollo de un cáncer de vejiga. Se comunicaron hallazgos similares en poblaciones asociadas con la exposición industrial** (Cartwright y col., 1982; Hanke y Krajewska, 1990), aunque los resultados obtenidos no siempre se han confirmado en estudios realizados con otras poblaciones, sustratos y técnicas (Miller y Cosgriff, 1983; Horai y col., 1989). Estos análisis se complican por la presencia de enzimas activadoras, además de enzimas desintoxicantes, y por el hecho de que el perfil urotelial de estas enzimas difiere del perfil hepático (Pink y col., 1992; Fredrickson y col., 1994).

La N-acetiltransferasa 2 (NAT2), una enzima acetiladora principal, es un compuesto polimorfo asociado con 6 variantes que predominan en los individuos de raza blanca. De estos seis alelos solo uno produce una enzima con una actividad rápida, de manera que solo los sujetos homocigotas para dos alelos "rápidos" serán acetiladores rápidos verdaderos. **Mediante la utilización de análisis genéticos en leucocitos Risch y col. (1995) lograron demostrar que entre los pacientes con cáncer de vejiga, sea asociado a una exposición industrial o al humo del cigarrillo conocida o no, predominaban los acetiladores lentos en comparación con controles sin cáncer de vejiga.**

En fecha más reciente Taylor y col. (1998) demostraron que existe otra N-acetiltransferasa polimorfa, la

NAT1, que en realidad puede asociarse a un mayor valor predictivo de cáncer de vejiga; los individuos homocigotas para el alelo NAT1* con antecedentes de más de 30 años de tabaquismo tienen una probabilidad 8,5 veces mayor de cáncer de vejiga en comparación con sujetos con un gen NAT1 de tipo salvaje. Sin embargo, esta tendencia es considerablemente más pronunciada en los heterocigotas y homocigotas para el alelo NAT1* que además son homocigotas para genotipos NAT2 asociados a una acetilación lenta. Okkels y col. (1997) también hallaron una relación entre el genotipo NAT2 acetilador lento y el riesgo de cáncer de vejiga entre los fumadores. Es interesante destacar que la frecuencia relativa del genotipo NAT2 acetilador lento entre los fumadores de sexo masculino de diversas razas sigue un paralelo con los riesgos conocidos de cáncer de vejiga entre los norteamericanos blancos, negros y de origen asiático (Yu y col., 1994).

En un estudio independiente Horn y col. (1995) estudiaron el papel desempeñado por otra enzima, el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2), que tiene la propiedad de desmetilar aminas aromáticas y de ese modo activar carcinógenos potenciales. Contrariamente a NAT2, CYP 1A2 es una enzima muy inducible y se sabe que es afectada por ciertos agentes químicos ambientales comunes como la cafeína. Una prueba fenotípica (prueba de la cafeína en el aire espirado) permite basarse en la cantidad de $^{13}CO_2$ espirado después de la ingestión de una cantidad conocida de cafeína marcada con ^{13}C para determinar la actividad relativa de CYP 1A2. En un estudio de voluntarios normales los hombres y las mujeres no nulíparas presentaron una cantidad significativamente mayor de $^{13}CO_2$ en el aire espirado que las mujeres nulíparas o las mujeres no nulíparas que utilizaban anticonceptivos orales. Los autores llegaron a la conclusión de que el grado alto de inducibilidad y actividad de esta enzima en los hombres podría predisponerlos a un grado mayor de activación del carcinógeno y a un riesgo mayor de cáncer de vejiga resultante en comparación con las mujeres. Se requieren nuevos estudios de poblaciones con cáncer de vejiga para establecer con certeza si esta prueba tiene valor predictivo. Brockmoller y col. (1998) comunicaron que en un grupo de fumadores alemanes la presencia de alelos CYP/A2 de metabolización rápida permitía predecir una susceptibilidad mayor al cáncer de vejiga, sobre todo si este hallazgo se acompañaba de un fenotipo NAT de acetilación lenta. Sin embargo, no se observó esta correlación entre otros alelos de la familia CYP y el riesgo de cáncer de vejiga (resumido por Bartsch y col., 2000).

Otra familia de enzimas que muy probablemente sea importante en la inactivación de carcinógenos es la de las glutatión transferasas, sobre todo la glutatión S-transferasa M1, codificada por el gen polimorfo GSTM1, que se encuentra presente en alrededor de un 50% de la población blanca. Los fumadores de cigarrillos homocigotas para la ausencia de este gen se asocian a un riesgo de cáncer de vejiga 1,8 veces mayor que los fumadores con una o dos copias de este gen. No obstante, los fumadores que carecen de este gen tienen un riesgo de cáncer de vejiga similar al de los no fumadores que poseen el gen, lo que sustenta la hipótesis de que este gen desempeña un papel esencial en el desarrollo del cáncer de vejiga inducido por el cigarrillo (Bell y col., 1993). El papel desempeñado por otras isoformas de la familia de enzimas GST es menos claro (Berendsen y col., 1997; Pendyala y col., 1997; Sarkar y col., 1998).

Dado que los aductos moleculares resultantes del metabolismo de las aminas mutarían el DNA en una forma específica que potencialmente afecta todas las áreas del genoma la determinación del patrón de mutación de los genes conocidos en pacientes con cáncer de vejiga puede ayudar a establecer si el cáncer surgió de modo espontáneo o fue inducido por un carcinógeno químico (Jones y col., 1991). El gen más estudiado es el p53 debido a que se conoce su secuencia y relación con el cáncer de vejiga. La hipótesis que guía estos estudios postula que la mayoría de las mutaciones observadas espontáneamente representarían transiciones en secuencias de dinucleótidos citosina-fosfato-guanina (CpG). En el supuesto de que las transiciones CpG representen mutaciones espontáneas primarias si este tipo de mutaciones representa la mayoría de las mutaciones detectadas en los genes investigados, significaría que estas mutaciones son inducidas de manera espontánea. Por otra parte, dado que ciertos carcinógenos específicos determinan procesos mutacionales específicos, o "huellas" genéticas, el hallazgo de otro tipo de mutaciones podría indicar un proceso carcinogénico relacionado con agentes específicos. La aplicación de este análisis en tumores asociados sobre todo a mutaciones espontáneas de p53 demostró que los carcinomas de colon y las leucemias se asocian a una tasa relativamente alta de mutaciones espontáneas de p53, mientras que los carcinomas de pequeñas células del pulmón se asocian a un porcentaje mayor de mutaciones no espontáneas o de inducción exógena (Jones y col., 1991). Si este análisis se aplica al cáncer de vejiga es posible observar una tasa de mutaciones intermedia, aproximadamente un 50% de las cuales se considera de inducción exógena. **Sin embargo, cuando se comparan las mutaciones de p53 en los tumores vesicales de pacientes fumadores con las de tumores vesicales de pacientes que nunca fumaron no se observan diferencias en los tipos o la localización de las mutaciones, aunque los fumadores presentan una cantidad mayor de mutaciones** (Spruck y col., 1993). **Este hallazgo sugiere que el humo del cigarrillo podría aumentar la cantidad de mutaciones en las células uroteliales sin asociarse necesariamente con un tipo de mutación o una localización de la mutación determinados** (Spruck y col., 1993). **Este enfoque se correlaciona en forma estrecha con el estudio de control de casos realizado por Hayes y col. (1993), quienes observaron que aunque la exposición a carcinógenos industriales y el tabaquismo se correlacionan de manera inequívoca con un riesgo aumentado de cáncer de vejiga, estas exposiciones no lo hacen con ningún fenotipo particular de cáncer de vejiga, salvo entre los pacientes jóvenes. Por lo tanto, en el supuesto de que los carcinomas del epitelio de transición superficiales de bajo grado y rápidamente invasores de alto grado se asocien con "vías genéticas" básicas**

diferentes (Spruck y col., 1994; Gruis y col., 1995) **las dos exposiciones ambientales a carcinógenos mejor estudiadas en relación con el cáncer de vejiga predispondrían al desarrollo de estas dos alteraciones genéticas diferentes en proporciones similares a las observadas en las poblaciones no expuestas.**

Estos análisis se complican aún más por datos que indican que, independientemente del tipo de carcinoma del epitelio de transición presente, la hipermetilación de los "islotes" CpG, sobre todo en las regiones promotoras y, más raramente, en los exones de genes importantes para la carcinogénesis urotelial, como p16 y el gen eliminado espontáneamente en 9q32-q34 (DBCCR1) (Habuchi y col., 1995), es un hallazgo frecuente en los tumores (Habuchi y col., 2000; Salem y col., 2000). Este fenómeno también puede observarse en el urotelio normal de algunas personas de edad avanzada (Habuchi y col., 2000) y la correlación con la agresividad y el estadio del tumor es cuestionable (Habuchi y col., 2000; Salem y col., 2000). Además, es posible que el envejecimiento complique de por sí la interpretación de estos hallazgos dado que en 7 de 19 personas aparentemente normales es posible detectar mutaciones de genes importantes en el cáncer de vejiga, como p53 y Ha-ras en los leucocitos de la sangre periférica (Wilson y col., 2000). Muchas de estas mutaciones también afectan los islotes CpG, lo que implica que puede existir un subgrupo de personas con una tendencia mayor a la hipermetilación (y a otros mecanismos de mutación) y que este fenómeno puede facilitar la acción de los carcinógenos. Hasta el momento no se han realizado estudios epidemiológicos para determinar si estas personas y sus familiares corren un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de vejiga, independientemente de la exposición ambiental. Más allá de estos factores, **desde una perspectiva clínica es importante tener presente que el tabaquismo no solo aumenta el riesgo de tener un cáncer de vejiga sino que la persistencia del hábito después de establecido el diagnóstico se asocia a un pronóstico más desfavorable, aun en el caso de que el cáncer se encuentre en un estadio no invasor en el momento del diagnóstico** (Thompson y col., 1993; Fleshner y col., 1999).

Ingestión de café y té

Aunque se consideró la ingesta de café y té en algunos estudios para investigar la etiología del cáncer de vejiga (Morrison y col., 1984), una vez controlado el tabaquismo no se observó que la ingesta de café se asociara realmente con un riesgo aumentado (Cohen y Johansson, 1992).

Abuso de analgésicos

El consumo de una cantidad importante (5 a 15 kg durante un período de 10 años) de combinaciones analgésicas que contengan fenacetina (cuya estructura química es similar a la de los colorantes derivados de la anilina) se asocia a un aumento del riesgo de carcinoma del epitelio de transición de la pelvis renal y la vejiga (Piper y col., 1985). El período de latencia puede ser más prolongado en el caso de los tumores vesicales que en el caso de los de la pelvis renal, cuyo período de latencia es de hasta 25 años (Steffens y Nagel, 1988). La correlación entre el uso de analgésicos y el cáncer de vejiga ha sido cuestionada (Wahlqvist, 1980; McCredie y col., 1983; DeBroe y Elseviers, 1998).

Edulcorantes artificiales

Estudios experimentales en roedores han mostrado que los edulcorantes artificiales, entre ellos la sacarina y los ciclamatos, en dosis altas son carcinógenos vesicales. Los resultados de estos estudios son cuestionables debido a las dosis extremadamente altas de edulcorantes utilizadas, la observación de cáncer de vejiga solo en animales expuestos in utero o durante el período neonatal (Sontag, 1980) y el hecho de que el pH urinario fue significativamente afectado por las dosis y la composición electrolítica de la sacarina administrada, lo que a su vez afecta la susceptibilidad a la carcinogénesis (Fukushima y col., 1990; Cohen y col., 1991). Por otra parte, los estudios epidemiológicos de control de casos realizados en seres humanos no presentaron evidencias convincentes de riesgo aumentado de cáncer de vejiga en consumidores de edulcorantes artificiales (Morrison, 1984).

Cistitis crónica y otras infecciones

La cistitis crónica en presencia de catéteres permanentes o cálculos se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma espinocelular de la vejiga (Kunter y col., 1984; Locke y col., 1985). **Entre un 2 y un 10% de los pacientes parapléjicos con sonda permanente durante un período prolongado desarrolla un cáncer de vejiga y un 80% de estas neoplasias es el carcinoma espinocelular.** A pesar de este importante aumento del riesgo de cáncer de vejiga, actualmente no se recomienda el screening periódico mediante cistoscopia, examen citológico o ambas modalidades en pacientes con sonda vesical permanente prolongada (en ausencia de hematuria macroscópica) (Bahnson, 1997). **Asimismo, existiría una relación causal entre la cistitis por *Schistosoma haematobium* y el cáncer de vejiga, sobre todo el carcinoma espinocelular. En Egipto, en donde la esquistosomiasis es una enfermedad endémica entre los hombres, el carcinoma espinocelular de la vejiga (cáncer de vejiga bilarziásico) es el cáncer más frecuente. La esquistosomiasis también se asocia con una incidencia aumentada de carcinoma del epitelio de transición entre los hombres.** El cáncer de vejiga asociado con una cistitis de cualquier etiología generalmente se acompaña de infecciones severas y prolongadas. Si bien los mecanismos responsables de la carcinogénesis se desconocen, podrían estar relacionados con la formación de nitrito y compuestos N-nitrosos en la vejiga (Tricker y col., 1989), presuntamente como consecuencia del metabolismo parasitario o microbiano de componentes normales de la orina (Higgy y col., 1985). **Es interesante señalar que en un 20% de los cánceres espinocelulares se observa silenciamiento de p16 secundario a la hipermetilación de islotes CpG en la**

región promotora del gen, pero en un porcentaje mucho menor de carcinomas del epitelio de transición (Tsusumi y col., 1998).

El efecto de la exposición al papilomavirus humano (HPV) sobre el riesgo de cáncer de vejiga ha sido estudiado por varios grupos de investigadores y las conclusiones fueron sumamente variables. La tasa estimada de contaminación del cáncer de vejiga humano por DNA del HPV ha variado entre un 2 (Maloney y col., 1994; Noel y col., 1994; Aynaud y col., 1998) y un 35% (LaRue y col., 1995). Los motivos de estas discrepancias se desconocen, aunque **Griffiths y Mellon (1999) llegaron a la conclusión de que la probabilidad de que este virus desempeñe un papel etiológico era mayor en el caso de un carcinoma del epitelio de transición en un huésped inmunocomprometido que en un cáncer de vejiga en un paciente inmunocompetente.** Fraley y col. (1976) investigaron el papel desempeñado por otros agentes virales en la etiología del carcinoma del epitelio de transición, pero no establecieron ninguna correlación causal definitiva.

Irradiación pelviana

Las mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma del cuello del útero o el ovario presentan un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga en comparación con las mujeres tratadas en forma exclusiva con intervención quirúrgica (Duncan y col., 1977; Kaldor y col., 1995). La incidencia de cáncer de vejiga aumenta aún más si también se administró quimioterapia (con ciclofosfamida o sin ella) e incluso si se administró quimioterapia exclusivamente. **En todos los grupos estudiados el riesgo de cáncer de vejiga continuó en aumento después de transcurridos 10 años** (Kaldor y col., 1995). **Los tumores observados en estos casos se caracterizan por ser de alto grado y encontrarse en un estadio localmente avanzado en el momento del diagnóstico** (Quilty y Kerr, 1987).

Ciclofosfamida

Los pacientes tratados con ciclofosfamida corren un riesgo hasta 9 veces mayor de sufrir cáncer de vejiga, aunque esta correlación aún no se ha demostrado formalmente en estudios epidemiológicos de control de casos (Morrosin, 1984). **La mayor parte de estos tumores son de alto grado y ya infiltraron al músculo en el momento del diagnóstico, se observan en pacientes más jóvenes que los afectados por el carcinoma del epitelio de transición esporádico y afecta personas de uno y otro sexo por igual** (Vlaovic y Jewett, 1999). Se considera que la cistitis hemorrágica y el cáncer de vejiga son causados por la acroleína, un metabolito urinario de la ciclofosfamida (Cohen y col., 1992); sin embargo, el desarrollo de cistitis hemorrágica no se correlaciona necesariamente con el desarrollo de cáncer de vejiga (Pedersen-Bjergaard y col., 1988). **El período de latencia para el cáncer de vejiga inducido por la ciclofosfamida es relativamente breve y varía entre 6 y 13 años. Diversos estudios sugieren que el agente uroprotector mesna (ácido 2-mercaptoetanosulfónico) puede reducir el riesgo de cáncer de vejiga** (Habs y Schmahl, 1983). Algunos autores proponen un enfoque terapéutico agresivo (es decir, la cistectomía) en el momento del diagnóstico aun en los casos en los que el tumor no es invasor debido a la tasa inusualmente alta de progresión observada en pacientes no tratados por primera vez con una cistectomía (Fernández y col.,1996).

Metabolitos del triptófano

En pacientes con cáncer de vejiga se detectó un aumento del nivel urinario de metabolitos del triptófano (Brown y col., 1969; Wolf, 1973). Este hallazgo también se correlacionó con recurrencias tumorales (Brown y col., 1969; Teulings y col., 1978). En algunos pacientes la administración normaliza el nivel urinario de metabolitos del triptófano. Además, un ensayo clínico controlado reveló que la piridoxina redujo de manera significativa las tasas de recurrencia tumoral temprana en pacientes con cáncer de vejiga superficial (Byar y Blackhard, 1977). Sin embargo, en esta prueba no se determinaron los niveles urinarios de metabolitos del triptófano. Por otra parte, estudios ulteriores sugirieron que los metabolitos del triptófano endógeno no contribuían significativamente al desarrollo de cáncer de vejiga (Renwick y col., 1988). Por lo tanto, el papel desempeñado por los metabolitos del triptófano endógeno en la etiología del cáncer de vejiga es incierto.

Otros factores de riesgo

La *enfermedad de los pies negros* es endémica en el sur de Taiwán y generalmente se asocia con trastornos vasculares y cardíacos y desarrollo de numerosos tumores malignos, incluido el carcinoma del epitelio de transición vesical (Liou y col., 1999). **Este trastorno se relacionaría con la ingesta de una gran cantidad de arsénico proveniente del agua de pozos profundos. Se documentaron focos endémicos de cáncer de vejiga similares en otras regiones con una concentración alta de arsénico en el agua potable** (Moore y col., 1997). En un estudio de control de casos Liou y col. (1999) demostraron que algunas alteraciones citogenéticas específicas, entre ellas rupturas, brechas, intercambios y otras aberraciones cromosómicas, eran más frecuentes en las células sanguíneas periféricas de pacientes expuestos que finalmente desarrollaron un cáncer de vejiga en el transcurso de un período de observación de 4 años en comparación con personas expuestas que no tuvieron cáncer de vejiga. Independientemente de los mecanismos responsables de la oncogénesis en pacientes con esta enfermedad, la incidencia del trastorno está disminuyendo como consecuencia de medidas de salud pública centradas en evitar la ingesta de agua contaminada (véase la sección dedicada a la prevención).

***Aristolochia fangchi* es una hierba china (que contiene *Stephania tetranda* y *Magnolia officinalis)* que fue importada en Bélgica como un popular reductor del peso corporal utilizado sobre todo por las mujeres y considerada responsable de una epidemia de nefro-**

patía intersticial, presuntamente secundaria a la contaminación con *A. fangchi* (que había reemplazado a *S. tetranda*) (Vanhaelen y col., 1994). **Más tarde se observó que los pacientes con una nefropatía por hierba china corrían un riesgo mucho mayor de tener un carcinoma del epitelio de transición, sobre todo del tracto urinario superior, aunque también de la vejiga** (Nortier y col., 2000). En un pequeño estudio de control de casos en consumidores de hierbas que presentaban una nefropatía y factores de riesgo específicos para el desarrollo de cánceres uroteliales, incluidos el tabaquismo y la ingesta habitual de fenacetina u otros analgésicos, no fue posible predecir el riesgo de carcinoma del epitelio de transición. **Se presume que en estos casos un factor determinante principal sería el desarrollo de aductos de DNA relacionados con el ácido aristocólico en el urotelio del tracto urinario superior y la vejiga** (Nortier y col., 2000). Si bien en muchos países de Europa y en Canadá la distribución de esta hierba se ha prohibido, *Aristolochia fangchi* aún puede adquirirse en los Estados Unidos (Kessler, 2000).

Otros factores de riesgo **incluyen el antecedente de trasplante renal** (Buzzeo y col., 1997) **y la ingesta reducida crónica de líquido** (Michaud y col., 1999). Los receptores de trasplantes renales corren un riesgo aumentado de desarrollar numerosos tumores, presuntamente debido a la inmunosupresión prolongada (Penn, 1988). Asimismo, suponiendo que ciertos agentes químicos desencadenen procesos mutacionales (véase antes) la exposición prolongada a concentraciones más altas de estos agentes se asociaría a un efecto más mutagénico y carcinogénico que la exposición a concentraciones más bajas.

Herencia

En la mayoría de los casos de cáncer de vejiga no se cuenta con evidencias sólidas de una causa hereditaria. **Tal vez las evidencias más convincentes en este aspecto provengan de los trabajos de Klemeney y col. (1997), quienes estudiaron las historias clínicas de más de 12.000 familiares de 190 pacientes con un diagnóstico de cáncer del epitelio de transición en Islandia entre 1983 y 1992 y observaron que si bien el riesgo de carcinoma del epitelio de transición era ligeramente mayor (relación entre la probabilidad observada y la probabilidad prevista de 1,24; intervalo de confianza del 95%: 0,9-1,67), esta relación era de mayor magnitud entre los parientes de segundo y tercer grado que entre los parientes de primer grado. Este hallazgo contradice firmemente la posibilidad de que el cáncer de vejiga se transmita por un mecanismo genético directo.**

Se comunicaron agrupamientos familiares de cáncer de vejiga (Frameuni y Thomas, 1967; Aherne, 1974; McCullough y col., 1975; Lynch y col., 1987; Lynch y col., 1990; Klemeney y Schoenberg, 1996). No obstante, la mayoría de los autores mencionados antes no indicaron si el aumento del riesgo en las familias afectadas se relacionaba con el hecho de que los parientes estudiados fuesen fumadores (o se hallasen expuestos a otros carcinógenos potenciales). Este factor reviste importancia dado que Kantor y col. (1985) observaron que el aumento del riesgo entre los familiares afectaba sobre todo a parientes fumadores. Se requiere una correlación entre la predisposición familiar y posibles exposiciones a carcinógenos y los resultados de algunos de los análisis genotípicos/fenotípicos mencionados antes (p. ej., de los genes GSTM1, NAT1 y NAT2 y CYP 1A2) para poder identificar a los individuos en situación de riesgo en quienes sería mejor indicar medidas de prevención y estrategias de detección temprana.

Anatomía patológica

Urotelio vesical normal

El urotelio de la vejiga normal tiene un espesor de 3 a 7 capas. Se observa una capa de células basales sobre la cual se encuentran una o más capas de células intermedias. La capa más superficial está compuesta por células grandes, planas y abovedadas. El urotelio se apoya en la membrana basal de la lámina propia (Zuk y col., 1989). La lámina propia contiene una mucosa compuesta por fibras musculares lisas dispersas (Younes y col., 1990; Engel y col., 1992).

Hiperplasia y metaplasia epiteliales

El término *hiperplasia epitelial* describe un aumento de la cantidad de capas celulares no relacionado con alteraciones nucleares ni arquitectónicas.

El término *metaplasia urotelial* indica la presencia de áreas focales del revestimiento epitelial vesical que no tienen las características típicas del epitelio de transición y por lo general se asocian a rasgos epidermoides (metaplasia escamosa) o glandulares (metaplasia adenomatosa). La metaplasia escamosa en ausencia de atipia celular o una queratinización pronunciada es un hallazgo benigno.

Los *nidos de von Brunn* son islotes de urotelio de aspecto benigno situados en la lámina propia. La *cistitis quística* se caracteriza por la presencia de nidos de von Brunn en los que la porción central sufrió un proceso de licuefacción eosinófila (Kunze y col., 1983). La *cistitis glandular* es similar a la cistitis quística, pero en este caso las células de transición experimentan una metaplasia glandular. La cistitis glandular puede ser una lesión precursora de un adenocarcinoma (Edwards y col., 1972).

Displasia urotelial

Alteraciones proliferativas preneoplásicas

La *hiperplasia atípica* es similar a la hiperplasia epitelial, si bien también se observan anormalidades nucleares y una desorganización parcial de la capa de células abovedadas (Koss, 1974). La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Society of Urological Pathology (ISUP) desarrollaron una clasificación consensual de las neoplasias uroteliales, incluidas las lesio-

nes intraepiteliales planas (Epstein y col., 1998). Se consideró que dos de las lesiones descritas, la atipia sobreactiva y la atipia de significado incierto, tienen un potencial de malignidad muy bajo y esta impresión fue confirmada por Cheng y col. (1999a), quienes comunicaron que ninguno de 60 pacientes con estas lesiones evolucionó hacia la displasia, el carcinoma in situ o el carcinoma urotelial en el transcurso de un período de seguimiento de 3,5 años.

Displasia

El término *displasia* denota alteraciones epiteliales de características intermedias entre el urotelio normal y el carcinoma in situ (displasia severa). Las células displásicas tienen núcleos grandes, redondos, escotados y de localización basal que no muestran la polaridad epitelial normal. El epitelio displásico no muestra un aumento de la cantidad de capas celulares o las figuras mitóticas (Murphy y Soloway, 1982). Cheng y col. (1999a) comunicaron que 4 de 26 pacientes (15%) con displasia moderada evolucionaron hacia un cáncer urotelial de alto grado y que 3 de estos casos presentaron invasión muscular (período de seguimiento medio: 3,5 años).

Papiloma invertido

Un *papiloma invertido* es una lesión proliferativa benigna asociada con una inflamación crónica de la vejiga o una obstrucción del tracto vesical de salida. La proliferación papilar se proyecta hacia el interior del estroma fibrovascular de la vejiga en lugar de protruir en la luz vesical. Esta lesión generalmente está recubierta por una capa delgada de urotelio normal (fig. 76-1). Los papilomas invertidos pueden contener un área de cistitis quística o metaplasia escamosa.

Se comunicaron casos raros de transformación maligna de papilomas invertidos (Lazarevic y Garret, 1978). **Sin embargo, el papiloma invertido se asocia más a menudo con la presencia concurrente de un carcinoma del epitelio de transición en otra región de la vejiga o con el antecedente de un tumor de este tipo** (Cheon y col., 1995; Cheville y col., 2000). Dado que el epitelio suprayacente es normal los papilomas invertidos se manifiestan como nódulos ligeramente sobreelevados en lugar de tumores papilares o frondosos.

Adenoma nefrogénico

El *adenoma nefrogénico* es una lesión rara que histológicamente se asemeja a los túbulos colectores renales primitivos. Esta lesión representa una respuesta metaplásica del urotelio a traumatismos, infecciones o radiaciones y a menudo se asocia con disuria y polaquiuria. El edema y la infiltración celular inflamatoria son hallazgos frecuentes, pero la atipia nuclear y la actividad mitótica son poco marcadas (Navarre y col., 1982). El equivalente maligno del adenoma nefrogénico es el adenocarcinoma mesonéfrico (Schultz y col.,1984).

Leucoplaquia vesical

La *leucoplaquia* se caracteriza por una metaplasia escamosa con queratinización pronunciada, crecimiento interno de las papilas dérmicas (acantosis), atipia celular y displasia (Benson y col., 1984). Se piensa que la leucoplaquia es una respuesta del urotelio normal a estímulos nocivos y por lo general se considera que es una lesión maligna capaz de progresar hacia un carcinoma espinocelular en hasta un 20% de los casos (Benson y col., 1984).

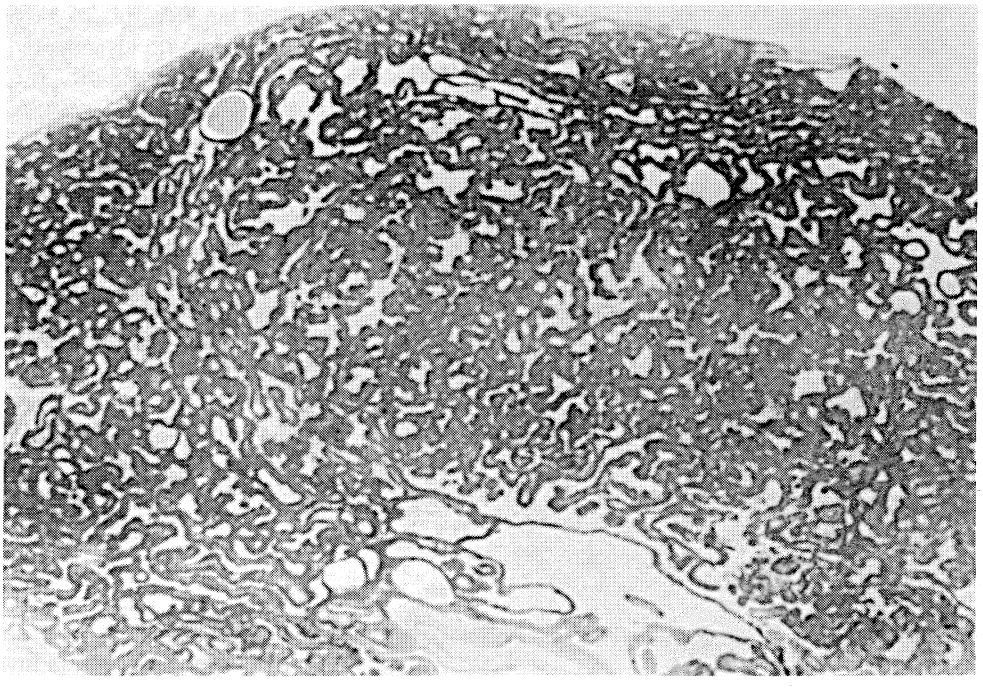


Fig. 76-1. Papiloma invertido. (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

Seudosarcoma (nódulo de células fusiformes posoperatorio)

El *nódulo de células fusiformes posoperatorio* es una lesión rara que se asemeja a un sarcoma vesical. Esta lesión es una proliferación reactiva de células fusiformes que se produce varios meses después de la manipulación o una infección del tracto urinario inferior. Estas lesiones se han interpretado en forma errónea como malignas y tratado mediante una intervención quirúrgica radical innecesaria. Por lo general el seusosarcoma se confunde con un leiomiosarcoma (Huang y col., 1990; Vekemans y col., 1990).

Carcinoma urotelial

Carcinoma in situ

El carcinoma in situ puede manifestarse como una placa aterciopelada de mucosa edematosa, aunque a menudo es indetectable durante la endoscopia. El examen histológico revela un carcinoma del epitelio de transición mal diferenciado confinado en el urotelio (fig. 76-2). El carcinoma in situ puede ser asintomático o estar acompañado por un cuadro severo de polaquiuria, incontinencia de urgencia y disuria (Utz y col., 1970; Utz y Farrow, 1984). **El 80 a 90% de pacientes con carcinoma in situ presentan un examen citopatológico de la orina positivo.**

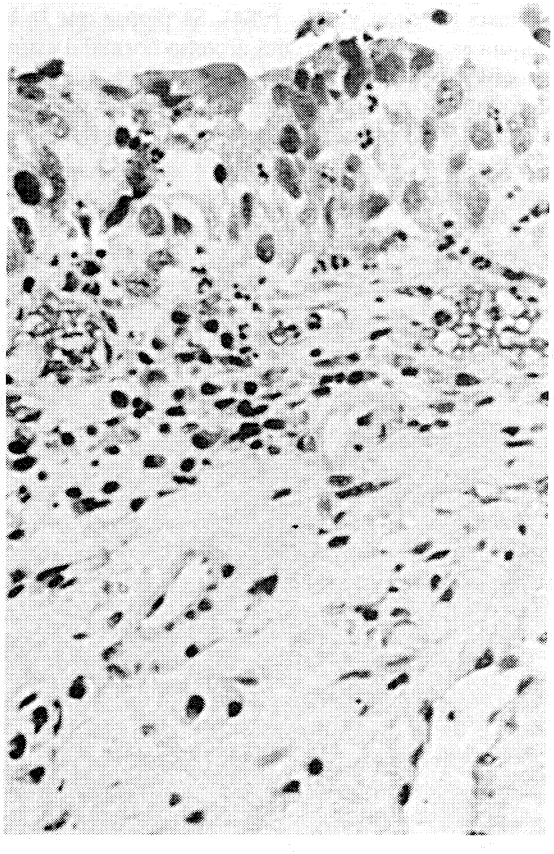


Fig. 76-2. Carcinoma in situ. (Gentileza del doctor Louis P. Dehner.)

El carcinoma in situ se encuentra presente en un 25% o más de pacientes con tumores superficiales de alto grado (Koss y col., 1974) y un 40 a un 83% de estas lesiones progresan hacia un cáncer de vejiga que invade músculo (Althausen y col., 1976). El carcinoma in situ se asocia con un 20 a 75% de carcinomas de alto grado con invasión muscular (Prout y col., 1983). En los pacientes con síntomas urinarios severos, el intervalo que precede al desarrollo de un cáncer con invasión muscular generalmente es más breve. En aproximadamente un 20% de los pacientes tratados con una cistectomía por un carcinoma in situ difuso, el examen microscópico revela un cáncer invasor del músculo (Farrow y col., 1976).

Varios enfoques investigacionales confirmaron una relación directa entre el carcinoma in situ y el cáncer invasor del músculo. Estudios citogenéticos (pérdida del cromosoma 17p) (Olumni y col., 1990; Tsai y col., 1990; Knowles y col., 1994), de genética molecular (Sarkis y col., 1993) e inmunohistológicos (Sarkis y col., 1993, 1994; Esrig y col., 1994) han revelado que **un porcentaje alto de carcinomas in situ y cánceres de vejiga profundamente invasores se asocian con deleciones o mutaciones del gen p53 y alteraciones del producto proteico de este gen. Esta observación no solo avala la hipótesis que postula que el carcinoma in situ es una lesión precursora del cáncer de vejiga invasor sino que en gran medida elimina la posibilidad de que sea un precursor de los tumores papilares de bajo grado, los que raramente se asocian con alteraciones de p53** (Habuchi y col., 1992; Spruck y col., 1994).

Carcinoma del epitelio de transición

Arquitectura tumoral

El carcinoma del epitelio de transición representa más del 90% de todos los cánceres de vejiga (figs. 76-3 a 76-6; véase también fig. 76-2). No obstante en una conferencia consensual los anatomopatólogos de la OMS y la ISUP recomendaron utilizar el término *cáncer urotelial* (Epstein y col., 1998), esta denominación puede confundir a los no anatomopatólogos dado que el urotelio también da origen a neoplasias de otros tipos histológicos, como los tumores espinocelulares y los adenocarcinomas. Independientemente del término utilizado la histología de los tumores del urotelio (epitelio de transición) difiere de la del urotelio normal por la presencia de una cantidad mayor de capas de células epiteliales con pliegues papilares de la mucosa, la pérdida de la polaridad celular, anomalías de la maduración celular desde las capas basales hacia las capas superficiales, un aumento de la relación núcleo:citoplasma, nucléolos prominentes, cúmulos de cromatina y un incremento de la cantidad de mitosis (Koss, 1975).

Los carcinomas uroteliales presentan diversos patrones de crecimiento, entre ellos el papilar, el sésil, el infiltrante, el nodular, el mixto y el crecimiento intraepitelial plano (carcinoma in situ). **La invasión tumoral de las células musculares lisas de la muscularis mucosa puede confundirse con la invasión del músculo detru-**

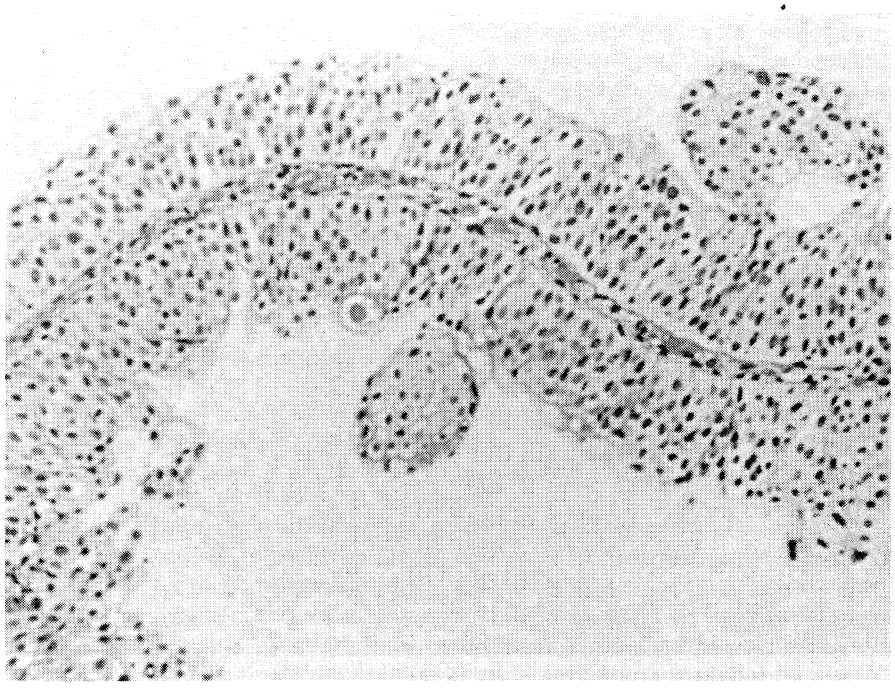


Fig. 76-3. Papiloma del epitelio de transición. (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

sor de la vejiga (Younes y col., 1990; Engel y col., 1992) **y este riesgo es mayor en muestras obtenidas mediante biopsia endoscópica o raspado transuretral.**

El urotelio tiene un potencial metaplásico alto; por este motivo, los carcinomas uroteliales pueden contener células fusiformes (Young y col., 1988), elementos escamosos o elementos adenocarcinomatosos. Estos hallazgos son positivos en alrededor de un tercio de los carcinomas vesicales invasores y a veces coexisten en un mismo tumor. Cerca del 70% de todos los tumores vesicales son papilares, el 10% son nodulares y el 20% son mixtos.

Estadificación tumoral

No se cuenta con un sistema de estadificación universal para el cáncer de vejiga. Los sistemas utilizados con mayor frecuencia se basan en el grado de anaplasia de las células tumorales (Broders, 1922; Bergkvist y col., 1965; Mostofi y col., 1973; Koss, 1975). En una conferencia

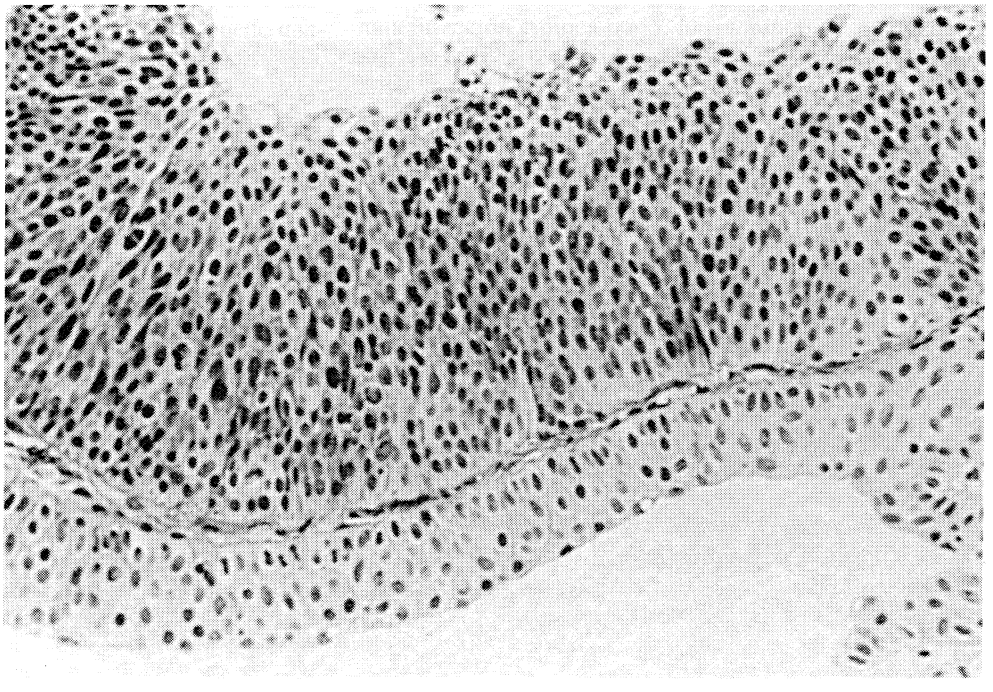


Fig. 76-4. Carcinoma del epitelio de transición bien diferenciado. En la actualidad esta lesión se designa con el nombre de *tumor urotelial papilar de bajo potencial maligno.* (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

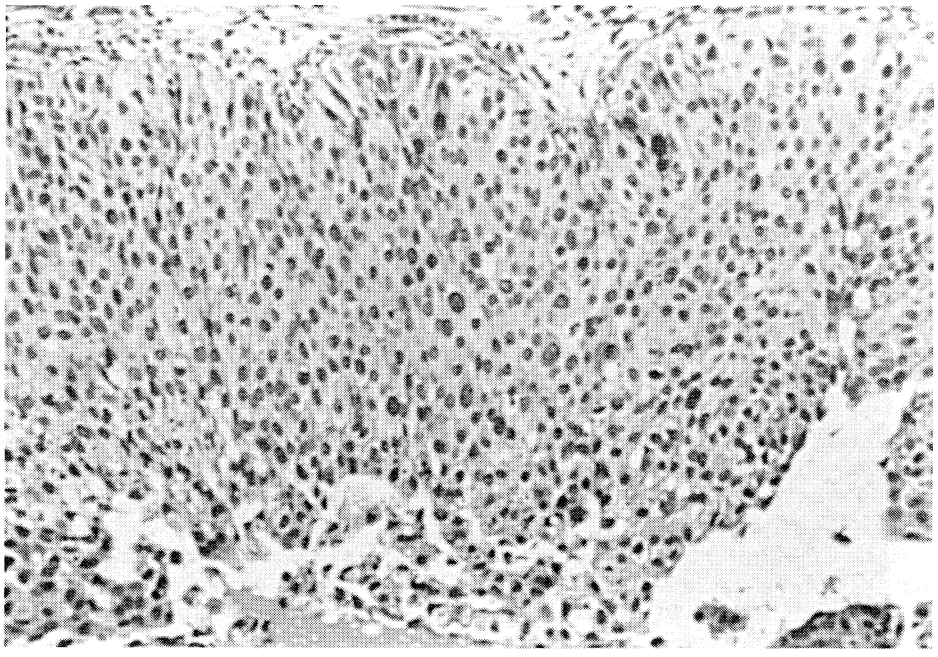


Fig. 76-5. Carcinoma del epitelio de transición moderadamente diferenciado. En la actualidad esta lesión se designa con el nombre de *cáncer urotelial de bajo grado.* (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

consensual la OMS y la ISUP decidieron clasificar muchos de estos tumores como *neoplasias uroteliales papilares* (Epstein y col., 1998).

Existe una firme correlación entre el grado y el estadio tumorales (Jewett y Strong, 1946) dado que la mayoría de los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados son superficiales y casi todos los tumores indiferenciados son invasores musculares. En el caso de un mismo estadio la correlación entre el grado tumoral y el pronóstico es significativa, si bien la correlación entre el estadio y el pronóstico del tumor es aun mayor. Como lo propusieron varios autores (Knowles y col., 1994; Spruck y col., 1994; Reznikoff y col., 1996; Cote y Chatterjee, 1999), **actualmente se cuenta con evidencias moleculares y citogenéticas que sustentan la impresión clínica correcta de que los tumores de bajo grado (todos los cánceres bien diferenciados y la mayoría de los tumores moderadamente diferenciados) y los tumores de alto grado (indiferenciados) tienen orígenes esencialmente distintos dado que los primeros pierden uno o más genes supresores tumorales en el cromosoma 9p y los segundos presentan altera-**

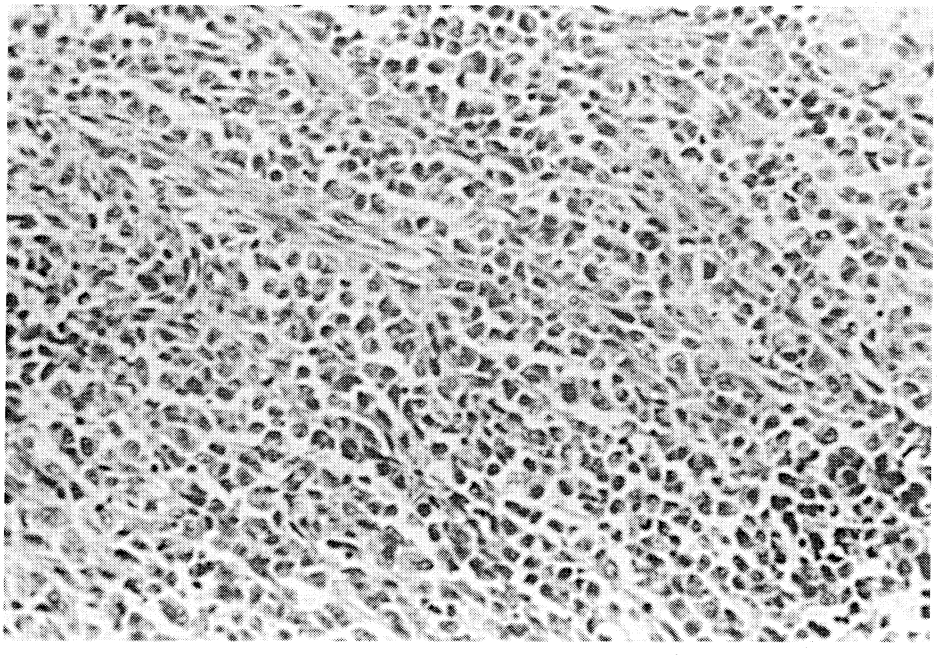


Fig. 76-6. Carcinoma del epitelio de transición indiferenciado. En la actualidad esta lesión se designa con el nombre de *cáncer urotelial de alto grado.* (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

ciones de los genes p53, pRb o p16 como anormalidades primarias.

Un papiloma (grado 0) es una lesión papilar con un área central fibrovascular tenue recubierta por una mucosa vesical normal (Friedell y col., 1976; Cheng y col., 1999c) (véase fig. 76-3). El papiloma no tiene más de siete capas de células epiteliales ni anomalías histológicas. Este tumor es una lesión extremadamente rara que, a diferencia de los tumores uroteliales (del epitelio de transición), casi nunca recurre después de la resección endoscópica, de manera que si se encuentra aislado puede considerarse correctamente una neoplasia benigna (Cheng y col., 1999c). No obstante, debe tenerse presente que un papiloma a menudo coexiste con un cáncer urotelial de alto grado, lo que cuestiona el carácter benigno de la lesión. No se efectuaron análisis moleculares de los papilomas.

Los tumores bien diferenciados (grado 1) (véase fig. 76-4) tienen un tallo fibrovascular delgado recubierto por un urotelio engrosado que presenta más de siete capas celulares y células que revelan un grado leve de anaplasia y pleomorfismo. Esta lesión se asocia con anormalidades leves de la maduración celular desde la base hacia la superficie y con escasas figuras mitóticas. **Los tumores bien diferenciados confinados en la mucosa fueron designados con el nombre de tumores uroteliales papilares de bajo potencial maligno (BPM) por la OMS y la ISUP** (Epstein y col., 1998). No obstante, aun cuando sean solitarios estos tumores recurren con frecuencia y las recurrencias pueden asociarse con un grado histológico o un estadio tumoral más altos (Cheng y col., 1999c). **Dado que lesiones con estas características se encuentran presentes en una misma vejiga y a menudo en cada tumor en forma de cánceres de alto grado** (Cheng y col., 2000a) **y dado que comparten características moleculares** (Cote y Chatterjee, 1999) **y pronósticas con los carcinomas de grado 2** (Cheng y col., 1999c), **se debatió seriamente la posibilidad de modificar el nombre, que denota benignidad** y puede confundir a los pacientes, los médicos de atención primaria, las organizaciones sanitarias e incluso los urólogos acerca de la necesidad de un monitoreo ulterior (Murphy, 1999; Cheng y Bostwick, 2000; Oyasu, 2000). Un problema que tal vez revista aun mayor magnitud desde la perspectiva de la salud pública consiste en la probabilidad de que bases de datos importantes, como la del registro de Statistics, Epidemiology and End Results Program (SEER) dejen de categorizar estas lesiones como cáncer de vejiga, lo que conduciría a una disminución falaz de la incidencia de cáncer de vejiga del orden del 25 al 33%. Este error de interpretación sería catastrófico si se consideran las características clínicas, epidemiológicas y moleculares entre estas lesiones y los tumores de mayor grado.

Los **tumores moderadamente diferenciados (grado 2)** (véase fig. 76-5) se asocian con un área central fibrovascular más ancha, anormalidades más marcadas de la maduración celular desde la base hacia la superficie y la desaparición de la polaridad celular. La relación núcleo:citoplasma de estos tumores es mayor y se observa un grado mayor de pleomorfismo nuclear con nucléolos prominentes. Las figuras mitóticas son más abundantes. **Estas lesiones han sido categorizadas como carcinomas uroteliales de bajo grado según la nueva clasificación propuesta por la OMS y la ISUP** (Epstein y col., 1998).

Los tumores indiferenciados (grado 3) (véase fig. 76-6), **categorizados como carcinomas uroteliales de alto grado según la nueva clasificación propuesta por la OMS y la ISUP** (Epstein y col., 1998), tienen células que no se diferencian a medida que progresan desde la membrana basal hacia la superficie. Estas lesiones se asocian con un pleomorfismo nuclear pronunciado y una relación núcleo:citoplasma alta. Las figuras mitóticas pueden ser abundantes (Friedell y col., 1980).

Elementos metaplásicos

No es inusual que varios tipos de tumor coexistan en la misma vejiga; sin embargo, se piensa que todos los tumores epiteliales derivan de un ancestro común en el epitelio de transición. **La presencia de estos elementos metaplásicos (como el carcinoma espinocelular y el adenocarcinoma) en el carcinoma urotelial no altera la clasificación principal del tumor como un carcinoma urotelial.**

Carcinoma espinocelular

Etiología

La prevalencia del carcinoma espinocelular de vejiga en distintas regiones del mundo es sumamente variable. Este tumor representa solo el 1% de todos los cánceres de vejiga en Inglaterra (Costello y col., 1984), un 3 a un 7% en los Estados Unidos (Koss, 1975; Lynch y Cohen, 1995) y hasta un 75% en Egipto (El-Bolkiny y col., 1981). Aproximadamente un 80% de todos los carcinomas espinocelulares detectados en Egipto se asocian con una infección crónica por *S. haematobium*. **Los pacientes que tienen estos tumores son en promedio 10 a 20 años más jóvenes que los pacientes con carcinoma del epitelio de transición. Los cánceres bilarziásicos son tumores exofíticos, nodulares y fungoides por lo general bien diferenciados y asociados con una incidencia baja de metástasis en los ganglios linfáticos y en sitios alejados. No se sabe con certeza si la incidencia reducida de metástasis se debe a la fibrosis capilar y linfática resultante de la esquistosomiasis crónica** (Gohneim y Awad, 1980) **o al grado histológico relativamente bajo de estas lesiones** (El-Bolkiny y col., 1981).

Los tumores espinocelulares no bilarziásicos generalmente se deben a una irritación crónica de la vejiga secundaria a la presencia de cálculos urinarios, sondas permanentes, infección urinaria crónica o divertículos vesicales. Hasta un 80% de todos los pacientes parapléjicos con infección crónica o sonda vesical permanente desarrollan alteraciones escamosas del epitelio vesical y alrededor de un 5% de ellos tienen un carcinoma espinocelular vesical (Bejany y col., 1987; Bahnson, 1997). El tabaquismo también se ha asociado

con un aumento significativo del riesgo de carcinoma espinocelular de la vejiga (Kantor y col., 1988). El predominio en el sexo masculino es mucho menos marcado en el caso del carcinoma espinocelular (1,3:1 a 1,7:1) (Lynch y Cohen, 1995). En general el pronóstico de esta neoplasia es desfavorable debido al frecuente estado avanzado del tumor en el momento del diagnóstico.

Histología

El carcinoma espinocelular típico está compuesto por islotes queratinizados que contienen cúmulos excéntricos de células conocidas como perlas escamosas. Estos tumores pueden asociarse con un grado variable de diferenciación histológica (Koss, 1975) (fig. 76-7). El examen citológico ha sido de utilidad limitada en el diagnóstico de este tumor. En una serie poco numerosa de pacientes con carcinoma espinocelular la excreción urinaria de psoriasina, una sustancia producida por el tumor, fue positiva en todos los casos (Ostergaard y col., 1997). Sin embargo, esta proteína también se excreta en casos de metaplasia escamosa y es improbable que su presencia en la orina sea suficientemente específica para ser utilizada en el diagnóstico o el screening del carcinoma espinocelular o el control de pacientes no tratados con cistectomía.

En el caso de un mismo estadio tumoral la diferenciación histológica del carcinoma espinocelular no tiene una correlación tan firme con el pronóstico como en el carcinoma urotelial, no obstante el grado del tumor y el estado de los ganglios linfáticos predicen el desarrollo posterior de metástasis (Zaghloul, 1996). **Al igual que en el caso del carcinoma urotelial agresivo, el carcinoma espinocelular a menudo se asocia con alteraciones de p16 y p53** (Cote y Chatterjee, 1999), **aunque los mecanismos responsables de silenciamiento de los genes a menudo difieren en estos dos tipos tumorales** (Tsusumi y col., 1998). Varios artículos sugieren que, en el caso de un mismo estadio tumoral, el pronóstico del carcinoma espinocelular es comparable al del carcinoma del epitelio de transición (Johnson y col., 1976; Richie y col., 1976; Faysal, 1981).

Adenocarcinoma

Los adenocarcinomas representan menos del 2% de todos los cánceres vesicales primarios (Kantor y col., 1988; Lynch y Cohen, 1995). Los adenocarcinomas se clasifican en tres grupos distintos: 1) vesicales primarios, 2) del uraco y 3) metastásicos. Los adenocarcinomas también afectan los conductos urinarios intestinales, las ampliaciones urinarias, los reservorios urinarios y las ureterosigmoidostomías (Husmann y Spence, 1990; Spencer y Filmer, 1991). Estos tumores se comentan en otra parte del libro.

Adenocarcinoma vesical primario

Si bien los adenocarcinomas generalmente se originan en la base o la cúpula vesicales, pueden aparecer en cualquier región de la vejiga. El adenocarcinoma es el tipo de cáncer más frecuente en las vejigas extróficas. Estos tumores se desarrollan en respuesta a la inflamación y la irritación crónicas (Nielsen y Nielsen, 1983; Bennett y col., 1984).

La vejiga puede albergar todas las variantes histológicas del adenocarcinoma entérico. La mayoría de estos tumores son productores de mucina (Koss, 1975). Los carcinomas de células en anillo de sello se caracterizan por provocar una linitis plástica de la vejiga (Choi y col., 1984; Sheldon y col., 1984; Blutte y col., 1989). Casi todos los adenocarcinomas son tumores indiferenciados

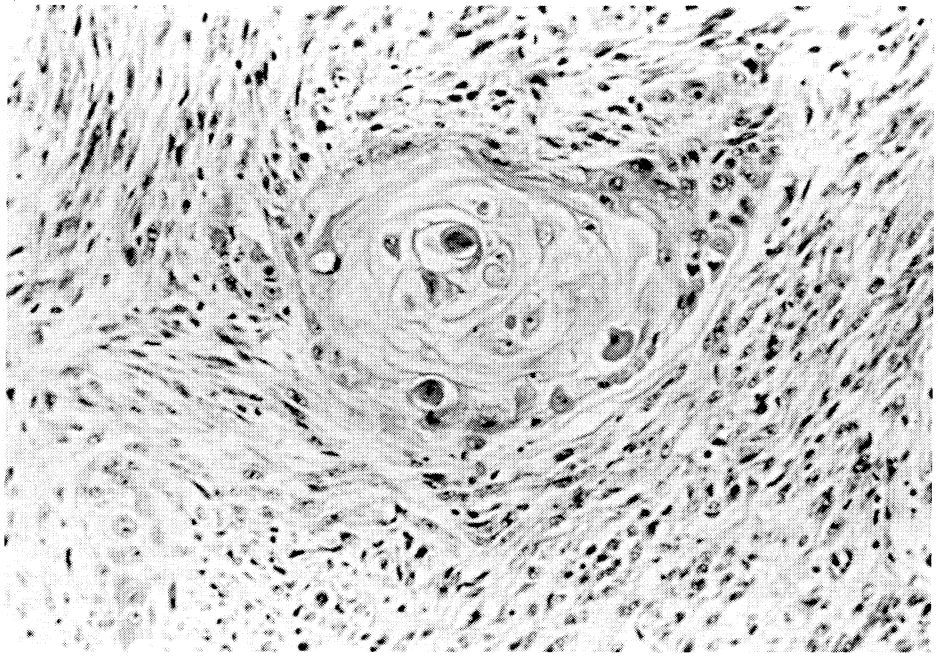


Fig. 76-7. Carcinoma espinocelular. (De Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological Typing of Urinary Bladder Tumors, Nº 10 International Classification of Tumors, Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1973.)

e invasores y se asocian más a menudo con una cistitis glandular que con un carcinoma in situ.

El pronóstico generalmente desfavorable de los adenocarcinomas se debe sobre todo al estado avanzado del tumor en el momento del diagnóstico. No se cuenta con evidencias que indiquen que, para un mismo estadio tumoral, el pronóstico del adenocarcinoma difiera significativamente del carcinoma urotelial.

Carcinoma del uraco

Los carcinomas del uraco son tumores extremadamente raros que se originan fuera de la vejiga y por lo general son adenocarcinomas, aunque el tumor primario también puede ser un carcinoma del epitelio de transición, un carcinoma espinocelular o, raramente, un sarcoma. Los carcinomas del uraco están claramente separados del epitelio vesical circundante y el tumor se localiza en la pared de la vejiga debajo del epitelio normal (Mostofi y col., 1955). Estos tumores pueden manifestarse con una secreción sanguinolenta o mucosa a través del ombligo o provocar un mucocele palpable. Muchos tumores del uraco se asocian con microcalcificaciones en las radiografías (Brick y col., 1988; Narumi y col., 1988). Los tumores que invaden la luz vesical pueden excretar moco en la orina.

El pronóstico de los pacientes con carcinoma del uraco es más desfavorable que el de pacientes con un adenocarcinoma vesical primario (Mostofi y col., 1955). **El examen histológico de estos tumores revela una infiltración más extensa y profunda que la esperada de la pared vesical, lo que compromete el resultado de la cistectomía parcial** (Kakizoe y col., 1983; Sheldon y col., 1984). Los carcinomas del uraco metastatizan en los ganglios linfáticos ilíacos e inguinales, el epiplón, el hígado, los pulmones y los huesos (Sheldon y col., 1984).

Adenocarcinoma metastásico

Una de las variantes más frecuentes del adenocarcinoma vesical es el adenocarcinoma metastásico (o invasor) (Choi y col., 1984). Estos tumores derivan de cánceres primarios del recto, el estómago, el endometrio, las mamas, la próstata o los ovarios (Klinger, 1951).

Orígenes y patrones de diseminación del carcinoma del epitelio de transición

Origen multicéntrico

Tradicionalmente el carcinoma del epitelio de transición fue considerado una enfermedad predisponente dado que los tumores se originan en distintos sitios del urotelio y en diferentes momentos cronológicos (policronotopismo). Este fenómeno sugiere una etiología policlonal del cáncer de vejiga, sobre todo si se considera que las recurrencias a menudo se manifiestan muchos años después de la aparición del tumor original (Prout y col., 1992; Thompson y col., 1993; Holmang y col., 1995; Cheng y Bostwick, 2000; Oyasu, 2000). El fenómeno de la recurrencia tardía se opondría a la teoría que postula que las recurrencias son siembras clonales del tumor original, sobre todo si se tiene en cuenta el crecimiento rápido de los carcinomas del epitelio de transición, aun cuando sean de bajo grado (Messing y col., 1995c) y la virtual ausencia de casos en los que estos tumores se descubren accidentalmente durante la autopsia (véase antes). Asimismo, estudios inmunohistoquímicos e inmunocitoquímicos confirmaron que el aspecto histológico y cistoscópico normal del urotelio en sitios alejados del tumor comparte con el tejido tumoral la alteración de la expresión de "marcadores tumorales" como la actina-G, los receptores para EGF y otros antígenos asociados con el tumor (Messing, 1990; Rao y col., 1993; Lee y col., 1997; Hemstreet y col., 1999).

Por otra parte, estudios moleculares basados en análisis de la pérdida de heterocigotismo o la secuencia de genes indican, por lo menos en algunos casos, una etiología clonal de tumores múltiples simultáneos (Sidransky y col., 1992; Takahashi y col., 1998) o secuenciales en el tracto urinario superior, la vejiga o sitios extraurinarios (Haris y Neal, 1992; Lunec y col., 1992; Habuchi y col., 1993; Hruben y col., 1994; VanderPoel y col., 1998). Sin embargo, estos estudios con "huellas genéticas" moleculares se centraron sobre todo en los carcinomas del epitelio de transición invasores de alto grado, los cuales proporcionan una mayor cantidad de tejido y en los que a menudo se observan mutaciones de p53 (cuya secuencia de DNA es bien conocida). En realidad estos análisis de las huellas genéticas moleculares se han efectuado raramente en otros tipos de tumores vesicales mucho más frecuentes. **Además, incluso en el grupo selecto en el cual se realizaron análisis moleculares se comunicaron ejemplos de origen uniclonal y multiclonal** (Jones, 1994; Takahashi y col., 1998, 2000). **No se sabe con certeza si la utilización de análisis mutacionales con microsatélites altamente específicos o el análisis de los patrones de metilación del DNA permitirán clarificar estas dudas** (Habuchi y col., 2000; Muto y col., 2000; Salem y col., 2000; Takahashi y col., 2000). **Es indudable que en algunos casos existen múltiples tumores derivados de un clon celular único que se ha diseminado hacia otros sitios del tracto urinario. No obstante, en el urotelio de pacientes con cáncer de vejiga se documentaron alteraciones epigenéticas** (Messing, 1990; Rao y col., 1993; Lee y col., 1997; Hemstreet y col., 1999) **y genéticas** (Muto y col., 2000; Pan y col., 2000) **características de un carcinoma del epitelio de transición localizadas en sitios alejados de los tumores propiamente dichos. Estos hallazgos no son compatibles con los mecanismos de migración e implantación, los cuales deberían asociarse con una densidad mayor de alteraciones en la vecindad del tumor.** Este problema se complica aún más por el hecho de que un porcentaje significativo de tumores en estadio T1 no son resecados en forma completa (Klan y col., 1991), es así que los presuntos casos de recurrencia tumoral clonal tal vez se deban a un tratamiento incompleto en lugar de la implantación espontánea o iatrogénica o la diseminación transepitelial de células cancerosas.

Patrones de diseminación

Extensión directa: biología fundamental

El proceso de invasión tumoral, que se caracteriza por la extensión de las células epiteliales malignas más allá de la lámina basal hacia el interior del tejido conectivo de la lámina propia y, más tarde, la muscularis propia y la grasa perivesical, representa la culminación de una variedad de mecanismos biológicos, entre ellos la estimulación de la neovascularización (angiogénesis), la proteólisis resultante de la producción de colagenasas, un aumento de la motilidad celular, la proliferación y el escape de los mecanismos de vigilancia locales (sobre todo el sistema inmune). Además, dado que las moléculas de adherencia y otros componentes de la matriz extracelular fijan a las células uroteliales entre sí y a la membrana basal subyacente, es necesario que estas uniones sufran alteraciones para que sea posible la desagregación celular y el aumento de la motilidad de las células.

La orina de pacientes con cáncer de vejiga contiene diversos factores angiogénicos (Chodak y col., 1988), como el factor de motilidad autocrino (Guirguis y col., 1988), los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) ácido y básico y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Chopin y col., 1993; Nguyen y col., 1993; Soutter y col., 1993; Crew y col., 1999). Se cuenta con algunas evidencias que indican que los FGF derivan de las células uroteliales (además de otros sitios del tracto urinario). Sin embargo, la concentración de FGF en el cáncer de vejiga generalmente es menor que la observada en la lámina basal del urotelio normal (O'Brien y col., 1997). Por lo tanto, es probable que se produzca la liberación predominante de FGF básico secundaria a la degradación de la membrana basal y el detrusor de la vejiga y que este factor se difunda hacia el microambiente del tumor y se fije al endotelio de los vasos sanguíneos circundantes (O'Brien y col., 1997). El origen del factor de motilidad autocrino es aún más incierta. Las células endoteliales y las células malignas del epitelio de transición contienen receptores de membrana para esta sustancia (Chopin y col., 1993; Korman y col., 1995), lo que sugiere que estas células no solo podrían estar implicadas en la formación de nuevos vasos sanguíneos sino también en la inducción de la motilidad de las células uroteliales malignas (mediante mecanismos yuxtacrinos y paracrinos). El mRNA para el VEGF se encuentra regulado positivamente en el urotelio maligno en comparación con el urotelio normal, pero aunque el nivel de la proteína VEGF aumenta a medida que aumenta el estadio tumoral, no se observa un incremento correspondiente del mRNA (revisado en Crew, 1999). Esta observación sugiere que la regulación postranscripción de esta citocina puede desempeñar un papel en la progresión del cáncer de vejiga.

Las estirpes malignas de células del epitelio de transición producen proteasas, sobre todo colagenasa de tipo IV, capaces de digerir el tejido conectivo de la lámina basal y la lámina propia subyacente (Liu y Liotta, 1992). En muestras de carcinomas del epitelio de transición humanos la expresión de colagenasa de tipo IV se relacionó con un patrón histológico invasor (Liu y Liotta, 1992), lo que avala clínicamente las presunciones inferidas de modelos de experimentación.

La mayor parte de las colagenasas de tipo IV son MMP, una familia de proteasas queladoras del cinc y el calcio (de allí su nombre); estas proteasas son inhibidas por el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (ITMP) y son secretadas en la forma de una proenzima que requiere la activación por otras proteasas (a menudo otras MMP) y tienen sustratos y especificidades de secuencia comunes a todas ellas (Liu, 1998). Los niveles de estas sustancias en los tejidos, el suero y la orina se correlacionaron con el comportamiento clínico del tumor. Por ejemplo, Gohji y col. (1996) han observado que una relación MMP-2/TIMP-2 alta en el suero de pacientes con cáncer urotelial invasor tratado con una resección quirúrgica completa permite predecir una tasa alta de recurrencia y una tasa baja de supervivencia libre de tumor. Además, Ozdimir y col. (1999) observaron un aumento de la expresión tisular y la excreción urinaria de MMP-9 en todos los pacientes con cáncer de vejiga y notaron que los niveles de estos compuestos se correlacionaban con el grado y el estadio tumorales. Cabe señalar que, por lo menos en los sistemas experimentales, el nivel de MMP-9 en el cáncer urotelial es regulado en más por la interleucina-8, producida por las células inflamatorias y neoplásicas, y por las vías de señalización de los receptores para EGF; a su vez, MMP-9 es capaz de regular en más la expresión de VEGF (Inoue y col., 2000; Ocharocnat y col., 2000).

Las principales moléculas de adherencia intracelular, como la cadherina E y la familia de proteínas transmembrana compuesta por las integrinas, también representan un obstáculo importante a la invasión que debe ser vencido por los tumores invasores. Estas moléculas no solo son necesarias para el anclaje de las células epiteliales entre sí y a la membrana basal sino que además promueven la comunicación intercelular que a menudo regula la expresión y la función de los receptores para factores de crecimiento unidos a la membrana, en parte mediante uniones con el citoesqueleto a través de las cateninas (Shimazui y col., 1996). **En tumores invasores se ha documentado una disminución de la expresión de cadherina E y cateninas α, β y γ y este hallazgo se asoció con una disminución de la supervivencia de pacientes con cáncer de vejiga** (Bringuier y col., 1993; Shimazui y col., 1996; Syrigos y col., 1998). También se observó una reducción de la expresión de integrina $\beta 4$ en el carcinoma in situ, cuyo desarrollo nodular posterior requiere la diseminación y la motilidad de las células epiteliales. Esta observación es compatible con los resultados de estudios in vitro que muestran que la expresión reducida de integrina $\beta 4$ y el reemplazo del complejo $\alpha 6$-$\beta 4$ por la integrina $\alpha 6$-$\beta 1$ se correlaciona con la diseminación intraepitelial sobre la laminina y que este comportamiento podía ser abolido mediante la transfección de células con cDNA de integrina $\beta 4$, el cual se encontraba sobreexpresado (Harabayashi y col., 1999).

Otras moléculas que probablemente faciliten la invasión por parte de las células del cáncer urotelial

son la urocinasa y el activador del plasminógeno tisular (u-PA), proteasas séricas que catalizan el clivaje del plasminógeno para formar plasmina y que pueden ser inactivadas por los inhibidores del activador del plasminógeno 1 y 2. La plasmina degrada la laminina, un componente principal de la membrana basal, y u-PA puede degradar directamente la fibronectina presente en la matriz extracelular y activar la colagenasa de tipo IV (revisado en Hasui y Osada, 1997). La fijación de u-PA a la superficie de las células tumorales mediante receptores para la urocinasa estimula la generación de plasmina (Ellis y col., 1992). Las células del cáncer humano de vejiga producen u-PA y receptores para u-PA, tanto en cultivo como in situ, y la expresión de estas proteínas se correlaciona con el estadio y el grado tumorales (Dickinson y col., 1995; Hasui y col., 1996; Hudson y McReynolds, 1997). Además, la expresión de u-PA es un factor predictivo independiente de recurrencia y progresión del cáncer de vejiga (Hasui y col., 1996).

Como se comentó antes, las alteraciones de la expresión o la función de los receptores para factores de crecimiento sin duda pueden aumentar la capacidad proliferativa de las células malignas y este factor es un componente esencial del proceso invasor. En condiciones normales los receptores para el EGF se encuentran confinados sobre todo en la capa basal de las células epiteliales (Messing y col., 1990). **Sin embargo, tanto en el carcinoma del epitelio de transición como en el carcinoma espinocelular los receptores para EGF no solo se expresan en las células basales sino también en todas las otras capas celulares, incluidas las células de la superficie luminal** (Messing, 1990). Esta distribución anormal del receptor para EGF también se observa en el urotelio displásico y de apariencia normal, tanto cerca como lejos de los cánceres de células transicionales (Messing, 1990; Rao y col., 1993). La expresión de receptores para el EGF puede documentarse incluso en células tumorales que invaden la profundidad de la pared vesical (Messing, 1990). Messing y col. y Neal y col. demostraron mediante estudios independientes que **el grado de expresión de receptores para EGF se correlaciona directamente con el fenotipo invasor** (Messing, 1990; Neal y col., 1990). Neal y col. realizaron un seguimiento prolongado y demostraron también que **la expresión excesivamente alta de receptores para EGF en el cáncer de vejiga es un factor predictivo independiente de la disminución de la supervivencia** (Neal y col., 1990; Mellon y col., 1995).

Además, es posible que otros ligandos que actúan a través de los receptores para EGF, como el factor de crecimiento transformador-alfa (TGF-α) y el factor de crecimiento semejante al EGF fijador de la heparina (HB-EGF), también desempeñen un papel en la progresión y la proliferación del cáncer de vejiga, y tal vez en otros procesos (Cooper y col., 1992; Brown y col., 1993; Freeman y col., 1995b; Theodorescu y col., 1998). En realidad, **dado que los ligandos que se fijan a los receptores para EGF no solo promueven la mitogénesis sino también la motilidad celular, la estimulación de los receptores para EGF en células uroteliales malignas y células endoteliales normales podría estimular la angiogénesis y la motilidad de las células malignas además de la proliferación celular, y todos estos procesos revisten suma importancia en el proceso de invasión tumoral.**

Histopatología y correlatos clínicos

La invasión local por parte del cáncer de vejiga puede tener lugar mediante tres mecanismos (Jewett y Eversole, 1960). El mecanismo más frecuente es la diseminación en bloque, la cual se observa en alrededor de un 60% de los tumores y se caracteriza por la invasión directa de las células tumorales inmediatamente por debajo de la lesión mucosa primaria. La invasión tentacular se observa en aproximadamente un 25% de los casos, mientras que la diseminación lateral, en la cual las células tumorales proliferan debajo de una mucosa de aspecto normal, se observa en solo un 10% de los tumores. Las células uroteliales malignas que ingresan en la lámina propia y, con mucha mayor frecuencia, la muscularis propia, ingresan en los vasos sanguíneos y linfáticos, desde donde metastatizan hacia los ganglios linfáticos o áreas alejadas. **Jewett y Strong destacaron en 1946 la muy estrecha correlación existente entre la invasión muscular y la diseminación metastásica a distancia y este hallazgo siguió siendo un factor determinante para la clasificación, el pronóstico y el manejo de esta enfermedad.**

Más del 40% de los hombres tratados con cistectomía por un cáncer de vejiga asociado con la invasión del músculo vesical presentan un compromiso tumoral de la próstata (Hardeman y col., 1988). Si bien en la mayoría de estos casos el tumor afecta la uretra prostática, en un 6% de los casos se observa el compromiso del estroma sin que se encuentre afectada la uretra prostática. Globalmente cerca del 40% de los pacientes con compromiso de la próstata presenta una invasión tumoral de la estroma (Wood y col., 1989). Este subgrupo de pacientes se asocia con una incidencia alta (aproximadamente 80%) de metástasis alejadas ulteriores a pesar de una resección local aparentemente completa del tejido maligno (p. ej., una cistoprostatouretrectomía). Los tumores originados en divertículos vesicales representan un problema especial. Estas lesiones pueden invadir los tejidos perivesicales directamente desde el epitelio dado que los divertículos vesicales no tienen paredes musculares. Por lo tanto, en ocasiones se requiere una escisión amplia o una cistectomía completa, decisión quirúrgica que debe basarse en estudios de mapeo urotelial, en el caso de cánceres cuyas características histológicas habrían permitido un tratamiento endoscópico si los tumores no se hubiesen originado en un divertículo vesical (Faysal y Freiha, 1981).

Diseminación metastásica

Alrededor del 5% de todos los pacientes con un cáncer de vejiga superficial bien diferenciado o moderadamente diferenciado y cerca de un 20% de los pacientes con un cáncer de vejiga superficial de alto grado (incluido el carcinoma in situ) evolucionan finalmente hacia la disemi-

nación hematógena o linfática del tumor. Estos porcentajes no indican la cantidad de pacientes que ya presentaban metástasis coexistentes con un tumor superficial ni tienen presente que **casi todos los pacientes que evolucionan hacia la diseminación metastásica tienen recurrencias tumorales invasoras del músculo antes de la detección de las metástasis o en el momento en que éstas se detectan**. Aunque es indudable que **algunos pacientes con un cáncer de vejiga superficial ya desarrollaron metástasis latentes en el momento del diagnóstico, en la gran mayoría de estos casos el tumor vesical ha sido histológicamente subestadificado y en realidad ya albergan lesiones invasoras del músculo vesical** (Freeman y col., 1995a).

Diseminación linfática

En algunos casos las metástasis linfáticas se producen en una fase temprana y en forma independiente de las metástasis hematógenas. Este fenómeno es típico en los pacientes con metástasis limitadas en los ganglios linfáticos que aparentemente se curan después de la cistectomía radical y la linfadenectomía pelviana (Skinner y Leiskovski, 1984; Lerner y col., 1993; Vieweg y col., 1999a; Fleschner y col., 2000). **La extensión local del tumor y la magnitud de la diseminación hacia los ganglios linfáticos afectan la supervivencia después del tratamiento quirúrgico** (Vieweg y col., 1999b). **Los sitios más frecuentes de diseminación metastásica en pacientes con cáncer de vejiga son los ganglios linfáticos pelvianos.** Entre ellos, los ganglios linfáticos paravesicales se encuentran comprometidos en el 16% de los casos, los ganglios linfáticos del obturador en el 74%, los ganglios ilíacos externos en el 65% y los ganglios linfáticos presacros en el 25% de los pacientes. Los ganglios linfáticos ilíacos comunes yuxtarregionales se ven afectados en aproximadamente el 20% de los casos, si bien este hallazgo casi siempre se asocia con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos mencionados antes (Smith y Withmore, 1981a). **Estudios de autopsia han revelado que aproximadamente un 25 a un 33% de los pacientes que fallecen por un cáncer de vejiga no presentan metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos** (Babaian y col., 1980).

Diseminación vascular

Los sitios más frecuentes de diseminación metastásica hematógena son el hígado (38%), los pulmones (36%), el esqueleto (27%), las glándulas suprarrenales (21%) y el intestino (13%). Las metástasis del cáncer de vejiga pueden afectar cualquier órgano del cuerpo (Babaian y col., 1980). Las metástasis óseas son considerablemente más frecuentes en los pacientes con cáncer de vejiga bilarziásico (Zaghloul, 1996). A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer urotelial sistémico pocos pacientes con metástasis alejadas sobreviven 5 años (Loehrer y col., 1992).

Implantación

El cáncer de vejiga también se disemina por implantación en heridas abdominales, en la fosa prostática residual después de una intervención quirúrgica o en una uretra traumatizada (Weldon y Soloway, 1975). La implantación se asocia más a menudo con los tumores de alto grado. La implantación del tumor en una fosa prostática resecada es un hallazgo infrecuente que generalmente se asocia con tumores de alto grado y cánceres múltiples (Green y Yalowitz, 1972). Asimismo, la perforación vesical accidental durante la resección endoscópica puede conducir a la siembra o la diseminación metastásica de células tumorales, no obstante esta situación es infrecuente (Mydlo y col., 1999). **Con la finalidad de evitar la implantación iatrogénica se propuso indicar un tratamiento intravesical inmediatamente después de la resección quirúrgica** (Oosterlink y col., 1993), **se han desarrollado diversos agentes antiadherentes experimentales** (See y col., 1992; Hyacinthe y col., 1995) **y se han ponderado los riesgos y los beneficios de las biopsias uroteliales aleatorias en el momento de la resección transuretral del tumor vesical** (Klemeney y col., 1994).

Evolución natural

En los Estados Unidos, aproximadamente un 55 a un 60% de todos los cánceres de vejiga de diagnóstico reciente consisten en carcinomas del epitelio de transición papilares superficiales (limitados al urotelio o la lámina propia) bien diferenciados o moderadamente diferenciados (Messing y col., 1995b). La mayoría de estos tumores recurre después de la resección endoscópica y en un 16 a un 25% de los casos estas recurrencias son de alto grado (Althausen y col., 1976; Prout y col., 1992). Aproximadamente un 10% de los pacientes con tumores papilares superficiales evolucionan hacia un cáncer invasor o metastásico (Althausen y col., 1976; Lutzeyer y col., 1982). Sin embargo, para poder comprender cabalmente estos datos es necesario tener en cuenta que con frecuencia se provocan recurrencias tardías e invasoras después de una remisión libre de enfermedad prolongada (p. ej., 5 años), incluso en pacientes cuyos tumores originales eran bien diferenciados y superficiales (Thompson y col., 1993; Holmang y col., 1995; Cheng y col., 1999c).

Entre el 40 y el 45% de todos los cánceres de vejiga de diagnóstico reciente consisten en carcinomas de alto grado y más de la mitad de estos tumores ya invadieron el músculo u otras áreas en el momento del diagnóstico (Messing, 1995b). Como se comentó antes, los pacientes con tumores superficiales de alto grado tienen mayor probabilidad de recurrencia y una probabilidad mucho mayor de tener una enfermedad invasora y metastásica que los pacientes con tumores superficiales de bajo grado (Cookson y Sarosdy, 1992; Norming y col., 1992; Freeman y col., 1995a; Messing y col., 1995b). En consecuencia, las evidencias clínicas indican que existen dos variantes principales de carcinoma del epitelio de transición: de bajo grado y de alto grado. El grado del tumor puede determinarse mediante el examen cistoscópico de rutina, la resección transuretral y el examen histopatológico de la lesión.

Aunque el uso de sondas moleculares para evaluar el

pronóstico sigue siendo intensivamente investigado, hasta el momento solo algunas de estas sondas suministraron información pronóstica adicional en relación con los datos aportados por la cistoscopia y el examen histopatológico. No obstante, estos "marcadores" pueden aportar información acerca de los procesos biológicos subyacentes a la naturaleza dimórfica del carcinoma del epitelio de transición. Aunque las funciones de los principales genes que experimentan una deleción en el cromosoma 9q se desconocen, el hecho de que las anomalías aisladas del cromosoma 9q se asocien principalmente con el desarrollo de tumores papilares y superficiales (Tsai y col., 1990; Spruck y col., 1994; Wheeles y col., 1994; Orlow y col., 1995; Simoneau y col., 1998, Takahashi y col., 1998; Cote y Chatterjee, 1999) determina que sea improbable que las deleciones de genes en este cromosoma impliquen una pérdida de control de procesos que regulan la estabilidad genética, la motilidad celular o la invasión y la diseminación metastásica tumorales; no obstante, es muy posible que afecten procesos que controlan la proliferación celular o la angiogénesis (factores necesarios para el crecimiento de cualquier tumor). Por otra parte, las anormalidades funcionales de p53 no solo permiten que el ciclo celular continúe sino que además impiden que células con un DNA anormal sigan la vía apoptósica, lo que promueve una inestabilidad genómica progresiva (Harris y Hollstein, 1993); por lo tanto, estas anomalías se asocian más a menudo con tumores de alto grado. Estas lesiones se asocian con mayores probabilidades de sufrir nuevas alteraciones genéticas y epigenéticas que favorezcan los procesos de invasión y diseminación metastásica tumorales (véase antes) (Esrig y col., 1994; Spruck y col., 1994). **Sin embargo, algunos pacientes con tumores de bajo grado con el transcurso del tiempo desarrollan recurrencias de alto grado** (Prout y col., 1992; Thompson y col., 1993; Cheng y col., 1999c) **no es infrecuente la coexistencia de lesiones de bajo grado y alto grado en una misma vejiga. Estos casos que representan una transición del perfil normalmente bifásico del carcinoma del epitelio de transición no son incompatibles con datos epidemiológicos y moleculares que indican que existirían similitudes (y posiblemente puntos de origen comunes) entre las lesiones de bajo grado y de alto grado** (Messing, 1990; Scheinfeld y col., 1990; Tsai y col., 1990; Hayes y col., 1993; Rao y col., 1993; Golijanin y col., 1995). **El hecho de que incluso las anomalías de p53 no sean siempre determinantes del fenotipo es demostrado por el hallazgo de que en pacientes menores de 30 años, en quienes los tumores uroteliales malignos casi siempre consisten en tumores papilares no invasores de bajo grado asociados con un excelente pronóstico, sean relativamente frecuentes la acumulación nuclear de p53 y las deleciones del cromosoma 17p** (Linn y col., 1998). **Este hallazgo implica que para que el fenotipo urotelial maligno se exprese plenamente serían necesarios varios acontecimientos genéticos o epigenéticos que pueden asociarse con el envejecimiento normal o con una exposición prolongada a carcinógenos aún no caracterizados, junto con alteraciones moleculares que aún no fueron definidas con precisión.**

Casi un 25% de los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de vejiga presentan enfermedad invasora del músculo y la mayor parte de estos tumores se asocia con un grado histológico alto (Messing y col., 1995b). **La mayoría de los pacientes (85 al 92%) con cáncer de vejiga invasor del músculo ya presentan este grado de invasión en el momento del diagnóstico inicial** (Kaye y Lange, 1982; Hopkins y col., 1983). **Casi un 50% de los pacientes con cáncer de vejiga invasor del músculo ya presentan metástasis alejadas ocultas en el momento del diagnóstico.** Esta situación limita la eficacia de las modalidades locales o regionales para el tratamiento de tumores invasores. La mayoría de los pacientes con metástasis ocultas desarrolla signos y síntomas de diseminación metastásica a distancia en el curso de un año (Babaian y col., 1980).

Indicadores pronósticos

Se han evaluado pruebas clínicas y de laboratorio como herramientas potenciales para predecir la evolución de un cáncer de vejiga en pacientes individuales. Para que estos estudios se consideren de valor pronóstico es necesario que agreguen información predictiva a la asociada con los parámetros clínicos y anatomopatológicos convencionales. Para ello generalmente se requiere un análisis multivariado que permita determinar la independencia pronóstica de cada indicador, lo que a su vez requiere una cantidad suficiente de muestras de tejido tumoral en las categorías de graduación y estadificación pertinentes que permita un análisis estadístico fiable.

Parámetros clínicos y biológicos en el cáncer de vejiga superficial

Los parámetros pronósticos de mayor utilidad para predecir la recurrencia y la progresión ulterior del cáncer en el paciente con un tumor superficial son el grado tumoral, la profundidad de la penetración tumoral (estadio), la invasión de los ganglios linfáticos, el tamaño tumoral, la presencia de displasia urotelial o carcinoma in situ en áreas uroteliales vecinas o alejadas y la frecuencia de las recurrencias tumorales previas (Heney y col., 1983; Wolf y Hojgaard, 1983; Madgar y col., 1988). **De todos estos factores, los más importantes son el grado tumoral, el estadio tumoral y la presencia de carcinoma in situ** (Holmang y col., 1997; Millan-Rodríguez y col., 2000). En pacientes con un carcinoma del epitelio de transición de grado 3 con invasión de la lámina propia como mínimo un tercio de las lesiones progresa hacia la invasión muscular (Jakse y col., 1987; Holmang y col., 1997) aun cuando se recurra a la resección endoscópica completa y el tratamiento intravesical con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) (Cockson y Sarosdy, 1992; Waples y Messing, 1992).

Parámetros de laboratorio

También se evaluaron diversos parámetros de laboratorio para determinar su valor pronóstico. Aunque se

demostró una correlación significativa entrre los resultados de varios estudios de laboratorio y la progresión del tumor, este enfoque aún no se ha adoptado en la práctica clínica estándar y no afecta las decisiones terapéuticas en los casos individuales. En la actualidad se está investigando el valor pronóstico verdadero de los parámetros de laboratorio más firmemente establecidos (p. ej., la acumulación nuclear de p53) en estudios aleatorizados prospectivos (revisado por Grossman y Dinney, 2000).

Antígenos A, B, H y otros antígenos de grupo sanguíneo

El sistema de grupo sanguíneo A, B, O está compuesto por antígenos carbohidratos presentes en las células sanguíneas o epiteliales cuya biosíntesis es controlada por varios genes distintos que codifican enzimas transferasas específicas que agregan los carbohidratos respectivos a sus precursores en forma secuencial. Las alteraciones del patrón de glucosilación pueden afectar una diversidad de moléculas de superficie celular (como los receptores para factores de crecimiento) y modificar las vías de señalización de la superficie celular y las interacciones con la matriz extracelular y otras proteasas (Orntff, 1988; Meuillet y col., 1999). Los estudios realizados sugieren que la transformación maligna de las células se asocia con la abolición de la expresión de antígenos de grupo sanguíneo A, B y H (Huban 1984). La deleción de estos antígenos se correlacionó con un aumento de las tasas de recurrencia y el desarrollo de enfermedad invasora (Malmstrom y col., 1988; Scheinfel y col., 1990). Sin embargo, no es seguro que el análisis de los antígenos A, B y H aporte información pronóstica independiente (Juhl, 1994).

En general la transformación maligna también se asocia con un aumento de la expresión del antígeno de grupo sanguíneo de Lewis[x]. Si bien este parámetro tiene un valor diagnóstico potencial, el hecho de que su expresión sea anormal independientemente del grado o el estadio tumorales limita su valor pronóstico (Scheinfeld y col., 1990; Golijanin y col., 1995).

Otros antígenos asociados con el tumor

Existe una diversidad de antígenos asociados con el carcinoma del epitelio de transición y detectables mediante anticuerpos monoclonales que podrían ser marcadores diagnósticos o pronósticos valiosos. Entre estos antígenos M344 se detecta en aproximadamente un 70% de los tumores de vejiga superficiales, rara vez se asocia con lesiones invasoras (Fradet y Cordon-Cardo, 1993) y se detecta en células exfoliadas (Bonner y col., 1993). Otro antígeno asociado con tumores, el antígeno T138, también se expresa en células malignas esfaceladas y se asocia con una disminución de la tasa de supervivencia (Fradet y col., 1990). Otro antígeno detectado mediante un anticuerpo monoclonal es el antígeno 19A211, el cual si se encuentra presente en los tumores superficiales (también se expresa en un 25% de células abovedadas normales) predice una menor probabilidad de recurrencia tumoral, mientras que la expresión de T138 aumenta significativamente la probabilidad de recurrencia (Allard y col., 1995). Otro antígeno, el antígeno de membrana epitelial (EMA), se asocia con un patrón de tinción más homogéneo en los tumores vesicales asociados a una tasa de supervivencia baja y con una expresión más heterogénea en los tumores asociados a una tasa de supervivencia mayor (López-Altran y col., 1993). La actividad hialuronidasa ha mostrado ser alta (10 miliunidades/mg o más) en la orina de todos los 49 pacientes con tumores malignos uroteliales grados 2 y 3 pero solo en un 9 y un 12% de muestras urinarias provenientes de pacientes con tumores de grado 1 y controles, respectivamente (Pham y col., 1997). En la actualidad se está utilizando una combinación de actividad hialuronidasa y excreción de ácido hialurónico como prueba diagnóstica (véase más adelante).

Matriz extracelular y moléculas de adherencia celular

La fibronectina es un componente de la matriz extracelular vesical que se manifiesta sobre todo en la membrana basal y la submucosa y está ausente en la superficie luminal de las células uroteliales (Pode y col., 1986). La fibronectina soluble puede inhibir la adherencia de los BCG a la pared vesical necesaria para que los bacilos ejerzan su actividad antitumoral (Ratliff y col., 1991). Malmstrom y col. (1993) midieron la excreción urinaria de fibronectina y observaron escasas alteraciones en pacientes con tumores superficiales y tumores invasores superficiales, pero detectaron niveles mucho mayores de fibronectina en pacientes con cáncer de vejiga profundamente invasor. En este último subgrupo de pacientes la excreción urinaria de fibronectina descendió 6 veces hasta llegar a niveles normales después de la resección transuretral completa del tumor. Los pacientes tratados con BCG que presentaron niveles urinarios reducidos de fibronectina antes de la instauración del tratamiento (pero después de la resección transuretral) se asociaron con una probabilidad mucho mayor de encontrarse libres de tumor al año que los pacientes con un nivel urinario de fibronectina alto en el momento de la instauración del tratamiento con BCG. Sin embargo, es probable que este hallazgo refleje meramente la persistencia del tumor en lugar de diferencias del mecanismo de acción de los BCG.

Otro componente de la matriz extracelular presente en la membrana basal urotelial es la laminina, una glucoproteína de 950 a 1.000 Da presuntamente sintetizada por las células epiteliales o las células endoteliales adosadas a la membrana basal (Foydart y col., 1980). La interrupción focal de la laminina de la membrana basal se correlacionó con la recurrencia del tumor después de la resección endoscópica y con un intervalo libre de enfermedad más breve. El desarrollo ulterior de metástasis se correlacionó con la interrupción de la laminina subendotelial en vasos sanguíneos vesicales localizados en el interior de la lámina propia (Farha y col., 1993).

Como se mencionó antes, el fenotipo de cáncer de vejiga invasor también se asoció con una alteración de la expresión de otras dos moléculas de adherencia: la cad-

herina E (Bringuier y col., 1993; Shamazui y col., 1996; Syrigos y col., 1998) y la integrina α6-β4 (Liebert y col., 1994; Harabayashi y col., 1999); las moléculas citoesqueléticas cateninas α, β y γ (Shimazui y col., 1996; Syrigos y col., 1998); las MMP 9 y 2, sobre todo en asociación con una reducción del nivel de ITMP, (Gohji y col., 1996; Liu, 1998; Ozdemir y col., 1999; Inoue y col., 2000) y el receptor para u-PA/u-PA (Dickenson y col., 1995; Hasui y col., 1996).

Factores de crecimiento y sus receptores

Como se comentó antes, varios grupos de investigadores demostraron que la presencia de alteraciones de la expresión de receptores para EGF en el urotelio maligno se correlaciona con un aumento de la agresividad del tumor (Messing, 1990; Neal y col., 1990; Mellon y col., 1995) y que el análisis multivariado tiene valor independiente para la predicción de una disminución de la tasa de supervivencia (Mellon y col., 1995). No obstante, la determinación cuantitativa de la expresión de receptores para EGF no ha sido estandarizada, por lo cual este estudio no puede ser incorporado a la práctica clínica cotidiana debido a que la complejidad técnica de los métodos investigacionales (Messing, 1990) impide adaptarlos a un contexto clínico estándar.

Los factores de crecimiento transformadores beta (TGF-β) comprenden una familia de proteínas relacionadas que incluye TGF-β1-5, sustancia inhibidora de los conductos de Müller, inhibina y activina (Sporn y Roberts, 1989). Si bien originalmente se observó que los TGF-β ayudaban a la transformación maligna de fibroblastos de rata (Sporn y Roberts, 1989), más tarde se observó **que en la mayoría de los casos inhiben la proliferación celular mediante (por lo menos en parte) la estimulación de las proteínas nucleares p27 y p15, las cuales inhiben la fosforilación de pRb por parte de varias cinasas dependientes de las ciclinas** (Cote y Chatterjee, 1999). **En consecuencia, es lógico suponer que la proliferación de los tumores asociados con una expresión elevada de TGF-β (sobre todo TGF-β1) sería más lenta e indolora.** Esta correlación fue confirmada por Coombs y col. (1993) mediante el análisis Northern blotting para detectar el mRNA para TGF-β1 y TGF-β2. Alternativamente, Miyato y col. (1995) comunicaron que todos los tipos de carcinoma del epitelio de transición se asociaban con una expresión más alta de TGF-β1 que la del urotelio normal pero, como lo habían comunicado Coombs y col. (1993), la expresión de TGF-β1 era significativamente más alta en los tumores de evolución indolente que en los tumores agresivos. **Sin embargo, los TGF-β también ejercen un efecto angiogénico potente** y es interesante destacar que la concentración de TGF-β1 en el suero de pacientes con tumores invasores o de grado 3 era significativamente mayor que en los controles normales y en los pacientes con cánceres superficiales de grados 1 y 2 (Eder y col., 1996). Si bien no se sabe claramente de dónde proviene el TGF-β1 presente en el suero, es muy probable que provenga de sitios extratumorales dado que entre estos mismos grupos de pacientes no se observaron diferencias de las concentraciones urinarias de TGF-β1 (o TGF-β2) (Eder y col., 1996).

La amplificación del oncogén c-erb-B2 es un hallazgo raro, pero si se encuentra presente se correlaciona firmemente con la progresión del cáncer de vejiga. No obstante, la sobreexpresión de c-erb-B2, un hallazgo mucho más frecuente que la amplificación del gen, no se correlacionó con la recurrencia o la progresión tumorales (Underwood y col., 1995). Underwood y col. (1995) llegaron a la conclusión de que la expresión de este gen podía ser más útil como marcador de la enfermedad que como indicador pronóstico. Otros autores también documentaron resultados contradictorios y hasta el momento la utilidad pronóstica de este indicador no se conoce con certeza (Mellon y col., 1996). No obstante, la disponibilidad de reactivos inmunológicos clínicamente inocuos a este antígeno determina que la determinación de la expresión de c-erb-B2 puede ser útil para dirigir el tratamiento.

El factor de crecimiento de las células endoteliales derivados de las plaquetas (PDECGF) es una timidina fosforilasa que ejerce un potente efecto angiogénico. Mizutani y col. demostraron que la concentración de PDECGF en los tejidos tumorales (determinada mediante métodos bioquímicos e inmunoensayos) se correlacionó directamente con el estadio y el grado tumorales. Si bien las células malignas pueden expresar PDECGF, esta posibilidad no fue evaluada en el estudio (p. ej., mediante técnicas inmunohistoquímicas), de manera que el origen de esta molécula en los tejidos del cáncer de vejiga es incierto. Las técnicas bioquímicas y de manipulación tisular necesarias para la determinación del nivel de este factor impiden la utilización de esta prueba en la práctica clínica estándar.

Anomalías genéticas y cromosómicas

Ciertas anomalías cromosómicas, entre ellas el aumento o la disminución de la cantidad de cromosomas (hiperploidia y aneuploidia), cromosomas marcadores y alteraciones del tamaño o la configuración de los cromosomas, también se correlacionaron con un riesgo aumentado de recurrencia y progresión tumorales (Sandberg, 1986; Falor y Ward-Skinner, 1988). Waldman y col. (1991) observaron que el aumento de la cantidad de cromosomas 7 se correlacionaba particularmente con el grado tumoral y el índice de marcación tumoral (un indicador indirecto de proliferación celular).

Una de las anomalías cromosómicas más frecuentes es la deleción del cromosoma 9, incluida la pérdida de la totalidad del cromosoma. Este fenómeno puede ser evaluado mediante análisis de imágenes con hibridación in situ fluorescente (FISH) (aplicación de sondas de DNA fluorescentes a diversas porciones del cromosoma para proceder después al examen microscópico mediante tecnología computarizada). Wheeles y col. (1995) demostraron que la presencia de una sola copia del cromosoma 9 en células contenidas en el material de lavados vesicales obtenidos inmediatamente después de un tratamiento con BCG de 6 semanas de duración se correlaciona significativamente con la tasa de recurrencia tumo-

ral y permitía predecir el fracaso del tratamiento intravesical con BCG. Bartlett y col. (1998) utilizaron sondas moleculares y observaron que la deleción de 9q12 predecía la recurrencia de los tumores superficiales.

Las deleciones del cromosoma 17p se asociaron con la progresión tumoral, presuntamente debido a que el gen supresor tumoral p53 se pierde junto con la porción de 17p que experimenta la deleción. Otros autores evaluaron el aumento de tinción inmunohistoquímica de p53 en el núcleo como indicador potencial de deleciones o mutaciones genéticas (Finlay y col., 1988). Esrig y col. (1994) demostraron que **el aumento de la expresión nuclear de p53 en cortes de carcinomas del epitelio de transición fijados en formol y procesados con parafina obtenidos en pacientes previamente tratados con cistectomía se correlacionaba con una disminución de la tasa de supervivencia y la progresión de la enfermedad. Como se mencionó antes, p53 también podría predecir la respuesta a la quimioterapia** (Cote y Chatterjee, 1999). Esta característica está siendo evaluada por su valor predictivo del comportamiento biológico del tumor y de la respuesta al tratamiento para determinar si permite identificar a los pacientes con un cáncer urotelial invasor del músculo que deben ser aleatorizados en un grupo tratado con quimioterapia poscistectomía o en un grupo tratado con conducta expectante. Existen otros estudios prospectivos programados o en vías de realización para evaluar si el estado de p53 permite establecer el tratamiento posterior (revisados en Grossman y Dinney, 2000). **Por otra parte, en otros estudios no se demostró que la sobreexpresión nuclear de p53, independientemente del grado y el estadio tumorales, tenga valor pronóstico en pacientes con tumores vesicales superficiales** (Liponen y col., 1993; Gardner y col., 1994; Thomas y col., 1994; Lebret y col., 1998; Linn y col., 1998; Pfister y col., 1998). Por lo tanto, si bien es posible que el estado de p53 sea un marcador útil de un pronóstico adverso en pacientes con tumores superficiales, esta posibilidad aún no se corroboró.

Las pérdidas no aleatorias del cromosoma 13q, en donde se localiza el gen Rb, se asociaron con el cáncer de vejiga (Ishikawa y col., 1991; Dalbagni y col., 1993). Las mutaciones o las deleciones del gen RB, o su producto proteico, conducen a la proliferación celular deshinibida al permitir que el ciclo celular continúe a través de G1 hasta el punto de control S. Se observó que la sobreexpresión muy pronunciada o la ausencia de expresión de pRB detectadas por técnicas inmunohistoquímicas se asocian con implicaciones pronósticas adversas similares (Cote y col., 1998). Otros autores confirmaron mediante estudios independientes la importancia de la sobreexpresión o la subexpresión de pRb (Cordon-Cardo y col., 1997), aunque no todos ellos llegaron a la conclusión de que la expresión anormal de este gen, analizada en forma aislada o juntamente con la expresión de p53, posea un valor pronóstico independiente (Johnson y Karlsson, 1998). Por lo tanto, si bien es probable que las deleciones o las mutaciones de pRb revistan importancia biológica, hasta el momento no se sabe con certeza de qué manera su detección puede afectar el tratamiento clínico o (sobre todo) el pronóstico del paciente con cáncer de vejiga. Asimismo se han usado diversos parámetros de laboratorio para evaluar la proliferación.

Marcadores de proliferación

Desde hace tiempo se sabe que la presencia de un porcentaje alto de células proliferativas se correlaciona con la agresividad del tumor. El método tradicional para evaluar la agresividad de casi todos los tumores malignos consiste en el conteo de las figuras mitóticas por campo microscópico. Éstos incluyen las fracciones no diploides en muestras analizadas por citometría de flujo (Wheeles y col., 1994), el aumento de fracción de fase S sintetizadora de DNA en el análisis por citometría de flujo de células esfaceladas y células fijadas en formol (Nemoto y col., 1988) y la detección inmunohistoquímica de antígenos expresados durante las diversas fases del ciclo celular, incluido el antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*) (Waldman y col., 1993) y el antígeno detectado mediante el anticuerpo MIB-1, un análogo de Ki67 (Cohen y col., 1993; VanderPoel, 1999). Todos estos marcadores tienen cierta correlación con la proliferación celular o, por lo menos, con la síntesis de DNA. Varios grupos de investigadores observaron que el aumento de la población aneuploide y el porcentaje de células S se correlacionan con el grado y el estadio tumorales y también con una probabilidad mayor de recurrencia, progresión y disminución de la tasa de supervivencia (Koss y col., 1989; Norming y col., 1992; Wheeles y col., 1993). El aumento de la expresión de PCNA, Ki67 o ambos anticuerpos también se asoció con un pronóstico más desfavorable del cáncer de vejiga (Cohen y col., 1993; Waldman y col., 1993; Pfister y col., 1998; Zlotta y col., 1999). No obstante, la ausencia de un critero uniforme para determinar los valores del punto de corte y las áreas de heterogeneidad intratumorales indicadoras dificulta la interpretación de los resultados y la aplicación de estos estudios en los pacientes individuales.

Combinación de marcadores

En pacientes con cánceres superficiales e invasores se investigó la expresión de numerosos marcadores, sobre todo p53 y pRB o p21, con resultados variables (Cordon-Cardo y col., 1997; Johnson y Karsson, 1998; Stein y col., 1998; Cote y Chatterjee, 1999; Cote y col., 1998; VanderPoel, 1999; Zlotta y col., 1999). Además, se evaluaron combinaciones de estos marcadores con antígenos de proliferación (Pfister y col., 1998; Zlotta y col., 1999) y el inhibidor de la apoptosis Bcl-2 (Kong y col., 1998; Kirsh y col., 1998; Vollmer y col., 1998) juntos o por separado y marcadores de angiogénesis (resumidos en Cote y Chatterjee, 1999), juntos o por separado; estos estudios también arrojaron resultados variables. **Estos análisis se complican por el hecho de que aun cuando un tumor se asocie con la expresión anormal de uno o más antígenos, es sumamente difícil establecer con certeza si estas expresiones anormales múltiples se producen en una misma célula** (VanderPoel, 1999).

Diagnóstico

Signos y síntomas

El síntoma de presentación más frecuente del cáncer de vejiga es la hematuria indolora, la cual se observa en aproximadamente en un 85% de los pacientes (Varkarakis y col., 1974). En realidad, **casi todos los pacientes con cáncer de vejiga detectable mediante cistoscopia presentan como mínimo una hematuria microscópica si se evalúan una cantidad suficiente de muestras de orina** (Messing y Valencourt, 1990). **Sin embargo, la hematuria a menudo es intermitente, de manera que un resultado negativo en una o dos muestras de orina tiene escaso valor para excluir la presencia de un cáncer de vejiga** (Messing y col., 1987; Messing y Valencourt, 1990). Por lo tanto, si un paciente dentro del grupo etario compatible con un cáncer de vejiga presenta hematuria (sea microscópica o macroscópica) cuyo origen se desconoce en una muestra de orina y una segunda muestra de orina "confirmatoria" no revela hematuria, igual se indica el examen cistoscópico (Messing y col., 1987; Messing y col., 1992; Khadra y col., 2000; Messing, 2000). El segundo cuadro de presentación más frecuente está compuesto por irritabilidad vesical y polaquiuria, incontinencia de urgencia y disuria; éste generalmente se asocia con un carcinoma in situ difuso o un cáncer de vejiga invasor. De todos modos, estos síntomas casi nunca se observan en ausencia de hematuria (por lo menos microscópica). Otros signos y síntomas de cáncer de vejiga incluyen dolor lumbar secundario a una obstrucción ureteral, edema de miembros inferiores y la presencia de una masa ocupante en la pelvis. En muy raros casos el cáncer de vejiga se presenta con síntomas de enfermedad avanzada, como pérdida de peso y dolor abdominal o esquelético.

Citología microscópica convencional

Las células uroteliales malignas pueden detectarse mediante el examen microscópico del sedimento urinario o lavados vesicales. Las células tumorales características presentan núcleos grandes con cromatina de aspecto irregular y granular. Las limitaciones de la citología microscópica se deben al aspecto citológicamente normal de las células de los tumores bien diferenciados; además, dado que los cánceres bien diferenciados se asocian a una mayor cohesión celular, la cantidad de células malignas desprendidas en la orina es menor. En consecuencia, **la citología microscópica es una técnica más sensible en pacientes con tumores de alto grado o un carcinoma in situ. No obstante, la citología urinaria puede asociarse con resultados falsos negativos en hasta un 20% de los pacientes con tumores de alto grado.**

La citología microscópica puede reportar resultados falsos positivos en un 1 a un 12% de los casos y este fenómeno generalmente se debe a la presencia de atipia urotelial o alteraciones celulares inducidas por la radioterapia o la quimioterapia (Koshikawa y col., 1989). Estas alteraciones usualmente se manifiestan después de varios meses de tratamiento y pueden persistir durante más de un año después de interrumpido el tratamiento. A pesar de estas limitaciones **la especificidad y el valor predictivo de la citología en general son altos en la medida en que se consideren positivas las células con rasgos de malignidad inequívocos o altamente sospechosos** (Schwalb y col., 1993). La citología microscópica no se asocia con una relación beneficio-costo favorable para el screening del cáncer de vejiga salvo que se evalúen exclusivamente poblaciones muy vulnerables (Gamarra y Zein, 1984). Como se mencionó antes, dado que la cantidad de células epiteliales de superficie es mucho mayor en las muestras de lavado vesical que en la orina evacuada, las muestras de lavado son más adecuadas para el diagnóstico de cáncer de vejiga. Se estimó que la sensibilidad de una sola muestra de barbotaje equivale a la de tres muestras de micción (Badalament y col., 1987).

Citometría de flujo

La citometría de flujo mide el contenido de DNA en células cuyos núcleos han sido teñidos con un colorante fluorescente fijador del DNA. En consecuencia, este método permite determinar cuantitativamente las poblaciones de células aneuploides y la actividad proliferativa (porcentaje de células en fase S) en un tumor. Las células con DNA diploide generalmente son de bajo grado y bajo estadio y se asocian con un pronóstico favorable. Los tumores con una cantidad triploide o tetraploide de cromosomas se asocian con rasgos anatomopatológicos más malignos y un pronóstico más desfavorable. Los pacientes con tumores tetraploides se asocian con un pronóstico más favorable que los pacientes con tumores triploides, pero el pronóstico es más adverso que el de los pacientes con tumores diploides (Tribukait, 1987; Winkler y col., 1989; Wijkstrom y Tribukait, 1990). Las células inflamatorias pueden asociarse con fracciones celulares diploides o hiperdiploides, lo que dificulta la interpretación de los resultados de la citometría de flujo estándar. Existe una correlación entre la actividad proliferativa, expresada como el porcentaje de células tumorales en la fase S, y la progresión del tumor. Sin embargo, dado que la fase S representa una mínima fracción del ciclo celular total (Cordon-Cardo, 1995) aun los tumores con un fenotipo agresivo no suelen asociarse con muchas células en la fase S y pueden pasar inadvertidas si se utiliza exclusivamente este criterio diagnóstico. Los tumores con más de una población de células aneuploide también se asocian a una tasa más alta de progresión tumoral.

La citometría de flujo permite medir varios parámetros en forma simultánea. Por ejemplo, las células pueden ser teñidas para la detección del DNA y las citoqueratinas (un marcador de células epiteliales). La citometría de flujo puede ser programada para medir el contenido de DNA en las células que se tiñen positivamente para citoqueratinas (Hajazi y col., 1989). La evaluación simultánea de varios parámetros aumenta la precisión de la citometría de flujo dado que permite determinar realmente cuáles son las células proliferativas en la muestra y evita

categorizar como células tumorales células que en realidad son no malignas, como los leucocitos. Los estudios en los que se empleó este enfoque revelaron que el valor pronóstico es mayor que el asociado con las determinaciones aisladas del contenido de DNA o la expresión de antígenos (Fradet y col., 1990). En el examen citológico también puede utilizarse un enfoque multiparamétrico simple (Fradet y Lockhart, 1997).

En general, la citometría de flujo no demostró ser clínicamente superior a la citología convencional, aunque algunos estudios indican que la primera es más precisa que la segunda (Denovic y col., 1982). **Los tumores superficiales de alto grado, que suelen ser diploides, a menudo se asocian a resultados falsos negativos.** La aneuploidia es una característica frecuente de los tumores de alto grado, lo que implica que la citometría de flujo es particularmente precisa en pacientes con carcinoma in situ o tumores de alto grado y permite identificar correctamente un 80 a un 90% de estas lesiones (Melamed, 1984; Badalament y col., 1988). La citometría de flujo no ha reemplazado a la citología convencional en el manejo de los pacientes con cáncer de vejiga.

Análisis de imágenes

El análisis cuantitativo de imágenes fluorescentes es una técnica citológica automatizada para examinar extendidos de células sobre un portaobjeto y medir en forma cuantitativa el contenido de DNA de cada célula (Carter y col., 1987). Este método combina el análisis bioquímico cuantitativo y la evaluación visual subjetiva de células individuales (la citometría de flujo solo permite analizar una población celular).

Esta técnica se basa en la utilización de un microscopio fluorescente controlado por computadora que escanea automáticamente el núcleo de cada célula para que pueda ser visualizado en un portaobjeto. La computadora mide la cantidad de fluorescencia emitida, que es directamente proporcional al contenido de ácido nucleico, e identifica todas las células que contienen una cantidad anormal de DNA. Por lo tanto, el técnico puede focalizar la atención en cada célula anormal identificada por el analizador automático y evaluarla desde el punto de vista morfológico. **Dado que el análisis de imagen permite la evaluación de cada célula esta técnica es más apropiada para evaluar muestras de orina evacuada mediante la micción que la citometría de flujo, que requiere poblaciones de células numerosas.**

Al igual que en el caso de la citometría de flujo el análisis de imágenes permite la evaluación simultánea de varios parámetros. El uso de anticuerpos monoclonales marcados contra diversos marcadores tumorales junto con la fluorescencia del DNA puede aumentar la especificidad del análisis de imágenes para la detección del cáncer de vejiga y el control de la respuesta terapéutica. Esta técnica es más sensible que la citología estándar o la citometría de flujo para la detección de un tumor vesical de bajo grado sin que disminuya la especificidad (Parry y Hemstreet, 1988). Además, **el análisis de imágenes puede llevarse a cabo utilizando sondas de DNA marcadas con fluoresceína para distintos cromosomas de interés y, en combinación con la hibridación in situ, permite demostrar eficientemente la trisomía de la región centromérica del cromosoma 7** (Waldman y col., 1991), **la pérdida de una parte (o la totalidad) de las regiones del cromosoma 9** (Wheeles y col., 1994) **o deleciones del cromosoma 17p en las células tumorales.**

Recolección de las muestras

Los lavados vesicales con solución fisiológica son superiores a las muestras de orina evacuada para la detección de un cáncer de vejiga debido a que la acción mecánica del barbotaje incrementa la esfacelación celular y permite contar con células mejor preservadas para el examen (Trott y Edwards, 1973). Las alteraciones osmóticas causadas por los medios de contraste, la radioterapia y el tratamiento intravesical pueden inducir anomalías confusas. **Es posible que la citología, la citometría de flujo o el análisis de imágenes en muestras de orina evacuadas por la micción sean más útiles para el muestreo de otras áreas del tracto urinario además de la vejiga, las cuales también pueden eliminar células malignas del epitelio de transición. Además, después del diagnóstico de un tumor vesical superficial papilar de bajo grado se encuentra indicada la evaluación mediante citología convencional, citometría de flujo o análisis de imágenes (en muestras evacuadas o de barbotaje) para la detección de células tumorales de alto grado que indiquen la presencia de un carcinoma in situ cistoscópicamente indetectable en otra área del tracto urinario.**

Detección temprana

Fundamentos

Todos los tumores epiteliales vesicales se originan en la superficie urotelial y virtualmente todos los pacientes que fallecen como consecuencia de esta enfermedad presentan metástasis alejadas. **Sin embargo, casi todos los pacientes que desarrollan metástasis presentan un cáncer de vejiga invasor del músculo coexistente o previo** (Jewett y Strong, 1946; Freeman y col., 1955a). Dado que un 84 a un 92% de todos los pacientes con cáncer de vejiga con invasión del músculo ya presentan la neoplasia en el momento del diagnóstico inicial (Kaye y Lange; 1982; Hopkins y col., 1983) es improbable que los enfoques terapéuticos utilizados en pacientes con cáncer de vejiga superficial (y muy eficaces en estos casos) reduzcan de manera significativa la tasa de mortalidad asociada con el cáncer de vejiga salvo que se combinen con alguna forma de estrategia de detección en una fase temprana. A la inversa, si un cáncer de vejiga es detectado mientras se encuentra confinado en la mucosa o la lámina propia puede ser tratado con altas probabilidades de éxito mediante modalidades no asociadas a morbilidad, como la resección endoscópica, con terapia intravesical o sin ella. Además, aun el subgrupo sumamente selecto de pacientes con cáncer de vejiga superficial de alto grado refractario al tratamiento conservador

en general puede curarse con modalidades terapéuticas localizadas (Freiha, 1990; Malkowicz y col., 1990; Freeman y col., 1995a), lo que indica que en este subgrupo de pacientes las metástasis alejadas son raras. Además, es improbable que la detección temprana sea perjudicial para el portador del tumor en la medida en que sin duda este paciente hubiese desarrollado síntomas en algún momento de su vida que hubieran conducido al diagnóstico y el tratamiento del tumor. Si esta afirmación no fuese cierta, los estudios de autopsia hubieran revelado una cantidad mayor de tumores vesicales como hallazgos accidentales.

Las diferencias de las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga entre personas de uno y otro sexo podrían utilizarse como otro argumento para proponer una estrategia de detección temprana (véase la sección dedicada a la epidemiología y la mortalidad). En las mujeres el diagnóstico de cáncer de vejiga generalmente se establece en una fase más tardía (Mommsen y col., 1983; Mansson y col., 1993) **y en un estadio tumoral más avanzado** (Mungen y col., 2000) **que en los hombres. Este fenómeno puede explicar en parte el pronóstico más desfavorable del cáncer de vejiga en las mujeres** (Mungen y col., 2000).

Screening del cáncer de vejiga: sesgos y problemas asociados

No obstante lo anterior, las estrategias para la detección temprana del cáncer de vejiga solo pueden considerarse de valor si verdaderamente reducen las tasas de mortalidad o morbilidad de la enfermedad en comparación con las documentadas en una población control de características similares. Idealmente la demostración de la eficacia requiere estudios prospectivos en los cuales se fije la tasa de supervivencia como parámetro principal y en la que los participantes sean aleatorizados en un grupo con cuidados estándar y un grupo evaluado con una estrategia de detección e intervención tempranas. Mediante esta comparación es posible excluir sesgos del screening asociados con el diagnóstico más temprano sin reducción de la mortalidad entre los pacientes evaluados (sesgo por anticipación [*lead time bias*]), la tendencia a detectar tumores de evolución más solapada con una duración mayor del período preclínico y la evolución clínica entre los sujetos tratados con detección temprana (sesgo por duración del muestreo), la tendencia hacia un diagnóstico exagerado de cáncer en la población evaluada con screening y la tendencia de los participantes en programas de detección temprana de gozar de un mejor estado de salud y estar más preocupados por su salud (sesgo por selección) (Morrison, 1992). Hasta el momento no se ha llevado a cabo un ensayo prospectivo aleatorizado y controlado con estas características para el screening del cáncer de vejiga.

Para que la detección temprana sea eficiente se requieren herramientas de screening precisas. En general, y sobre todo en el caso de una población aparentemente sana (aunque con alto riesgo de desarrollo de cáncer de vejiga), la técnica de screening debe ser barata y no asociarse a morbilidad. No obstante, estos métodos deben ser sensibles (libres de falsos negativos) y específicos (libres de falsos positivos) y asociarse a valores predictivos positivo y negativo aceptables (probabilidad de que un paciente con una prueba positiva o negativa realmente tenga o no tenga la enfermedad, respectivamente). Lamentablemente la gran mayoría de pruebas potencialmente útiles para el screening han sido evaluadas en poblaciones asociadas a importantes sesgos; es decir, poblaciones de pacientes con tumores de vejiga conocidos o antecedentes de tumor vesical o una cantidad relativamente escasa de controles presuntamente normales cuyas características demográficas y ambientales (edad, sexo y antecedentes de exposición) a menudo no concordaban con las de la población con cáncer de vejiga. Los resultados de estas evaluaciones podrían diferir de manera significativa con los observados en una población más general en la que solo una fracción de personas tiene realmente cáncer de vejiga.

Screening del cáncer de vejiga: estudios publicados

Se han realizado dos estudios de screening principales en poblaciones relativamente generales y geográficamente bien definidas (hombres de edad mediana y avanzada no selectos), en los cuales los pacientes, derivados por médicos de atención primaria, analizaron la orina en sus hogares en forma repetitiva (10 a 14 veces) mediante diversas tiras de inmersión urinaria con reactivos químicos para la detección de hematuria. En los casos en los que la prueba resultó positiva los pacientes fueron sometidos a una evaluación urológica estándar que incluyó citología urinaria y cistoscopia. Messing (1992, 1995b, 1995c) y Britton (1989, 1992) y sus respectivos colaboradores efectuaron estudios en el sur de Wisconsin, Estados Unidos, y en Leeds, Inglaterra, respectivamente, y llegaron a conclusiones muy similares: alrededor del 20% de los participantes detectó hematuria como mínimo una vez y, de los pacientes que fueron sometidos a una evaluación urológica completa, 6 a 8% tenían cáncer urotelial. Globalmente la incidencia de cáncer urotelial en todos los participantes del estudio fue del 1,2 al 1,3%. Trece años después del comienzo del estudio de Wisconsin ninguno de los 21 participantes en los que el screening permitió detectar un cáncer de vejiga había fallecido como consecuencia del cáncer. En ninguno de estos estudios se utilizó una población control prospectiva y aleatorizada, pero se utilizaron los datos del registro de tumores de Wisconsin para comparar los resultados finales y los cuadros histopatológicos de todos los hombres de Wisconsin de 50 años o mayores con un diagnóstico inicial de cáncer de vejiga en 1988 con los de los hombres en quienes se había detectado un cáncer de vejiga mediante el screening de la hematuria. **Ambos grupos de pacientes se asociaron con porcentajes similares de cánceres de bajo grado (grados 1 y 2) y alto grado (alrededor del 55 y 45%, respectivamente). Sin embargo, aunque en ambos grupos de pacientes casi todos los tumores de bajo grado estaban confinados en el epitelio o la lámina propia, más de la mitad de los tumores de alto grado presentes en los hombres no evaluados con screening fueron diagnosticados des-**

pués de que la lesión hubiese invadido el músculo (o tejidos más profundos) (aproximadamente el 24% de todos los casos en este grupo), mientras que en el caso de los pacientes evaluados con screening solo el 10% de todos los cánceres de alto grado (menos del 5% de la totalidad de los tumores) se asociaron a la invasión del músculo. Por lo tanto, el screening determinó que los tumores de alto grado se encontrasen en un estadio más temprano (más superficial) en el momento de la detección. Como era lógico suponer, la tasa de mortalidad fue mucho menor entre los pacientes evaluados con screening.

Si bien el grupo control utilizado en estos estudios no fue un grupo aleatorizado, estos hallazgos no pueden explicarse por sesgos relacionados con la autoselección o el riesgo de cáncer de vejiga; el sobrediagnóstico, sobre todo de tumores de crecimiento lento, o diferencias significativas de los cuidados que recibieron las distintas cohortes (Messing y col., 1995b). Por lo tanto, en ausencia de un ensayo prospectivo aleatorizado la información disponible indica que el screening permite el diagnóstico en un estadio preinvasor de cánceres de vejiga destinados a convertirse en invasores, lo que implica una tasa de mortalidad menor asociada a la enfermedad. Además, cuando se la compara con otras modalidades de screening para enfermedades crónicas que han mostrado ser eficientes en ensayos prospectivos aleatorizados y han sido generalmente aceptadas e incorporadas en la práctica clínica cotidiana, la evaluación repetitiva de la hematuria mediante tiras de inmersión urinaria se asocia con un perfil costo-eficacia beneficioso que extiende la longevidad de toda la población evaluada y sobre todo de la fracción de pacientes con cáncer de vejiga (Lawrence y col., 1995). **Debido a la breve duración del período preclínico del cáncer de vejiga el beneficio asociado con el screening puede maximizarse efectuando como mínimo una evaluación por año** (Messing y col., 1995c).

Además de las pruebas domiciliarias para la detección de hematuria se han propuesto otras técnicas diagnósticas para el screening del cáncer de vejiga. **Lamentablemente la citología convencional, la citometría de flujo, el análisis de imágenes y las pruebas con marcadores disponibles en el mercado de los Estados Unidos son muy poco sensibles para la detección de tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados. Ésta es una seria limitación, aun cuando estas lesiones rara vez implican un riesgo para la vida del paciente, dado que la imposibilidad de detectar un alto porcentaje de cánceres de vejiga limita significativamente la confianza del público en general y de los médicos en esta modalidad de screening.** Además, el hecho de que pasen inadvertidos el 10 a 20% de los tumores de alto grado probablemente comprometa el objetivo principal del screening; es decir, la reducción de la tasa de mortalidad. Sin embargo, la combinación de la expresión de antígenos fenotípicos o las anomalías genéticas con los exámenes citológicos (Golijanin y col., 1995; Bonner y col., 1997; Fradet y Lockhart, 1997; Grossman y Cinney, 2000), la citometría de flujo con determinación simultáneas de múltiples parámetros o el análisis de imágenes (Jung y col., 1999) sin duda permitirá aumentar la especificidad y, tal vez, la sensibilidad. Además, en estudios preliminares se evaluó la excreción urinaria de diversos factores solubles, entre ellos factores de crecimiento o motilidad (Guirguis y col., 1988; Nguyen y col., 1993; Messing y Murphy-Brooks, 1994), sus receptores (Korman y col., 1995), errores de copia del DNA (Mao y col., 1994; Steiner y col., 1997), enzimas que estimulasen la capacidad de replicación celular continua (Landman y col., 1998; Mullen y col., 1998) y otras sustancias (Sarosdy y col., 1995; Getzenberg y col., 1996; Senga y col., 1996; Ellis y col., 1997; Pariente y col., 1997; Sarosdy y col., 1997; Schmetter y col., 1997; Miyake y col., 1998; Stampfer y col., 1998; Pode y col., 1999; Sánchez-Carbayo y col., 1999; Lokeshwer y col., 2000; Nguyen y col., 2000) y algunas de estas pruebas son promisorias. Aunque muchas de estas técnicas aún no fueron aplicadas en la práctica clínica, más adelante se describen algunos ejemplos de las modalidades más prometedoras.

El antígeno relacionado con el grupo sanguíneo de Lewis^x normalmente se encuentra ausente en las células uroteliales de los adultos, salvo en el caso de algunas células abovedadas. En muestras de carcinoma urotelial se documentó un aumento de la expresión del antígeno Lewis^x independientemente del estado secretor, el grado o el estadio tumorales (Scheinfeld y col., 1990). Además, Scheinfeld y col. (1990) demostraron que la tinción inmunohistoquímica del antígeno Lewis^x en las células epiteliales presentes en lavados vesicales permitía detectar tumores con una tasa de sensibilidad del 86% y una tasa de especificidad del 87%. Más tarde Golijanin y col. (1995) utilizaron este estudio en preparados citológicos de células derivadas de muestras de orina frescas y comunicaron una tasa de sensibilidad para la detección de tumores vesicales evidentes, desde el punto de vista cistoscópico en dos muestras miccionales (se consideraron positivas aunque fuese positiva una sola de ellas) del 97%, una tasa de especificidad del 85%, un valor predictivo del 76% y un valor predictivo negativo del 98%. Es dudoso que estos resultados excelentes, sobre todo en lo que respecta a la sensibilidad, puedan obtenerse en poblaciones en las que el cáncer de vejiga se encuentra presente en un 1% de los sujetos (como ocurre en la mayoría de los estudios con screening en poblaciones generales) en lugar de un 32% de los sujetos (como ocurrió en la cohorte de 101 pacientes, la mayoría de ellos con antecedentes de tumores vesicales recurrentes). No obstante, se requiere la repetición del estudio en una cohorte de screening más numerosa.

El antígeno M344 se expresa en un 70% de los cánceres de vejiga superficiales. Se comunicó que el uso de una combinación de anticuerpo contra M344, otro antígeno relacionado con la mucina y una variante de alto peso molecular del antígeno carcinoembrionario comercializada con el nombre de ImmunoCyt® y detectable mediante citología con inmunofluorescencia se asoció a una tasa de sensibilidad global del 95% y una tasa de especificidad del 76% y, según el valor límite utilizado de células teñidas positivamente para considerar el resultado como positivo, tasas de sensibilidad del 74 al 89% y

del 96 al 100% para la detección de tumores de grados 1 y 3, respectivamente (Fradet y Lockhart, 1997). Aunque estos hallazgos son sumamente notables y se confirmaron en un estudio independiente (Lodde y col., 1999), los resultados de otro estudio fueron menos confirmatorios (Bunting y col., 2000). Indudablemente se requieren estudios de mayor envergadura para definir con claridad la verdadera utilidad de ImmunoCyt.

Otro antígeno denomidado DD23, que se expresa en alrededor del 80% de los tumores vesicales independientemente del estadio y el grado tumorales y no se expresa en las células uroteliales normales (Grossman y col., 1992), puede aumentar la precisión diagnóstica cuando se lo utiliza en combinación con la inmunocitología o el análisis de imágenes con múltiples parámetros.

Cabe señalar que en el caso de varias de estas modalidades lo que se considera un resultado falso positivo en realidad puede representar la detección de un tumor que aún no puede visualizarse mediante la cistoscopia pero que será cistoscópicamente detectable en el transcurso de los próximos 3 a 6 meses. Esta advertencia es particularmente válida en el caso de las tinciones inmunocitológicas con M344 (Fradet y Cordon-Cardo, 1993), el antígeno Lewis^x (Scheinfeld y col., 1992) y la citología convencional (Scwalb y col., 1993).

La excreción urinaria de diversos factores solubles, como el factor de motilidad autocrino (Guirguis y col., 1988), el receptor para el factor de motilidad autocrino (Korman y col., 1995), el FGF básico (Chodak y col., 1988; Nguyen y col., 1993), el EGF (Fuse y col., 1992; Messing y Murphy-Brooks, 1994), la proteína relacionada con el factor del complemento humano H (BTA stat y BTA TRAK) (Ellis y col., 1997; Sarosdy y col., 1997; Pode y col., 1999), la proteína de la matriz nuclear (NMP22) (Stampfer y col., 1998) y hialuronidasa (HAasa)/ácido hialurónico (HA) (Lokeshwar y col., 2000), demostró ser anormal en pacientes con cáncer de vejiga. y la determinación de estas sustancias se asoció con una sensibilidad de hasta el 80% o mayor. No obstante, en los Estados Unidos actualmente se dispone comercialmente de solo tres de estas pruebas (BTA stat y BTA, TRAK y NMP22) y estas modalidades no se han evaluado en poblaciones numerosas en las que hay muy pocos casos de cáncer de vejiga. Además, muchas de estas determinaciones se evaluaron en pacientes con tumores de alto grado, quienes a menudo se encuentran sobrerrepresentados en las poblaciones disponibles para estudios en centros médicos académicos. Por ejemplo, Zippe y col. (1999) documentaron una sensibilidad del 100% asociada con la determinación de NMP22 con un valor límite de 10 µg/mL, la que permitió detectar 18 nuevos casos de cáncer de vejiga durante la evaluación de 396 pacientes con hematuria. **Sin embargo, solo 2 de estos 18 pacientes tenían un cáncer de grado 1 y solo 4 de ellos albergaban un cáncer confinado en el epitelio, lo que cuestiona la importancia clínica de estos datos para el screening de personas asintomáticas. Además, en la mayor parte de estos estudios los datos se han comparado con los derivados de la citología urinaria en muestras obtenidas por micción** (Scheinfeld y col., 1990, 1992; Nguyen y col., 1993; Golijanin y col., 1995; Sarosdy y col., 1995), **modalidad que ha mostrado no ser suficientemente sensible para un screening sistemático.** En realidad, cuando el estudio citológico es preparado y llevado a cabo por un especialista con experiencia, los resultados a menudo son superiores a los obtenidos mediante pruebas con marcadores más objetivos (Murphy y col., 1997).

Pruebas nuevas: ácido hialurónico y hialuronidasa

Lokeshwar y col., (2000) demostraron que el ácido hialurónico (HA), un glucosaminoglucano vesical localizado con frecuencia debajo de la capa superficial de células, y la hialuronidasa (HAsa), una enzima que degrada el HA, participan en la angiogénesis y la progresión del tumor vesical. Los niveles de HA y la HAasa pueden medirse en la orina y estas determinaciones pueden contribuir a la detección de un cáncer de vejiga (Lokeshwar y col., 1997; Pham y col., 1997). La combinación de estas modalidades se asoció con una tasa de sensibilidad global de casi un 92%, una tasa de especificidad del 84% y una tasa de precisión del 88% (Lokeshwar y col., 2000). En pacientes que corren un riesgo alto de recurrencia del cáncer de vejiga se informaron tasas de sensibilidad similares pero, aunque la tasa de especificidad inicial fue bastante menor (73%), un 35% de los casos "falsos positivos" desarrolló una recurrencia tumoral en el curso de 3 a 6 meses, lo que reportó una tasa de especificidad del 81%. Al igual que en el caso de otros ensayos la utilidad de esta prueba en pacientes con probabilidad baja de cáncer de vejiga es incierta.

Proteínas de la matriz nuclear. La matriz nuclear regula numerosos procesos nucleares importantes mediante la presentación de fracciones específicas de DNA a los sistemas de transcripción y replicación del DNA. La utilización de técnicas de separación molecular e inmunotransferencia para identificar proteínas de la matriz nuclear asociadas con el cáncer de vejiga y no con otros procesos malignos permitió detectar **una proteína específica, denominada BLCA-4, que se expresa en el 75% de los tejidos tumorales, en el 100% de las muestras de epitelio vesical aparentemente normal derivadas de pacientes con un tumor en otra región de la vejiga y en ninguna vejiga normal** (Nguyen y col., 1999). **Estos hallazgos sustentan la presencia de cierta predisposición del urotelio en personas con cáncer de vejiga (véase antes)** (Nguyen y col., 1999, 2000). Además, mediante el desarrollo de anticuerpos contra diversas porciones de la molécula BLCA-4 este grupo de investigadores detectó la presencia de cáncer de vejiga mediante la identificación de BLCA-4 en la orina de 52 de 55 pacientes con tumores vesicales (sensibilidad: 96,4%) y en ninguno de 51 controles normales (especificidad: 100%). Evidentemente antes de que esta prueba pueda utilizarse como screening diagnóstico se debe conocer su eficacia en pacientes con otros trastornos patológicos aparte del cáncer. Es interesante señalar que la presencia de BLCA-4 también se documentó en el urotelio de ratas Fisher-344 que había recibido instilaciones intravesicales del agente carcinógeno metilnitroso-urea en varios momentos posteriores a la exposición, pero

antes del desarrollo de un cáncer de vejiga (Konety y col., 2000). Este hallazgo implica que la reversión de la expresión de BLCA-4 puede utilizarse como parámetro final intermedio en los estudios de prevención del cáncer de vejiga.

Telomerasa. Los telómeros se localizan en los extremos de los cromosomas y contienen secuencias de DNA repetitivas cortas que no son completamente replicadas por la DNA polimerasa (Rhyu, 1995). Con el transcurso del tiempo, el acortamiento de los telómeros con cada mitosis determina una falla de la duplicación del material genético informativo. Este fenómeno conduce en última instancia a la muerte celular después de una cantidad limitada de divisiones celulares (Rhyu, 1995). Dado que un aspecto fundamental de la transformación maligna consiste en la inmortalización de las células, el escape de este proceso es un problema que deben enfrentar casi todas las células tumorales y otras células de división rápida. Uno de los principales mecanismos para preservar la longitud del telómero es la actividad de una ribonucleoproteína con actividad de transcriptasa inversa; esta ribonucleoproteína se conoce con el nombre de telomerasa y utiliza su componente RNA como moldes para sintetizar el telómero (lo que mantiene la longitud del telómero) (Harley y col., 1990). La medición de la actividad telomerasa mediante el ensayo basado en el protocolo de amplificación de repetición telomérica (TRAP) (Piatyszek y col., 1995) y el examen del componente RNA de la telomerasa permiten determinar la actividad de la telomerasa o identificar una parte de la enzima propiamente dicha en la orina. Alrededor del 80% de los pacientes con tumores vesicales presentan actividad telomerasa identificable en la orina (Landman y col., 1998; Rahat y col., 1999), lo que permite una detección casi equivalente de tumores de bajo y alto grado. Se comunicaron tasas de especificidad de alrededor del 80%. Sin embargo, no todos los investigadores llegaron a las mismas conclusiones. Por ejemplo, en un estudio de 639 pacientes evaluados por hematuria o síntomas de irritación miccional o bajo vigilancia por un posible cáncer de vejiga en quienes los estudios clínicos estándares revelaron la presencia de un cáncer de vejiga en 95 casos la determinación de la actividad telomerasa se asoció a una sensibilidad del 21% y una especificidad del 92% (Ramakumar y col., 2000). Este estudio destaca la dificultad de extrapolar los resultados de estudios realizados en poblaciones en las que la mayoría de los pacientes presentan un cáncer de vejiga (Rahat y col., 1999) a poblaciones en las que solo un pequeño porcentaje de personas albergaría un tumor vesical (Ramakumar y col., 2000). Este problema se acentúa en el contexto del screening dado que en este caso el porcentaje de tumores vesicales potenciales no supera el 2%. Es posible que la sensibilidad de este método pueda mejorarse mediante la detección de RNA de telomerasa en la orina (Muller y col., 1998, 1999).

Análisis de repeticiones microsatélites. La propensión de las células a la inestabilidad genómica implica necesariamente errores de la replicación del DNA. Por lo tanto, la copia de las secuencias de nucleótidos breves y repetitivas que tienen lugar a lo largo de todo el genoma singular en el caso de cada individuo (microsatélites) también será defectuosa en estas células. Este fenómeno puede aprovecharse para detectar un cáncer de vejiga (Mao y col., 1994). El ensayo original sufrió numerosas modificaciones (Mao y col., 1994, 1996; Hruben y col., 1995; Steiner y col., 1997) a fin de aumentar su reproducibilidad, su eficiencia y su objetividad. Esta modalidad se asocia con una sensibilidad de casi el 90% en el caso del cáncer de vejiga de bajo grado y de más del 90% en el caso de los tumores de alto grado; además, **en estudios de escasa envergadura se documentó una especificidad de casi el 90% con varios casos "falsos positivos" que después resultaron ser realmente cánceres de vejiga.** Se comunicó una confirmación independiente mediante la aplicación de tecnologías similares (Mourah y col., 1998). Este ensayo se está evaluando en forma prospectiva en pacientes con hematuria, lo que implica que hasta el momento no se conoce su eficacia en este contexto (y menos aun en el contexto del screening). Cabe señalar que se observaron distintos patrones de deleción de microsatélites en recurrencias de tumores índices y aunque en algunos casos es posible que este fenómeno refleje meramente mutaciones adicionales, en otros puede indicar un origen policlonal del tumor y las recurrencias (Sidransky, 2000).

Estudios con marcadores combinados. En diversos estudios se analizaron varias determinaciones de marcadores en una muestra única de orina para evaluar la posibilidad de que la combinación de varios ensayos mejore la detección del cáncer de vejiga (Weiner y col., 1998; Ramakumar y col., 1999; Bunting y col., 2000). **Las evidencias disponibles indican que estas pruebas no son suficientemente sensibles, tanto solas como combinadas, para reemplazar la cistoscopia en la evaluación de pacientes con hematuria** (Elihali, 1999; Soloway, 1999; Bunting y col., 2000; Casella y col., 2000; Ramakumar y col., 2000). No obstante, es posible que una batería de estas pruebas (aún no establecida) se utilice para un segundo screening después de la detección de hematuria mediante el uso reiterado de tiras reactivas (método muy sensible) a fin de reducir la cantidad total de evaluaciones diagnósticas. Este enfoque tal vez permita crear un paradigma de screening razonablemente eficaz con respecto al costo y aceptable para el paciente, el médico y las empresas de medicina prepaga que será evaluado en un estudio prospectivo aleatorizado para establecer su verdadera eficacia en el screening del cáncer de vejiga.

Screening de poblaciones expuestas a presuntos carcinógenos

Independientemente de la edad y el sexo, se intentó identificar poblaciones de screening con un mayor riesgo que las que participaron en los programas de Wisconsin y Leeds. Estos estudios se centraron sobre todo en trabajadores expuestos durante un tiempo prolongado a carcinógenos conocidos o presuntivos, incluidos el 4,4'-metilenobis (2 cloroanilina) (Ward y col., 1990), la β-naftilamina (Marsh y col., 1990), la α-naftilamina, la benzidina, la auramina y el magenta (Cartwright, 1990; Mason y

Volger, 1990; Hemstreet y col., 1999), y se basaron en la utilización de citología convencional, tiras reactivas para hematuria, análisis de imágenes cuantitativos con fluorescencia o cistoscopia. A pesar del considerable esfuerzo desplegado por los investigadores, estos estudios se vieron limitados por una combinación de factores, entre ellos la información incompleta acerca de exposiciones previas, las modificaciones de las normas de producción y dificultades relacionadas con el cumplimiento y el seguimiento de los sujetos. **Si bien en todos los estudios se comunicó un pequeño subgrupo de pacientes en quienes se diagnosticaron cánceres de vejiga, la utilidad de este enfoque no se ha evaluado en forma rigurosa. Además, no es posible excluir la posibilidad de que la exposición química induzca resultados anormales de las pruebas utilizadas sin que ello implique el desarrollo futuro de un cáncer de vejiga detectable.**

Uno de los programas de screening industrial de mayor envergadura es el destinado a evaluar a trabajadores jóvenes de la industria del aluminio expuestos a agentes volátiles solubles en benceno derivados del alquitrán de hulla en Quebec. Los investigadores demostraron que los exámenes citológicos urinarios permitieron detectar más tumores en estadios preinvasores en comparación con controles históricos de la década de 1970 (en esa década el 39% de tumores no invasores del músculo; en la década de 1980 un 63% de tumores no invasores del músculo) sin que se modificase el grado de los tumores detectados (aproximadamente el 40 a 45% de los tumores fueron de alto grado en ambas décadas) (Thériault y col., 1990). Debido a aspectos relacionados con el sesgo por anticipación y al hecho de que la población control no evaluada fue seguida durante un período más prolongado, no es sorprendente que la tasa de mortalidad en el grupo evaluado con pruebas de screening (década de 1980) haya sido significativamente menor. No obstante, si se considera que un 53% de los sujetos de la población no evaluada (todos ellos menores de 65 años) ya habían fallecido como consecuencia del cáncer de vejiga en el momento de la comunicación de los resultados finales, es probable que un seguimiento más prolongado indique con mayor precisión si el screening es realmente eficaz para salvar vidas. Evidentemente este estudio no reemplaza un ensayo prospectivo aleatorizado controlado (sobre todo si se piensa que los trabajadores contemporáneos, concientes de la importancia del cáncer de vejiga desde la década de 1970, probablemente consulten al médico mucho antes que en otras épocas, aun cuando no hayan sido evaluados con pruebas de screening), pero sugiere que estos trabajadores pueden ser sujetos adecuados para estudios de screening.

Es interesante señalar que en un estudio realizado por Hemstreet y col. (1999), en el cual se evaluaron muestras de orina de una cohorte numerosa de trabajadores expuestos a la bencidina (y controles no expuestos) utilizando el análisis de imágenes con parámetros múltiples (DNA, relación GActina/FAactina y expresión de M344), se logró establecer el riesgo relativo de un diagnóstico posterior de cáncer de vejiga. **El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico resultó ser inversamente proporcional a la cantidad de biomarcadores positivos. No se sabe con certeza si este hallazgo indica la presencia de una lesión premaligna que puede revertirse interrumpiendo la exposición al carcinógeno, alteraciones irreversibles del endotelio o una verdadera transformación maligna clínicamente indetectable.**

Urografía excretora

La urografía excretora está indicada en todos los pacientes con signos y síntomas sugestivos de cáncer de vejiga. La urografía no es sensible para la detección del cáncer de vejiga, sobre todo si es de pequeño volumen. No obstante, es útil para detectar posibles tumores uroteliales del tracto urinario superior coexistentes. Los tumores de gran tamaño pueden manifestarse como defectos de llenado de la vejiga en la fase cistográfica de la urografía. La obstrucción ureteral secundaria a un tumor vesical por lo general indica un cáncer invasor del músculo. Evidentemente la urografía permite evaluar otras alteraciones del tracto urinario superior que pueden afectar las decisiones terapéuticas.

Cistoscopia

En todos los pacientes en quienes se sospecha un cáncer de vejiga se encuentran indicados la cistoscopia y el examen físico bimanual. Toda área anormal debe evaluarse con biopsia. También se requieren muestras de biopsia mucosa aleatorias o en sitios selectos. En todos los casos en los que la urografía excretora no permita visualizar correctamente el tracto urinario debe obtenerse una pielografía retrógrada.

Resección de tumores vesicales

El método ideal para extirpar un tumor vesical consiste en resecar en primer término la masa principal del tumor y luego la porción más profunda junto con una fracción del músculo vesical subyacente y enviar cada muestra por separado para su evaluación histológica. Este enfoque generalmente permite la extirpación completa del tumor y aporta información diagnóstica valiosa acerca del grado y la infiltración tumorales. Se ha sugerido que la resección de tumores superficiales de bajo grado con extirpación de una parte de la capa muscular puede aumentar de modo injustificado el riesgo de perforación vesical y el riesgo de recurrencia tumoral invasora de las células tumorales implantadas en el lecho resecado (Soloway, 1983). En los casos en los que la resección completa del tumor es imposible o de valor dudoso es esencial obtener por lo menos una muestra tisular apropiada para el diagnóstico y la estadificación anatomopatológicos.

Los tumores que comprometen los orificios ureterales deben resecarse sin preocuparse por el orificio afectado; no obstante, es importante no electrocoagular el orificio ureteral después de extirpado el tumor. En los casos en los que se reseca el orificio ureteral puede dejarse colocado un tutor durante varios días para prevenir la obstrucción del orificio por el edema.

Los tumores localizados en la pared lateral de la vejiga estimulan en ocasiones el nervio del obturador durante la resección, lo que determina una contracción violenta del músculo aductor del muslo. Estos tumores deben resecarse bajo anestesia general con administración simultánea de pancuronio por vía intravenosa a fin de paralizar en forma adecuada al paciente y minimizar el riesgo de perforación vesical accidental secundaria al espasmo del músculo aductor del muslo.

Los tumores originados en divertículos vesicales a menudo deben biopsiarse en lugar de resecarse. Esta recomendación no solo se debe a las dificultades técnicas asociadas con la resección transuretral de estos tumores sino también al riesgo alto de perforación vesical. El tratamiento definitivo óptimo de pacientes con tumores en los divertículos vesicales a menudo consiste en la cistectomía parcial o total.

Biopsias mucosas selectivas

Se ha recomendado obtener biopsias mucosas selectivas en áreas vecinas al tumor y en la pared opuesta de la vejiga, la cúpula vesical, el trígono y la uretra prostática en el momento de la resección del tumor primario. Estas biopsias aportan información pronóstica importante acerca de la probabilidad de recurrencia tumoral y en alrededor del 20 al 25% de los pacientes revelan la presencia de displasia o carcinoma in situ (Althausen y col., 1976). Entre un 30 y un 70% de los cánceres de vejiga con invasión del músculo se asocian a un carcinoma in situ en otra parte de la vejiga. Mufti y Singh (1992) sugirieron que la presencia de anomalías en las biopsias mucosas de pacientes con un cáncer de vejiga superficial de bajo grado se asocian a un alto valor predictivo de recurrencia tumoral en pacientes con tumores solitarios. Por el contrario, algunos investigadores piensan que las biopsias mucosas en sitios selectivos son innecesarias (Klemeney y col., 1994) e incluso riesgosas dado que denudan el urotelio y pueden crear áreas fértiles para la implantación de células tumorales (véase la sección dedicada a la implantación tumoral). Evidentemente en las biopsias selectivas de la mucosa se corre el riesgo de no detectar áreas premalignas o malignas debido al método de muestreo y se sugirió que este riesgo puede reducirse aprovechando la propensión de los tumores a retener derivados fluorescentes de la porfirina, como la protoporfirina IX. **La administración intravesical del precursor de la protoporfirina IX, el ácido 5-aminolevulínico (ALA), y la cistoscopia con fluorescencia utilizando luz azul dentro de un espectro de 375 a 440 Nm** permiten detectar lesiones indetectables mediante la cistoscopia con luz blanca (Kriegmair y col., 1995; Koenig y col., 1998; Filbeck y col., 2000). Aunque **en la serie más numerosa publicada hasta la fecha los autores afirmaron que este procedimiento aumentaba la sensibilidad para la detección de tumores pequeños y carcinomas in situ de 77% con luz blanca a casi 98% con cistoscopia fluorescente**, la cantidad de tumores que pasan inadvertidos es incierta (Filbeck y col., 2000). Además, más de la mitad de las áreas biopsiadas debido a la presencia de fluorescencia resultaron ser normales desde el punto de vistas histológico o revelaron inflamación no asociada con neoplasia. Si bien es probable que algunas de las regiones "falsas positivas" hayan albergado grupos de células genéticamente alteradas destinadas a convertirse en tumores y que esta técnica pueda reducir la probabilidad de recurrencia tumoral, hasta el momento se cuenta con escasos datos que avalen estas suposiciones. Si bien en la actualidad esta técnica se utiliza en Alemania, aún se encuentra en la fase de investigación en los Estados Unidos.

Independientemente del valor cuestionable de las biopsias de la mucosa urotelial en sitios selectivos para la detección de la mayoría de los tumores vesicales este enfoque está indicado si se contempla la posibilidad de una cistectomía parcial o si el examen citológico urinario revela la presencia de un cáncer de vejiga de alto grado y la cistoscopia no permite detectar ningún tumor o solo revela lesiones con el aspecto de tumores papilares superficiales de bajo grado.

Estadificación

La estadificación tumoral es importante para determinar el tratamiento: por este motivo, es deseable disponer de un sistema de estadificación preciso para el cáncer de vejiga. La subestadificación se observa con mayor frecuencia en pacientes con tumores de alto grado y de estadio intermedio, de los cuales aproximadamente un tercio son subestadificados y un 10% son sobreestadificados (Wijkstrom y col., 1984).

Objetivos de la estadificación

Tumor superficial frente a tumor infiltrante

La primera decisión terapéutica basada en la estadificación del tumor depende de si el cáncer de vejiga es superficial o invade el músculo vesical. Si el tumor es superficial generalmente no se requieren métodos de estadificación más complejos como la centellografía ósea, la tomografía computarizada (TC) u otros. Estas modalidades se reservan para pacientes con evidencias de un cáncer de vejiga que invade el músculo dado que los tumores superficiales muy raramente se acompañan de metástasis (Jewett y Strong, 1946; Freeman y col., 1995a).

El procedimiento más valioso para juzgar la profundidad de penetración tumoral es la resección transuretral primaria de la lesión. Existen variaciones de las interpretaciones de los cortes histológicos en cuanto al grado y la profundidad de penetración tumorales por parte de los diferentes observadores. **Estas discrepancias se deben en parte a la presencia de fibras musculares lisas en la muscularis mucosae de la lámina propia de la pared vesical, las cuales pueden confundirse con fibras del detrusor** (Younes y col., 1990). Además, en raros casos se detectó la presencia de tejido adiposo en la lámina propia, lo que contribuye a la confusión (Bochner y col., 1995). La **presencia de un compromiso profundo de la lámina propia probablemente se asocie con un pronóstico más desfavorable que la invasión superficial**

de la lámina propia en lo que respecta la progresión de la enfermedad y la supervivencia, sobre todo en los casos de cáncer de alto grado tratado exclusivamente mediante resección local (Holmang y col., 1997), aunque esta observación no es válida si además se recurre a la instilación intravesical de BCG (Kondyles y col., 2000). En los casos en los que no es posible identificar en forma sistemática la muscularis mucosae en las biopsias transuretrales (entre el 11% [Kondyles y col., 2000] y el 46% [Engel y col., 1992] de los casos en los diversos artículos) la determinación de la magnitud de la invasión debajo de la superficie urotelial (hasta 1,5 mm o más) se correlacionó bien con la tasa de supervivencia libre de progresión de la enfermedad a los 5 años (67% en el caso de una invasión de más de 1,5 mm de profundidad frente a 93% en el caso de una invasión de 1,5 mm o menos) en una serie retrospectiva de 83 pacientes (Cheng y col., 2000c). El examen físico bimanual aporta escasa información acerca de la presencia o la ausencia de infiltración de la pared vesical. Un tumor palpable mediante el examen bimanual antes de la resección quirúrgica generalmente indica la infiltración del músculo o los tejidos perivesicales.

Otro factor importante consiste en determinar si el tumor invasor penetró a través de la pared vesical. En la gran mayoría de los casos es improbable que este factor pueda determinarse en forma fiable mediante la resección transuretral exclusivamente. Se intentó correlacionar la profundidad de la invasión desde la superficie epitelial con el estadio tumoral y, si bien los tumores invasores de más de 4 mm de profundidad en la pieza de resección transuretral tienen una probabilidad significativamente mayor de asociarse con una extensión extravesical en el momento de la cistectomía que los tumores con una invasión menos profunda, en más del 40% de los pacientes con una extensión extravesical la profundidad de la invasión en la pieza de resección transuretral es menor de 4 mm. Además, la profundidad de la invasión no permitió diferenciar una extensión muscular más profunda ni una extensión extravesical leve de una extensión extravesical importante (Cheng y col., 2000b), de manera que el valor de esta modalidad, sea sola o combinada con otros elementos, no se conoce con certeza.

En un artículo interesante Koratim y col. (1995) llegaron a la conclusión de que la evaluación con ecografía transuretral mediante sondas de 5,5 MHz y transductores colocados en ángulos de 60 , 90 y 120 grados antes de la resección transuretral y al finalizar el procedimiento fue útil para diferenciar una invasión muscular superficial de una invasión profunda con extensión extravesical. Estos autores comunicaron tasas de sensibilidad del 100% y de especificidad de más del 98% para la diferenciación entre un tumor invasor del músculo y un cáncer de vejiga superficial y un valor predictivo positivo del 70% para diferenciar un tumor limitado a la vejiga de un cáncer extravesical; indudablemente estos porcentajes son muy superiores a los documentados con otras modalidades de estadificación. Estas observaciones aún no se han confirmado con otros estudios.

Tumor localizado frente a tumor localmente avanzado o metastásico

La segunda decisión terapéutica basada en la estadificación depende de la identificación de pacientes con tumores invasores que podrían beneficiarse de un enfoque terapéutico agresivo potencialmente curativo. Con esta finalidad se ha recurrido a la TC, la ecografía y la resonancia magnética (RM) para evaluar la extensión local de los tumores vesicales. Estos estudios de estadificación pueden aportar información valiosa pero, con la posible excepción de la ecografía transuretral (Koratim y col., 1995), los métodos utilizados aparentemente no permiten establecer con precisión la presencia o la ausencia de infiltración muscular microscópica y extensión extravesical mínima del tumor (Koss y col., 1981). Además, es posible que las alteraciones posoperatorias provocadas por la resección transuretral del tumor primario, así como la fibrosis inducida por radioterapia o la quimioterapia dificulten la interpretación de la TC, la RM y la ecografía.

Métodos de estadificación

Tomografía computarizada

Además de permitir evaluar la extensión del tumor primario la TC también aporta información acerca de la presencia de linfadenopatías pelvianas y paraaórticas y metástasis pelvianas (Lance y Hattery, 1984). Para poder evaluar con precisión el grado de la penetración, el barrido con TC debe llevarse a cabo antes de la resección transuretral, si bien en la práctica rara vez se adopta este enfoque (Husband y col., 1989). La TC realzada con contraste aumenta la precisión de la estadificación (Sager y col., 1987). Los estudios con TC helicoidal aún no han sido debidamente analizados para determinar si pueden mejorar la estadificación, no obstante la información preliminar indica que el beneficio adicional es escaso (Paik y col., 2000). La precisión de la TC es limitada por el hecho de que esta modalidad solo permite detectar una extensión extravesical grande, ganglios linfáticos muy aumentados de tamaño y metástasis hepáticas mayores de 2 cm de diámetro (Nermi y col., 1988; Voges y col., 1989). La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos pasa inadvertida en hasta un 40 a 70% de los casos en la TC (Lance y Hattery, 1984; Paik y col., 2000). Si bien algunos autores cuestionaron la utilidad práctica de la TC para la estadificación local del cáncer de vejiga (Nishimira y col., 1988; Paik y col., 2000), la TC sin duda es más sensible que el examen físico para la evaluación de enfermedad regional y metastásica. Además, teniendo en cuenta la magnitud del tratamiento contemplado en los casos de cáncer de vejiga invasor, es razonable recurrir a la TC antes de decidir este tipo de intervención terapéutica (véase más adelante).

Resonancia magnética

La RM no es mucho más útil que la TC. Salvo escasas excepciones (Johnson y col., 1990), la resolución de la anatomía pelviana y abdominal en las imágenes por

RM tradicional ha sido inferior que la de los barridos con TC (Buy y col., 1988; Wood y col., 1988; Husband y col., 1989; Tavares y col., 1990). Es posible que una bobina de doble superficie permita una estadificación más precisa del cáncer de vejiga que la obtenida con una bobina de RM convencional (Barentsz y col., 1988). La posibilidad de obtener imágenes multiplanares en teoría representa una ventaja anatómica de la RM. El contraste de los tejidos blandos puede intensificarse mediante el uso de agentes de contraste paramagnéticos, como el complejo gadolinio-ácido dietilenotriamino pentaacético (Gd-DTPA) y materiales que contengan hierro (Sohn y col., 1990; Barentsz, 1999). Con la utilización de estos agentes, Barentsz (1999) informó los resultados de una pequeña serie de pacientes en la cual la RM tridimensional tuvo una sensibilidad del 75% y una especificidad del 96% en la detección de metástasis ganglionares linfáticas en pacientes con cáncer de vejiga invasor del músculo en quienes después se llevó a cabo una estadificación quirúrgica. También se utilizó con éxito la biopsia percutánea de ganglios linfáticos con una imagen sospechosa en la RM. Es posible que en el futuro la espectroscopia con RM aporte información acerca del estado de distintos tejidos, no obstante esta posibilidad aún no se ha concretado en el caso del cáncer de vejiga. Como es lógico suponer, la TC y la RM son más precisas para la estadificación de tumores muy avanzados (Vock y col., 1982).

La RM ha mostrado ser particularmente útil en el manejo clínico de los pacientes dado que es más sensible que la TC y la centellografía ósea para la detección de metástasis óseas. Por lo tanto, en pacientes en quienes los síntomas clínicos, los signos de extensión pelviana del tumor en la TC o durante el examen físico bimanual o la centellografía ósea con radionúclido despiertan la sospecha de metástasis óseas puede recurrirse a la RM.

Ecografía

Se comunicaron datos que sugieren que la ecografía transuretral podría ser beneficiosa. Los hallazgos comunicados por Koratim y col. (1995) han sido sugeridos por otros autores (resumido en See y Fuller, 1992). No obstante, esta modalidad no ha sido adoptada para su aplicación general. La ecografía transabdominal o transrectal no fue útil para la estadificación (Yaman y col., 1996).

Linfadenectomía

La linfadenectomía pelviana representa la modalidad más precisa para determinar el compromiso de los ganglios linfáticos regionales. Algunos pacientes solo presentan metástasis ganglionares por debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes, y en ausencia de invasión de los órganos vecinos pueden ser curados mediante una linfadenectomía pelviana (Lerner y col., 1993; Poulson y col., 1998; Vieweg y col., 1999a, 1999b). El drenaje linfático de la vejiga se dirige sobre todo hacia los ganglios linfáticos perivesicales, hipogástricos, del obturador, ilíacos externos y presacros (véase antes). Los ganglios linfáticos perivesicales se encuentran comprometidos con menor frecuencia que los otros grupos ganglionares, y la recolección de muestras y la eliminación completos de todos los ganglios linfáticos potencialmente afectados requiere una linfadenectomía formal. Los ganglios linfáticos ilíacos comunes, inguinales y paraaórticos-cavos son ganglios linfáticos yuxtarregionales y representan sitios secundarios de diseminación tumoral. Puede recurrirse a la biopsia por punción con aguja fina de los ganglios linfáticos dirigida por TC o RM para evaluar la presencia de metástasis ganglionares. La linfadenectomía laparoscópica desempeñaría un papel muy limitado en el manejo de la mayoría de los pacientes con cáncer de vejiga y solo es útil en los casos en los que los estudios diagnósticos por imágenes revelan ganglios linfáticos sumamente sospechosos no evaluables mediante la biopsia percutánea.

La linfadenectomía estándar para la estadificación del cáncer de vejiga incluye la extirpación de todos los ganglios linfáticos desde la bifurcación ilíaca hasta los vasos femorales y desde los nervios genitofemorales hasta los pedículos vesicales. Algunos clínicos prefieren una disección ganglionar linfática más extensa que abarque los ganglios linfáticos localizados en el nivel de la bifurcación aórtica (Poulsen y col., 1998), aunque no se sabe si este enfoque es beneficioso. La incidencia de compromiso ganglionar linfático se correlaciona con el estadio y el grado tumorales y varía del 5 al 10% en un grupo muy selecto de pacientes con tumores de alto grado y a menudo recurrentes que invaden la lámina propia a un 40% en pacientes con tumores profundamente infiltrativos. Dado que algunos pacientes con un compromiso ganglionar linfático limitado son curados mediante la intervención quirúrgica y que a veces el compromiso de los ganglios linfáticos afecta de manera significativa las decisiones terapéuticas, las cistectomías total o parcial deben acompañarse de una disección ganglionar linfática *bilateral,* salvo que este procedimiento esté contraindicado por la presencia de otros trastornos concurrentes.

Radiografía de tórax y tomografía computarizada

Antes de proceder a la linfadenectomía pelviana se encuentra indicada la evaluación para excluir la presencia de metástasis alejadas. La herramienta más sensible para la detección de metástasis pulmonares es la TC del tórax; sin embargo, la TC a menudo permite detectar lesiones pulmonares pequeñas no calcificadas que por lo general son granulomas. Existe una correlación directa entre el tamaño de una lesión pulmonar y la probabilidad de que represente una metástasis. La mayoría de las lesiones no calcificadas de 1 cm de diámetro o mayores son metástasis (o neoplasias pulmonares primarias). **Dado que las radiografías convencionales no tienen un grado de resolución suficiente para detectar granulomas pequeños y solo detectan lesiones mayores de 1 cm de diámetro la evaluación de metástasis pulmonares en pacientes con un cáncer de vejiga generalmente se lleva a cabo mediante radiografías de tórax convencionales en lugar de la TC.**

Centellografía ósea

La centellografía ósea rara vez revela una enfermedad metastásica en pacientes con pruebas funcionales hepáticas normales, sobre todo si no se observan alteraciones del nivel sérico de fosfatasa alcalina (Brismar y Gustafson, 1988). No obstante, una centellografía ósea puede ser útil como valor basal de referencia en el futuro. Por lo tanto, las modalidades recomendadas para la evaluación de metástasis alejadas en pacientes con un cáncer de vejiga invasor incluyen la radiografía de tórax, la urografía excretora, la TC abdominal-pelviana y las pruebas funcionales hepáticas.

Sistemas de estadificación

El principal sistema para la estadificación del cáncer de vejiga, que ha sido revisado, es el establecido en forma conjunta por la International Union Against Cancer (UICC) y la AJCC (Sobin y Wittekind, 1997). Según el sistema AJCC-UICC, también conocido como sistema tumor-ganglios linfáticos-metástasis (TNM), los tumores papilares confinados en el epitelio se clasifican dentro del estadio Ta, mientras que los carcinomas in situ planos se clasifican como Tis. Los tumores que invaden la lámina propia se clasifican como T1. Los tumores asociados con la invasión superficial o profunda del músculo vesical se clasifican como T2a y T2b, respectivamente. Los tumores que invadieron el tejido adiposo perivesical se clasifican como T3a (invasión microscópica) o T3b (invasión macroscópica). Los tumores que invaden las vísceras pelvianas, como la estroma prostática, el recto, el útero o la vagina, se clasifican como T4a, mientras que los tumores que se extienden a las paredes laterales de la pelvis o la pared abdominal se clasifican como T4b. En el sistema AJCC-UICC, para el cáncer de vejiga los ganglios linfáticos regionales son los ganglios linfáticos de la pelvis verdadera localizados debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. La lateralidad no afecta la clasificación N. N1 denota la presencia de un ganglio linfático positivo de 2 cm de diámetro o menor, N2 denota la presencia de un ganglio linfático positivo mayor de 2 cm pero menor de 5 cm de diámetro o múltiples ganglios linfáticos menores de 5 cm de diámetro y N3 indica la presencia de ganglios linfáticos positivos mayores de 5 cm de diámetro. No obstante el sistema AJCC-UICC no incluye un estadio particular para los ganglios linfáticos yuxtarregionales, las metástasis alejadas se designan como M1 y su ausencia como M0. Los pacientes en quienes el estado de diseminación ganglionar linfática o alejada es incierto se clasifican como Nx o Mx, respectivamente.

Prevención

Dado que los pacientes con un cáncer de vejiga superficial corren un riesgo muy alto de recurrencia y a pesar de ello son manejados con conducta expectante, estos sujetos representan un grupo ideal para evaluar nuevas estrategias terapéuticas o preventivas. Teóricamente los enfoques que mostraron ser eficaces en pacientes con muy altas probabilidades de desarrollar nuevos tumores (prevención secundaria) pueden ser utilizados en poblaciones mucho más numerosas asociadas con cierto riesgo de cáncer pero que nunca han desarrollado realmente un tumor vesical (prevención primaria). **Además, dado que los datos clínicos, moleculares y epidemiológicos disponibles avalan el concepto que postula la existencia de algunos mecanismos comunes asociados con el desarrollo de cánceres uroteliales no agresivos y agresivos, las intervenciones destinadas a inhibir o retardar la génesis de tumores indoloros también pueden ser eficaces para evitar la formación de tumores agresivos.** Los enfoques que fueron o están siendo evaluados incluyen la administración de vitaminas específicas (solas o combinadas), inhibidores de la síntesis de poliaminas, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) u otros agentes antiinflamatorios y otros enfoques más naturales, entre ellos una modificación dietaria que afecte a sustancias eliminadas en la orina.

Vitaminas

La vitamina A y sus análogos son agentes diferenciadores que pevinieron el cáncer de vejiga inducido experimentalmente en animales (Sporn y col., 1977). Lamentablemente, dos análogos de la vitamina A, el ácido 13-cis retinoico y el tigerson (etil-todo-trans-9 [4-metoxi-2,3,6-trimetilfenol]-3,7-dimetil-2,4,6,8-nonatetraenoato), no solo mostraron ser ineficaces sino que se asociaron a una toxicidad significativa (sobre todo, lesiones cutáneas y mucosas) en pacientes con cáncer de vejiga superficial (Koontz y col., 1981; Pedersen y col., 1984).

Las evidencias preliminares de la eficacia del etretinato en la prevención de recurrencias del cáncer de vejiga (Alfthan y col., 1983), este retinoide sintético fue evaluado en 79 pacientes con tumores vesicales en los estadios Ta y T1 previamente resecados en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado controlado con placebo. Aunque el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la primera recurrencia fue idéntico en el grupo tratado con etretinato y el grupo que recibió placebo, el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de las recurrencias ulteriores y la cantidad total de resecciones uretrales fueron significativamente mejores en los sujetos tratados. Los pacientes tratados con etretinato toleraron sin mayores inconvenientes la sequedad de la mucosa inducida por el fármaco, pero la observación de tres casos de infartos de miocardio en el grupo tratado con etretinato generó dudas serias acerca de la inocuidad y la tolerancia en el largo plazo (Studer y col., 1995).

Otro análogo de la vitamina A, la todo-trans-4-hidroxifenol retinamida (4-HPR), normalizó el cuadro citológico en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga y resultados anormales de la citología o la citometría de flujo (Decensi y col., 1992). Estos hallazgos promisorios han conducido a la evaluación de este agente en un ensayo prospectivo aleatorizado controlado con placebo conocido con el nombre de ensayo M.D. Anderson Tumor Institute-Southwest Oncology Group, después de la resección del cáncer de vejiga superficial.

La administración de vitaminas A y E fue evaluada en un estudio bien diseñado en el cual más de 29.000 hombres finlandeses fumadores de 50 a 59 años sin ningún tipo de cáncer conocido fueron aleatorizados en un grupo tratado con alfa-tocoferol, un grupo tratado con beta-caroteno, un grupo tratado con una combinación de los dos agentes y un grupo placebo. Ninguno de estos agentes, solos o combinados, afectó el desarrollo futuro de cáncer de vejiga (ni el desarrollo de cáncer de pulmón o la tasa de mortalidad). Este estudio ha sido cuestionado a pesar de su gran envergadura; su planificación prospectiva aleatorizada doble ciego; el excelente grado de cumplimiento asociado y el seguimiento prolongado (5 a 7 años) debido a dudas relacionadas con los agentes específicos utilizados como representantes de las familias de compuestos a evaluar, las dosis utilizadas (muy por debajo de las dosis óptimas) y el hecho de que el estudio comenzara en pacientes que consumían como promedio 720 paquetes de cigarrillos por año, lo que implicaba que los efectos mutagénicos que conducen al desarrollo de cáncer podían haber estado tan instalados que ni siquiera una medida de prevención ideal sería eficaz (Heinonen y col., 1994).

En un estudio independiente basado en la observación de que la vitamina B_6 (piridoxina) podría reducir el nivel de aminobifenilos sustituidos y metabolitos del triptófano, sustancias que han mostrado ser carcinógenas para el cáncer de vejiga en animales de experimentación (Price y Brown, 1962; Bryan y col., 1964), pacientes con tumores superficiales de vejiga resecados fueron aleatorizados en un grupo tratado con 20 mg de piridoxina por día y un grupo tratado con placebo. Este estudio no reveló ningún beneficio en lo que respecta al tiempo transcurrido hasta las recurrencias ni las tasas de recurrencia (Newling y col., 1995). Los resultados de este estudio se contradicen con los de un estudio publicado previamente en el cual la piridoxina redujo la tasa de recurrencia del cáncer de vejiga superficial (Byar y Blackhard, 1977).

Megavitaminas

A pesar de los datos mencionados antes, observaciones en estudios con animales de experimentación y otros tumores humanos que sugerían un posible beneficio asociado con las vitaminas determinaron que Lamm y col. (1994) evaluasen los resultados del tratamiento con dosis altas de multivitaminas (40.000 unidades de vitamina A, 100 mg de vitamina B_6, 2.000 mg de vitamina C, 400 unidades de vitamina E y 90 mg de cinc) en lugar de las dosis diarias recomendadas (DDR) de estas vitaminas en un grupo de pacientes de alto riesgo con cáncer de vejiga superficial tratados simultáneamente con BCG intravesical y en algunos casos con la administración de BCG por vía percutánea. Los pacientes tratados con el régimen de megadosis vitamínicas evolucionaron significativamente mejor y las tasas proyectadas de recurrencia a los 5 años fueron del 91% en el grupo tratado con DDR y del 41% en el grupo tratado con megadosis de vitaminas (Lamm y col., 1994). Este estudio fue cuestionado por la escasa cantidad de pacientes (30 en el grupo tratado con DDR y 35 en el grupo tratado con megadosis de vitaminas), la complejidad de los grupos (pacientes que recibían simultáneamente uno de dos regímenes de tratamiento con BCG y uno de dos regímenes vitamínicos, la evolución relativamente desfavorable de los pacientes incluidos en el grupo tratado con DDR que recibieron BCG (tasa de supervivencia libre de tumor a los 3 años del 20% y una tasa proyectada de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 9%) y los diversos cuadros histológicos y antecedentes tumorales de los pacientes (cerca de un tercio con tumores de diagnóstico reciente y alrededor de un tercio con carcinoma in situ). Se ha propuesto la realización de un estudio de mayor envergadura para evaluar las megadosis de vitamina frente a la administración de multivitaminas en las DDR en combinación con el tratamiento con BCG a través del grupo cooperativo de Canadá.

Inhibidores de la síntesis de poliaminas

La inducción de la actividad de la enzima ornitina decarboxilasa (EOD), la que controla la síntesis de la poliamina putrescina y sus derivados aminopropílicos, la espermidina y la espermina, forma parte integral del proceso de estimulación del crecimiento tumoral (Boutwell, 1964; Bryan, 1983). En modelos de tumores vesicales en animales de experimentación y células vesicales humanas en cultivo la actividad EOD inducida es mayor en las células uroteliales malignas que en las células uroteliales normales (revisado en Loprenzi y Messing, 1992). Además, en células uroteliales malignas humanas la actividad EOD y la concentración de putrescina son mayores que en el urotelio normal (Messing y col., 1995a). La difluorometilornitina (DFMO), un inhibidor irreversible de la EOD, ha mostrado inhibir el desarrollo de tumores vesicales y otros tumores malignos inducidos en forma experimental (revisado en Loprenzi y Messing, 1992). Este agente se excreta en altas concentraciones en su forma biológicamente activa en la orina humana y, en dosis orales de hasta 1 g/día, es bien tolerado durante más de 6 a 12 meses (Love y col., 1992; Loprenzi y col., 1996). En estas dosis la DFMO también reduce la actividad EOD y el nivel de putrescina en tumores vesicales hasta los niveles hallados en el urotelio normal (Messing y col., 1995a). La principal manifestación tóxica de la DFMO ha sido la ototoxicidad, no obstante los diversos estudios clínicos indican que estas manifestaciones son muy infrecuentes y casi siempre reversibles con las dosis evaluadas para la prevención tumoral (resumido en Meyskens y Gerner, 1999). El North Central Cancer Treatment Group y el Eastern Cooperative Oncology Group han realizado de manera conjunta un ensayo aleatorizado de fase I/II, en el cual un grupo heterogéneo de pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga superficial resecado quirúrgicamente en forma completa recibió una de cuatro dosis de DFMO por vía oral durante un año (Loprenzi y col., 1996). El fármaco fue excelentemente tolerado por los 76 sujetos y, si bien no se documentaron efectos preventivos tumorales dependientes de la dosis, los altos grados de inocuidad y tolerancia del agente, así como su eficacia en estudios preclínicos, condujeron a la realización de un ensayo prospectivo aleatorizado con

DFMO (1g/día) frente a placebo en pacientes con carcinoma del epitelio de transición de la vejiga superficial de bajo grado de diagnóstico reciente o, en algunos casos, recurrente, con resección completa bajo el auspicio del National Cancer Institute y la Corporación ILEX que se está llevando a cabo en la actualidad.

Factores dietarios

Otro enfoque terapéutico promisorio consiste en la administración de agentes o modificaciones de la dieta que puedan afectar el medio ambiente urinario. Este enfoque tiene por finalidad modificar la exposición del urotelio a promotores tumorales, posibles carcinógenos y mitógenos potenciales endógenos y ambientales con el objetivo de reducir la propensión al desarrollo del cáncer de vejiga. Fukushima y col. (1988, 1990) observaron que el cáncer de vejiga inducido por la sacarina en las ratas dependía directamente del pH urinario y no se generaba en animales con una orina ácida. Además, el pH afecta significativamente las propiedades fijadoras de ligandos de los receptores para factores de crecimiento similares al EGF, y un pH de 6,5 o menor reduce la afinidad de los receptores para EGF por el EGF y el TGF-α (Messing, 1990). Los pacientes con tumores vesicales activos presentan valores medios, medianos, máximos y mínimos de pH urinario mayores que los hombres con hiperplasia prostática benigna (sin un cáncer urotelial cistoscópicamente detectable) (Messing y Resnikoff, 1992). En consecuencia y en teoría la acidificación urinaria como medida preventiva es muy atractiva. En realidad, es posible que este efecto sea parcialmente responsable de la actividad antitumoral de las vitaminas en dosis muy altas, la 4-HPR y la DFMO.

Las dietas con contenido graso alto, sobre todo de colesterol, se han correlacionado con un aumento del riesgo relativo de cáncer de vejiga en estudios epidemiológicos (Risch y col., 1988; Steinbeck y col., 1990). En cultivos de células de cáncer de vejiga humano y y animal y en tumores de vejiga transplantables en ratones se observó que algunos productos derivados de la soja, entre ellos la genesteína (un inhibidor de la actividad de las tirosincinasas receptoras de factores de crecimiento), inhibían la actividad cinasa-2 dependiente de la ciclina e inducían la interrupción del ciclo celular en G2-M. Otras isoflavonas derivadas de la soja indujeron la apoptosis e inhibieron la neoangiogénesis (Zhou y col., 1998; Su y col., 2000). Las propiedades preventivas contra el cáncer de vejiga de la genesteína están siendo evaluadas por el Eastern Cooperative Oncology Group en pacientes con cáncer de vejiga superficial de alto grado completamente resecado libres de enfermedad después de un curso de inducción con BCG.

No sorprendió observar que la dilución de agentes carcinógenos en la orina mediante el aumento de la ingesta de líquido protegiera contra el desarrollo de cáncer de vejiga –riesgo relativo de 0,51 en el segmento asociado con la máxima ingestión crónica de líquido en comparación con el segmento de mínima ingesta líquida (Michaud y col., 1999)–. Esta observación debe tenerse presente cuando se analizan los resultados de cualquier ensayo de prevención. En este sentido debe recordarse que la hiperhidratación aumenta el pH urinario. Esta paradoja es un ejemplo de las dificultades relacionadas con la comprensión cabal de los mecanismos o la predicción de los efectos de cualquier posible intervención profiláctica.

Agentes antiinflamatorios no esteroides

Se observó que varios agentes antiinflamatorios no esteroides que inhiben la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) mediada por la COX interfieren con varios procesos celulares, incluidas las vías de transducción de señales, la proliferación celular, la angiogénesis, la adherencia a las moléculas de la matriz extracelular y la resistencia a la apoptosis en una diversidad de sistemas tumorales (resumido en Taketo, 1998a, 1998b). Los datos disponibles también indican que el nivel de la forma inducible de la COX, es decir, la COX-2, es mayor en las células tumorales que en las células epiteliales normales, incluido el urotelio (Liebert y col., 1999). Asimismo, la expresión de la enzima que degrada las prostaglandinas, la 15-hidroxiPG deshidrogenasa, es regulada en forma negativa en las células del cáncer de vejiga (Liebert y col., 1999). Estudios basados en la utilización de dosis reducidas de los inhibidores de la COX-1 y la COX-2 sulindac (Rao y col., 1996) y piroxicam solo (Moon y col., 1993) o combinado con otros agentes quimiopreventivos (Okajima y col., 1997) demostraron que estos fármacos son eficaces para prevenir el desarrollo de cánceres vesicales inducidos por agentes químicos en roedores. Este trabajo ha promovido la utilización del inhibidor de la COX-2 celexicob, el cual se asocia a un menor grado de toxicidad gastrointestinal que los inhibidores inespecíficos de la COX, como agente preventivo en un ensayo aleatorizado que incluyó pacientes con cáncer de vejiga superficial recurrente o agresivo que mostraron respuestas completas a la resección transuretral y a un curso de inducción con BCG en un estudio auspiciado en forma conjunta por el laboratorio responsable de la fabricación de la droga y el National Cancer Institute.

Estrategias de evitación

Debe tenerse presente que independientemente del enfoque preventivo utilizado es necesario evitar la exposición continua a los agentes carcinógenos potenciales, como sustancias químicas industriales o el humo del cigarrillo. Esta medida es responsabilidad de los médicos, los miembros de la familia y los amigos del paciente y, sobre todo, del propio paciente. **El seguimiento prolongado de pacientes con tumores superficiales que tienen recurrencias agresivas tardías a menudo revela que los pacientes afectados son los que continuaron fumando** (Thompson y col., 1993). Si bien en el caso de algunas sustancias los beneficios de interrumpir la exposición a veces se manifiestan recién después de varios años, en otros casos los efectos positivos se observan mucho antes y pueden evaluarse mediante estudios de marcadores intermedios. Por ejemplo, los micronúcle-

os (MN) son fragmentos extranucleares de cromosomas que se desprenden del núcleo principal durante la telofase; la determinación cuantitativa de MN es un indicador fiable del daño del DNA provocado por la exposición a agentes genotóxicos. Como se mencionó antes, la alta concentración de arsénico en el agua potable se asoció con un aumento de la incidencia del cáncer de vejiga en Taiwán, Chile y Argentina. Moore y col. (1997) demostraron que entre sujetos con un alto grado de exposición al arsénico la ingestión de agua con una baja concentración de arsénico durante tan solo 8 semanas redujo la excreción de MN en 32 a 58% en todos los sujetos y en 67% en los fumadores. La eliminación del arsénico presente en el agua potable de Taiwán también redujo la incidencia de cáncer de vejiga en el área endémica para la enfermedad de los pies negros ("*blackfoot disease*").

Tumores no uroteliales de la vejiga

Carcinoma de células pequeñas

Se piensa que los carcinomas vesicales de células pequeñas derivan de las células troncales o las células dendríticas neuroendocrinas. Los carcinomas de células pequeñas pueden contener elementos característicos del carcinoma del epitelio de transición. Estos tumores se asocian a marcadores neuroendocrinos, como la tinción positiva para la enolasa específica para neuronas. Los carcinomas de células pequeñas generalmente son tumores biológicamente agresivos que invaden los vasos sanguíneos y el músculo vesical en una fase temprana. En pacientes con carcinoma de células pequeñas debe investigarse la posibilidad de que la lesión represente una metástasis o una propagación de un carcinoma de células pequeñas primario del pulmón o la próstata (Swanson y col., 1988).

Carcinosarcoma

Los carcinosarcomas son tumores sumamente malignos que contienen elementos mesenquimáticos y epiteliales malignos. Los elementos mesenquimáticos generalmente consisten en condrosarcoma u osteosarcoma (Koss, 1975; Young, 1987). Los elementos epiteliales pueden reflejar un carcinoma del epitelio de transición, un carcinoma espinocelular o un adenocarcinoma. Estos tumores son raros y usualmente afectan a hombres de edad mediana. **El síntoma de presentación más frecuente es la hematuria macroscópica indolora. El pronóstico lamentablemente es desfavorable aun cuando se administre un tratamiento agresivo con cistectomía, radioterapia y quimioterapia** (Schoborg y col., 1980; Uyama y Moriwaki, 1981; Sen y col., 1985).

Algunos cánceres uroteliales presentan un componente de células fusiformes significativo y a veces se designan con el nombre de carcinomas sarcomatoides. Estos tumores también son agresivos y se asocian a un mal pronóstico, pero no deben confundirse con un carcinosarcoma verdadero (Young y col., 1988). Asimismo, las reacciones inflamatorias sarcomatoides también pueden confundirse con un carcinosarcoma. Como se mencionó antes, las reacciones seudosarcomatosas casi siempre se observan en pacientes tratados previamente con procedimientos quirúrgicos vesicales o que han tenido una infección vesical severa en el curso de los 6 meses previos.

Carcinoma metastásico

La vejiga puede ser afectada secundariamente por cánceres primarios localizados en virtualmente cualquier órgano del cuerpo. Los cánceres primarios que con mayor frecuencia metastatizan en la vejiga son los tumores de próstata, ovario, útero, pulmón, mama, riñón y estómago; la vejiga también puede estar comprometida por un melanoma primario, un linfoma o una leucemia (Koss, 1975).

Tumores vesicales no epiteliales

Cerca de un 1 a un 5% de todos los tumores vesicales son de origen extraepitelial. A continuación ofrecemos una revisión de los tumores vesicales no epiteliales más frecuentes.

Neurofibroma

Un neurofibroma es un tumor benigno de la vaina nerviosa como consecuencia del crecimiento excesivo de las células de Schwann. El desarrollo de neurofibromas múltiples se asocia a la presencia de un rasgo autosómico dominante de penetrancia variable (neurofibromatosis) (Torres y Bennett, 1966). En la vejiga los neurofibromas se originan en los ganglios nerviosos de la pared vesical y por lo general se tiñen positivamente para la proteína S-100 y el colágeno de tipo IV con técnicas inmunohistoquímicas (Cheng y col., 1999d). La neurofibromatosis vesical a menudo se manifiesta clínicamente en los niños o los adultos jóvenes con síntomas de obstrucción del tracto urinario, incontinencia urinaria, irritabilidad vesical, hematuria o una masa ocupante en la pelvis (Clark y col., 1977; Cheng y col., 1999d). En raros casos los neurofibromas experimentan una degeneración maligna hacia un neurofibrosarcoma (Clark y col., 177).

Feocromocitoma

Los feocromocitomas vesicales representan menos del 1% de todos los tumores vesicales y menos del 1% de todos los feocromocitomas (Albores-Saavedra y col., 1969). Los feocromocitomas se originan en células paraganglionares del interior de la pared vesical, por lo general en la región del trígono (Koss, 1975). El feocromocitoma afecta a individuos de uno y otro sexo por igual y su incidencia máxima se documenta entre la segunda y la cuarta décadas de la vida. Alrededor del 10% de los feocromocitomas son malignos y pueden metastatizar en los ganglios linfáticos regionales o en sitios alejados. La malignidad es más determinada por el comportamiento biológico que por las características histológicas del tumor. La mayor parte de los feocromocitomas vesicales son hormonalmente activos y provocan paroxismos de

hipertensión o síncope durante el llenado o el vaciamiento vesicales en dos tercios de los pacientes. La hematuria se observa solo en alrededor del 50% de los casos.

El examen cistoscópico revela un nódulo submucoso recubierto por urotelio intacto. Desde el punto de vista histológico, estos tumores están compuestos por nidos de células poliédricas con un citoplasma eosinofílico. El tratamiento de elección de un feocromocitoma vesical es la cistectomía parcial con resección completa del tumor. La resección transuretral por lo general está contraindicada debido al riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva. El manejo perioperatorio y el seguimiento son iguales que para los feocromocitomas ubicados en otras áreas del cuerpo.

Linfoma primario

El linfoma vesical primario se origina en los folículos linfoides submucosos (Koss, 1975) y representa el segundo tipo más frecuente de tumor vesical no epitelial (Binkovitz y col., 1988). La edad de incidencia máxima oscila entre 40 y 60 años y el tumor afecta con mayor frecuencia a las mujeres. La vejiga puede albergar cualquier tipo histológico de linfoma maligno y el tratamiento es el mismo que el de los linfomas en otros sitios del cuerpo.

Plasmocitoma, mioblastoma de células granulares, melanoma maligno, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino

Estos tumores vesicales primarios raros presentan idénticas características que los localizados en otros sitios del cuerpo y son tratados de la misma manera.

Sarcoma

Los tumores malignos del tejido conectivo que contienen tipos celulares que normalmente se encuentran presentes en la vejiga incluyen el angiosarcoma y el leiomiosarcoma.

Angiosarcoma y hemangioma

Los angiosarcomas son tumores sumamente raros que se originan en la pared vesical. Virtualmente todos los pacientes con un angiosarcoma presentan una hematuria macroscópica que a menudo es masiva e incluso puede ser fatal (Engle y col., 1998). El examen histológico revela conductos vasculares dilatados asociados con una proliferación papilar pronunciada del endotelio (Koss, 1975). Hasta un 20% de estos tumores derivan de hemangiomas preexistentes (Engel y col., 1998). Estos tumores se diseminan rápidamente por vía hematógena a sitios alejados y con menor frecuencia hacia los ganglios linfáticos regionales.

Si bien los hemangiomas son más frecuentes que los angiosarcomas, de todos modos siguen siendo raros. Estas lesiones por lo general se diagnostican debido a la hematuria macroscópica asociada. Los hemangiomas a menudo son pequeños y pueden ser tratados mediante una resección endoscópica completa. Los casos de recurrencias y degeneración maligna son raros (Engel y col., 1998; Cheng y col., 1999b).

Leiomiosarcoma

El leiomiosarcoma es el tumor mesenquimático maligno vesical más frecuente entre los adultos. Este tumor es dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres; en el examen macroscópico se manifiesta como un nódulo submucoso o una masa ulcerosa y el examen histológico revela células fusiformes dispuestas en fascículos paralelos. La presencia de anomalías nucleares permite diferenciar un leiomiosarcoma de un leiomioma benigno. Los leiomiosarcomas requieren un tratamiento quirúrgico agresivo (Tsukamoto y Lieber, 1991).

Rabdomiosarcoma

Los rabdomiosarcomas pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en niños pequeños. Los rabdomiosarcomas embrionarios de la infancia típicamente se asocian a lesiones polipoides de la base vesical, lo que condujo al término descriptivo *sarcoma botrioide*. Los rabdomiosarcomas del adulto incluyen tres tipos histológicos: de células fusiformes, de células alveolares y de células gigantes. Estos tumores agresivos responden de manera deficiente a la radioterapia o a la quimioterapia y en general se asocian con un pronóstico desfavorable (Koss, 1975; Tsukamoto y Lieber, 1991).

Otros sarcomas

Los liposarcomas, condrosarcomas y osteosarcomas de la vejiga son extremadamente raros y pueden ser puros o contener elementos epiteliales (carcinosarcoma). El tratamiento generalmente consiste en una resección quirúrgica agresiva.

TUMORES UROTELIALES DE LA PELVIS RENAL Y EL URÉTER

Epidemiología

Incidencia: edad, sexo y raza

Los tumores del tracto urinario superior que afectan la pelvis renal son relativamente infrecuentes. Los datos estadísticos acerca de la incidencia nacional y la tasa de mortalidad asociadas a los tumores de la pelvis renal en los Estados Unidos son limitados debido a que estas lesiones se consideran junto con el carcinoma de células renales (SEER, 1973-1997). **Los tumores de la pelvis renal representan alrededor del 10% de todos los tumores renales y cerca de un 5% de todos los tumores uroteliales** (Fraley, 1978). **Los tumores ureterales son aun menos frecuentes y su incidencia es cuatro veces menor que la de los tumores de la pelvis renal** (Huben y col., 1988). No obstante, en el caso de los tumores del uréter se cuenta con mayor información estadística debido a que se los clasifica en forma independiente.

Los tumores ureterales son aproximadamente dos veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres y dos veces más habituales en los blancos que en los negros (Greenlee y col., 2000). La incidencia máxima entre los hombres blancos es de 10 casos por 100.000 por año y se observa entre los 75 y los 79 años de edad. La incidencia de tumores del tracto urinario superior muestra una tendencia ascendente y dado que, al igual que el cáncer de vejiga, los tumores del tracto urinario superior muy rara vez se descubren accidentalmente durante la autopsia (Resseguie y col., 1978) es muy probable que esta tendencia refleje un incremento real de la incidencia. Una explicación para este hallazgo podría ser el envejecimiento de la población. Los tumores del tracto urinario superior rara vez se manifiestan antes de los 40 años, y la edad media en el momento del diagnóstico es 65 años (Anderstrom y col., 1989).

Al igual que en el caso del cáncer de vejiga (véase la sección dedicada a la epidemiología del cáncer de vejiga) en las mujeres con un cáncer de uréter la probabilidad de morir por el tumor es un 25% más alta que entre los hombres (Greenlee y col., 2000). **No se dispone de datos precisos acerca de las diferencias raciales de la mortalidad por cáncer de uréter.**

Asociación con la nefropatía balcánica

Las estadísticas se modifican notablemente en regiones endémicas para la nefropatía balcánica. Esta enfermedad, caracterizada por una nefropatía intersticial degenerativa, se hallaría confinada en áreas rurales de los países balcánicos. Las familias afectadas presentan una incidencia mucho mayor de carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior. Petkovic y col. (1975) comunicaron que las tasas de incidencia de estos tumores en poblados afectados por la nefropatía balcánica eran entre 100 y 200 veces mayores que en otros poblados vecinos no afectados. A pesar de ello, la incidencia de cáncer de vejiga no se modificó en las áreas afectadas por la nefropatía balcánica. **Los tumores asociados con la nefropatía balcánica generalmente son de bajo grado y la presencia de tumores múltiples y bilaterales es un hallazgo más frecuente que en el caso de carcinomas del epitelio de transición del tracto superior de otras causas** (Petkovic, 1975; Radovanovic y col., 1985).

Aunque esta nefropatía es familiar, no se comprobó el carácter hereditario de la enfermedad (Petkovic, 1975; Radovanovic y col., 1985). Por ejemplo, un miembro de la familia que abandona el hogar a una edad temprana puede no ser afectado por el trastorno. Además, las personas afectadas por la nefropatía balcánica también pueden correr un riesgo mayor de cáncer extraurinario (Radovanovic y col., 1985). **No se han identificado agentes ambientales causales de la enfermedad.**

Etiología

Numerosos factores contribuyen al desarrollo de tumores uroteliales del tracto urinario superior. Además de la edad, el sexo y la raza, el factor más importante es el tabaquismo. Otros factores implicados en la etiología de estos tumores incluyen los analgésicos, el café, la ciclofosfamida, la exposición a carcinógenos profesionales, el antecedente de infecciones y litiasis del tracto urinario, el uso de hierbas chinas para bajar de peso y tendencias hereditarias.

Tabaquismo

El tabaquismo se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior. Este riesgo es mayor para el cáncer de uréter que para el cáncer de la pelvis renal y se correlaciona con la dosis total (McLaughlin y col., 1992; Jensen y col., 1988). McLaughlin y col. (1992) comunicaron un aumento del riesgo de 7,2 veces en fumadores crónicos (45 años o más).

Lamentablemente, y al igual que en el caso del cáncer de vejiga, este riesgo disminuye solo parcialmente después de abandonar el hábito de fumar. **Los ex fumadores siguen corriendo un riesgo alrededor de dos veces mayor que las personas de la misma edad que nunca fumaron** (Ross y col., 1989; McLaughlin y col., 1992).

Consumo de café

El consumo exagerado de café también se asocia a un riesgo aumentado de cánceres del tracto urinario superior. Ross y col. (1989) observaron que las personas que beben más de 7 tazas de café por día se asocian con un riesgo relativo de 1,8 para el desarrollo de estos tumores. No obstante, se observó que existía una firme asociación entre este factor y el tabaquismo; después de la corrección de este factor el riesgo relativo disminuyó a 1,3.

Analgésicos

El uso abusivo de analgésicos se asocia a un riesgo significativo y comprobado de desarrollar tumores uroteliales del tracto urinario superior (Morrison, 1984; McCredie y col., 1986). **Stephans y Nagle (1988) observaron que el 22% de los pacientes con tumores de la pelvis renal y el 11% de los pacientes con tumores del uréter presentaban antecedentes de abuso de analgésicos. El período de latencia varió entre 24 y 26 años. McCredie y col. (1986) también detectaron la presencia de necrosis papilar renal y el consumo de fenacetina son factores independientes pero que actúan en forma sinérgica.** La necrosis papilar y el consumo de fenacetina considerados por separado se asociaron a riesgos relativos de 6,9 y 3,6, respectivamente, mientras que si ambos factores se consideraban en forma conjunta, el riesgo aumentaba a 20 veces. Se ha observado que la fenacetina no es el único responsable de la nefropatía por analgésicos y que casi todos los casos documentados se observaron en pacientes que ingerían preparados combinados que a menudo contenían cafeína, codeína, acetaminofeno y aspirina u otros salicilatos (DeBroe y Elseviers, 1998). Esta observación explica en parte las variaciones del riesgo de cáncer.

En pacientes con tumores de la pelvis renal asociados con analgésicos se describieron dos hallazgos histopatológicos intrigantes. El primero de ellos consiste en el hecho de que el abuso de analgésicos induce un engrosamiento de las membranas basales alrededor de los capilares subepiteliales, fenómeno denominado *capilaroscle-rosis.* Este hallazgo es patognomónico del abuso de analgésicos y se comunicó en un 15% de todos los pacientes con tumores de la pelvis renal o el uréter (Palvio y col., 1987). En consecuencia, la detección de capilarosclerosis en un riñón extirpado por un carcinoma del epitelio de transición o evaluado con biopsia por otros motivos debe orientar hacia un posible abuso de analgésicos y alertar acerca de la posibilidad de un carcinoma del epitelio de transición contralateral. Este hallazgo también es una indicación para un interrogatorio dirigido acerca de la ingesta de analgésicos y la recomendación de evitar el uso de analgésicos y posiblemente otras actividades de alto riesgo (p. ej., fumar cigarrillos).

La segunda observación fue llevada a cabo por Stewart y col. (1999), quienes notaron que el grado de cicatrización papilar en regiones no cancerosas de riñones extirpados por un cáncer urotelial asociado con el uso de analgésicos se correlacionaba estrechamente con el grado histológico del tumor. Si bien este factor no se correlacionó con la presencia de metaplasia escamosa en los tumores (ni con el desarrollo de un carcinoma espinocelular puro), se observó una correlación con la calcificación difusa de las papilas.

Factores profesionales

La exposición profesional es un factor causal frecuente en el carcinoma de vejiga y también contribuye al desarrollo de cánceres del tracto urinario superior. Se ha comunicado un aumento significativo del riesgo de tumores de la pelvis renal y el uréter en trabajadores de las industrias química, petroquímica y del plástico (riesgo relativo: 4) y en trabajadores expuestos al carbón, el coque (riesgo relativo: 4), el asfalto y el alquitrán (riesgo relativo: 5,5) (Jensen y col., 1988).

Infección crónica, irritación crónica y cálculos vesicales

La infección bacteriana crónica asociada con cálculos y obstrucción urinarios predispone al desarrollo de un carcinoma espinocelular o, con menor frecuencia, un adenocarcinoma urotelial (Godec y Murrah, 1985; Spires y col., 1993). Además, se piensa que la hidronefrosis es un factor etiológico independiente en la patogenia del adenocarcinoma de la pelvis renal (Godec y Murrah, 1985; Spires y col., 1993). Al igual que en el caso de la vejiga, la esquistosomiasis ureteral se asocia con un mayor riesgo de carcinoma espinocelular del uréter, aunque el riesgo asociado es de menor magnitud que en la vejiga.

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida, un agente alquilante conocido por causar un aumento del riesgo de cáncer de vejiga, también se ha relacionado con tumores uroteliales del tracto urinario superior (Brenner y Schellhammer, 1987). Al igual que en el caso de las neoplasias vesicales, los tumores del tracto urinario superior inducidos por la ciclofosfamida por lo general son de alto grado y sumamente agresivos (Brenner y Schellhammer, 1987).

Nefropatía por hierbas chinas

Una tercera forma de nefropatía, la nefropatía asociada con la ingestión de hierbas chinas para reducir el peso corporal contaminadas con *A. fangchi*, se asocia a un carcinoma urotelial secundario a la acumulación de aductos de DNA formados por el ácido aristolóquico (Nortier y col., 2000). Casi un 50% de todos los pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal secundaria a una nefropatía inducida por *A. fangchi*, la que conduce a una fibrosis intersticial que no difiere mayormente de la nefropatía balcánica (Cosyns y col., 1994), que aceptan ser tratados mediante una nefroureterectomía bilateral presenta un cáncer urotelial y más del 90% de estos tumores afectan el uréter, la pelvis renal o ambas estructuras. A pesar de este enfoque terapéutico agresivo un 18% de los tumores del tracto urinario superior ya eran invasores en el momento de la operación. Además, de los pacientes que no presentaron un cáncer urotelial propiamente dicho más del 90% presentaron como mínimo una displasia de la pelvis renal o el uréter. La exposición acumulativa a la hierba china y la duración de la ingestión se correlacionaron directamente con el riesgo de cáncer y un 67% de los pacientes que ingirieron una cantidad acumulativa superior a los 200 g presentaron cáncer en el momento de la nefroureterectomía (Nortier y col., 2000). Es notable que el tiempo de exposición medio haya sido de solo 2 años. Las hierbas contaminadas con *A. fangchi* fueron prohibidas en Bélgica, Canadá, Australia y Alemania, pero aún pueden adquirirse en los Estados Unidos (Kessler, 2000).

Herencia

El carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior se ha documentado en varios síndromes de cáncer familiares (Frischer y col., 1985; Orphali y col., 1986; Lynch y col., 1990). El síndrome de Lynch II, caracterizado por la instalación temprana de tumores del colon proximal en ausencia de poliposis, numerosos tumores colónicos sincrónicos y metacrónicos y neoplasias extracolónicas (Greenland y col., 1993), también presenta un riesgo aumentado de cáncer del epitelio de transición del tracto urinario superior. A diferencia del carcinoma del epitelio de transición esporádico, los tumores hereditarios se manifiestan a una edad más temprana (55 años) y predominan en el sexo femenino (Lynch y col., 1990).

Localización y distribución de los tumores

El compromiso bilateral (sincrónico o metacrónico) se observa en el 2 a 5% de los carcinomas del epitelio de transición del tracto urinario superior esporádicos

(Babaian y Johnson, 1980; Murphy y col., 1981). Los cánceres del tracto urinario superior se observan en el 2 al 4% de los pacientes con cáncer de vejiga (Oldbring y col., 1989a; Solsona y col., 1997). Algunas excepciones están dadas por el cáncer de vejiga profesional, cuya incidencia se ha estimado en hasta el 13% (Shinka y col., 1988), y el carcinoma in situ de la vejiga, que se ha asociado con un cáncer urotelial del tracto urinario superior en el 21 al 25% de los casos (Herr y col., 1996; Solsona y col., 1997). El intervalo medio transcurrido entre la aparición del tumor vesical y la del tumor del tracto urinario superior fue de hasta 70 meses con un rango entre 40 y 170 meses (Shinka y col., 1988; Oldbring y col., 1989a; Herr y col., 1996). **Si bien el papel desempeñado por la urografía excretora sistemática para la detección de posibles cánceres uroteliales del tracto urinario superior en pacientes con cáncer de vejiga es controversial, los pacientes con tumores múltiples, tumores recurrentes, tumores localizados en la vecindad de los orificios ureterales o que comprometen estas estructuras o carcinoma in situ son candidatos apropiados para el control periódico del tracto urinario superior. En estos casos Herr y col. (1996) recomendaron obtener estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario superior una vez por año durante como mínimo 15 años después del último diagnóstico de tumor vesical y tal vez durante un tiempo indefinido.**

Cerca del 25 al 75% de los pacientes con tumores uroteliales del tracto urinario superior desarrollan un tumor vesical en algún momento evolutivo (Kakizoe y col., 1980; Abercrombie y col., 1988; Huben y col., 1988; Anderstrom y col., 1989; Hisataki y col., 2000; Miyake y col., 2000). **Esta alta incidencia de cáncer de vejiga ulterior sugiere la necesidad de exámenes cistoscópicos de seguimiento sistemáticos en pacientes con un cáncer del tracto urinario superior.** La explicación de la disparidad entre la incidencia relativamente reducida de tumores del tracto urinario superior ulteriores en pacientes con un cáncer de vejiga y la incidencia relativamente alta de tumores vesicales ulteriores en pacientes con un cáncer urotelial del tracto urinario superior puede estar relacionada con la siembra de células malignas corriente abajo o con el hecho de que la mucosa vesical está expuesta durante un período más prolongado a los carcinógenos urinarios que la pelvis renal y el uréter. La técnica de impresiones digitales moleculares permitió aclarar en parte este dilema al revelar que las mutaciones específicas del gen p53 presentes en los tumores del tracto urinario superior también se encontraban presentes en los tumores vesicales que se desarrollaron después en los mismos pacientes (Harris y Neal, 1992; Lunec y col., 1992; Habuchi y col., 1993). Sin embargo, en estos estudios se estudiaron en forma casi exclusiva pacientes con tumores invasores de alto grado (es decir, los asociados más a menudo con mutaciones de p53), en quienes las recurrencias fueron relativamente rápidas. **El estudio de múltiples microsatélites marcadores en cánceres uroteliales del tracto urinario superior de bajo grado realizado por Takahashi y col., (1998) reveló que en 4 de 6 casos informativos en los cuales los tumores del tracto urinario superior habían precedido a las "recurrencias" vesicales se demostró en forma inequívoca que los tumores vesicales provenían de un clon distinto. Más recientemente este grupo de investigadores revisó otros 13 casos y comunicó una discordancia genética en el 46% de los pacientes (Takayashi y col., 2000).** La tasa de discrepancia clónica fue mayor que la asociada a los tumores vesicales de bajo grado sincrónicos o metacrónicos (Takayashi y col., 1998, 2000). La interpretación de los resultados de estos estudios (para tumores de los tractos urinarios superior o inferior) es difícil debido como mínimo, a dos factores. **En primer lugar, debe tenerse presente que independientemente de la cantidad de locus microsatélites discordantes es imposible excluir con certeza una mutación progenitora común meramente porque no haya sido detectada por el panel molecular utilizado en el análisis. En segundo lugar, se observó que las alteraciones genéticas seminales (sobre todo las relacionadas con un carcinoma del epitelio de transición de bajo grado) se producen en áreas del urotelio alejadas de los cánceres y en sitios en los que nunca se desarrollan tumores** (Muto y col., 2000; Pan y col., 2000). **Estas alteraciones podrían explicar pérdidas de microsatélites idénticas en tumores diferentes que cuando son detectadas sean interpretadas como un indicador de clonalidad aun cuando en realidad los tumores pueden derivar de clones diferentes. Si se consideran estas limitaciones, es probable que una proporción significativa de cánceres de vejiga no estén clónicamente relacionados con los tumores del tracto urinario superior que los precedieron** (Takayashi y col., 1998; 2000). Otra explicación posible de la incidencia mucho mayor de tumores del tracto urinario inferior radicaría en el hecho de que la cantidad de células uroteliales que sirven como blancos potenciales para agentes carcinógenos es mucho mayor en la vejiga que en ambos tractos urinarios superiores considerados en forma conjunta. Por lo tanto, si los efectos carcinogénicos fuesen relativamente aleatorios, la vejiga se hallaría comprometida con mayor frecuencia.

Los tumores ureterales se localizan con mayor frecuencia en el segmento inferior del uréter y son raros en el segmento superior (Anderstrom y col., 1989). Babaian y Johnson (1980) observaron que un 73% de todos los tumores ureterales se localizaban en el segmento distal del uréter, un 24% en el segmento intermedio y un 3% en el segmento proximal del uréter. **Este fenómeno también puede reflejar la implantación pero, desde una perspectiva clínica, en estos casos es imperativo resecar el segmento más distal del uréter siempre que se contemple la posibilidad de extirpar el riñón y el uréter por un tumor urotelial situado en un nivel más alto del sistema colector.**

Varios investigadores comunicaron los resultados del mapeo histológico de tumores uroteliales del tracto urinario superior (Heney y col., 1981; McCarron y col., 1982; Mahadevia y col., 1983). Estos estudios revelaron alteraciones uroteliales asociadas que variaron entre la hiperplasia o la displasia y un carcinoma in situ franco en un porcentaje significativo de pacientes. En la pelvis

renal el carcinoma in situ puede presentar una distribución en placas y extenderse hacia los conductos colectores renales (Mahadevia y col., 1983), lo que limita la eficacia potencial de la cirugía conservadora para el tratamiento de tumores de la pelvis renal. Estas alteraciones se asocian más a menudo con tumores de alto grado. Las alteraciones histológicas más severas del urotelio se acompañan de un riesgo mayor de recurrencia tumoral en el segmento distal del uréter y la vejiga y se asocian a un pronóstico más desfavorable. **Debido al carácter difuso de estas alteraciones, las cuales a menudo no son detectables mediante la inspección macroscópica o endoscópica** (McCarron y col., 1982), **la escisión local de todo tumor ureteral que no sea de bajo grado y solitario debe encararse con suma cautela.**

Anatomía patológica

Carcinoma del epitelio de transición

El carcinoma del epitelio de transición representa más del 90% de todos los tumores uroteliales del tracto urinario superior. Los rasgos histopatológicos de estos tumores son similares a los del carcinoma del epitelio de transición de la vejiga.

Carcinoma espinocelular

El carcinoma espinocelular representa entre un 0,7 y un 7% de todos los tumores del tracto urinario superior (Babaian y Johnson, 1980; Blacker y col., 1985). En general estos tumores moderadamente diferenciados a indiferenciados afectan la pelvis renal con una frecuencia 6 veces mayor que al uréter (Petersen, 1992). **Estos tumores a menudo se asocian con cálculos coraliformes infectados de larga data. El carcinoma espinocelular se asocia también con calcificación papilar difusa, sobre todo si se relaciona con el consumo abusivo de analgésicos** (Stewart y col., 1999). **Estos pacientes típicamente se presentan con una enfermedad avanzada.**

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de la pelvis renal es un tumor sumamente raro que representa menos del 1% de todos los tumores de la pelvis renal. Al igual que el carcinoma espinocelular el adenocarcinoma generalmente se asocia a la presencia de cálculos, obstrucción prolongada e inflamación (Stein y col., 1988; Spires y col., 1993). debido al estadio generalmente avanzado en el momento del diagnóstico, el pronóstico de estos tumores es reservado.

Papilomas invertidos

Los papilomas invertidos pueden afectar el tracto urinario superior además de la vejiga. Las características macroscópicas, endoscópicas e histológicas de estos tumores son idénticas a las de los papilomas vesicales. Aunque en general se los considera tumores benignos, algunas lesiones se asociaron a transformación maligna (Stower y col., 1990). En realidad, Grainger y col. (1990) comunicaron una incidencia de malignidad del 18% entre los papilomas invertidos del uréter. Además, tanto los papilomas invertidos del tracto urinario superior como los papilomas invertidos vesicales a menudo se asocian con otros carcinomas uroteliales en forma sincrónica o asincrónica (Renfer y col., 1988; Chan y col., 1995; Cheville y col., 2000). Estas observaciones indican que los pacientes con papilomas invertidos del tracto urinario superior deben ser seguidos regularmente para detectar posibles carcinomas del tracto urinario superior o la vejiga.

Tumores no uroteliales del tracto urinario superior

En raros casos el tracto urinario superior se ve afectado por sarcomas, entre ellos leiomiosarcomas (Madgar y col., 1988) o carcinosarcomas (Flemming, 1987; Byard y col., 1987), leiomiomas (Zaitoon, 1986), neurofibromas (Varela-Durán y col., 1987), carcinomas de células pequeñas (Essenfeld y col., 1990), plasmocitomas (Igel y col., 1991), angiosarcomas (Coup, 1988) o pólipos fibroepiteliales (Musselman, 1986; Blank y col., 1987). Estos tumores se comportan en forma similar a sus contrapartidas vesicales. En la mayoría de estos casos el tratamiento de elección es la resección quirúrgica.

Evolución natural

Patrones de diseminación

El carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior puede diseminarse mediante la invasión directa del parénquima renal o las estructuras circundantes, la extensión epitelial (sea directa o por siembra tumoral), la propagación linfática o la diseminación hematógena (Jitsukawa y col., 1985). Los tumores de alto grado se asocian a un potencial mayor de diseminación. Davis y col. (1987) comunicaron que la invasión del hilio renal por tumores de la pelvis renal se asociaba con un mayor valor predictivo de metástasis (95%) que la diseminación por vías hematógena (83%) o linfática (77%).

Diseminación epitelial

Existen evidencias que indican la siembra de células tumorales a lo largo de la superficie epitelial en dirección cefalocaudal (Johnson y Babaian, 1979). Esta observación es avalada por estudios clínicos en los que se documentó una alta incidencia de recurrencias en el muñón ureteral de pacientes tratados con nefrectomía y ureterectomía parcial por tumores de la pelvis renal y por la aparición de tumores vesicales en la región del orificio ureteral homolateral de pacientes con tumores del tracto urinario superior. Johnson y Babaian (1979) observaron que el desarrollo de un carcinoma del epitelio de transición ulterior por arriba del nivel de resección de un tumor ureteral es un hallazgo raro. No obstante, Amar y Das (1985) comunicaron el desarrollo de tumores del tracto

urinario superior en el 6,4% de pacientes con cáncer de vejiga con reflujo vesicoureteral, frente a una incidencia de solo 0,4% en pacientes sin reflujo. Otros autores confirmaron estas observaciones (De Torres Mateos y col., 1987).

Extensión linfática

Los sitios más frecuentes de diseminación linfática de los tumores del tracto urinario superior son los ganglios linfáticos paraaórticos, paracavos e ilíacos comunes y pelvianos homolaterales (Batata y col., 1975), según la localización del tumor primario. Los datos relacionados con la utilidad de las disecciones ganglionares extensas que abarquen los ganglios linfáticos que rodean los grandes vasos, la arteria ilíaca común y los vasos pelvianos homolaterales en forma concurrente con la nefrectomía convencional y la escisión del manguito vesical son contradictorios (Nakazono y Muraki, 1993; Komatsu y col., 1997).

Diseminación hematógena

Al igual que el carcinoma de células renales, los tumores pelvianos pueden extenderse hacia el interior de las venas renales y la vena cava (Jitsukawa y col., 1985; Geiger y col., 1986). En ausencia de enfermedad metastásica el tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Los sitios más frecuentes de las metástasis hematógenas provenientes de tumores del tracto urinario superior son el hígado, los pulmones y los huesos (Batata y col., 1975).

Indicadores diagnósticos

Estadio y grado tumorales

Desde una perspectiva clínica las variables pronósticas de mayor importancia son el estadio y el grado tumorales y estos factores concuerdan en el 83% de los casos (Huben y col., 1988; Guinan y col., 1992; Terrell y col., 1995). El estadio tumoral tiene un valor predictivo mayor que el grado tumoral. Los sistemas de estadificación utilizados son similares a los empleados para el carcinoma del epitelio de transición de la vejiga.

Los tumores del tracto urinario superior se clasifican mediante el sistema de estadificación TNM utilizado para los tumores vesicales (Hermanek y Soben, 1992). Según este sistema, Tis designa el carcinoma in situ, Ta designa tumores confinados en el epitelio y por lo general papilares, T1 denota tumores que invaden la lámina propia, T2 designa tumores que invaden la muscularis mucosae, T3 designa tumores que invaden los tejidos peripelvianos y periureterales o el parénquima renal y T4 designa tumores que invaden los órganos vecinos. El estado de los ganglios linfáticos regionales se define como N1 si el tumor compromete un solo ganglio linfático de 2 cm de diámetro o menor, N2 si el tumor compromete un solo ganglio linfático mayor de 2 cm de diámetro pero menor de 5 cm de diámetro o numerosos ganglios linfáticos menores de 5 cm de diámetro y N3 si el tumor compromete varios ganglios linfáticos mayores de 5 cm de diámetro. M1 designa la presencia de metástasis hematógenas o ganglionares linfáticas alejadas. **Sin embargo, Guinan y col. (1992) sugirieron que según lo indicado por el registro tumoral del estado de Illinois los carcinomas de la pelvis renal en estadio T3 tenían un pronóstico mucho más favorable que los carcinomas ureterales T3, en parte debido a que el parénquima renal podría actuar como una barrera contra la diseminación ulterior del tumor. Esta situación fue complicada aún más por el cuidadoso análisis llevado a cabo por Fujimoto y col. (1995), quienes observaron que los pacientes con tumores de la pelvis renal y un compromiso microscópico de los tubos colectores, con invasión mínima del parénquima renal o sin ella o con una invasión microscópica mínima del parénquima renal (menos de 5 mm de extensión) sin compromiso de los tubos colectores, presentaban un pronóstico mucho más favorable que los pacientes con un compromiso más importante del parénquima renal.** Las tasas de mortalidad documentadas fueron de solo el 8% en el primer grupo de pacientes y del 88% en el grupo con un compromiso parenquimatoso renal extenso. En consecuencia, sería útil contar con un sistema de estadificación que permitiese determinar la presencia y la magnitud del compromiso parenquimatoso renal.

La distribución de los estadios y grados tumorales varía en las distintas series publicadas (Babaian y Johnson, 1980; Huben y col., 1988; Anderstrom y col., 1989; Zungri y col., 1990). No obstante, casi todos los tumores pertenecen a la categoría de carcinomas del epitelio de transición de bajo grado y bajo estadio.

Marcadores moleculares del pronóstico

Además de los parámetros clínicos e histológicos estándares (grado, estadio, arquitectura, tamaño y multiplicidad), en forma contemporánea han comenzado a utilizarse marcadores moleculares para establecer el pronóstico de los tumores uroteliales del tracto urinario superior, aunque hasta el momento los resultados de la mayor parte de estos estudios no han afectado de manera significativa las decisiones terapéuticas.

Expresión de antígenos de grupo sanguíno A, B y H y antígeno de Thomsen-Friedenreich

Al igual que en el caso de los tumores vesicales, en los tumores uroteliales del tracto urinario superior la expresión de los antígenos de grupo sanguíneo A, B y H tuvo valor pronóstico. Se comunicó una ausencia de correlación entre el pronóstico de estos tumores y la expresión del antígeno de Thomsen-Friedenreich (Kagawa y col., 1985).

Citometría de flujo del DNA

El análisis del DNA mediante citometría de flujo se correlaciona con el potencial maligno de los tumores uroteliales del tracto urinario superior. Oldbring y col. (1989b) observaron que todos los tumores de grado 3 y

un 50% de los tumores de grado 2 eran aneuploides. Otros autores han confirmado estos hallazgos (Blute y col., 1988; Badalament y col., 1990; Corrado y col., 1991; Miyakawa y col., 1994). En un estudio prolongado, Blute y col. (1988) observaron una correlación entre la ploidia del DNA de las células tumorales, el grado y el estadio tumorales y la evolución clínica del paciente. Corrado y col. (1991) también hallaron una correlación entre la ploidia y la supervivencia del paciente.

Marcadores de proliferación

Fracción sintetizadora de DNA (fase S)

Cuando medían la fracción fase S de los tumores de la pelvis renal y el uréter mediante el marcado con bromodesoxiuridina, Nemoto y col. (1989) observaron que en todos los tumores de bajo grado la fracción S era menor del 10%. El porcentaje promedio de la fase S en los tumores no invasores fue del 9,7%, mientras que en los tumores invasores fue del 20,9%. Miyakawa y col. (1994) utilizaron un análisis multivariado de diversos factores pronósticos y llegaron a la conclusión de que el parámetro de mayor importancia para predecir la supervivencia del paciente era el estadio tumoral, seguido del grado tumoral y el índice de marcado con bromodesoxiuridina. La tasa de supervivencia a los tres años en el caso de pacientes con un índice de marcado celular con bromodesoxiuridina bajo (menos del 10%) fue del 82,4%, frente a un 16,4% en los pacientes con un índice de marcado con bromodesoxiuridina alto (más del 10%).

MIB-1/Ki67

No obstante la tinción para anticuerpos monoclonales MIM-1 contra un antígeno de proliferación se correlacionaría con otros indicadores pronósticos importantes (grado y estadio tumorales), tiene un escaso valor pronóstico independiente. En un estudio Chowdhury y col. (1996) observaron que utilizando un valor límite de tinción nuclear positiva del 24% era posible establecer diferencias del pronóstico. Entre los pacientes con tumores de la pelvis renal o el uréter con índices de tinción positiva altos la tasa de mortalidad fue del 83%, mientras que entre los pacientes con índices reducidos fue de solo el 8%. La tinción con MIB-1 resultó ser particularmente útil para predecir la evolución de los tumores en estadio T2 o grado 2. El valor independiente de este marcador para predecir la recurrencia, la progresión y la evolución del cáncer de vejiga (en el cual se utilizaron diversos valores límites de positividad) se ha cuestionado (Helpap y Kollermann, 1999; Pfister y col., 1999; Oosterhuis y col., 2000; Wu y col., 2000).

Alteraciones de p53

Las mutaciones del gen p53 se correlacionaron con un riesgo aumentado de recurrencia y una disminución de la tasa de supervivencia global en pacientes con carcinoma del epitelio de transición de la vejiga (véase antes). Aunque la información relacionada con los tumores de la pelvis renal y el uréter es limitada, Terrell y col. (1995) llegaron a la conclusión de que las alteraciones del gen p53 detectadas mediante técnicas inmunohistoquímicas en tumores del tracto urinario superior no agregan información pronóstica a la asociada al grado y el estadio tumorales. Al igual que en el caso del cáncer de vejiga, es probable que las mutaciones y las disfunciones de p53 desempeñen un papel importante en el desarrollo y la progresión tumorales y que estas alteraciones revistan valor pronóstico, no obstante hasta que no se estandaricen los métodos para detectar estas mutaciones e interpretar los resultados es improbable que los hallazgos de estudios en los que se evalúa el gen p53 afecten las decisiones terapéuticas en pacientes con tumores uroteliales del tracto urinario superior (Schmitz-Drager y col., 1999; VanderPoel, 1999).

Otros marcadores

Los estudios para evaluar otros marcadores en el carcinoma del epitelio de transición de la vejiga han incluido algunos pacientes con tumores del tracto urinario superior. En general estos marcadores se expresan en forma similar a la observada en los carcinomas del epitelio de transición de la vejiga, pero no se dispone de datos clínicos que permitan juzgar la utilidad clínica como herramientas diagnósticas o pronósticas que ayuden al manejo de los pacientes con tumores del tracto urinario superior. Uno de los numerosos artículos publicados reveló un aumento significativo de la recurrencia y una disminución de la tasa de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tumores uroteliales de la vejiga o el tracto urinario superior asociados con niveles circulantes altos de MMP-2 y MMP-3, sobre todo en el caso de tumores invasores del músculo vesical (Gohji y col., 1996). No obstante, a pesar de que los cánceres del tracto urinario superior representaron el 25% de todos los casos incluidos en el estudio, estos tumores no se evaluaron en forma independiente.

Signos y síntomas

El signo o síntoma de presentación más frecuente de los tumores uroteliales del tracto urinario superior es la hematuria macroscópica o microscópica, que se observa en más del 75% de los casos (Murphy y col., 1981). **El dolor lumbar afecta hasta un 30% de los pacientes y por lo general es un dolor sordo debido a la obstrucción y la distensión graduales del sistema colector urinario.** No obstante, algunos pacientes experimentan dolores cólicos agudos secundarios al pasaje de coágulos que provocan una obstrucción aguda del sistema colector. En algunos estudios el 10 al 15% de los pacientes son asintomáticos y el tumor se diagnostica de modo accidental en un estudio diagnóstico por imágenes obtenido por otros motivos. Un pequeño subgrupo de pacientes se presenta con síntomas de enfermedad avanzada, entre ellos una masa ocupante del abdomen o el flanco, pérdida de peso, anorexia o dolores óseos. Sin embargo, al igual que el cáncer de vejiga, casi todos los tumores del tracto urinario superior se diagnostican en

algún momento de la vida dado que virtualmente nunca se detectan de manera accidental en la autopsia (Resseguie y col., 1978).

Diagnóstico

Estudios diagnósticos por imágenes

Urografía excretora

Los tumores uroteliales del tracto urinario superior generalmente se manifiestan como defectos de llenado radiolúcidos en las urografías excretora o retrógrada (Fein y McClennan, 1986). El diagnóstico diferencial incluye la presencia de aire intestinal suprayacente, la compresión externa del sistema colector por un vaso sanguíneo, un coágulo sanguíneo, un cálculo radiolúcido, una papila renal esfacelada o una bola fúngica. Otras posibilidades menos frecuentes incluyen un pólipo fibroepitelial (Blank y col., 1987), una burbuja de aire, un granuloma, una leucoplaquia, una malacoplaquia, un hemangioma, la tuberculosis renal, un colesteatoma o un leiomioma.

Aproximadamente un 50 a un 75% de los pacientes presentan un defecto de llenado (Murphy y col., 1981), el que por lo general es irregular y mantiene la continuidad con la pared del sistema colector. En el riñón estos tumores pueden asociarse con el llenado incompleto o la ausencia de llenado de un infundíbulo o un cáliz renales. En un 10 a un 30% de los casos el tumor provoca obstrucción con ausencia de visualización del sistema colector. Este hallazgo se asocia por lo general con un grado de invasión tumoral mayor (Babaian y Johnson, 1980).

Es importante evaluar con sumo cuidado el riñón y el uréter contralaterales para detectar defectos de llenado poco visibles dado que este hallazgo puede afectar el plan de tratamiento. También es importante evaluar la totalidad de ambos uréteres en todas las radiografías para excluir otras lesiones.

Urografía retrógrada

La urografía retrógrada permite una menor visualización del sistema colector que la urografía excretora. Dado que el material de contraste hiperosmótico puede alterar los detalles celulares y dificultar los resultados de los estudios citológicos, los estudios retrógrados deben obtenerse de preferencia con materiales de contraste no iónicos. La uretropielografía retrógrada es en particular valiosa en pacientes con obstrucciones de alto grado o con una visualización deficiente o nula en la urografía excretora. Globalmente la eficacia de la urografía retrógrada para establecer el diagnóstico de cáncer urotelial es mayor del 75% (Murphy y col., 1981).

Después de la urografía retrógrada es útil introducir una sonda ureteral en el tracto urinario superior a fin de recolectar una muestra de orina para estudios citológicos y obtener muestras de barbotaje con solución fisiológica o realizar biopsias por cepillado del tumor (véase más adelante). A veces estas muestras se tienen simplemente a través de un ureteroscopio.

Pielografía anterógrada

La pielografía anterógrada no es recomendable en pacientes en quienes se sospecha un carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior debido al riesgo de sembrar células tumorales a lo largo del trayecto de la aguja. Sin embargo, en ciertas circunstancias especiales, como la ausencia de visualización del riñón y la imposibilidad de obtener un estudio retrógrado, la pielografía anterógrada puede establecer la causa de la obstrucción. No obstante, este procedimiento debe considerarse de último recurso dado que la obstrucción completa se asocia más a menudo a un tumor de alto grado, en cuyo caso el riesgo de siembra tumoral es aun mayor. En estas situaciones la TC puede revelar una masa tisular blanda en el sistema colector y eliminar la necesidad de un estudio anterógrado.

Tomografía computarizada

La TC es útil para el diagnóstico y la estadificación de los tumores uroteliales del tracto urinario superior (Baghdassarian Gatewood y col., 1982; Lantz y Hattery, 1984; Milestone y col., 1990). Dado que la TC es más sensible que la radiografía convencional para visualizar sustancias escasamente radiopacas permite visualizar una baja concentración de material de contraste en la orina excretada por riñones insuficientes. Así, en algunos casos la TC puede delinear un tumor del sistema colector con mayor precisión que la urografía excretora (Kenney y Stanley, 1987). Por otra parte, los tumores pequeños pueden pasar inadvertidos en la TC debido al promedio de volumen.

Los cálculos de ácido úrico, que son radiolúcidos en la urografía estándar, son opacos en la TC debido a que su radiolucidez generalmente supera las 100 unidades Hounsfield (UH) (espectro: 80 a 250 UH) (Lantz y Hattery, 1984). Los carcinomas del epitelio de transición son masas tisulares blandas con una densidad promedio de 46 UH dentro de un espectro de 10 a 70 UH (Lantz y Hattery, 1984). Sin embargo, para poder evaluar estas masas ocupantes deben obtenerse imágenes de TC sin contraste y luego con la inyección de un medio de contraste por vía intravenosa. Los tumores renales del epitelio de transición por lo general son hipovasculares (sobre todo si se los compara con el carcinoma de células renales), no se intensifican significativamente después de la inyección de un medio de contraste por vía intravenosa y no distorsionan de manera significativa la silueta renal.

Una de las complicaciones del tratamiento de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con sulfato de indinavir es la precipitación del fármaco en la pelvis renal, lo que determina un defecto de llenado no asociado con una imagen de alta densidad en la TC (Schwartz y col., 1999). Por lo tanto, en pacientes HIV positivos tratados con este fármaco debe establecerse la diferencia entre un cálculo y un tumor urotelial. **Este problema se complica aún más por el hecho de que el indinavir propiamente dicho o la inflamación que provoca su precipitación pueden inducir anormalidades citológicas indiferenciables de**

las asociadas al carcinoma del epitelio de transición (Hamm y col., 2000). **Estos cálculos generalmente se disuelven o son eliminados después de la hidratación del paciente y la interrupción del tratamiento con indinavir y a veces se requiere la repetición del estudio diagnóstico por imágenes y el examen citológico para diferenciarlos de un cáncer urotelial.**

A diferencia de lo observado en el carcinoma del epitelio de transición, el cual es predominantemente intraluminal, la evaluación del carcinoma espinocelular del tracto urinario superior mediante la TC revela por lo general un tumor con extensión extraluminal. Además, en cuatro de cinco casos de carcinoma espinocelular del tracto urinario superior comunicados por Narumi y col. (1989) estos tumores se asociaron a un cálculo. Por lo tanto, el carcinoma espinocelular debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes en quienes la TC revela un tumor infiltrante asociado con un cálculo o con calcificaciones papilares difusas, sobre todo si se sospecha un abuso de analgésicos (Stewart y col., 1999).

Ecografía

La ecografía también puede ser útil para diferenciar un cáncer urotelial de un cálculo radiolúcido (sea de ácido úrico o por indinavir), no obstante esta modalidad por lo general reviste escaso valor para el diagnóstico definitivo o la estadificación de los tumores uroteliales del tracto urinario superior.

Resonancia magnética

La RM no presentó ninguna ventaja en relación con la TC para el diagnóstico y la estadificación de los tumores uroteliales del tracto urinario superior (Milestone y col., 1990).

Cistoscopia

Debido a la incidencia alta de tumores vesicales asociados con carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior la cistoscopia es imperativa para excluir tumores vesicales coexistentes. Si el examen cistoscópico se realiza en el momento de la hematuria, puede ayudar a identificar el nivel del tracto urinario responsable de la hematuria.

Citopatología

La recolección de una muestra de orina evacuada mediante la micción representa la modalidad menos invasiva para obtener células del tracto urinario para la evaluación citológica. En la sección dedicada al cáncer de vejiga se describen las precauciones requeridas para la recolección de una muestra para el examen citológico urinario. No obstante, aun en circunstancias ideales las muestras miccionales para citopatología urinaria no son suficientemente sensibles para establecer el diagnóstico de tumores uroteliales del tracto urinario superior. En el caso de los tumores de grado bajo el examen citológico se interpreta como normal en hasta un 80% de los casos (Grace y col., 1967). Al igual que en el caso del cáncer de vejiga existe una correlación entre el grado tumoral y el resultado de la citopatología urinaria. Murphy y col. (1981) comunicaron que los resultados citológicos eran fiables en un 45% de los pacientes con tumores de grado 2, en un 78% de pacientes con tumores de grado 3 y en un 83% de los pacientes con tumores de grado 4; sin embargo, muchos de estos pacientes presentan tumores vesicales coexistentes. Aun cuando la citología urinaria en una muestra de micción sea positiva en un paciente con un defecto de llenado del tracto urinario superior, no es posible establecer con certeza el origen del tumor. Algunos estudios de marcadores de tumores uroteliales han incluido pacientes con tumores del tracto urinario superior (Carpinito y col., 1996), no obstante se desconoce el valor real de estos marcadores en una serie de pacientes con tumores localizados exclusivamente en el tracto urinario superior.

Si bien la cateterización ureteral para recolectar muestras de orina directamente del tracto urinario superior permite aumentar la precisión del examen citológico (Hawtrey, 1971; Sarnacki y col., 1971; Zincke y col., 1976), de todos modos este método se asocia con un porcentaje significativo de resultados falsos negativos (22 a 35%) y falsos positivos (en parte debido al uso de material de contraste hiperosmótico). El material de lavado con solución fisiológica se asocia a resultados más fiables debido a que la fuerza hidráulica induce el desprendimiento de células uroteliales débilmente adheridas y aumenta la precisión del examen citológico.

Gill y col. (1973) introdujeron el concepto de biopsia por cepillado a través de un catéter ureteral insertado por vía retrógrada para establecer el diagnóstico de tumores uroteliales del tracto urinario superior. Sheline y col. (1989) comunicaron que la biopsia por cepillado se asociaba con una sensibilidad del 91%, una especificidad del 88% y una precisión del 89%. Blute y col. (1981) comunicaron una tasa de precisión global del 78%. En general las biopsias por cepillado son bien toleradas; no obstante, se han documentado casos de complicaciones severas, incluidas la hemorragia masiva del tracto urinario superior y la perforación ureteral (Blute y col., 1981). También debe tenerse presente el riesgo de sembrar células tumorales en áreas de mucosa ureteral denudadas por la manipulación asociada con la biopsia con cepillo. Esta técnica también puede aplicarse bajo visión directa si se programó una ureteroscopia.

Ureteroscopia y nefroscopia

El desarrollo de ureteroscopios rígidos y flexibles ha determinado que la ureteroscopia se utilice con frecuencia creciente para establecer el diagnóstico de tumores uroteliales del tracto urinario superior. Streem y col. (1986) comunicaron que la ureteropieloscopia aumenta la precisión diagnóstica del enfoque estándar del 58 al 83%. Asimismo, Blute y col. (1989) utilizaron la ureteropieloscopia y lograron diagnosticar correctamente el 86% de tumores de la pelvis renal y el 90% de tumores ureterales. La principal preocupación relacionada con la ureteroscopia en pacientes con tumores uroteliales del

tracto urinario superior es el riesgo de perforación ureteral con extravasación de células tumorales, la denudación de la mucosa ureteral que facilite la implantación de células tumorales y la ruptura completa del uréter o la formación de estrecheces ureterales. Además, Lim y col. (1993) sugirieron que la ureteropieloscopia puede asociarse con la migración pielo-venosa-linfática de células cancerosas.

Para obtener muestras de biopsia a través de un ureteroscopio se utilizan pinzas endoscópicas pequeñas. Keeley y col. (1997) documentaron una excelente correlación (más del 90%) entre el grado tumoral de muestras obtenidas mediante ureteroscopia y el observado en piezas quirúrgicas obtenidas después a cielo abierto en el mismo paciente. Al igual que lo observado en las piezas quirúrgicas, el grado tumoral en las muestras de biopsia endoscópica se correlacionó con el estadio tumoral. **No obstante, en el 18% de los casos las muestras de biopsia obtenidas por vía endoscópica fueron de tamaño o calidad insuficientes para permitir una estadificación histológica precisa del tumor. A pesar de ello el aspecto endoscópico característico de un carcinoma del epitelio de transición generalmente es suficiente para establecer el diagnóstico correcto. En realidad la combinación de hallazgos radiográficos y endoscópicos característicos de un carcinoma del epitelio de transición justifica planificar un enfoque terapéutico para un carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior aun cuando la citología, el examen de la biopsia o ambas modalidades sean negativas.**

Aparte de los errores inherentes a la recolección de muestras debe tenerse presente que no todas las lesiones visibles radiológicamente son accesibles a la inspección endoscópica y que incluso un grado muy leve de hematuria puede dificultar de manera significativa la visibilidad e impedir una inspección válida. En consecuencia, la ureteroscopia se asocia a los riesgos de subestadificar la lesión y con la imposibilidad de excluir tumores pequeños en otros sitios. Además, dado el riesgo de complicaciones y el hecho de que se trata de un procedimiento invasivo que requiere anestesia general **la ureteroscopia debe reservarse para casos de diagnóstico dudoso después de aplicar las técnicas diagnósticas convencionales y pacientes en quienes los resultados de la ureteroscopia pueden afectar las decisiones terapéuticas**. De todos modos la evaluación ureteroscópica no ha agravado el pronóstico de los pacientes tratados ulteriormente por nefroureterectomía en comparación con pacientes en quienes la investigación diagnóstica no incluía la ureteroscopia (Hendin y col., 1999), lo que implica que los riesgos de siembra, extravasación y diseminación de células tumorales son reducidos si el procedimiento se lleva a cabo correctamente.

La nefroscopia a través de una pielotomía a cielo abierto o un tubo de nefrostomía percutáneo es considerada por algunos autores como una técnica diagnóstica útil y una modalidad eficaz para el tratamiento de los tumores uroteliales del tracto urinario superior (Streem y col., 1986; Orihuela y Smith, 1988; Blute y col., 1989). Sin embargo, estos procedimientos se asociaron con la implantación de células tumorales en el retroperitoneo y el trayecto del tubo de nefrostomía (Tomara y col., 1982; Huang y col., 1995).

Estadificación

El sistema de estadificación TNM propuesto por la AJCC y la UICC (Hermanek y Sobin, 1992) y los aspectos relacionados con la diseminación del tumor hacia los tubos colectores y el parénquima renal se comentaron antes.

Evaluación metastásica

El barrido con TC es útil para establecer la extensión local del tumor primario y la evaluación de metástasis. No obstante, estudios comparativos revelaron que los hallazgos en la TC no se correlacionan adecuadamente con los de la estadificación histopatológica y a menudo conducen a la subestadificación del tumor (Lantz y Hattry, 1984; Milestone y col., 1990; McCoy y col., 1991; Badalament y col., 1992). Asimismo, la TC a menudo no permite detectar lesiones multifocales. Es importante tener presentes estas limitaciones de la TC cuando se piense en la posibilidad de un tratamiento conservador para un tumor del tracto urinario superior.

Otras modalidades valiosas para la evaluación de metástasis incluyen la radiografía de tórax (en lugar de una TC del tórax; véase la explicación del cáncer de vejiga), la centellografía ósea (véase la explicación del cáncer de vejiga) y las pruebas funcionales hepáticas. En pacientes con compromiso de la función renal se recomienda obtener una depuración de creatinina y, en ocasiones, una centellografía renal para evaluar la función renal diferencial. Los resultados de estos estudios pueden ayudar a optar entre la cirugía ahorradora de nefronas o la nefrectomía.

En los capítulos siguientes se comentará el manejo de los tumores uroteliales de la vejiga y el tracto urinario superior.

BIBLIOGRAFÍA

Abel PD: Follow-up of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Case for a change in policy. Br J Urol 1993; 72:125.

Abou Farah KMM, Janknegt RA, Kester ADM, Arenz JW: Value of immunohistochemical laminin staining in transitional cell carcinoma of the human bladder. Urol Int 1993;50:133.

Aheme G: Retinoblastoma associated with other primary malignant tumors. Trans Ophthalmol Soc U K 1974;94:938.

Albores-Saavedra J, Maldonado ME, Ibarra J, et al: Pheochromocytoma of the urinary bladder. Cancer 1969;23:1110.

Alfthan O, Tarkkanen J, Grohn P, et al: Tegerson (etretinate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double-blind clinical trial. Eur Urol 1983;9:6.

Allard P, Fradet Y, Tzui B, et al: Tumor associated antigens as prognostic factors for recurrence in 382 patients with primary transitional cell carcinoma of the bladder. Clin Cancer Res 1995;1:1195.

Althausen AF, Prout GR Jr., Daly JJ: Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976;116:575.

Amar AD, Das S: Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. J Urol 1985;133:468.

Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. J Urol 1980;124:23.

Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, et al: Carcinoma of the ureter: A clinicopathologic study of 49 cases. J Urol 1989;142:280.

Annual Cancer Statistics Review: Including Cancer Trends: 1950-1985. NIH Publication No. 88-2789. Bethesda, Maryland, U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute, 1987.

Aprikian AG, Sarkis AS, Reuter VE, et al: Biologic markers of prognosis in transitional cell carcinoma of the bladder: Current concepts. Semin Urol 1993;11:137.

Atkin NB, Fox MF: 5q deletion: The sole chromosome change in a carcinoma of the bladder. Cancer Genet Cytogenet 1990;46:129.

Augustine A, Heben JR, Kabat GC, et al: Bladder cancer in relation to cigarette smoking. Cancer Res 1988;48:4405.

Aynaud O, Tranbloc P, Orth G: Lack of evidence for a role of human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the blader. J Urol 1998; 159:86.

Babaian RJ, Johnson DE: Primary carcinoma of the ureter. J Urol 1980;123:357.

Bahaian RJ, Johnson DE, Llamas L, et al: Metastases from cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1980;16:142.

Babu VR, Miles BJ, Cerney JC, et al: Chromosome 21q22 deletion: A specific chromosome change in a new bladder cancer subgroup. Cancer Genet Cytogenet 1989;38:127.

Badalament RA, Bennett WF, Bova JG. et al: Computed tomography of primary transitional cell carcinoma of upper urinary tracts. Urology 1992;40:71.

Badalament RA, Hermensen DK, Kimmel M, et al: The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. Cancer 1987;60:1423.

Badalament RA, O'Toole, RV. Kenworthy P, et al: Prognostic factors in patients with primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 1990;144:859.

Baghdassarian Gatewood OM, Goldman SM, Marshal FF, et al: Computerized tomography in the diagnosis of carcinoma of the kidney. J Urol 1982;127:876.

Bahnson RR: Editorial: Squamous cell carcinoma of bladder. J Urol 1997;157:2115.

Barentsz JO: Imaging: Old and new issues. Presented at 3rd International Symposium on Bladder Cancer. Invasive Bladder Cancer: the State of the An. Padova, Italy, September 24, 1999.

Barentsz JO, Lemmens JA, Ruijs SH, et al: Carcinoma of the urinary bladder: MR imaging with a double surface coil. AJR Am J Roentgenol 1988;151:107.

Banlett JM, Watters AD, Ballantyne SA, et al: Is chromosome 9 loss a marker of disease recurrence in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Cancer 1998;77:2193.

Bartsch H, Nair U, Risch A, et al: Genetic polymorphism of CYP genes. alone or in combination, as a risk modifier for tobacco-related cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000;9:3.

Batata MA, Whitmore WF Jr, Milans BS, et al: Primary carcinoma of the ureter: A prognostic study. Cancer 1975;35:1626.

Bell D, Taylor JA. Paulson DF, et al: Genetic risk and carcinogen exposure: A common inherited defect on the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GST M1) that increases susceptibility to bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:1159.

Bennett JK, Wheatley JK, Walton KN: 10-year experience with adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1984;131:262.

Bennett JK, Wheatley JE, Walton KN: Nonmetastatic bladder cancer associated with hypercalcemia, thrombocytosis and leukemoid reaction. J Urol 1986;135:47.

Berendsen CL, Peters WH, Scheffer PG, et al: Glutathione S-transferase activity and subunit composition in transitional cell cancer and mucosa of the human bladder. Urology 1997;49:645.

Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G: Classification of bladder tumour based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. Acta Chir Scand 1965;130:371.

Binkovitz LA, Hattery RR, LeRoy AJ: Primary lymphoma of the bladder. Urol Radiol 1988:9:231.

Blackard CE, Byar DP: Results of a clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of the bladder. J Urol 1972;108:875.

Blacker EJ, Johnson DE, Abdul-Karim FW, et al: Squamous cell carcinoma of renal pelvis. Urology 1985;25:124.

Blank C, Lissmer L, Kaneti J, et al: Fibroepithelial polyp of the renal pelvis. J Urol 1987;137:962.

Block NL, Whitmore WF Jr: Leukemoid reaction, thrombocytosis, and hypercalcemia associated with bladder cancer. J Urol 1973;110:660.

Blute ML, Engen DE, Travis WD, et al: Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1989;141:17.

Blue ML, Segura JW, Patterson DE, et al: Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J Urol 1989;141:1298.

Blute ML, Tsushima K, Farrow GM, et al: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis: Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy studied by flow cytometry. J Urol 1988;140:944.

Blute RD Jr, Gittes RR, Gittes RF: Renal brush biopsy: Survey of indications, techniques and results. J Urol 1981;126:146.

Bochner BH, Nichols PW, Skinner DG: Overstaging of transitional cell carcinoma: Clinical significance of lamina propria fat within the urinary bladder. Urology 1995;45:528.

Bonner RB, Hemstreet GP 3d, Fradet Y, et al: Bladder cancer risk assessment with quantitative fluorescence image analysis of tumor markers in exfoliated bladder cells. Cancer 1993;72:2461.

Bonner RB, Liebert M, Hurst RE, et al: Characterization of the DD23 tumor associated antigen for bladder cancer detection and recurrence monitoring. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 5:971.

Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics, 993. CA-A Cancer J Clinician 1993;43:7.

Boutwell RK: Some biological aspects of skin carcinogenesis. Prog Exp Tumor Res 1964;4:207.

Brecroft L, Wu H, Lozano G, et al: Transcriptional activation by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. Science 1990;249:1049.

Brenner DW, Schellhammer PF: Upper tract urothelial malignancy after cyclophosphamide therapy: A case report and literature review. J Urol 1987;137:1226.

Brick SH, Friedman AC, Pollack HM, et al: Urachal carcinoma: CT findings. Radiology 1988;169:377.

Bringuier PP, Umbas R, Schaafsma HE, et al: Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. Cancer Res 1993;53:3241.

Brismar J, Gustafson T: Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. Acta Radiol 1988;29:251.

Britton JP, Dowell AC, Whelan P: Dipstick hematuria and bladder cancer in men over 60: Results of a community study. Br Med J 1989;299:1010.

Britton JP, Dowell AC, Whelan P, Harris CM: A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. J Urol 1992;148:788.

Brockmoller J, Cascorbic I, Kreb R, et al: Polymorphisms in xenobiotic conjugation and disease predisposition. Toxicol Letter 1998,102:173.

Broders AC: Epithelioma of the genitourinary organs. Ann Surg 1922;75:574.

Brown LF, Berse B, Jackman RW, et al: Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in kidney and bladder carcinomas. Am J Pathol 1993;143:1255.

Brown RR, Price JM, Friedell GH, et al: Tryptophan metabolism in patients with bladder cancer: Geographic differences. J Natl Cancer Inst 1969;43:295.

Bruskewitz RC: Veterans Administration randomized benign prostatic hypentrophy study. J Urol 1992;147(pt 2):107A.

Bryan GT: Chemical carcinogenesis in human subjects. In Kahn SD, Love RR, Sherman C Jr, Chakravorty R (eds): Concepts in Cancer Medicine. New York, Grune Stratton, 1983, pp 45-66.

Bryan GT, Brown RR, Price JM: Mouse bladder carcinogenicity of certain tryptophan metabolites and other nitrogen compounds suspended in cholesterol. Cancer Res 1964;24:596.

Bunting P, Fleshner N, Kapusta L, et al: Detection of bladder cancer via non-invasive methods: A direct comparison of the NMP22 and ImmunoCyt tests. J Urol 2000;163(suppl):592A.

Burch JD, Rohan TE, Howe GR, et al: Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: A case-control study. Int J Cancer 1989;44:622.

Buy JN, Moss AA, Guinet C, et al: MR staging of bladder carcinoma: Correlation with pathologic findings. Radiology 1988;169:695.
Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM: Bladder cancer and renal transplant recipients. Urology 1997;50:525.
Byar D, Blackhard C: Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical Thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. Urology 1977;10:556.
Byard RW, Bell MEA, Alkan M: Primary carcinosarcoma: A rare cause of unilateral ureteral obstruction. J Urol 1987;137:732.
Cairns JP, Chang PW, Ramamoothy S, et al: A comparison between microsatellite and quantitative PCR analyses to detect frequent p16 copy number changes in primary bladder tumors. Clin Cancer Res 1998;4:441.
Caims P, Proctor AJ, Knowes MA: Loss of heterozygosity at the Rb locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder cancer. Oncogene 1991;6:2305.
Caims P, Tokino K, Eby Y, Sidransky D: Homozygous deletions of 9p21 in primary human bladder tumors detected by comparative multiplex polymerase chain reaction. Cancer Re 1994;54:1422.
Cancer in Wisconsin—1992, Wisconsin DHSS, Division of Health, Center for Health Statistics, Madison, WI, 1994.
Canto MT, Chu KC: Annual cancer incidence rates for Hispanics in the United States. Surveillance, Epidemiology, and End Results, 1992-1996. Cancer 2000;88:2642.
Carmignani G, Belgrano E, Puppo P, et al: Transcatheter embolization of the hypogastric arteries in cases of bladder hemorrhage from advanced pelvic cancers: Follow-up in 9 cases. J Urol 1980;124:196.
Carpinita GA, Stadler WM, Briggman JV, et al: Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. Urol 1996;56:363.
Carr AM: Piecing together the p53 puzzle. Science 2000;287:1765.
Carter HB, Amberson JB, Bander NH, et al: Newer diagnostic techniques for bladder cancer. Urol Clin North Am 1987;14:763.
Cartwright RA: Bladder cancer screening in the United Kingdom. J Occup Med 1990;32:878.
Cartwright RA, Glashau RW, Rogers HJ, et al: Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: A pharmacogenetic epidemiologic approach to bladder cancer. Lancet 1982;2:842.
Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, et al: Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Br J Ind Med 1954; 11:75.
Casella R, Huber P, Blochlinger A, et al: Diagnostic value of urinary nuclear matrix protein 22 (NMP22) in bladder cancer. J Urol 2000;163(suppl):591A.
Chan KW, Lam KY, Srivastava G: Accumulation of p53 protein in inverted transitional cell papillomas of the urinary bladder. J Clin Pathol 1996;49:43.
Chapman JW, Connolly JG, Rosenbaum L: Occupational bladder cancer: A case-control study. In Connolly JG (ed): Carcinoma of the Bladder. New York, Raven Press, 1981, p 45.
Cheng L, Bostwick DG: World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. Reply. Cancer 2000;88:1513.
Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG: Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. Cancer 2000;88:625.
Cheng L, Darson M, Cheville JC: Urothelial papilloma of the bladder. Cancer 1999a;86:208.
Cheng L, Nascimento AG, Neumann RM, et al: Hemangioma of the urinary bladder. Cancer 1999b;86:498.
Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG: Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Clinical and biologic implications. Cancer 1999c;86:2102.
Cheng L, Neumann, RM, Nehra A: Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. Cancer 2000;88:1663.
Cheng L, Neumann RM, Weave AL, et al: New proposal for subclassification of T1 bladder carcinoma. J Urol 2000;163(suppl):1125A.
Cheng L, Scheithauer BW, Leibovich BC, et al: Neurofibroma of the urinary bladder. Cancer 1999d;86:505.
Cheng L, Weaver AL, Bostwick DG: Predicting extravesical extension of bladder carcinoma: A novel method based on micrometer measurement of the depth of invasion in transurethral resection specimens. Urology 2000;55:668.
Cheon J, Kim HK, Yoon DK, Koh SK: Malignant inverted papilloma of the bladder: The histopathological aspect of malignant potential of the inverted papilloma. J Korean Medical Sci 1995;10(a):103.
Chetsanga C, Malmstrom PU, Gyllenstein U, et al: Low incidence of human papillomavirus type 16 DNA in bladder tumor detected by the polymerase chain reaction Cancer 1992;69:1208.
Cheville JC, Wu K, Sebo TJ, et al: Inverted urothelial papilloma. Is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? Cancer 2000:88:632.
Chodak GW, Hospelhorn V, Judge SM, et al: Increased levels of fibroblast growth factor-like activity in urine from patients with bladder or kidney cancer. Cancer Res 1988;48:2083.
Choi H, Lamb S, Pintar K, et al: Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1984;53:1985.
Chopin DK, Caruelle JP, Colombel M, et al: Increased immunodetection of acidic fibroblast growth factor in bladder cancer, detectable in urine. J Urol 1993;150:1126.
Chowdhury GM, Kojima K, Kanayama HO, et al: The proliferation index of MIB-1 as a prognostic factor for patient with transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer 1996;78:827.
Clark SS, Marlett MM, Prudencio RF, et al: Neurofibromatosis of the bladder in children: Case report and literature review. J. Urol 1977;118: 654.
Cohen MB, Waldman FM, Carroll PR, et al: Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 1993;24:772.
Cohen SM, Ellwein LB: Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis. Cancer Res 1991;51:6493.
Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, et al: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium saits in rats. Cancer Res 1991;51:1766.
Cohen SM, Garland EM, St. John M, et al: Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. Cancer Res 1992;52:3577.
Cohen SM, Johansson SL: Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;3:421.
Cole P, Hoover R, Friedell GH: Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer 1972;29:1250.
Cookson MS, Suosdy MF: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. J Urol 1992;148:797.
Coombs LM, Pigott DA, Eydman DA, et al: Reduced expression of TGF13 is associated with advanced disease in transitional cell carcinoma. Br J Cancer 1993;67:578.
Cooper CS, See WA, Crist SA: Urine from iatrogenically traumatized bladders promotes transitional carcinoma cell growth in a manner consistent with a growth factor dependent mechanism. J Urol 1992;147:262A.
Cordon-Cardo C: Mutation of cell cycle regulators—biological and clinical implications for human neoplasia. Am J Pathol 1995;147:545.
Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Dalbagni G, et al: Cooperative effects of pRb and p53 alterations in primary superficial bladder tumors. Cancer Res 1997;57:1217.
Corrado F, Fem C, Mannini D, et al: Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Evaluation of prognostic factors by histopathology and flow cytometric analysis. J Urol 1991:145:1159.
Costello AJ, Tiptaft RC, England HR, et al: Squamous cell carcinoma of the bladder Urology 1984;23:234.
Cote RJ, Chatterjee SJ: Molecular determinants of outcome in bladder cancer. Cancer J Sci Am 1999;5:1.
Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, et al: Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. Cancer Res 1998;58:1090.
Coup AJ.: Angiosarcoma of the ureter. Br J Urol 1988:62:275.
Crew JP: Vascular endothelial growth factor: An important angiogenic mediator in bladder cancer. Eur Urol 1999;35:2.
Crew JP, O'Brien T, Bicknell R, et al: Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates. J Urol 1999;161:799.
Czerniak B, Chatonvedi V, Li L, et al: Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human bladder neoplasia. Implications for a genetic model of multi-step urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder cancer. Oncogene 1999;18:1185.
Czerniak B, Herz F: Molecular biology of common tumors of the uri-

nary tract. In Koss LG (ed): Diagnostic Cytology of the Urinary Tract. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1995, pp 345-364.
Dalbagni G, Presti J, Reuter V, et al: Genetic alterations in bladder cancer. Lancet 1993;342:469.
Davis BW, Hough AJ, Gardner WA: Renal pelvic carcinoma: Morphological correlates of metastatic behavior. J Urol 1987;137:857.
DeBroe ME, Elseviers M: Analgesic nephropathy. N Engl J Med 1998;338:446.
Decensi A, Bruno S, Giaretti W, et al: Activity of 4-HPR in superficial bladder cancer using DNA. Flow cytometry as an intermediate endpoint. J Cell Biochem 1992;16:139.
Denovic M, Darzynkiewicz A, Kostryrka-Claps ML, et al: Flow cytometry of low stage bladder tumors. Cancer 1982;48:109.
DeTorres Mateos JA, Banus Gassol JM, Palou Redorta J, et al: Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. J Urol 1987;138:49.
Dickinson AJ, Savage PB, Newcomb PV, et al: The expression of urokinase, its receptor and plasminogen activator inhibitor-1 in bladder cancer. J Urol 1995;153:406A.
Ding-Wei Y, Jia-Fu Z, Yong-Jiang M: Correlation between the expression of oncogenes ras and c-erb B-2 and the biological behavior of bladder tumors. Urol Res 1993;21:39.
Duncan RE, Bennett DW, Evans AT, et al: Radiation-induced bladder tumors. J Urol 1977;118:43.
Eder UE, Stenzl A, Hobisch A, et al: Transforming growth factors—B1 and B2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma. J Urol 1996;156:953.
Edwards PD, Hurm RA, Jaeschke WH: Conversion of cystitis glandularis to adenocarcinoma. J Urol 1972;108:56.
El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, et al: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. Cancer 1981;48:2643.
Elhilali MM: Editorial: The potential usefulness of bladder cancer markers. J Urol 1999;161;810.
Ellis V, Pyke C, Eriksen J, et al: The urokinase receptor: Involvement in cell surface proteolysis and cancer invasion. Ann N Y Acad Sci 1992;667:13.
Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL: Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urinary cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. Urology 1997;50:882.
Engel JD, Kuzel TM, Moceann MC, et al: Angiosarcoma of the bladder. A review. Urology 1998;52:778.
Engel P, Anagnostaki L, Braendstrap O: The muscularis mucosa of the human urinary bladder. Implications for tumor staging on biopsies. Scand J Urol Nephrol 1992;26:249.
Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998;22:1435.
Esrig D, Elmajian D, Groshen S, et al: Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. New Engl I Med 1994;331:1259.
Esrig E, Spruck CH, Nichols PW, et al: p53 nucleoprotein expression correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer. J Pathol 1993;143:1390.
Essenfeld H, Manivel IC, Benedetto P, et al: Small cell carcinoma of the renal pelvis: A clinicopathological, morphological and immunohistochemical study of 2 cases. J Urol 1990;144:344.
Falor WH, Ward-Skinner RM: The importance of marker chromosomes in superficial transitional cell carcinoma of the bladder: 50 patients followed up to 17 years. J Urol 1988;139:929.
Farrow GM, Utz DC, Rife CC: Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. Cancer Res 1976;36:2495.
Faysal MH, Freiha FS: Primary neoplasm in vesical diverticula. Br J Urol 1981;53:141.
Fein AB, McClennan BL: Solitary filling defects of the ureter. Semin Roentgenol 1986;21:201.
Feldman AR, Kessler L, Myers MH, Naughton MD: The prevalence of cancer: Estimates based on the Connecticut Tumor Registry. N Engl J Med 1986;315:1394.
Fernandes ET, Manwel IC, Reddy PK, et al: Cyclophosphamide associated bladder cancer—a highly aggressive disease analysis of 12 cases. J Urol 1996;156:1931.
Fields S, Jang SK: Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. Science 1990;249:1046.
Filbeck T, Roessler W, Kneichel R, et al: Improved bladder cancer detection and resection using 5 aminolevulinic acid and induced fluorescence diagnosis: A prospective trial on 310 patients. J Urol 2000;163(suppl):589A.
Filmer RB, Spencer JR: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. J Urol 1990;143:671.
Finlay CA, Heinz PW, Levine AJ, et al: The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. Cell 1989;57:1083.
Finlay CA, Heinz PW, Tan TH, et al: Activating mutations for transformation by p53 producer gene products that forms an HSC-70-p53 complex with an altered haif-life. Mol Cell Biol 1988;8:531.
Fieming S: Carcinosarcoma (mixed mesodermal tumor) of the ureter. J Urol 1987;138:1234.
Fleshner N, Garland J, Moadel A, et al: Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco associated transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1999;86:2337.
Fleshner N, Herr H, Stewart AK, et al: The National Cancer DataBase Report on Bladder Carcinoma. Cancer 1996;78:1505.
Fleshner N, Kapusta L, Ezer L: p53 nuclear accumulation is not associated with prolonged disease free survival among patients with node positive transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2000;163(suppl):1043A.
Foydart JM, Bere EW, Year M, et al: Distribution in immunoelectron microscopic localization of laminin: A non-collagenous basement membrane glycoprotein. Lab Invest 1980;42:336.
Fradet Y, Cordon-Cardo C: Critical appraisal of tumor markers in bladder cancer. Semin Urol 1993;11:145.
Fradet Y, Lockhart C: Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt™. Can J Urol 1997;4:400.
Fradet Y, Tardif M, Bourget L, et al: Clinical cancer progression in urinary bladder tumors evaluated by multiparameter flow cytometry with monoclonal antibodies. Cancer Res 1990;50:432.
Fraley EE: Cancer of the renal pelvis. In Skinner DG, deKernion, JB (eds): Genitourinary Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1978, p 134.
Fraley EE, Lange PH, Hakala TR: Recent studies on the immunobiology and biology of human urothelial tumors. Urol Clin North Am 1976;3:31.
Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954;68:603.
Fredrickson SM, Messing EM, Reznikoff CA, Swaminathan S: Relationships between in vivo acetylator phenotypes and cytosolic N-acetyl-transferase and O-acetyltransferase activities in human uroepithelial cells. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994;3:25.
Freeman JA, Esrig DE, Stein JP, et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995a;76:833.
Freeman MR, Schenck FX, Soker S, et al: Human urothelial cells secrete and are regulated by heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF). J Urol 1995b;153:307A.
Freiha FS: Treatment options for patients with invasive bladder cancer with special reference to bladder substitution with the Stanford pouch. Monogr Urol 1990;11:34.
Friedell GH, Bell JR Burney SW, et al: Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. Urol Clin North Am 1976;3:53.
Friedell GH, Parija GC, Nagy GK, et al: The pathology of human bladder cancer. Cancer 1980;45:1823.
Friedrich MG, Blind C, Milde-Lanoosch K, et al: Frequent p16/MTS1 inactivation as early bladder carcinoma is not associated with genetic alterations and impaired prognosis. J Urol 2000;163:357A.
Friedrich MG, Schwabold H, Wintzer, et al: p53 in noncancerous bladder mucosa as a marker of disease recurrence in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Oncol 1997,3:125.
Frischer Z, Waltzer WC, Gonder MJ: Bilateral transitional cell carcinoma of the renal pelvis in the cancer family syndrome. J Urol 1985;134:1197.
Fujimoto H, Tobisu K, Sakamoto M, et al: Intraductal tumor involve-

ment and renal parenchymal invasion of transitional cell carcinoma in the renal pelvis. J Urol 1995;153:57.
Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E, et al: Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. Cancer Res 1992.52: 1393.
Fukushima S, Tamano S, Shibat MA, et al: The role of urinary pH and sodium concentration in the promotion stage of two-stage carcinogenesis of the rat urinary bladder. Carcinogenesis 1988;9:1203.
Fukushima S, Uwagawa S, Shirai T, et al: Synergism by sodium L-ascorbic acid for sodium saccharin promotion of rat two-stage bladder carcinogenesis. Cancer Res 1990;50:4195.
Fuse H, Mizuno I, Sakamoto M, Karayama T: Epidermal growth factor in the urine from the patients with urothelial tumors. Urol Int 1992,48:261.
Gamarra MC, Zein T: Cytologic spectrum of bladder cancer. Urology 1984;23:23.
Gardner RA, Walsh MD, Allen V, et al: Immunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder cancer in relation to tumor progression. Br J Urol 1994;73:526.
Geiger J, Fong Q, Fay R: Transitional cell carcinoma of renal pelvis with invasion of renal vein and thrombosis of subhepatic inferior vena cava. Urology 1986;28:52.
Getzenberg RH, Konety BR, Oeler TA, et al: Bladder cancer associated nuclear matrix proteins. Cancer Res 1996,56:1690.
Ghazi MR, Morales PA, Al-Askari S: Primary carcinoma of ureter: Report of 27 new cases. Urology 1979;14:18.
Ghoneim MA, Awad HK: Results of treatment in carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol 1980;123:850.
Gibas Z, Griffin CA, Emanuel BS: Trisomy 7 and i(5p) in a transitional cell carcinoma of the ureter. Cancer Genet Cytogenet 1987;25:369.
Gill WB, Lu CT, Thomsen S: Retrograde brushing: A new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal calyceal lesions. J Urol 1973;109:573.
Glashan RW: A randomized controlled study of intravesical -2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1990;144:658.
Godec CJ, Murrah VA: Simultaneous occurrence of transitional cell carcinoma and urothelial adenocarcinoma associated with xanthogranulomatous pyelonephritis. Urology 1985;26:412.
Gohji K, Fujimoto N, Fujii A, et al: Prognostic significance of circulating matrix metalloproteinase-2 to tissue inhibitor of metailoproteinases-2 ration in recurrence of urothelial cancer after complete resection. Cancer Res 1996;56:3196.
Gohji K, Fuyimoto N, Komiyana T, et al: Elevation of serum levels of matrix metalloproteinases-2 and -3 as new predictors of recurrence in patients with urothelial carcinoma. Cancer 1996,78:2379.
Golijanin D, Sherman Y, Shapiro A, Pode D: Detection of bladder tumors by immunostaining of the Lewis antigen in cells from voided urine. Urology 1995;46:173.
Grace DA, Taylor WN, Taylor JN, et al: Carcinoma of the renal pelvis: A 15-year review. J Urol 1967;98:566.
Grainger R, Gikas PW, Grossman HB: Urothelial carcinoma occurring within an inverted papilloma of the ureter. J Urol 1990;143:802.
Green LF, Yaiowitz PA: The advisability of concomitant transurethral excision of vesical neoplasm and prostatic hyperplasia. J Urol 1972; 107:445.
Greenland JE, Weston PMT, Wallace DMA: Familial transitional cell carcinoma and the Lynch Syndrome II. Br J Urol 1993;72:177.
Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000,50:7.
Greven KM, Solin LJ, Hanks GE: Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation. Cancer 1990 65:908.
Griffiths TRI, Mellon JK: Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. Br J Urol Int 2000;85:211.
Grossfeld GD, Ginsberg DA, Stein JP, et al: Thrombospondin-1 expression in bladder cancer: Association with p53 alterations, tumor angiogenesis, and tumor progression. J Natl Cancer Inst 1997;89:219.
Grossman HB, Dinney PN: Markers of bladder cancer: State of the art. Urol Oncol 2000;5:3.
Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, et al: Genetic evidence in melanoma and bladder cancers that p16 and p53 function in separate pathways of tumor suppression. Am J Pathol 1995;146:1199.
Guinan P, Vogelzang NJ, Randozzo R, et al: Renal pelvic cancer: A review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. Urology 1992;40:393.
Guirguis R, Schiffmann E, Lui B, et al: Detection of autocrine motility factor in urine as a marker of bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1988;80:1203.
Gulliford MC, Burney PGJ, Petruckitch A: Can efficiency of follow-up of superficial bladder cancer be increased? Ann Royal Coll Surg Engl 1993;75:57.
Habs MR, Schmahl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna) and disodium 2.2'-dithiobis-ethane sulfonate (Demesne). Cancer 1983;51:606.
Habuchi T, Devlin T, Elder PA, Knowles M: Detailed deletion mapping of chromosome 9q in bladder cancer: Evidence for two tumor suppressor loci. Oncogene 1995;11:1671.
Habuchi T, Luscombe M, Elder PA, Knowles MA: Structure and methylation-based silencing of a gene (DBCCRI) within a candidate bladder cancer tumor suppressor region at 9q32-q33. Genomics 1998;48:277.
Habuchi T, Ogawa O, Kakehi Y, et al: Allelic loss of chromosome 17p in urothelial cancer: Strong association with invasive phenotype. J Urol 1992;148:1595.
Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, et al: Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. Lancet 1993;342:1087.
Habuchi T, Wang L, Akao T, et al: Methylation profiling of a bladder cancer suppressor region at chromosome 9q32-33. J Urol 2000;163:63A.
Hajazi A, Devoneck M, Bouvier R, et al: Flow cytometry study of cytokeratin 18 expression according to tumor grade and deoxyribonucleic acid content in human bladder tumors. J Urol 1989;141:522.
Hamm M, Wawroshek F, Rathert P: Urinary cytology changes in protease induced urolithiasis. J Urol 2000;163:1249.
Hanke J, Krajewska B: Acetylation phenotypes and bladder cancer. J Occup Med 1990;32:917.
Harabayashi T, Kanai Y, Yamada T, et al: Reduction of integrin β4 and enhanced migration on laminin in association with intraepithelial spreading of urinary bladder carcinomas. J Urol 1999;161:1364.
Hardeman SW, Perry A, Soloway MS: Transitional cell carcinoma of the prostate following intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1988;140:289.
Harley CB, Futcher AB, Greider CW: Telomers shorten during aging of human fibroblasts. Nature 1990;345:458.
Harris AL, Neal DE: Bladder cancer-field versus clonal origin. N Engl J Med 1992;326:759.
Harris CC, Hollstein M: Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene. N Engl J Med 1993;329:1318.
Hasui Y, Maratsaka K, Asada Y, Osada Y: Prognostic value of urokinase-type plasminogen activator in patients with superficial bladder cancer. Urology 1996;47:34.
Hasui Y, Osada Y: Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:678.
Hatch TR, Hefty TR, Barry IM: Time-related recurrence rates in patients with upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1988;140:40.
Hawkins DS, Demers W, Galloway DA: Inactivation of p53 enhances sensitivity to multiple chemotherapeutic agents. Cancer Res 1996;56:892.
Hawtrey CE: Fifty-two cases of primary ureteral carcinoma: A clinical-pathologic study. J Urol 1971;105:188.
Hayes RB, Friedell GH, Zahm SH, Cole P: Are the known bladder cancer risk-factors associated with more advanced bladder cancer? Cancer Causes Control 1993;4:157.
Heinonen OP, Albanes D, Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of Vitamin E and Beta Carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 1994;330:1029.
Hellstein S, Berg T, Wehlin L: Unrecognized renal cell carcinoma: Clinical and diagnostic aspects. Scand J Urol Nephrol 1981;15: 269.
Helpap B, Kollermann J: Proliferative pattern of exophytic and superficially invasive and non-invasive low grade urothelial carcinomas. Hum Pathol 1999;30:145.

Hendin BN, Streem SV, Levin HS, et al: Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1999;161:783.
Heney NM, Ahmed S, Flanagan M, et al: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083.
Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, et al: Prognostic factors in carcinoma of the ureter. J Urol 1981;125:632.
Hermanek P, Sobin L: TNM Classification of Malignant Tumors: Renal Pelvis and Ureter, 4th ed. New York, Springer-Verlag, 1992, p 151.
Herr HW: Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Semin Surg Oncol 1989;5:266.
Herr HW, Cookson MW, Soloway SM: Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J Urol 1996;156:1286.
Hewett CB, Babiszewski JF, Antunez AR: Update on intracavitary radiation in the treatment of bladder tumors. J Urol 1981;126:323.
Higgy NA, Verma AK, Erturk E, Bryan GT: Augmentation of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BHBN) bladder carcinogenicity in Fischer 344 female rats by urinary infection. Proc Annu Meet Amer Assoc Cancer Res 1985;26:118.
Hillyard RW Jr, Ladaga L, Schellhammer PF: Superficial transitional cell carcinoma of the bladder associated with mucosal involvement of the prostatic urethra: Results of treatment with intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1988;139:290.
Hisataki T, Miyao N, Masumori N, et al: Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. Urology 2000;55:663.
Hisazumi H, Misahi T, Myosi N: Photoradiation therapy of bladder tumors. J Urol 1983;130:685.
Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL: Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. Nature 1969;221:254.
Hofstetter A, Frank F, Keditsch E, et al: Endoscopic neodymium-YAG laser application for destroying bladder tumors. Eur Urol 1981;7:278.
Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al: The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. J Urol 1997;157:800.
Holmang S, Hedelin H, Andersrom C, Johansson SL: The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol 1995;153:1823.
Hopkins SC, Ford KS, Soloway MS: Invasive bladder cancer: Support for screening. J Urol 1983;130:61.
Horai Y, Fujita K, Ishizaki T: Genetically determined N-acetylation and oxidation capacities in Japanese patients with non-occupational urinary bladder cancer. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:581.
Horn EP, Tucker MA, Lambert G, et al: A study of gender-based cytochrome P450 1A2 variability: A possible mechanism for the male excess of bladder cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:529.
Howard J, Hankey BF, Greenberg RS, et al: A collaborative study of differences in the survival rates of black patients and white patients with cancer. Cancer 1992;69:2349.
Howe GR, Burch JD, Miller AB, et al: Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1980;64:701.
Hruban RH, van der Riet P, Erozan YS, Sidransky D: Brief report: Molecular biology and the early detection of carcinoma of the bladder—the case of Hubert H. Humphrey. N Engl J Med 1994;330:1276.
Huang A, Low RK, deVere White R: Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. J Urol 1995;153:1041.
Huang WL, Ro JY, Griguon DJ, et al: Postoperative spindle cell nodule of the prostate and bladder. J Urol 1990;143:824.
Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988;62:2016.
Huben RP: Tumor markers in bladder cancer. Urology 1984;23:10.
Hudson MA, McReynolds LM: Urokinase and the urokinase receptor: association with the in vitro invasiveness of human bladder cancer cell lines. J Natl Cancer Inst 1997;89:709.
Hupp TR, Meek DW, Midgley CA, et al: Regulation of the specific DNA binding function of p53. Cell 1992;71:875.
Husband JE, Olliff JF, Williams, MP, et al: Bladder cancer: Staging with CT and MR imaging. Radiology 1989;173:435.
Husmann DA, Spence HM: Current status of tumor of the bowel following ureterosigmoidoscopy: A review. J Urol 1990;144:607.
Hyacinthe LM, Jarrett TW, Gordon CS, et al: Inhibition of bladder tumor cell implantation in cauterized urothelium, without inhibition of healing, by a fibronectin-related peptide (GRGDS). Ann Surg Oncol 1995;2:450.
Igel TC, Engen DE, Banks PM, et al: Renal plasmacytoma: Mayo Clinic experience and review of the literature. Urology 1991;37:385.
Inoue K, Slayton JW, Kim SJ, et al: Interleukin expression regulates tumorgenicity and metastasis in human bladder cancer. Cancer Res 2000;60:2290.
Ishikawa J, Xu H, Hu S, et al: Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. Cancer Res 1991;51:5736.
Jackson AM, Alexandrof AB, Gribbon SC, et al: Expression and shedding of ICAM-I in bladder cancer and its immunotherapy. Int J Cancer 1993;55:921.
Jakse G, Loidl W, Seeber G, et al: Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: An unfavorable tumor? J Urol 1987;137:39.
Jensen OM, Knudsen JB, McLaughlin JK, et al: The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: Role of smoking and occupational exposures. Int J Cancer 1988;41:557.
Jewett HJ, Eversole SL: Carcinoma of the bladder: Characteristic modes of local invasion. J Urol 1960;83:383.
Jewett HJ, Strong GH: Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366.
Jitsukawa S, Nakamura K, Nakayama M, et al: Transitional cell carcinoma of kidney extending into renal vein and inferior vena cava. Urology 1985;25:310.
Johnson S, Karlsson MG: Predictive values of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy. J Urol 1998;160:1291.
Johnson DE, Schoenwald MB, Ayala AG, et al: Squamous cell carcinoma of the bladder. J Urol 1976;115:542.
Johnson RJ, Carrington BM, Jenkins JP, et al: Accuracy in staging carcinoma of the bladder by magnetic resonance imaging. Clin Radiol 1990;41:258.
Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie R: Rapid detection of bladder cancer. A comparative study of point of care test. J Urol 1997;158:2098.
Jones PA: Molecular basis for disease—transitional cell carcinoma presented at Society of Urologic Oncology Annual Meeting. San Francisco, CA. May 14, 1994. J Urol 1994;151:63A.
Jones PA, Buckley JD, Henderson BE, et al: From gene to carcinogen: A rapidly evolving field in molecular epidemiology. Cancer Res 1991;51:3617.
Juhl BR: Blood group antigens in transitional cell tumors of the bladder. An immunohistochemical study. Dan Med Bull 1994;41:1.
Jung I, Reeder JE, Cox C, et al: Chromosome 9 monosomy by fluorescence in situ hybridization of bladder irrigation specimens is predictive of tumor recurrence. J Urol 1999;162:1900.
Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, et al: Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: Incidence, histology and morphometric observations. J Urol 1989;141:1091.
Kagawa S, Takigawa H, Ghazizadeh M, et al: Immunohistological detection of T antigen and ABH blood group antigens in upper urinary tract tumours. Br J Urol 1985;57:386.
Kakizoe T, Fujita J, Murase T, et al: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. J Urol 1980;124:1.
Kakizoe T, Matsumoto K, Audoh M, et al: Adenocarcinoma of the urachus: Report of 7 cases and review of the literature. Urology 1983;21:300.
Kaidor JM, Day NE, Kittelmann B, et al: Bladder tumors following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: A case-control study. Int J Cancer 1995;53:1.
Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res 1988;48:3853.
Kautor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF: Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. Int J Cancer 1985;35:703.

Kavoussi LR, Brown EJ, Ritchey JK, et al: Fibronectin-mediated Calmette-Guérin bacillus attachment to murine bladder mucosa. J Clin Invest 1990;85:62.
Kaye KW, Lange PH: Mode of presentation of invasive bladder cancer: Reassessment of the problem. J Urol 1982;128:31.
Keeley FX, Kulp DA, Bibbs M, et al: Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy of upper tract transitional cell cancer. J Urol 1997;157:33.
Kenney PJ, Stanley RJ: Computed tomography of ureteral tumors. J Comput Assist Tomogr 1987;11:102.
Kern WH: The grade and pathologic stage of bladder cancer. Cancer 1984;53:1185.
Kessler DA: Cancer and herbs. N Engl J Med 2000;342:1742.
Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al: A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 2000;163:524.
Kim ED, Ignatoff JM: Unsuspected bladder carcinoma in patients undergoing radical prostatectomy. J Urol 1994;152:397.
Kirsh EJ, Baunoch DA, Stadler WM: Expression of bcl-2 and bcl-x in bladder cancer. J Urol 1998;159:1348.
Kishi K, Hirota T, Matsumoto K, et al: Carcinoma of the bladder: A clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases. J Urol 1981;125:36.
Klan R, Loy V, Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection un patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991,146:316.
Klemeney LA, Moret NC, Witjes JA, et al: Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. J Urol 1997;157:1649.
Klemeney LA, Schoenberg M: Familial transitional cell carcinoma. J Urol 1996;156:867.
Klemeney LA, Witjes JA, Heijbrock RP, et al: Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Br J Urol 1994;73:164.
Klinger ME: Secondary tumors of the genitourinary tract. J Urol 1951;65:144.
Knowles MA, Elder PA, Williamson M, et al: Allelotype of human bladder cancer. Cancer Res 1994;54:531.
Knowles MA, Williamson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: Confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. Cancer Res 1993;53:133.
Koenig F, McGovern FJ, Larne R, et al: Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulenic acid. Br J Urol Internat 1999;83:129.
Komatsu H, Tanabe N, Kubodera S, et al: The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 1997;157:1622.
Konety BR, Nguyen TST, Brenes G, et al: Utility of the urine based biomarker BLCA-4 in the detection of bladder cancer un individuals with spinal cord injury (SCI). J Urol 2000;163(suppl):579a.
Konety BR, Nguyen TST, Lavelle JP, et al: Expression of BLCA-4, a nuclear matrix protein (NMP) marker in a carcinogen induced model of bladder cancer. J Urol 2000;163(suppl):597a.
Kong G, Shin KY, Oh YH, et al: Bcl-2 and p53 expression in invasive bladder cancer. Acta Oncol 1998;37:715.
Koontz W, Fiannigan M, Ahmed S, et al: Chemoprevention of bladder cancer with 13-cis retinoic acid. Proceedings of the First International Conference on Bladder Cancer. Mt. Fuji, Japan, 1981.
Koraitim M, Kamal B, Metwally, N, Zaky Y: Transurethral ultrasonic assessment of bladder carcinoma: Its value and limitations. J Urol 1995;154:375.
Komman HJ, Peabody JO, Cerry JC, et al: Autocrine motility factor receptor as a possible urine marker for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1996;155:347.
Koshikawa T, Leyh H, Schenck U: Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. Diagn Cytopathol 1989;5:117.
Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1975, p 1.
Koss JC, Arger PH, Coleman BG, et al: CT staging of bladder carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1981;137:359.
Koss LG, Esperanza MT, Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes: A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. JAMA 1974;227:281.
Koss LG, Wersto RP, Simmons DA, et al: Predictive value of DNA measurements in bladder washings: Comparison of flow cytometry, image cytophotometry, and cytology in patients with a past history of urothelial tumors. Cancer 1989;64:916.
Kriegmair M, Stepp H, Steinbach P, et al: Fluorescence cystoscopy following intravesical instillation of 5-aminolevulenic acid: A new procedure with high sensitivity for detection of hardly visible urothelial neoplasia. Urol Int 1995;55:190.
Kunter AF, Hartge P, Hoover RN, et al: Urinary tract infection and risk of bladder cancer. Am J Epidemiol 1984;119:510.
Kurz KR, Pins WR, Vaughan ED Jr: The natural history of patients less than 40 years old with bladder tumors. J Urol 1987;137:395.
Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al: Megadose vitamins in bladder cancer: A double-blind clinical trial. J Urol 1994;151:21.
Landman J, Chang Y, Kavaler E, et al: Sensitivity and specificity of NMP22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology 1998;52:398.
Lantz EJ, Hattery RR: Diagnostic imaging of urothelial cancer. Urol Clin North Am 1984;11:576.
LaRue H, Simoneau M, Fradet Y: Human papillomavirus in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Clin Cancer Res 1995;1: 435.
Lawrence WF, Messing EM, Bram LL: Cost-effectiveness of screening for bladder cancer using chemical reagent strips to detect microscopic hematuria. J Urol 1995;153:477A.
Lazarevic B, Garret R: Inverted papilloma and papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer 1978;42:1904.
Leblanc B, Dueles AJ, Benard F, et al: Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999;162:1946.
Lebret T, Becette V, Barbagelatta M, et al: Correlation between p53 overexpression and response to bacillus Calmette-Guérin therapy in a high risk select population of patients with pT1G3 bladder cancer. J Urol 1998;159:788.
Lee E, Schwabold H, Fradet Y, et al: Tumor-associated antigen in normal mucosa of patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1997;157:1070.
Lemer SP, Skinner DG, Lieskovski G, et al: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: Long-term results. J Urol 1993;149:758.
Liebert M, Amancio D, Lee IL et al: Increased expression of cyclooxygenase-2 in invasive human bladder cancer. J Urol 1999;161(suppl): 1218A.
Liebert M, Washington RW, Wedemeyer G, et al: Loss of $\alpha 6\beta 4$ integrin and collagen VII in bladder cancer. Am J Pathol 1994; 144:787.
Lim DJ, Shattuck MC, Cook WA: Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma following flexible ureterorenoscopy. J Urol 1993;149:109.
Lin CW, Zhang DS, Kwiatkowski DJ, et al: Potential location of a bladder tumor suppressor gene on chromosome 9q at 9q13 to 9q22.1. Urol Oncol 1995;1:88.
Linker DG, Whitmore WF Jr: Ureteral carcinoma in situ. J Urol 1975;113:777.
Linn JF, Sesterhann I, Mostofi FK, Schoenberg M: The molecular characteristics of bladder cancer in young patients. J Urol 1998;159:1493.
Liou SH, Lung JC, Chen YS, et al: Increased chromosome-type chromosome aberration frequencies as biomarkers of cancer risk in a blackfoot endemic area. Cancer Res 1999;59:1481.
Lipponen PK: Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. Int J Cancer 1993;53:365.
Liu BCS. Commentary on metalloproteinases and bladder carcinomas. J Urol 1998;160:1219.
Liu BCS, Liotta LA: Biochemistry of bladder cancer invasion and metastases: Clinical implications. Urol Clin North Am 1992;19:621.
Locke JL, Hill DE, Walzer Y: Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. J Urol 1985;133:1034.
Lockhart JL, Chaikin L, Bondhus MJ, et al: Prostatic recurrences in the management of superficial bladder tumors. J Urol 1983;130:256.
Loda M, Cukor B, Tam SW, et al: Increased proteosome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor in aggressive colorectal carcinomas. Nat Med 1997;3:231.
Lodde M, Mian C, Pyoha A, et al: ImmunoCyt™ for the detection of

transitional cell carcinoma of the urinary tract. J Urol 1999; 161(suppl):57A.
Loehrer PJ, Einhom LH, Elson PJ, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicun in patients with metastatic urothelial carcinoma. A cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10:1066.
Lokeshwar V, Obek C, Pham HT, et al: Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: Markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. J Urol 2000;163:348.
Lokeshwar V, Obek C, Soloway MS, Block NL: Tumor associated hyaluronic acid: A new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. Cancer Res 1997;57:773.
Lopez-Almansa M, Molina Huben R, Huben RP: Transitional cell carcinoma of the urethra in men after radical cystectomy for bladder cancer: Is prophylactic urethrectomy indicated? Br J Urol 1988;61:507.
Lopez-Altran A, Groghan GA, Groghan I, Jotea JF: cell and tumor marker immunohistochemistry in transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Internat 1993;50:61.
Lopez-Beltran A, Carrusco-Aznar JC, Reymundo C, et al: Bladder cancer survival and human papilloma virus infection. Immunohistochemistry and in situ hybridization. In Olsson CA (ed): Oncogenes and Molecular Genetics of Urological Tumors. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 83-89.
Loprinzi CL, Messing EM: A prospective clinical trial of difluoromethylornithine (DFMO) un patients with resected superficial bladder cancer. J Cell Biochem 1992;161:153.
Loprunzi CL, Messing EM, Failon JR, et al: Toxicity evaluation of difluoromethylomithine: Doses for chemoprevention trials. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:371.
Love R, Carbone P, Verma A, et al: Phase I study of difluoromethylornithine (DFMO): A chemopreventive agent. Proc Am Assoc Cancer Res 1992;33:207.
Lowe SW, Rouley HE, Jacks T, et al: p53 dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. Cell 1993;74:957.
Lower GM Jr, Nilsson T, Nelson CE, et al: N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: Approaches in molecular epidemiology: Preliminary results in Sweden and Denmark. Environ Health Perspect 1979;29:71.
Lozano G, Elledge SJ: P53 needs nucleotides to repair DNA. Nature 2000;404:24.
Lunec J, Chailen C, Wright C, et al: Amplification of c-erbB2 and mutation of p53 in concomitant transitional carcinomas of renal pelvis and urinary bladder. Lancet 1992;339:439.
Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. J Urol 1982;127:250.
Lynch CF, Cohen MB: Urinary system. Cancer 1995;75(suppl):316.
Lynch CF, Platz CE, Jones MP, Gazzaniga JM: Cancer registry problems in classifying bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1991;83:429.
Lynch HT, Ens JA, Lynch JF: The Lynch syndrome II and urological malignancies. J Urol 1990;143:24.
Lynch HT, Kimberling WJ, Lynch JF, Brennan K: Familial bladder cancer in an oncology clinic. Cancer Genet Cytogenet 1987;27:161.
Madgar I, Goldwasser B, Czerniak A, et al: Leiomyosarcoma of the ureter. Eur Urol 1988;14:487.
Madgar I, Goldwasser B, Nativ O, et al: Long-term follow-up of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1988;139:933.
Mahadevia PA, Karwa GL, Koss LG: Mapping of urothelium in carcinomas of the renal pelvis and ureter: A report of nine cases. Cancer 1983;51:890.
Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, et al: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, P1S, and P2). J Urol 1990:144:641.
Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ, et al: Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1988;22:265.
Malmstrom PU, Larssen A, Johansson S: Urinary fibronectin in diagnosis and follow-up of patients with urinary bladder cancer. Br J Urol 1993;72:307.
Maloney KE, Weiner JS, Walther PJ: Oncogenic human papillomaviruses are rarely associated with squamous cell carcinoma of the bladder: Evaluation by differential polymerase chain reaction. J Urol 1994;154:360.
Mameghan H, Fischer RI, Watt WH, et al: The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1992; 69:2771.
Mansson A, Anderson H, Collen S: The lag to diagnosis of bladder cancer—influence of psychosocial parameters and levels of healthcare provision. Scand J Urol Nephrol 1993;27:363.
Mao L, Lee DJ, Tockman MS, et al: Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91 :9871.
Marsh GM, Callahan C, Ravlock J, et al: A protocol for bladder cancer screening and medical surveillance among high risk groups: The Drake health registry experience. J Occup Med 1990;32:881.
Marshall VF: Symposium on bladder tumors: Current clinical problems regarding bladder tumors. Cancer 1956;9:543.
Martin JE, Jenkins BJ, Zuk RJ, et al: Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Pathol 1989;42:250.
Mason TJ, Vogler WY: Bladder cancer screening at the Dupont Chamber Works: A new initiative. J Occup Med 1990,32:874.
Matsumoto K, Kakizoe T, Mikuriza S, et al: Clinical evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1981;47:509.
Matthews PN, Madden M, Bidgood KA, et al: The clinical pathological features of metastatic superficial papillary bladder cancer. J Urol 1984;132:904.
Mayer WJ, McWhorter WP: Black white differences in non-treatment of bladder cancer patients and implications for survival. Am J Pub Health 1989;79:772.
Mazeman E: Tumours of the upper urinary tract, calyces, renal pelvis and ureter. Eur Urol 1976;2: 120.
McCarron JP Jr, Chasko SB, Gray GF Jr: Systematic mapping of nephroureterectomy specimens removed for urothelial cancer: Pathological findings and clinical correlations. J Urol 1982,128:243.
McCoy JG, Honda H, Reznicek M, et al: Computerized tomography for detection and staging of localized and pathologically defined upper tract urothelial tumors. J Urol 1991;146:1500.
McCredie M, Stewart JH, Carter JJ, et al: Phenacetin and papillary necrosis: Independent risk factors for renal pelvic cancer. Kidney Int 1986;30:81.
McCredie M, Stewart JH, Ford JM, et al: Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. Br J Urol 1983;55:220.
McCullough DL, Lamm DL, McLaughlin AP 3d, et al: Familial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1975;113:269.
McLaughlin IK, Silverman DT, Hsing AW, et al: Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1992;52:254.
Melamed MR, Koss LG, Ricci A, et al: Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in man. Cancer 1960;13:67.
Mellon JK, Lunec C, Wright C, et al: C-erb B2 in bladder cancer: Molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. J Urol 1996;155:321.
Mellon K, Wright C, Kelly P, et al: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. J Urol 1995;153:919.
Messing EM: Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. Cancer Res 1990;50:2530.
Messing EM: Editorial comment. J Urol 2000;163:527.
Messing EM, Murphy-Brooks N: Recovery of epidermal growth factor in voided urine of patients with bladder cancer. Urology 1994;44:502.
Messing EM, Reznikoff CA: Epidermal growth factor and its receptor: markers of—and targets for—chemoprevention of bladder cancer. J Cell Biochem 1992;161:56.
Messing EM, Tutsch K, Storer B, et al: Ornithine decarboxylase (ODC) blockade—a potential approach to bladder cancer (BC) prevention. Presented at the Northeast Section American Urological Association 47th Annual Meeting, Cairo, Egypt, November 1995a.
Messing EM, Valencourt A: Hematuria screening for bladder cancer. J Occup Med 1990;32:838.
Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. Urology 1995b;45:387.

Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: Hematuria home screening: Repeat testing results. J Urol 1995c;154:57.
Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al: Home screening for hematuria: Results of a multiclinic study. J Urol 1992;148:289.
Meuillet EJ, Kroes R, Yumamoto H, et al: Sialidase gene transfection enhances epidermal growth factor receptor activity in an epidermoid carcinoma cell line, A431. Cancer Res 1999;59:234.
Meyskens FL Jr, Gerner FW: Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent. Clin Can Res 1999;5:945.
Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. N Engl J Med 1999;346:1390.
Michel F, Ganegno H, Meyrier A, et al: Paraneoplastic hypercalcemia associated with bladder carcinoma: Report of 2 cases. J Urol 1984;131:753.
Milestone B, Freidman AC, Seidmon EJ, et al: Staging of ureteral transitional cell carcinoma by CT and MRI. Urology 199036:346.
Millan-Rodriquez F, Chechile-Tomiolo G, Salvador-Bayarri J, et al: Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163:73.
Miller BA, Gloeckler-Reis LA, Hanbey BF, et al: Cancer statistics review 1973-1989. USDHHS, National Cancer Institute—NIH publication no. 92-2789, 1992.
Miller EB, Eure GR, Schellhammer PF: Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. Urology 1993;42:26.
Miller K, Krause H. Tischendorf J, et al: Comparison of human telomerase RNA and telomerase activity in urine for diagnosis of bladder cancer. Clin Can Res 1998;4:1949.
Miller ME, Cosgriff JM: Acetylator phenotype in human bladder cancer. J Urol 1983;130:65.
Miyakawa A, Tachibana M, Nakashima J, et al: Flow cytometric bromide oxyuridine/deoxyribonucleic acid bivariate analysis for predicting tumor invasiveness of upper tract urothelial cancer. J Urol 1994;152:76.
Miyake H, Hara I, Arakawa S, Kamidono S: A clinical pathological study of bladder cancer associated with upper urinary tract cancer. Br J Urol Internat 2000;85:37.
Miyake H, Hara I, Gohji K, et al: Urinary cytology and competitive transcriptase-polymerase chain reaction analysis of a specific CD44 variant to detect and monitor bladder cancer. J Urol 1998;60:2004.
Miyato H, Kubota Y, Shuin T, et al: Expression of transforming growth factor β1 in human bladder cancer. Cancer 1995;75:2565.
Mizutani Y, Okada Y, Yoshida O: Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor un bladder carccinoma. Cancer 1997;79:1190.
Mommsen S, Aagard J, Sell A: Presenting symptoms, treatment delay and survival in bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 1983;17:163.
Montie JE, Wood DP Jr, Pontes JE, et al: Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. Cancer 1989;63:381.
Moon RC, Kelloff GJ, Detrisac CJ, et al: Chemoprevention of OH-BBN induced bladder cancer in mice by piroxicam. Carcinogenesis 1993;14:1487.
Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, et al: Disease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:1051.
Morris SB, Gordon EM, Shera RJ, Woodhouse CRI: Superficial bladder cancer: How long should a tumor-free patient have check cystoscopies? Br J Urol 1995;75:193.
Morrison AS: Advances in the etiology of urothelial cancer. Urol Clin North Am 1984;11:557.
Morrison AS: Early detection: Sensitivity and lead time. In Screening in Chronic Disease, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 1992, pp 43-73.
Morrison AS, Cole P: Epidemiology of bladder cancer. Urol Clin North Am 1976;3:13.
Mostofi FK: Potentialities of bladder epithelium. J Urol 1954;71:715.
Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors (International Histologic Classification of Tumors, No. 10). Geneva, World Health Organization, 1973.
Mourah S, Cussenot O, Bimont V, et al: Assessment of microsatellite instability in urine in the detection of transitional-cell carcinoma of the bladder. Int J Cancer 1998;79:629.
Mufti GR, Gove JR, Badenoch DF, et al: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Br J Urol 1989;63:135.
Mufti GR, Snigh M: Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. Eur Urol 1992;22:288.
Mullen JB, Kovacs K: Primary carcinoma of the ureteral stump: A case report and a review of the literature. J Urol 1980;123:113.
Muller M, Heicappell R, Crause H, et al: Diagnosis of bladder cancer by detecting different telomerase-subunits in urine. J Urol 1999;161(suppl):588A.
Mungen NA, Klemeney L, vanDijck J, et al: Gender differences in stage distribution of bladder cancer. Urology 2000;55:368.
Murphy DM, Zincke H, Furlow WL: Primary grade I transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 1980;123:629.
Murphy DM, Zincke H, Furlow WL: Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1981;135:25.
Murphy WM: Bladder cancer redefined. Cancer 1999;86:1890.
Murphy WM, Rivera-Ramirez T, Medina CA, et al: The Bladder Tumor Antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. J Urol 1997;158:2102.
Murphy WM, Soloway MS: Urothelial dysplasia. J Urol 1982;127:849.
Musselman P, Kay R: The spectrum of urinary tract polyps in children. J Urol 1986;136:476.
Muto S, Horie S, Takahashi S, et al: Genetic and epigenetic alterations in normal bladder epithelium in patients with metachronous bladder cancer. J Urol 2000;163(suppl):550A.
Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, et al: Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and review of the literature. J Urol 1999;161:1128.
Nakazono M, Muraki J: Lymphadenectomy in the operative treatment of renal pelvic and ureteral cancers. Jpn J Urol 1993;84:668.
Narumi Y, Sato T, Hor S, et al: Squamous cell carcinoma of the uroepithelium: CT evaluation. Radiology 1989;173:853.
Narumi Y, Sato T, Kuriyama K, et al: Vesical dome tumors: Significance of extravesical extension on CT. Radiology 1988; 169:83.
National Center for Health Statistics: Health United States 1990. Hyansville, MD, US DHHS, 1991 [DHHS publication number PHS 91-1232].
Navarre RJ Jr, Loening SA, Platz C, et al: Nephrogenic adenoma: A report of 9 cases and review of the literature. J Urol 1982,127:775.
Neal DE, Shalples L, Smith K, et al: The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. Cancer 1990;65:1619.
Neal DE, Smith K, Fennelly JA, et al: Epidermal growth factor receptor in human bladder cancer: A comparison of immunohistochemistry and ligand bunding. J Urol 1989;41:517.
Nemoto R, Hatton K, Sasaki A, et al: Estimations of the S-phase fraction in situ in transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter with bromodeoxyuridine labeling. Br J Urol 1989;64:339.
Nemoto R, Uchida K, Hattori K, et al: S-phase fraction of human bladder tumor measured in situ with bromodeoxyundine labeling. J Urol 1988; 139:286.
Newlung DWW, Robinson MRG, Smith PH, et al: Tryptophan metabolites, pyridoxine (vitamin B6) and their influence on the recurrence rate of superficial bladder cancer. Eur Urol 1995;27;110.
Nguyen M, Hiroyaki W, Budson AE, et al: Elevated levels of angiogenic peptide basic fibroblast growth factor in urine of bladder cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993;85:241.
Nguyen TST, Konety BR, Erdos G, Getzenberg RH: Utilization of a urine based assay for BLCA4 in the detection of bladder cancer. J Urol 2000;163(suppl):580A.
Nguyen TST, Vietmeier BN, Bastacky S, et al: Utilization of the bladder cancer specific nuclear matrix protein, BLCA-4, for the detection of bladder cancer. J Urol 1999;161(suppl):569A.
Nielsen K, Nielsen KK: Adenocarcinoma in exstrophy of the bladder—the last case in Scandinavia? A case report and review of the literature. J Urol 1983;130:1180.
Nishimura K, Hida S, Nishio Y: The validity of magnetic resonance imaging (MRI) in the staging of bladder cancer: Comparison with computed tomography (CT) and transurethral ultrasonography (US). Jpn J Clin Oncol 1988;18:217.
Nocks BN, Heney NM, Daily JJ, et al: Transitional cell carcinoma of renal pelvis. Urology 1982;19:472.
Norkool DN, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM: Hyperbaric

oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. J Urol 1993;150:332.
Norming U, Tribukait B, Gustavsson H, et al: Deoxyribonucleic acid profile on tumor progression in primary carcinoma in situ of the bladder: A study of 63 patients with grade III lesions. J Urol 1992;147:11.
Norming U, Tribukait B, Nyman CR, et al: Prognostic significance of mucosal aneuploidy in stage Ta/T1 grade 3 carcinoma of the bladder. J Urol 1992;148:1420.
Nortier JL, Martinez MZM, Schmeiser HH, et al: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Arisolochia fangchi*). N Engl J Med 2000;342:1686.
Nortier JL, Muniz MC, Schmeiser HH, et al: Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N Engl J Med 2000;342:1686.
Nurmi M, Kateyuo K, Puntala P: Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma. Scand J Urol Nephrol 1988;22:125.
O'Brien T, Cranston D, Fuggle S, et al: Two mechanisms of basic fibrocystic growth factor-induced angiogenesis in bladder cancer. Cancer Res 1997;57:136.
Ocharocnrat P, Modjitakedi H, Rhys-Evans P, et al: Epidermal growth factor-like ligands differentially up-regulate matrix metalloproteinase 9 in head and neck squamous carcinoma cells. Cancer Res 2000;60:1121.
Okajmma E, Ozono S, Endo T, et al: Chemopreventive efficacy of piroxicam administered alone or in combination with lycopene and beta-carotene on the development of rat urinary bladder carcinoma after N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine treatment. Jpn J Cancer Res 1997;8:543.
Okkel SH, Sigsgaard T, Wolf H, et al: Arylamine N-acetyltransferase 1 (NATI) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: The influence of smoking. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:225.
Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, et al: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989a;141:1311.
Oldbring J, Hellsten S, Lindholm K, et al: Flow DNA analysis in the characterization of carcinoma of the renal pelvis and ureter. Cancer 1989b;64:2141.
Olumni AF, Tsai YC, Nichols PW, et al: Allelic loss of chromosome 17 p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. Cancer Res 1990;50:7081.
Onodera T, Hashimoto Y: Expressions in urothelial carcinoma. Pathol Int 1997;47:209.
Oosterhuis JWA, Schapers RFM, Janssen-Heijnen MLG, et al: MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 2000;88:2598.
Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993;149:749.
Orlando C, Sestune R, Vona G, et al: Detection of C-Erb-B-2 amplification in transitional cell bladder cancer using competitive PCR technique. J Urol 1996;156:2089.
Orntoff FF: Activity of the human blood group ABO, Se, H, Le and X gene-encoded glycosyltransferases in normal and malignant bladder urothelium. Cancer Res 1988;48:4427.
Orphali SL, Shols GW, Hagewood T, et al: Familial transitional cell carcinoma of renal pelvis and upper ureter. Urology 1986;27:394.
Ostergaard M, Rasmussen HH, Nielsen HV, et al: Proteone profiling of bladder squamous cell carcinomas: Identification of markers that define their degree of differentiation. Cancer Res 1997;57:4111.
Oyasu R: World Health Organization and International Society of Urological Pathology Classification and two number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1509.
Ozdemir E, Kakehi Y, Okuna H, Yoshida O: Role of matrix metalloproteinase-9 in the basement membrane destruction of superficial urothelial carcinoma. J Urol 1999;161:1359.
Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol 2000;163:1693.
Palvio DH, Andersen JC, Falk E: Transitional cell tumor of the renal pelvis and ureter associated with capillarosclerosis indicating analgesic abuse. Cancer 1987;59:972.
Pan Y, Wang N, Tribukait B, et al: Chromosome aberrations in normal looking mucosa is related to changes in papillary bladder cancer. J Urol 2000;163(suppl):548A.
Pariente JL, Bordenave L, Michel PH, et al: Initial evaluation of CYFRA 21-1 diagnostic performances as urinary marker in bladder transitional cell carcinoma. J Urol 1997;158:238.
Parry WL, Hemstreet GP 3d: Cancer detection by quantitative fluorescence image analysis. J Urol 1988;139:270.
Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, et al: Carcinoma of the bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1988;318:1028.
Pederson H, Wolf H, Jensen SK, et al: Administration of a retinoid as prophylaxis of recurrent non-invasive bladder tumors. Scand J Urol Nephrol 1984;18:121.
Pendyala L, Velagapudi S, Toth K, et al: Translational studies of glutathione in bladder cancer cell lines and human specimens. Clin Cancer Res 1997;3:793.
Penn I: Secondary neoplasms as a consequence of transplantation and cancer therapy. Cancer Detect Prevent 1998;12:39.
Petkovic SD: Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. J Urol 1975;114:858.
Pfister C, Buzelin F, Casse C, et al: Comparative analysis of MIB1 and p53 expression in human bladder tumors and their correlation with cancer progression. Eur Urol 1998;33:278.
Pfister C, Moore L, Allaid P, et al: Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21, and Ki67 in superficial bladder tumor recurrence. Clin Can Res 1999;5:4079.
Pham HT, Block NL, Lokeshware VB: Tumor-derived hyaluronidase: A diagnostic urine marker for high grade bladder cancer. Cancer Res 1997;57:778.
Piatyszek MA, Kim NW, Weunich SL, et ai: Detection of telomerase activity in human cells and tumors by a telomeric repeat amplification protocol (TRAP). Methods Cell Sci 1995;17:1.
Pink JC, Messing EM, Reznikoff CA, et al: Correlation between N-acetyltransferase activities in uroepithelial and in vivo acetylator phenotype. Drug Met Dispos 1992;20:559.
Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM: Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. N Engl J Med 1985;313:292.
Pode D, Alone Y, Horowitz AT, et al: The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. J Urol 1986;136:482.
Pode D, Shapiro A, Wald M, et al: Non-invasive detection of bladder cancer with the BTA STAT test. J Urol 1999;161:443.
Poulson AL, Hom T, Steven K: Radical cystectomy. Extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 1998;160:2015.
Presti JC, Reuter V, Galan T, et al: Molecular genetic alterations in superficial and locally advanced human bladder cancer. Cancer Res 1991;51:5405.
Price JM, Brown RR: Studies of etiology of carcinoma of the urinary bladder. Acta Unio Int Carcirum 1962;8:684.
Prout GR, Barton BA, Griffin PP, Friedell G: Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. J Urol 1992;148:1413.
Quilty PM, Kerr GR: Bladder cancer following low- or high-dose pelvic irradiation. Clin Radiol 1987;38:583.
Radovanovic Z. Krajinovic S, Jankovic S. et al: Family history of cancer among cases of upper urothelial tumours in the Balkan nephropathy area. J Cancer Res Clin Oncol 1985;110:181.
Rahat MA, Lahat N, Gazawi H, et al: Telomerase activity in patients with transitional cell carcinoma. A preliminary study. Cancer 1999;85:919.
Ramakumar S, Bhuiyan J, Sebesse JA, et al: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol 1999;161:388.
Rarnakumar S, Krajnik K, Blute ML, O'Kane DJ: Comparison of cytology and telomerase for bladder cancer detection. J Urol 2000;163(suppl):582A.
Rao KV, Detrisae CJ, Steele VE, et al: Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulidac as cancer chemoprevention agents in the mouse urinary bladder. Carcinogenesis 1996;17:1435.
Rao JY, Hemstreet GP 3d, Hurst RE, et al: Alterations in phenotypic biochemical markers in bladder epithelium during tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:8287.
Rehn L: Ueber blasentrumoren bei fuchsinarbeitern. Arch Kind Chir 1895:50:588.

Renfer LG, Kelley J, Belville WD: Inverted papilloma of the urinary tract: histogenesis, recurrence, and associated malignancy. J Urol 1988;140:832.
Renwick AG, Thakrar A, Lawrie CA, et al: Microbial amino acid metabolites and bladder cancer: No evidence of promoting activity in man. Hum Toxicol 1988;7:267.
Ressequie LT, Nobrega FT, Farrow GM, et al: Epidemiology of renal and ureteral cancer in Rochester, Minnesota, 1950-1974, with special reference to clinical and pathologic features. Mayo Clin Proc 1978;53:503.
Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, et al: A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. Semin Oncol 1996;23:571.
Rhyu MS: Telomers, telomerase, and immortality. J Natl Cancer Inst 1995:87:884.
Richie JP, Waisman J, Skinner DG, et al: Squamous cell carcinoma of the bladder: Treatment by radial cystectomy. J Urol 1976;115:670.
Risch A, Wallace DMA, Sim E: Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. Human Mol Genet 1995;4:231.
Ross RK, Paganini-Hill A, Landolph J, et al: Analgesics, cigarette smoking, and other risk factors for cancer of the renal pelvis and ureter. Cancer Res 1989;49:1045.
Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, et al: Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J Urol 1988; 139:283.
Sager EM, Talle K, Fossa SD, et al: Contrast-enhanced computed tomography to show perivesical extension in bladder carcinoma. Acta Radiol 1987:28:307.
Salem C, Liang G. Tgai YC, et al: Progressive increases in de novo methylation of CpG islands in bladder cancer. Cancer Res 2000;60:2473.
Salsona E, Iborra I, Ricos JV, et al: Upper tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (Tis): Its impact on management. Urology 1997;49:347.
Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, et al: Comparative sensitivity of CYFRA-21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer. J Urol 1999;162:1951.
Sandberg AA, Berger CS, Haddad FS, et al: Chromosome change in transitional cell carcinoma of ureter. Cancer Genet Cytogenet 1986;19:335.
Sarkar MA, Xiahong P, Salm AK, et al: Glutathione S-transferase isoform is not altered in bladder tissue from smokers. Urologic Onc 1998;4:50.
Sarkis AS, Bajarin DF, Reuter VE, et al: Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. J Clin Oncol 1995;13:1384.
Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al: Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell carcinoma: a marker for disease progression. J Natl Cancer Inst 1993;85:53.
Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, et al: Association of p53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1994;152:388.
Sarnacki CT, Mccormack LJ, Kiser WS, et al: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: A clinicopathologic study of 1,400 patients. J Urol 1971;106:761.
Sarosdy MF, de Vere White RW, Soloway MS, et al: Results of a multicenter trial using the bladder tumor antigen test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. J Urol 1995;154:379.
Sarosdy MF, Hadson MA, Ellis WJ, et al: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. Urology 1997;50:349.
Sauter G, Moch D, Carroll P, et al: Heterogeneity of erbB-2 gene amplification in bladder cancer. Cancer Res 1993;53:2199.
Schairer C, Harge P, Hoover RN, et al: Racial differences in bladder cancer risk: A case-control study. Am J Epidemiol 1988;128:1027.
Schmetter BS, Habichi KK, Lamm DL, et al: A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrin degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. J Urol 1997;158:801.
Schmitz-Drager BJ, Goebell PJ, Heydthausen M: p53 immunohistochemistry as a prognostic marker for bladder cancer—first results of an international metaanalysis. J Urol 1999;161(suppl):585A.
Schoborg TW, Saffos RO, Rodriguez AP, et al: Carcinosarcoma of the bladder. J Urol 1980;124:724.
Schultz RE, Bloch MJ, Tomaszewski JE, et al: Mesonephric adenocarcinoma of the bladder. J Urol 1984;132:263.
Schwalb DM, Herr HW, Fair WR: The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. J Urol 1993;150:1751.
Schwartz BF, Schenekman N, Armenakas NA, et al: Imaging characteristics of iminavir calculi. J Urol 1999;161:1085.
See WA, Fuller JR: Staging of advanced bladder cancer: Current concepts and pitfalls. Urol Clin North Am 1992;19:663.
See WA, Rahlf D, Crist S: In vitro particulated urines to fibronectin: correlation to in vivo particulated adherence to sites of bladder injury. J Urol 1992;147:1416.
Sella A, Dexeus FH, Chong C, et al: Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. Urology 1989;33:185.
Sen SE, Malek RS, Farrow GM, et al: Sarcoma and carcinosarcoma of the bladder in adults. J Urol 1985;133:29.
Senga Y, Kimura G, Hattori T, Yoshida K: Clinical evaluation of soluble cytokeratin 19 fragments (CYFRA21-1) in serum and urine of patients with bladder cancer. Urology 1996;48:703.
Sheinfeld J, Reuter VE, Melamed MR, et al: Enhanced bladder cancer detection with the Lewis X antigen as a marker of neoplastic transformation. J Urol 1990;143:285.
Sheinfeld J, Reuter VE, Sarkis AS, Cordon-Cardo, C: Blood group antigens in normal and neoplastic urothelium. J Cell Biochem 1992;161(suppl):50.
Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al: Malignant urachal lesions. J Urol 1984;131:1.
Sheline M, Amendola MA, Pollack HM, et al: Fluoroscopically guided retrograde brush biopsy in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Results in 45 patients. AJR Am J Roentgenol 1989;153:313.
Shiao YH, Chen VW, Scheer WD, et al: Racial disparity in the association of p53 gene alterations with breast cancer survival. Cancer Res 1995;55:1485.
Shimazui T, Schalkin JA, Guroldi LA, et al: Prognostic value of cadherin-associated molecules (and p120^{cas}) in bladder tumors. Cancer Res 1996;56:4154.
Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, et al: Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. J Urol 1988;140:745.
Sidransky D: Presented at Investigator Meeting of the Virco, MSI MAUS Technology Advisory Board Meeting. Atlanta, Georgia, May 2, 2000.
Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al: Clonal origin of bladder cancer. N Engl J Med 1992;326:737.
Sidransky D, Messing E: Molecular genetics and biochemical mechanism in bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;19:629.
Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai Y, et al: Identification of p53 gene mutations in bladder cancer and urine samples. Science 1991;252:706.
Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, et al: Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. J Natl Cancer Inst 1989a;81:1472.
Silverman DT, Levin LI, Hoover RN: Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. Nonwhite men. J Natl Cancer Inst 1989b;81:1480.
Simoneau M, Aboulkassim TO, LaRue H, et al: Four tumor suppressor loci on chromosome 9q in bladder cancer: Evidence for 2 novel candidate regions at 9q22.3 and 9q31. Oncogene 1999;18:157.
Smith H, Weaver G, Barjenbruch O, et al: Routine excretory urography in follow-up of superficial transitional cell carcinoma of bladder. Urology 1989;34:193.
Smith JA Jr, Whitmore WF Jr: Regional lymph node metastases from bladder cancer. J Urol 1981;126;591.
Smith ML, Chen IT, Zhan Q, et al: Interaction of the p53 regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. Science 1994;266:1376.
Sobin LH, Wittekind C: International Union Against Cancer (UICC). Urinary bladder. In TNM: Classification of Malignant Tumors. New York, Wiley-Liss, 1997, 187-190.
Sohn M, Neuerburg J, Teufl F, et al: Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in the staging of urinary bladder neoplasms. Urol Int 1990;45:142.
Sonneveld P, Kurth KH, Hagemyer A, et al: Secondary hematologic neoplasm after intravesical chemotherapy for superficial bladder carcinoma. Cancer 1990;65:23.

Sontag JM: Experimental identification of genitourinary carcinogens. Urol Clin North Am 1980;7:803.
Soutter AD, Nguyen M, Watanabe H, Folkman J: Basic fibroblast growth factor secreted by an animal tumor is detectable in urine. Cancer Res 1993;53:5297.
Spencer IR, Filmer RB: Malignancy associated with urinary tract reconstruction using enteric segments. In Lepor H, Lawson RK (eds): Urologic Oncology V. Norwell, Mass., Kluwer Academic, 1991.
Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, et al: Renal pelvis and ureter. In UICC TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours. Berlin, Springer-Verlag, 1989, p 260.
Spires SE, Banks ER, Cibull ML, et al: Adenocarcinoma of renal pelvis. Arch Pathol Lab Med 1993;117:1156.
Sporn MB, Roberts AB: Transforming growth factor-β: Multiple actions and potential clinical applications. JAMA 1989;262:938.
Sporn MB, Squire RA, Brown CC, Smith JM: 13-cis retinoic acid: Inhibition of bladder carcinogenesis in the rat. Science 1977;195:487.
Spruck CH, Ohneseit PF, Gonzales-Zulueta M, et al: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 1994:54:784.
Spruck CH, Rideout WM, Olumi AF, et al: Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: Relationship to tobacco usage. Cancer Res 1993;53:1162.
Stadler WM: Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer. Int J Oncol 1993;3:549.
Stadler WM, Sherman J, Bohlander SK, et al: Homozygous deletions within chromosomal bands 9p2 1-22 in bladder cancer. Cancer Res 1994;54:2060.
Stampfer DS, Carpinita GA, Rodriquez-Villanueva J, et al: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1998;159:394.
Statistics, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Statistics Review, 1973-1997.
Steffens J, Nagel R: Tumours of the renal pelvis and ureter: Observations in 170 patients. Br J Urol 1988;61:277.
Stein A, Sova Y, Lune M, et al: Adenocarcinoma of the renal pelvis: Report of two cases, one with simultaneous transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int 1988;43:299.
Steinbeck G, Plato N, Norell SE, et al: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: An evaluation of the epidemiologic literature. Am J Ind Med 1990;17:371.
Steinech G, Hagman U, Gerhardson M, Norell SE: Vitamin A supplements, fried foods, fats and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-1987. Int J Cancer 1990;45:1006.
Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF, et al: Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. Nature Med 1997;3:621.
Stewart JH, Hobbs JB, McCredie MRE: Morphologic evidence that analgesic-induced kidney pathology contributes to the progression of tumors of the renal pelvis. Cancer 1999;86:1576.
Stonehill WH, Goldman HB, Dmochowski RR: The use of urine cytology for diagnosing bladder cancer in spinal cord injured patients. J Urol 1997;157:2112.
Stower MJ, MacIver AG, Gingeli JC, et al: Inverted papilloma of the ureter with malignant change. Br J Urol 1990;65:13.
Streem SB, Pontes JE, Novick AC, et al: Ureteropyeloscopy in the evaluation of upper tract filling defects. J Urol 1986;136:388.
Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, et al: Three years experience with an ileal low pressure bladder substitute. Br J Urol 1989;63:43.
Studer UE, Jenzer S, Biedermann C, et al: Adjuvant treatment with a vitamin A analog (etretinate) after transurethral resection of superficial bladder tumors. Final analysis of a prospective, randomized multicenter trial in Switzerland. Eur Urol 1995;28:284.
Su SJ, Yeh TM, Lei HY, Chow NH: The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer. Clin Can Res 2000;6:230.
Swanson PE, Frierson HF, Wick MR: c-erbB-2 (HER-2/neu) oncopeptide immunoreactivity in localized, high grade transitional cell carcinoma of the bladder. Mod Pathol 1992;5:531.
Swanson TE, Brooks R, Pearse H, et al: Small cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1988;32:558.
Syrigos KN, Harrington K, Waxman J, et al: Altered α-catenin expression correlates with poor survival in patients with bladder cancer. J Urol 1998;160:1889.
Takahashi T, Habuchi T, Kakehi Y, et al: Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract. Cancer Res 1998;58:5835.
Takahashi T, Mitsumori K, Kakehi Y, et al: Distinct microsatellite alterations between upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. J Urol 2000;163(suppl):549A.
Taketo MM: Cycloxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). J Natl Cancer Inst 1998a;90:1529.
Taketo MM: Cycloxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part II). J Natl Cancer Inst 1998b;90: 1609.
Tavares NJ, Demas BE, Hricak H: MR imaging of bladder neoplasms: Correlation with pathologic staging. Urol Radiol 1990;12:27.
Taylor JA, Umbach DM, Stephens E, et al: The role of N-acetylation polymorphisms in smoking associated bladder cancer: Evidence of gene-gene-exposure three-way interaction. Cancer Res 1998;58: 3603.
Terrell RB, Cheville IC, See WA, Cohen, MB: Histopathologic features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of renal pelvis. J Urol 1995;154:1342.
Teulings FA, Peters HA, Hop WC, et al: A new aspect of the urinary excretion of tryptophan metabolites in patients with cancer of the bladder. Int J Cancer 1978;21:140.
Theodorescu D, Laderoute KR, Guilding KM: Epidermal growth factor receptor-regulated human bladder cancer motility is in part a phosphatidylinositol 3-kinase mediated process. Cell Growth Diff 1998;9:919.
Thériault GP, Tremblay CG, Armstrong BG: Bladder cancer screening among primary aluminum production workers in Quebec. J Occup Med 1990;32:869.
Thomas DJ, Robinson MC, Charlton R, et al: p53 expression ploidy and progression in pT1 transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1994;73:533.
Thompson RA, Campbell EW Jr, Kramer HC, et al: Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. J Urol 1993;149:1010.
Tomera KM, Leary FJ, Zincke H: Pyeloscopy in ureter tumors. J Urol 1982;127:1088.
Torres H, Bennett MJ: Neurofibromatosis of the bladder: Case report and review of the literature. J Urol 1966;96:910.
Tribukait B: Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genitourinary neoplasms. World J Urol 1987;5:108.
Tricker AR, Mostafa MH, Spiegelhalder B, et al: Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in schistosomiasis and bilharzial bladder cancer patients. Carcinogenesis 1989;10:547.
Trott PA, Edwards L: Comparison of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. J Urol 1973; 110:664.
Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, et al: Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. Cancer Res 1990;50:44.
Tsukamoto T, Lieber MM: Sarcomas of the kidney, urinary bladder, prostate, spermatic cord parapestis and testis in adults. In Raaf JH (ed): Management of Soft Tissue Sarcomas. Chicago, Year Book, 1991.
Tsutsumi M, Tsai Y, Gonzalez ML, et al: Early acquisition of homologous deletions of p16/p14 during squamous cell carcinogenesis and genetic in bladder cancer. Oncogene 1998;17:3021.
Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al: c-erbB2 gene amplification: A molecular marker of recurrent bladder tumors? Cancer Res 1995;55:2422.
Utz DC, Farrow GM: Carcinoma in situ of the urinary tract. Urol Clin North Am 1984;11:735.
Utz DC, Hanash KA, Farrow GM: The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1970;103:160.
Utz DC, Schmitz SE, Fugelso PD, et al: A clinicopathologic evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1973;32:1075.
Uyama T, Moriwaki S: Carcinosarcoma of urinary bladder. Urology 1981;18:191.
VanderPoel HG: Markers for recurrence of superficial bladder cancer: What is valid? Curr Opin Urol 1999;9:401.
VanderPoel HG, Hessels D, vanLeenders GJLH, et al: Multi-focal transitional cell cancer and p53 mutation analysis. J Urol 1998;160:124.
VanHalen M, Fastere R, But P, et al: Identification of *Aristolochic* acid in Chinese herbs. Lancet 1994;343:174.

Varela-Duran J, Urdiales-Viedma M, Taboada-Blanco F, et al: Neurofibroma of the ureter. J Urol 1987;138:1425.
Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, et al: Superficial bladder tumor: Aspects of clinical progression. Urology 1974;4:414.
Vaughan AT, Anderson P, Wallace MA, et al: Local control of T2/3 transitional cell carcinoma of bladder is correlated to differences in DNA supercoiling: Evidence for two discreet tumor populations. Cancer Res 1993;53:2300.
Vekemans K, Vanneste A, Van Oyen P, et al: Postoperative spindle cell nodule of bladder. Urology 1990;35:342.
Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, et al: Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol 1999a;161:449.
Vieweg J, Gshcwend JE, Herr HW. et al: The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. J Urol 1999b;161:72.
Vieweg J, Whitmore WF, Herr HW, et al: Through pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy of lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1994;73:3020.
Vinnicombe J, Abercrombie GF: Total cystectomy—a review. Br J Urol 1978:50:488.
Viola MV, Fromowitz F, Oravez S, et al: Ras oncogene p21 expression is increased in premalignant lesions of high grade bladder carcinomas. J Exp Med 1985;161:1213.
Vlaovic R, Jewett AS: Cyclophosphamide induced bladder cancer. Can J Urol 1999;6:745.
Vock P, Haertel M, Fuchs WA, et al: Computed tomography in staging of carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1982;54:158.
Vogelstein B: A deadly inheritance. Nature 1990;348:681.
Voges GE, Tauschke E, Stockle M, et al: Computerized tomography: An unreliable method for accurate staging of bladder tumors in patients who are candidates for radical cystectomy. J Urol 1989;142:972.
Vollmer RT, Humphrey PA, Swanson PE, et al: Invasion of the bladder by transitional cell carcinoma: Its relation to histologic grade and expression of p53, MIB1, c-erb-B-2, epidermal growth factor receptor, and bcl-2. Cancer 1998;82:715.
Wahlqvist L: Chemical carcinogenesis: A review and personal observations with special reference to the role of tobacco and phenacetin in the production of urothelial tumors. In Pavone-Maculoso M (ed): Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology. New York, Plenum, 1980, p 47.
Waldman FM, Carroll PR, Cohen MB, et al: 5-Bromodeoxyuridine incorporation and PCNA expression as measures of cell proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Mod Pathol 1993;6:20.
Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, et al: Centromeric copy number of chromosome 7 is strongly correlated with tumor grade and labeling index in human bladder cancer. Cancer Res 1991;51:3807.
Walker L, Liston TB, Lloyd Davies RW: Does flexible cystoscopy miss more tumours than rod-lens examination? Br J Urol 1993; 72:449.
Walzer Y, Soloway MS: Should the follow-up of patients with bladder cancer include routine excretory urography? J Urol 1983;130:672.
Wan J, Grosman HB: Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. Cancer 1989;64:178.
Waples W, Messing EM: The management of stage T_1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. In Lynon B (ed): Advances in Urology, vol. 5. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, pp 33.
Ward E, Halperin W, Thun M: Screening workers exposed to 4,4¹-methylenebis (2 chloroaniline) for bladder cancer by cystoscopy. J Occup Med 1990,32:865.
Wasson JH, Reda DJ, Bruskewitz RC, et al: A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate. N Engl J Med 1995;332:75.
Waterhouse J, Muir C, Shanmugartanam K, et al: Cancer Incidence in Five Continents, vol. 4. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1982.
Weldon TE, Soloway MS: Susceptibility of urothelium to neoplastic cellular implantation. Urology 1975;5:824.
Wheeless LL, Badalament RA, deVere White RW, et al: Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in bladder cancer. Report of the DNA Cytometry Consensus Conference. Cytometry 1993;14:478.
Wheeless LL, Morreale JF, O'Connell MJ, et al: Predictive value of aberrations of chromosome 9 following Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy in bladder cancer. J Urol 1996;155:321.
Wheeless LL, Reeder JR, Han R, et al: Bladder irrigation specimens-assayed by fluorescence in situ hybridization to interphase nuclei. Cytometry 1994; 17:319.
Wijkstrom H, Edsmyr F, Lundh B: The value of preoperative classification according to the TNM system. Eur Urol 1984;10:101.
Wijkstrom H, Tribukait B: Deoxyribonucleic acid flow cytometry in predicting response to radical radiotherapy of bladder cancer. J Urol 1990;144:646.
Wilson VL, Yin X, Thompson B, et al: Oncogenic base substitution mutations in circulating leukocytes of normal individuals. Cancer Res 2000;60:1830.
Winkler HZ, Nativ O, Hosaka Y, et al: Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy in squamous cell bladder cancer. J Urol 1989;141:297.
Woehr M, Echtle DR, Kontaxis D, et al: The impact of lymph node positive bladder cancer on survival after radical cystectomy. J Urol 2000; 163(suppl): 1040A.
Wolf H: Studies on the role of tryptophan metabolites in the genesis of bladder cancer. Acta Clin Scand 1973;433(suppl):154.
Wolf H, Hojgaard K: Urothelial dysplasia concomitant with bladder tumors as a determinant factor for future new recurrences. Lancet 1983;2:134.
Wood DP, Montie JE, Pontes JE, et al: The role of magnetic resonance imaging in the staging of bladder carcinoma. J Urol 1988;140:741.
Wood DP, Montie JE, Pontes JE, et al: Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. J Urol 1989;141:346.
Woodhouse CRJ, Kallette MJ, Bloom HJG: Percutaneous renal surgery and local radiotherapy in the management of renal pelvic transitional cell carcinoma. Br J Urol 1986;58:245.
Wright C, Mellin K, Johnston P, et al: Expression of p53, c-erbB-2 and the epidermal growth factor receptor in transitional cell carcinoma of the human urinary bladder. Br J Cancer 1991;63:967.
Wu TT, Chen JH, Lee YH, Huang JK: The role of bcl-2, p53 and Ki67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma. J Urol 2000;163:758.
Xiong Y, Hannon GJ, Zhang H, et al: p21 is a universal inhibitor of cyclin kinases. Nature 1993;366:701.
Yaman O, Baltaci S, Arikan N, et al: Staging with computed tomography, transrectal ultrasonography and transurethral resection of bladder tumor: Comparison with final pathological stage in invasive bladder carcinoma. Br J Urol 1996;78:197.
Younes M, Sussman J, True L: The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1990;66:543.
Young RH: Carcinosarcoma of the urinary bladder. Cancer 1987;59:1333.
Young RH, Wick MR, Mills SE: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 12 cases and review of the literature. Am J Clin Pathol 1988;90:653.
Yu M, Skipper PT, Taghizadek K, et al: Acetylator phenotype, Aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels, and bladder cancer risk in white, black, and Asian men in Los Angeles, California. J Natl Cancer Inst 1994;86:712.
Yui Y, Tanisky MA, Bischoff FZ, et al: Wild-type p53 restores cell cycle control and inhibits gene amplification in cells with mutant p53 allels. Cell 1992;70:937.
Zaghloul MS: Distant metastases from bilharzial bladder cancer. Cancer 1996;77:743.
Zaitoon MM: Leiomyoma of ureter. Urology 1986;28:50.
Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, et al: Inhibition of bladder tumorigenesis by soy isoflavors via alterations in the cell cycle, apoptosis and angiogenesis. Cancer Res 1998;58:5231.
Zincke H, Águilo JJ, Farrow GM, et al: Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1976;166:781.
Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell

cancer after radical eystectomy for bladder cancer. J Urol 1984;131:50.
Zincke H, Patterson DE, Utz DC, Benson RC Jr: Pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder with pelvic node disease. Br J Urol 1985;57:156.
Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A: NMP22 is a sensitive, cost-effective test on patient at risk for bladder cancer. J Urol 1999;161:62.
Zungri E, Chechile G, Algaba F, et al: Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: Is the controversy justified? Eur Urol 1990;17:276.

77
MANEJO DEL CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

Stanley Bruce Malkowicz

Manejo endoscópico del cáncer superficial de vejiga
Efectos colaterales de la resección transuretral
Biopsia tisular del urotelio contiguo

Terapia con rayo láser

Terapia fotodinámica

Cistectomía en pacientes con enfermedad superficial

Terapias alternativas
Radioterapia con haz de rayos externo
Quimioprevención
Vitaminas
Productos derivados de la soja
Inhibidores de la ciclooxigenasa

Quimioterapia intravesical
Bacilo de Calmette-Guérin
Mitomicina C
Doxorrubicina
Epirrubicina
Tiotepa; trietilenotiofosforamida
Valrubicina
Etoglúcido
Terapéutica combinada
Instilación inmediata de quimioterapia después de la resección transuretral
Otras formas de inmunoterapia
Otras terapias intravesicales
Resumen de la terapéutica intravesical

Vigilancia de la enfermedad
Seguimiento con cistoscopia
Citología urinaria
Marcadores tumorales
Recurrencia en el tracto urinario superior

El cáncer de vejiga es el quinto cáncer más frecuente entre los hombres y es la causa de algo más de 12.000 muertes relacionadas con el cáncer por año. Aproximadamente un 70% de los tumores vesicales se presentan como lesiones superficiales y un 10 a un 20% de estas lesiones progresan hacia tumores invasores del músculo vesical. El término *cáncer superficial de vejiga* comprende los tumores Ta, T1 y Tis de cualquier grado. Dado que estas lesiones se asocian con diferentes tasas de recurrencia y riesgo de progresión el término general de cáncer superficial de vejiga es impreciso. Si se tiene presente la evolución natural o los resultados del tratamiento de los tumores no invasores del músculo, es evidente que se requiere una diferenciación más precisa dentro de la categoría general de cáncer de vejiga superficial. Alrededor de un 70% de las lesiones se manifiesta en un estadio Ta, un 20% en un estadio T1 y un 10% como un carcinoma in situ (Ro y col., 1992). La evolución natural verdadera de los tumores no invasores no se conoce con certeza debido a que la mayoría de los datos disponibles se refieren al comportamiento del tumor después de la resección transuretral (RTU) de la lesión (Heney y col., 1983a, 1983b; Fitzpatrick y col., 1986) o al seguimiento prolongado del paciente después de un tratamiento intravesical (Nadler y col., 1994; Cookson y col., 1997).

Es indudable que el grado y el estadio tumorales afectan la recurrencia y la progresión del tumor. Las lesiones Ta de bajo grado se asocian con tasa de recurrencia del 50 al 70% y probabilidad de progresión del 5%, mientras que los tumores T1 de alto grado recurren en más del 80% de los casos y progresan en un 50% de los pacientes en el curso de 3 años. El tamaño del tumor, la cantidad de lesiones, la presencia o la ausencia de invasión linfovascular y el estado del urotelio residual también son factores importantes para predecir el comportamiento de las lesiones superficiales (Althausen y col., 1976; Lutzeyer y col., 1982; Heney y col., 1983a, 1983b).

La técnica principal para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vejiga superficial sigue siendo la endoscopia, por lo general mediante la cistoscopia y la RTU. La terapéutica intravesical puede servir como modalidad coadyuvante, para el tratamiento de la enfermedad residual o como medida profiláctica. Las limitaciones de la quimioterapia intravesical se pusieron de manifiesto después de la aplicación generalizada de la inmunoterapia

intravesical con bacilos de Calmette-Guérin (BCG), la cual se ha convertido en la modalidad intravesical de elección. La optimización del tratamiento intravesical sigue siendo un desafío, al igual que el desarrollo de modalidades terapéuticas alternativas eficaces para los pacientes en quienes fracasan las modalidades convencionales. Diversos aspectos de la vigilancia de la enfermedad que abarcan desde la eficacia de la cistoscopia hasta el régimen de seguimiento más apropiado han requerido la revaluación de los urólogos a medida que se modificaba el tipo de pacientes con cáncer de vejiga y se introducían nuevas tecnologías y distintos marcadores tumorales.

MANEJO ENDOSCÓPICO DEL CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

La cistoscopia es esencial para el diagnóstico preciso y el tratamiento del cáncer superficial de vejiga. Es importante inspeccionar en forma cuidadosa la uretra y la fosa prostática además de la totalidad del urotelio. También es importante consignar la localización, la cantidad y la morfología (papilar, nodular, sésil, aterciopelada) de toda lesión visible. Además, es necesario describir el aspecto del urotelio residual y registrar la capacidad vesical. La inspección de los orificios ureterales debe tener presente la localización, el egreso de orina o sangre (en este último caso se encuentra indicada una investigación más pormenorizada del tracto urinario superior) y toda irregularidad vecina o intraluminal.

La cistoscopia como estándar de referencia para la detección del cáncer ha sido cuidadosamente revaluada después de la introducción de nuevos marcadores tumorales y los progresos tecnológicos en el terreno de la endoscopia. La cistoscopia tiene una capacidad limitada de detectar alteraciones uroteliales tempranas que también pueden pasar inadvertidas con la citología convencional. **La utilización de la cistoscopia con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que se basa en el pretratamiento 2 a 3 horas antes de la cistoscopia con una solución de 5-ALA al 3% y la iluminación ulterior con una fuente luminosa dentro del espectro de 375 a 445 nm, tiene mayor sensibilidad (96,9% frente a 72,7%) para la detección de alteraciones uroteliales** (Kriegmair y col., 1996a; 1996b). Esta técnica tiene un valor limitado para la detección de alteraciones nuevas o persistentes en áreas recientemente resecadas; sin embargo, en un artículo se comunicó que el 31% de las lesiones adicionales detectadas exclusivamente mediante cistoscopia con 5-ALA presentaban un cuadro histológico mal diferenciado (Filbeck y col., 1999; Kriegmair y col., 1999). **En este momento se está investigando la verdadera importancia de la citometría de flujo con 5-ALA para la detección de lesiones tempranas de bajo grado y su repercusión en el largo plazo sobre las tasas de recurrencia y progresión del tumor.**

El urotelio puede evaluarse mediante un cistoscopio rígido con lentes de 30 y 70 grados o un cistoscopio flexible. Las biopsias con cucharilla de una lesión sospechosa o del tejido vecino generalmente se realizan a través de la funda del cistoscopio. La electrocauterización mediante un electrocauterio Bugbee o el ansa del resectoscopio puede reducir el riesgo de sangrado posbiopsia. La RTU de un tumor vesical generalmente se lleva a cabo a través de un resectoscopio de 24 a 26 Fr mediante un ansa cortante y el aparato de electrocauterio. En la mayoría de los casos las lesiones se resecan con una corriente combinada, pero en las lesiones localizadas cerca de los orificios ureterales puede utilizarse una corriente de corte para minimizar el riesgo de estrechez ureteral. El agente irrigante de elección es el agua estéril o una solución de manitol dado que la solución salina puede interferir con la conducción eléctrica.

La vejiga debe estar suficientemente llena sin hallarse sobredistendida para poder visualizar con claridad la lesión y los tejidos normales circundantes. Si bien durante la resección es posible utilizar sistemas de flujo continuos, existe una tendencia a la ganancia neta de volumen de líquido de irrigación con el transcurso del tiempo que en ocasiones representa un problema durante la resección de lesiones de gran tamaño. El ansa del resectoscopio debe colocarse detrás de la lesión y traccionarse hacia arriba y hacia el resectoscopio, a fin de poder resecar el tumor, el pedículo y la base (en ese orden) y obtener muestras de biopsia profundas sin pérdida de la conductividad eléctrica. Además, el hecho de no comenzar por la resección de la base permite que la lesión permanezca relativamente fija y facilite la resección. **Es importante evitar cortes lentos o repetitivos de la base o los tejidos profundos dado que una electrocauterización excesiva a menudo dificulta la interpretación histopatológica ulterior.** Una resección completa permite apreciar fibras musculares normales en el lecho residual. Todo vaso sangrante en la base debe cauterizarse, al igual que el área periférica de la resección en el borde formado por la mucosa y la lámina propia.

Los tumores localizados en la pared anterior o la cúpula vesical pueden crear dificultades técnicas. **En el caso de una lesión situada en la pared anterior la descompresión de la vejiga y la compresión suprapúbica pueden contribuir a que la lesión se presente en una orientación más favorable para la resección.** En el caso de una lesión de la cúpula vesical la distensión mínima de la vejiga facilita el acceso a la lesión y previene un sobreestiramiento del detrusor que podría conducir a una perforación intraperitoneal. Esta maniobra también puede ser útil en pacientes con obesidad mórbida, en quienes en ocasiones además se requiere un abordaje perineal para acceder a la vejiga.

En presencia de divertículos vesicales generalmente es preferible la incisión en el cuello del divertículo y evitar la RTU en las partes más profundas de la lesión. En estos casos pueden ser apropiadas la biopsia con cucharilla y la cauterización de la lesión. Cuando se considera una sustitución vesical ortotópica o en presencia de un carcinoma in situ además de la biopsia vesical a veces se requieren biopsias de la uretra o la próstata. Se recomienda el legrado de toda región sospechosa en las posiciones de las horas 5 o 7 (del cuello vesical hacia el colículo seminal).

En presencia de lesiones muy extensas la RTU puede

ser insuficiente y requerir una nueva resección para eliminar la totalidad del tumor. **Sin embargo, en condiciones usuales es posible que la RTU sea menos eficaz de lo que generalmente se cree. En los casos en los que se lleva a cabo una segunda RTU varios días a varias semanas después del primer procedimiento es posible detectar tejido residual en hasta 40 a 75% de los casos. En muchos casos se observa la persistencia del tumor en el sitio de la resección original** (Klan y col., 1991; Mersdorf y col., 1998; Vogeli y col., 1998). **En pacientes con tumores T1 la repetición de la RTU puede revelar hallazgos pronósticos más desfavorables (tumor in situ concurrente; enfermedad extensa en estadio T1 de grado 3 o estadio mayor que T1) en hasta 25% de las muestras evaluadas** (Schwaibold y col., 2000). **Dado el estado fronterizo de los tumores T1 de alto grado la repetición de la RTU es recomendable en estos casos, sobre todo si durante el examen histopatológico inicial no se identificó la presencia de tejido muscular.**

Efectos colaterales de la resección transuretral

Una de las principales complicaciones de la RTU de los tumores vesicales es la perforación vesical. **En esta situación es esencial determinar si la perforación es extraperitoneal, caso en el cual generalmente puede tratarse mediante el drenaje con catéter, o intraperitoneal, pues en ocasiones no responde al drenaje exclusivamente y requiere una reparación a cielo abierto.** Toda decisión relacionada con una intervención terapéutica más agresiva debe basarse en la magnitud de la perforación y el estado clínico del paciente. La incidencia de perforación puede minimizarse prestando atención a los detalles técnicos del procedimiento, evitando la sobredistensión de la vejiga y utilizando dosis paralizantes de anestesia durante la resección de lesiones significativas de la pared lateral de la vejiga para atenuar la respuesta refleja del obturador. **La perforación vesical puede conducir a la diseminación metastásica de tumores superficiales. Si bien la mayoría de los casos comunicados son anecdóticos, representan un porcentaje significativo (6%) en las series en las que se comunicaron perforaciones vesicales** (Mydlo y col., 1999).

En raros casos se produce la retención de un coágulo que requiere la repetición de la electrocauterización endoscópica. En estos casos debe inspeccionarse el urotelio residual y el cuello vesical, el que puede haber experimentado un traumatismo durante la resección endoscópica, además de las áreas previamente resecadas. La eliminación completa del coágulo residual, la evitación de agentes anticoagulantes durante varias semanas y las precauciones para evitar maniobras similares a la de Valsalva reducen el riesgo de formación de otros coágulos.

La RTU puede conducir a la cicatrización parcial o total de un orificio ureteral. **Ante la sospecha de una lesión de un orificio ureteral puede repetirse la cistoscopia sin mayores demoras junto con la obtención de una ecografía de los tractos urinarios superiores.** La dilatación con balón del orificio ureteral a menudo soluciona el problema en esta situación (Chang y col., 1989).

Biopsia tisular del urotelio contiguo

El estado del urotelio vesical alejado de las lesiones visibles puede aportar información relacionada con la respuesta al tratamiento y el pronóstico. La biopsia por RTU o con cucharilla de estas áreas puede ser diagnóstica y terapéutica a la vez. Las biopsias con cucharilla por lo general no aportan información relativa a la invasión muscular, pero en ocasiones permiten una evaluación precisa de la mucosa circundante y evitan el riesgo de interpretación errónea provocado por la cauterización excesiva. **Los resultados de estudios previos sugirieron que las biopsias aleatorias tienen valor pronóstico** (Soloway y col., 1978; Smith, 1986). **Estudios más recientes indican que la información adicional suministrada por biopsias obtenidas en forma aleatoria en áreas de aspecto normal en el momento de la resección es mínima y, en teoría, este procedimiento aumenta el riesgo de implante tumoral** (Mufti y Singh, 1992; Kiemeney y col., 1994; Yamada y col., 1996). **No obstante, las biopsias selectivas de áreas sospechosas representan un componente importante de evaluación completa.**

TERAPIA CON RAYO LÁSER

Se cuenta con un cuerpo de información considerable relacionado con la aplicación del tratamiento con láser al cáncer de vejiga superficial. **El láser neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG) ha sido el dispositivo utilizado con mayor frecuencia debido a sus propiedades óptimas en un medio líquido. En modo no contacto las lesiones pueden coagularse con la potencia óptima de 35 W durante 3 segundos** (Hofstetter y col., 1994). Este método genera escaso sangrado y no provoca el reflejo del obturador. La principal desventaja de esta modalidad, aparte de su alto costo, es la imposibilidad de obtener una muestra tisular para el examen histopatológico. El candidato óptimo para la terapias con láser Nd:YAG es el paciente con tumores recurrentes de bajo grado. El grado del tumor puede evaluarse mediante una biopsia con cucharilla. **Aunque las primeras comunicaciones sugerían tasas de recurrencia reducidas, en un ensayo prospectivo aleatorizado no se observaron diferencias significativas entre las tasas de recurrencia** (Smith y col., 1983; Malloy y col., 1984; Beisland y Seland, 1986). **Esta serie reveló menor cantidad de recurrencias en el sitio tratado (3 de 44), hallazgo que también se había documentado en estudios previos** (Beisland y Seland, 1986; Beer y col., 1989).

Además del láser Nd:YAG se han utilizado las técnicas de láser holmio:YAG y láser potasio titanil fosfato (KTP) para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial (Johnson y col., 1991; Benson, 1992). **El láser dióxido de carbono no opera en el medio líquido y no es apropiado para el tratamiento del cáncer de vejiga** (Benson, 1992). **La complicación más significativa de**

la laserterapia consiste en la dispersión anterógrada de la energía láser hacia las estructuras vecinas, con perforación resultante de una víscera hueca. Afortunadamente esta complicación es rara (Beisland y Seland, 1986). En la actualidad la aplicación de la tecnología láser al tratamiento del cáncer de vejiga superficial es limitada.

TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica consiste en principio en la administración sistémica de un agente fotosensibilizante, por lo general porfímero sódico (Photofrin®) en dosis de 1,5 a 2 mg/kg. Dos a tres días después de que esta sustancia se haya eliminado de los tejidos normales el paciente recibe un tratamiento intravesical con luz láser roja (630 nm) durante 12 a 20 minutos. La administración intravesical de Intralipid® permite una distribución más uniforme de la luz láser (Manyak y col., 1990). **Estos pacientes desarrollan síntomas vesicales irritativos y deben evitar la luz solar directa durante las siguientes 6 a 8 semanas.**

Esta técnica se ha estudiado en pacientes con tumor in situ y enfermedad superficial. En los pacientes con carcinoma in situ la tasa de respuesta documentada en series combinadas fue del 66%, con una duración de la respuesta de 37 a 84 meses (Jocham y col., 1989; Nseyo y col., 1997, 1998; Walther, 2000). **En pacientes con enfermedad papilar se ha documentado una respuesta global del 51%, con un tiempo medio de 24 a 48 meses hasta la aparición de recurrencias** (Naito y col., 1991; Nseyo y col., 1997, 1998; Walther, 2000). **Sin embargo, esta modalidad se ve limitada por efectos colaterales muy significativos, como la contractura o la irritabilidad de la vejiga (50%) y la hipersensibilidad dérmica (19%)** (Naito y col., 1991; Uchibayashi y col., 1995; Nseyo y col., 1997, 1998). En los estudios de investigación se han centrado los esfuerzos en el desarrollo de fotosensibilizadores más adecuados y la modificación de la dosimetría láser (Kriegmair y col., 1996a; Nseyo y col., 1997, 1998). Uno de los candidatos más promisorios para la fotosensibilización es el 5-ALA, el que genera un sensibilizador denominado fotoporfirina IX, que es más específico para el tumor y es mínimamente captado por el detrusor (Datta y col., 1998).

CISTECTOMÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD SUPERFICIAL

La aplicación de la cistectomía para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial debe evaluarse teniendo presentes los beneficios y las limitaciones actuales de la terapia intravesical, la morbilidad asociada con una intervención quirúrgica mayor y la capacidad de predecir la progresión del cáncer de vejiga superficial de alto riesgo en el paciente individual. Aunque la tasa de respuesta inicial al tratamiento con BCG en pacientes con carcinoma in situ supera en ocasiones el 80%, los que no responden a esta modalidad presentan una probabilidad de progresión y evolución fatal del 50% (Catalona y col., 1987; Nadler y col., 1994). Asimismo, en los pacientes con un tumor T1 la probabilidad de progresión puede ser del 50%, con una tasa de mortalidad relacionada con el cáncer de vejiga del 30% en el transcurso de los próximos 15 años (Cookson y col., 1997). El riesgo se subestadificación de un cáncer de vejiga superficial de alto riesgo varía entre el 18 y el 37% (Amling y col., 1994).

La tasa de supervivencia a los 10 años después de la cistectomía por cáncer de vejiga superficial puede variar entre el 67 y el 92% (Amling y col., 1994; Freeman y col., 1995). **En pacientes con buen estado general y cáncer de vejiga superficial de alto riesgo persistente o recurrente en quienes ha fracasado la terapia intravesical se recomienda realizar la cistectomía, dado que los intentos repetidos de terapia intravesical tienen un riesgo significativo de progresión de la enfermedad.** No se cuenta con datos prospectivos que permitan comparar la eficacia de una cistectomía temprana con la de una cistectomía más tardía en este grupo de pacientes de alto riesgo. El papel desempeñado por la cistectomía inmediata en pacientes con tumores T1 de alto grado es discutible. La recurrencia temprana (3 meses) después de la terapia con BCG se asocia con una tasa de progresión del 82%, frente a una tasa de progresión del 25% en pacientes en quienes el tumor no recurre a los 3 meses, pero es difícil predecir las respuestas individuales en el momento de la presentación inicial (Herr, 1997, 2000).

Datos retrospectivos sugieren que ciertos marcadores tumorales como p53 y pRB podrían ser útiles para la estratificación de pacientes muy vulnerables en un futuro cercano. Las lesiones de alto riesgo p53-positivas tienen una tasa de progresión del 75%, frente a un 25% de los tumores p53-negativos. La tasa de supervivencia a los 10 años es del 60% en pacientes con lesiones p53-positivas y del 88% en pacientes con tumores p53-negativos (Sarkis y col., 1993). En un estudio de lesiones T1 evaluadas para determinar el estado de p53 y pRb se documentó una tasa de progresión a los 5 años del 30% en pacientes con tumores positivos para uno de estos dos marcadores y del 47% en el caso de tumores positivos para ambos marcadores. Las lesiones de tipo salvaje para ambos marcadores no se observó progresión (Grossman y col., 1998). La positividad para p53 no permitió predecir la respuesta en pacientes tratados con BCG, pero la expresión de p53 después de este tratamiento fue un indicador de progresión tumoral (p53-positivos: tasa de progresión del 82% y de mortalidad del 41%; p53-negativos: tasa de progresión del 13% y de mortalidad del 7%) (Lacome y col., 1996). Es necesario confirmar la validez prospectiva de estas observaciones antes de poder aplicar en forma sistemática esta información en la práctica clínica.

La cistectomía para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga es apropiada en pacientes con enfermedad policronotrópica de grado reducido a moderado que anula la función vesical o con cáncer superficial de vejiga de alto riesgo que no ha respondido a la terapia intravesical. La cistectomía inmediata es una opción posible en pacientes con tumores T1 de alto grado, sobre todo si la presentación es multi-

focal, pero por lo general se la considera como posibilidad después de observar la respuesta a un ciclo de terapia intravesical.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Radioterapia con haz de rayos externo

El papel desempeñado por la radioterapia en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial es restringido y por lo general se limita a los pacientes que rechazan la cistectomía después del fracaso de la terapia intravesical o que no son candidatos adecuados para una operación mayor. Se han utilizado tratamientos con haz de rayos intersticial y externo con un éxito moderado en casos selectos (van der Werf-Messin, 1984). La radioterapia y la RTU tienen respuesta completa en cerca del 75% de los casos (DeNeve y col., 1992; Rozan y col., 1992; Jansson y col., 1998). **En consecuencia, es difícil evaluar el efecto de la radioterapia exclusivamente.** La tasa de respuesta a los 5 años con la radioterapia con haz de rayos externo varía entre el 44 y el 60%. **La recurrencia generalmente se asocia con progresión y evolución fatal.** La integración de la radioterapia con la cistectomía de rescate o la RTU puede aumentar la tasa de supervivencia a los 5 años del 77 al 90% (Mameghan y col., 1995). Los pacientes tratados con radioterapia desarrollan recurrencias a distancia en un 10 a un 25% de los casos. Las diversas series publicadas sugieren que las técnicas modernas tienen tasas de morbilidad reducidas, con incidencia de cistitis por radiaciones o contractura vesical en el rango del 5%. **En la actualidad la radioterapia desempeña un papel de mínima importancia en el tratamiento del cáncer de vejiga superficial.**

Quimioprevención

Las estrategias quimiopreventivas para el cáncer de vejiga generalmente se relacionan con el uso de un agente destinado a reducir la tasa de recurrencia en una población de pacientes con cáncer de vejiga. Con un enfoque más general, se podría administrar un agente quimioterapéutico a la población general con la finalidad de reducir el riesgo de cáncer de vejiga. Se investigó la relación existente entre la ingesta de agua y el desarrollo de cáncer de vejiga (Michaud y col., 1999), aunque no en la forma de un ensayo prospectivo aleatorizado. **Se llegó a la conclusión de que la ingestión de una cantidad abundante de agua reducía el riesgo de cáncer de vejiga en alrededor del 50% debido a las diferencias observadas entre los sujetos que ingerían cantidades importantes (más de 2.530 mL/día, riesgo relativo 0,51, intervalo de confianza 95% [32-80]) y los que ingerían poca cantidad (menos de 1.290 mL/día).**

Vitaminas

Los agentes mejor estudiados en pacientes con cáncer de vejiga son los compuestos multivitamínicos. En un pequeño ensayo (n = 65) aleatorizado doble ciego en pacientes con tumores Ta y T1 tratados previamente con RTU del tumor se compararon megadosis de vitaminas (40.000 unidades de vitamina A, 100 mg de vitamina B6, 2.000 mg de vitamina C, 400 unidades de vitamina E y 90 mg de cinc) con las dosis diarias recomendadas (DDR). También se administró un curso de BCG. **La tasa de recurrencia en el grupo tratado con megadosis de vitaminas fue del 40%, frente a un 80% en los pacientes que recibieron las DDR. El tratamiento con altas dosis de vitaminas resultó ser más eficaz en pacientes con tumores Ta de bajo grado.** En los pacientes con tumores en un estadio más alto se observó tendencia hacia la mejoría. Estos resultados sugieren que las megadosis de vitaminas administradas en forma concurrente con BCG intravesical pueden reducir la tasa de recurrencia de las lesiones vesicales superficiales. Esta hipótesis está siendo evaluada en un contexto multiinstitucional.

A pesar de estas observaciones existen escasas evidencias que avalen un efecto significativo de vitaminas aisladas en la prevención del cáncer de vejiga. En un estudio realizado en fumadores de Finlandia no se documentaron evidencias de un efecto beneficioso de las vitaminas E o A (solas o combinadas) en la prevención del cáncer de vejiga (Heinonen y Albanes, 1994). La vitamina B_6 no se relacionó con reducción de la tasa de recurrencia ni el tiempo transcurrido hasta la recurrencia. Los ensayos basados en la utilización de análogos de la vitamina A han revelado que estos compuestos no son beneficiosos y son potencialmente tóxicos (Pedersen y col., 1984; Prout y Barton, 1992).

Difluorometilornitina

La difluorometilornitina (DFMO) es un inhibidor irreversible de la ornitina decarboxilasa, una enzima esencial en la síntesis de poliaminas. Las células del cáncer de vejiga son más susceptibles a la inhibición de esta enzima y estudios en animales de experimentación muestran la inhibición del desarrollo tumoral después de la administración de DFMO. En los ensayos en seres humanos la DFMO fue bien tolerada en todas las dosis administradas por pacientes de alto riesgo, aunque no se documentó un efecto preventivo (Poprinzi y Messing, 1992). **Se están realizando ensayos de fase II para evaluar posibles efectos beneficiosos de esta sustancia.**

Productos derivados de la soja

La isoflavona de la soja y otros agentes fotoquímicos derivados de la soja presentan diversos efectos que podrían contribuir a la quimioprevención del cáncer de vejiga. Estos agentes tienen un efecto inhibidor directo in vitro sobre el crecimiento de estirpes de células de cáncer de vejiga murinas y humanas y son capaces de inhibir tumores trasplantables en ratones (Zhou y col., 1998). Otros datos disponibles sugieren que la genestina actúa como un inhibidor de las tirosincinasas y un inhibidor preferencial de la motilidad y el crecimiento de células que sobreexpresan receptores para el factor de crecimiento epidérmico (Theodorescu y col., 1998).

Inhibidores de la ciclooxigenasa

Las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) son enzimas inducibles que catalizan la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Si bien la COX-1 se expresa en las células normales y las células neoplásicas, la COX-2 aparentemente solo se expresa en el cáncer de vejiga y se encuentra ausente en el urotelio normal. La expresión de la proteína COX-2 es mayor en los tumores con un estadio más alto. **El desarrollo comercial de nuevos fármacos inhibidores de la COX-2 condujo a la realización de estudios para evaluar su potencial como agentes quimiopreventivos en el cáncer de vejiga.**

QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

La quimioterapia intravesical se describió por primera vez en 1900, cuando se utilizó nitrato de plata como agente terapéutico. En la década de 1960 se descubrió el valor potencial de la tiotepa como agente intravesical y se evaluaron muchos otros agentes farmacológicos con esta finalidad. **El objetivo de la terapia intravesical con agentes quimioterapéuticos consiste en reducir la recurrencia, prevenir la progresión y erradicar la enfermedad residual después de la RTU.** El agente ideal debe ser barato, tener mínima toxicidad, tanto local como sistémica, y poder administrarse en una dosis única. En la actualidad se emplean diversos agentes para la quimioterapia intravesical; las revisiones contemporáneas de los ensayos multicéntricos controlados ha permitido una mejor apreciación de la eficacia de estos distintos compuestos para el tratamiento, la profilaxis y la progresión del tumor.

Bacilo de Calmette-Guérin

Los bacilos de Calmette-Guérin (BCG) se han establecido como los agentes intravesicales más eficaces para el tratamiento de numerosas formas de cáncer de vejiga superficial. Los BCG son micobacterias atenuadas usadas para la vacunación contra la tuberculosis y que también mostraron actividad antitumoral en varios tipos de cánceres. Los estudios pioneros de Morales y col. (1992) a mediados de la década de 1970 relacionaron las propiedades terapéuticas de los BCG con este sistema tumoral accesible e inmunológicamente sensible y de ese modo establecieron un patrón estándar de terapia intravesical para pacientes con cáncer superficial de vejiga de alto riesgo.

Los BCG siguen representando la modalidad más eficaz de terapia intravesical para la profilaxis y el tratamiento del cáncer superficial de vejiga. La administración de BCG es eficaz para el tratamiento del carcinoma in situ y la enfermedad papilar residual y también puede utilizarse como agente profiláctico en pacientes con tumor superficial recurrente.

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción precisos de los BCG no se conocen con certeza, pero los datos disponibles indican que los bacilos se conectarían con las células tumorales mediante una proteína fibronectina fijadora necesaria para iniciar cualquier tipo de interacción (Zhao y col., 1999, 2000a, 2000b). Este proceso de fijación es seguido por el ingreso de los BCG a las células tumorales (Kuroda y col., 1993; Durek y col., 1999a, 1999b). En la orina de pacientes tratados con BCG puede detectarse la interleucina-12, un potente polarizador de la respuesta de las células T helper (Th1) e inductor del interferón-γ. Es posible que ésta regule en más la expresión de moléculas de adherencia intracelulares y la positividad de la relación células helper CD4+/células T citolíticas CD8+ (Prescott y col., 1992). **Muchas otras líneas de evidencia, incluidos la expresión de interleucina-2 e interferón-γ y el tipo de poblaciones de células T observadas en el sitio de la inflamación inducida por los BCG, sugieren que el efecto terapéutico sería mediado por una respuesta de células Th1** (Haaf y col., 1986a, 1986b; Tanhauser y col., 1995). La orina y el suero de pacientes tratados con BCG contienen muchas otras citocinas detectables, lo que indica un cierto grado de respuesta sistémica (Taniguchi y col., 1999). También se cuenta con datos que sugieren que la respuesta antitumoral se asocia con una reacción por hipersensibilidad de tipo retardado (Luftenegger y col., 1996). No obstante, la información disponible sugiere que los BCG no provocan una respuesta de células natural killer (Ratliff y col., 1994a, 1994b). **Los estudios realizados también han revelado que la inducción de óxido nítrico sintetasa vesical por los BCG podría ser otro de los mecanismos antitumorales, dado que una concentración local alta de óxido nítrico puede inhibir el desarrollo de tumores vesicales** (Jansson y col., 1998).

Preparación y administración

Los BCG se encuentran disponibles en la forma de un polvo liofilizado que se conserva a 4°C hasta el momento de la instilación intravesical. Los preparados comerciales incluyen las cepas Connaught, Tice, Armand Frappier, Pasteur, Tokio y RIVM. La eficacia terapéutica se asocia con la capacidad de ofertar alrededor de 10 millones de microorganismos por instilación. La vacuna se reconstituye con 50 mL de solución fisiológica y debe administrarse rápidamente para evitar que la agregación que se produce con el transcurso del tiempo afecte su potencia (Ratliff y col., 1994a, 1994b). El tratamiento generalmente se instaura 2 a 4 semanas después de la resección tumoral. **La presencia de hematuria macroscópica y la probabilidad de una infección bacteriana contraindican la instilación de BCG dado que en ocasiones la inoculación intravascular se asocia con toxicidad. Por este motivo, la cateterización debe ser atraumática y la administración debe llevarse a cabo con drenaje por declive. En el caso de una cateterización traumática el tratamiento debe postergarse por varios días. Lo ideal es que el paciente retenga la solución durante 2 horas.**

Indicaciones terapéuticas

Carcinoma in situ

Los BCG sin duda representan la modalidad terapéutica principal para el tratamiento del carcinoma in situ y fueron aprobados para esta indicación por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos. Múltiples ensayos clínicos mostraron que la tasa de respuesta completa promedio a este tratamiento es del 76% (DeJager y col., 1991; Lamm, 1992a, 1992b; Hudson y Herr, 1995). En algunas series individuales se documentó una tasa de respuesta de hasta un 80% (Brosman, 1982). Los datos derivados de varias series muestran que en un 50% de los casos la respuesta se mantiene durante un período medio de 4 años. En el curso de un período de 10 años, cerca de un 30% de los pacientes permanecen libres de recurrencia o progresión del tumor. La mayoría de los casos de recurrencia o progresión tumorales se producen en el curso de los primeros 5 años (Herr y col., 1992). **La persistencia de la enfermedad después de un tratamiento completo es motivo de preocupación. En un estudio realizado por Herr y col. (1989) en 180 pacientes la tasa de progresión a los 5 años fue del 19% entre los que respondieron inicialmente al tratamiento y del 95% entre los que no lo hicieron.** Otros investigadores han observado que los que no respondían al tratamiento con BCG tenían mayor probabilidad de invasión muscular (Coplen y col., 1990; Harland y col., 1992). **Aunque el tratamiento con BCG ha reemplazado a la cistectomía como modalidad inicial para el tratamiento del carcinoma in situ, la ausencia de respuesta después de dos períodos de tratamiento de 6 semanas cada uno o la recurrencia temprana de enfermedad de alto riesgo son indicaciones para una intervención terapéutica más agresiva, siempre que la condición clínica del paciente lo permita.**

Tumor residual

La instilación intravesical de BCG permite un tratamiento eficaz de los tumores papilares residuales, pero esta modalidad no debe reemplazar a la resección quirúrgica en lo casos en los que no existan contraindicaciones específicas para la operación. Varios investigadores han demostrado una tasa de respuesta del tumor residual de casi un 60% a la administración de BCG exclusivamente (Brosman, 1982; Schellhammer y col., 1986; Coplen y col., 1990). Estos hallazgos fueron confirmados en una revisión de series previas de pacientes tratados con BCG. En un estudio de marcadores tumorales en el que se administraron mitomicina y BCG en forma secuencial se documentó una tasa de respuesta del 46% (van der Meijden y col., 1996).

Profilaxis antitumoral

Los pacientes con tumores T1 y tumores Ta de alto grado recurrentes generalmente reciben tratamiento profiláctico de BCG después de la RTU completa. En varios ensayos se ha comparado el efecto de la RTU sola con el de la combinación de RTU y BCG. Los primeros estudios monocéntricos demostraron que esta combinación reducía la tasa de recurrencia en un 30% (Brosman, 1982; Morales y col., 1992). **En varias series numerosas la disminución de la tasa de recurrencia asociada con la combinación RTU + BCG frente a RTU exclusivamente varió entre el 20 y el 65%, con una media de alrededor del 40%** (Pagano y col., 1991a, 1991b; Herr y col., 1992; Melekos y col., 1993; Krege y col., 1996) (cuadro 77-1).

Los efectos beneficiosos de la combinación de RTU con BCG sobre la enfermedad papilar superficial de alto riesgo se han demostrado en varias series con tumores T1 (Cookson y Sarosdy, 1992; Pansadoro y col., 1995; Herr, 1997; Jiménez Cruz y y col., 1997; Gohji y col., 1999; Hurle y col., 1999a, 199b). **Los diversos estudios revelaron respuestas variables, con tasas de recurrencia que oscilaron entre el 16 y el 40% y tasas de progresión que variaron entre tan solo 4,4% y 40%** (véase cuadro 77-1). **Aunque ciertos rasgos histopatológicos como la multiplicidad del tumor y la presencia de un carcinoma in situ coexistente se asocian más a menudo con la progresión del tumor, estas discrepancias demuestran la necesidad de discriminar con mayor precisión la evolución natural potencial de la enfermedad para poder adoptar decisiones terapéuticas más correctas.** La subestadificación de la lesión dentro de las categorías T1a y T1b en una serie de 49 pacientes no demostró diferencias estadísticamente significativas de las tasas de recurrencia (69 frente a 65%) o progresión (22 frente a 29%) (Kondylis y col., 2000). **Los datos relacionados con el tratamiento con BCG de estas lesiones revelan la necesidad de un estricto seguimiento continuo después del tratamiento.**

Si bien la información disponible sugiere que el tratamiento con BCG retarda la progresión del cáncer de vejiga, esta presunción aún no ha sido fehacientemente demostrada. **Se documentaron evidencias de retardo de la progresión en una serie de 133 pacientes, con una tasa de progresión del 4% en los tratados con BCG y del 17% en los controles tratados con RTU exclusivamente. Además, la comparación entre el tratamiento con doxorrubicina y con BCG realizada por el Southwest Oncology Group (SWOG) reveló una tasa de progresión del 15% en los pacientes tratados con BCG y del 37% en los tratados con quimioterapia** (Lamm y col., 1991). Estos beneficios se observaron en una fase relativamente temprana del seguimiento; no se dispone de resultados a largo plazo.

En un ensayo aleatorizado de 86 pacientes con un cáncer superficial de vejiga de alto riesgo Herr y col. (1988) demostraron mayor retardo de la progresión del tumor en pacientes tratados con BCG frente a controles tratados con RTU sola. Además, entre los tratados con BCG se documentó reducción significativa de la tasa de cistectomía por carcinoma in situ (11 frente a 55% para lo controles tratados con RTU) y del tiempo transcurrido hasta la cistectomía. No obstante, existen datos que indican que después de transcurridos 10 a 15 años este beneficio aparente podría

Cuadro 77-1. *BCG: repercusión sobre las tasas de recurrencia/progresión en los tumores T1*

Autor	*Cantidad de pacientes*	*Características del tumor*	*Período de seguimiento medio*	*Cantidad de recurrencias (%)*	*Cantidad de progresiones (%)*
Hurle y col.	51	Todos G3	85 meses	19 (37,3)	9 (17,6)
Gohji y col.	41	Todos G3	63 meses	16 (35,6)	2 (4,4)
Jiménez Cruz y col.	61	31 G1 26 G2 4 G3	20,5 meses	24 (39,3)	6 (9,8)
Pansadoro y col.	50	Todos G3	42 meses	8 (16)	6 (12)
Herr	25	Todos G3	180 meses		25 (52)
Cookson y Sarosdy	86	Mixtos	59 meses	8 (9)	6 (7)

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; G, grado.

disminuir en forma significativa (Cookson y col., 1997). **Los datos disponibles sugieren que el tratamiento con BCG provocaría un retardo de la progresión del cáncer de vejiga de alto riesgo en una fase temprana, pero los efectos de esta modalidad terapéutica a largo plazo no pueden evaluarse en forma valedera debido a la escasa cantidad de pacientes en situación de riesgo después de transcurridos 10 a 15 años.**

El régimen óptimo para el tratamiento con BCG no se ha establecido. Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles sugiere que un solo ciclo de inducción de 6 semanas de duración es suficiente para obtener una respuesta óptima (Kavoussi y col., 1988). Varios investigadores han estudiado el posible valor agregado de un segundo ciclo terapéutico con BCG (Haaff y col., 1986a, 1986b; Kavoussi y col., 1988; Bretton y col., 1990; Coplen y col., 1990). **La tasa de respuesta adicional promedio a un segundo ciclo de inducción con BCG fue del 25% en los pacientes tratados con fines profilácticos y del 30% en los pacientes con carcinoma in situ.** No obatante, hallazgos convincentes sugieren que los ciclos adicionales con BCG para el tratamiento de pacientes refractarios tienen un riesgo significativo de progresión tumoral (invasión o metástasis) en un 20 a un 50% de los tratados con ciclos repetidos de BCG (Nadler y col., 1994). **Existe un riesgo adicional de progresión de aproximadamente el 7% con cada período adicional de tratamiento** (Catalona y col., 1987). **Por este motivo se ha sugerido que en los pacientes que no responden a uno o dos ciclos de tratamiento debe contemplarse la posibilidad de un enfoque terapéutico más agresivo.** Varios estudios han establecido que la respuesta al tratamiento con BCG a los seis meses puede utilizarse como factor pronóstico y que la cantidad de pacientes que desarrollan enfermedad progresiva es significativamente mayor entre los que no respondieron al tratamiento (Orsola y col., 1998).

Varios estudios de pequeña envergadura en los que se evaluó el tratamiento se mantenimiento no revelaron beneficios significativos relacionados con la recurrencia o la progresión tumorales (Hudson y col., 1987; Witjes y col., 1998). Por otra parte, en casi todos estos estudios se observaron manifestaciones de toxicidad, tanto local como sistémica, en los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento. **El SOG comunicó los resultados de un régimen "6 + 3"** (fig. 77-1) (Lamm y col., 2000). Estos pacientes recibieron un período de inducción de 6 semanas seguido de tres instilaciones una vez por semana a los 3 y los 6 meses y una instilación cada 6 meses durante 3 años a partir de entonces. **Con este régimen, el tiempo de supervivencia libre de recurrencia medio estimado fue de 76,8 meses en el grupo de mantenimiento y de 35,7 meses en el grupo sin mantenimiento (p <0,001). El tiempo de supervivencia libre de fallo fue de 111,5 meses para el grupo sin mantenimiento y se consideró no estimable en el grupo con mantenimiento (p = 0,04). La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 78% para el grupo sin mantenimiento y del 83% para el grupo con mantenimiento. Si bien no se documentó ningún signo de toxicidad que superase el grado 3, solo un 16% de los pacientes pudo tolerar el régimen con dosis plenas, y en estos casos fue necesario reducir las tres dosis de**

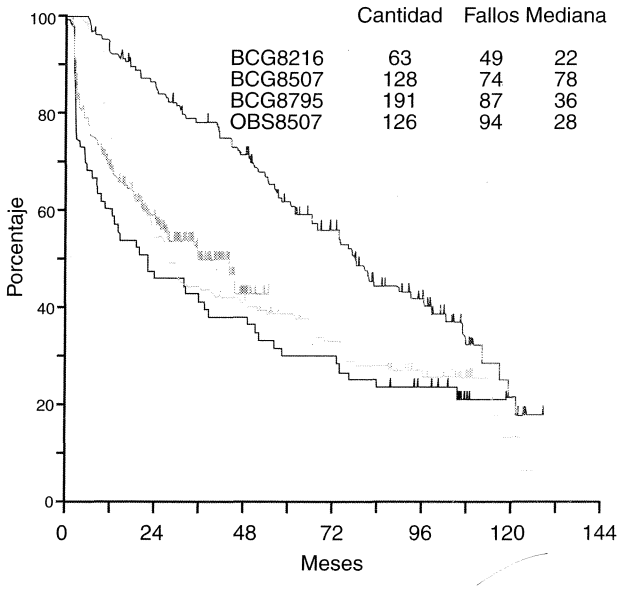


Fig. 77-1. Comparación de la supervivencia libre de recurrencia en pacientes sin carcinoma in situ en diversos estudios con bacilos de Calmette-Guérin realizados por el Southwest Oncology Group. (De Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD y col.: Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ TCC of the bladder: A randomized study. J Urol 2000;163:1124-1129.)

refuerzo. Desde una perspectiva inmunológica es posible que menos de tres dosis de refuerzo sean eficaces y, tal vez, óptimas, pero esta posibilidad aún no se ha corroborado.

Varios investigadores han estudiado la posibilidad de reducir las dosis de BCG (Morales y col., 1992; Melekos y col., 1993; Martínez-Piñeiro y col., 1995; Pagano y col., 1995). **En general estos estudios han revelado una disminución de la toxicidad sin diferencias estadísticamente significativas de la eficacia, aunque el poder estadístico de estos ensayos es intermedio. En un estudio realizado por Morales y col. (1992) la tasa de recurrencia tumoral fue mayor en el grupo tratado con dosis más reducidas, pero este hallazgo se observó sobre todo en los pacientes con tumores Ta. También se ha evaluado el efecto de la prolongación del intervalo transcurrido entre las instilaciones; los estudios realizados en una cantidad limitada de pacientes indican que este enfoque permite reducir la incidencia de efectos colaterales sin reducir la eficacia del tratamiento** (Bassi y col., 2000). **Recientemente se ha validado la posibilidad de estudiar aspectos de la calidad de vida relacionados con la instilación de BCG y los resultados ayudarán a cuantificar la repercusión del tratamiento en estudios futuros** (Bohle y col., 1996). **Globalmente los efectos colaterales generales observados no alteran de manera significativa la calidad de vida en los pacientes tratados.**

Se han evaluado factores predictivos de la respuesta terapéutica en el nivel molecular. La sobreexpresión de p53 previa al tratamiento con BCG no permitió predecir la respuesta al tratamiento: sin embargo, la sobreexpresión previa al tratamiento con BCG, el estadio tumoral y la respuesta al tratamiento son marcadores de progresión tumoral para los pacientes con enfermedad residual después del tratamiento. **La sobreexpresión de p53 después del tratamiento es un marcador independiente de progresión de la enfermedad.** Este hallazgo ha sido corroborado por otros investigadores (Lacome y col., 1996; Lebret y col., 1998). Un enfoque interesante para el desarrollo de modelos pronósticos consiste en la incorporación de análisis de síndromes ponderados, los cuales pueden identificar marcadores o patrones de marcadores no detectados mediante el análisis estadístico multivariado estándar.

Ciertos factores extrínsecos como el tratamiento antibiótico también pueden tener efectos sobre el tratamiento con BCG. En un estudio se demostró la eficacia de las quinolonas contra las micobacterias BCG (Durek y col., 1999a, 1999b). Si bien este efecto puede ser beneficioso para el tratamiento de los efectos colaterales sistémicos de la terapia con BCG, también puede reducir su eficacia si los antibióticos se administran de manera sistemática para la profilaxis de la infección urinaria durante el tratamiento. Este tema se está evaluando en ensayos clínicos. **Inversamente, resultados de estudios in vitro sugieren que las quinolonas pueden incrementar los efectos de la quimioterapia intravesical con doxorrubicina dado que ambos compuestos afectan la topoisomerasa II** (Kamat y col., 1999).

Contraindicaciones para el tratamiento con BCG

El tratamiento con BCG está contraindicado en pacientes inmunosuprimidos e inmunocomprometidos. No existen datos que lo contraindiquen en pacientes con prótesis o con enfermedades de las válvulas cardíacas. En los pacientes con prótesis toda instrumentación del tracto urinario debe ser precedida de un tratamiento profiláctico con el antibiótico adecuado. **El mal estado general y la edad avanzada son contraindicaciones relativas; además, el antecedente de tuberculosis puede aumentar la incidencia de efectos colaterales del tratamiento.**

Efectos colaterales del tratamiento con BCG

El tratamiento con BCG generalmente es bien tolerado y tiene efectos colaterales moderados, aunque existe el riesgo de efectos adversos graves y potencialmente fatales. La mayoría de los pacientes refieren disuria, polaquiuria y sensación de micción inminente que duran varios días y se agravan durante el transcurso del tratamiento. Estos efectos colaterales pueden tratarse sintomáticamente con aticolinérgicos leves, paracetamol o fenazopiridina. **El tratamiento con BCG también induce hematuria en un 30% de los pacientes. La hematuria microscópica persistente es una contraindicación relativa para el tratamiento.**

La prostatitis granulomatosa puede ser un hallazgo asintomático en un 20 a un 30% de los pacientes y determinar un aumento del nivel sérico de antígeno prostático específico. Este trastorno es sintomático en alrededor de un 1% de los pacientes. El compromiso testicular es un problema menos frecuente, pero si no es tratado puede progresar y requerir una orquiectomía. La contractura vesical se observa en menos del 0,5% de los tratados con BCG.

La febrícula o la sensación de malestar leve pueden afectar a un porcentaje significativo de pacientes. La presencia de fiebre mayor de 38,5°C que persiste durante más de 24 horas y no remite con agentes antipiréticos o de fiebre mayor de 39,5°C requiere el tratamiento con isoniacida (300 mg/día durante 3 meses). La bacilosis sistémica por BCG generalmente se manifiesta con un cuadro pulmonar o hepático y es un trastorno grave. Esta forma de enfermedad requiere un tratamiento combinado con isoniacida-rifampicina durante 6 meses con el agregado de etambutol en los casos de enfermedad aguda. La piridozina se agrega a cualquier ciclo prolongado de tratamiento con isoniacida. **La sepsis por BCG es una complicación rara (0-4%) pero potencialmente fatal que debe tratarse con métodos de soporte vital convencionales y con la combinación de tres fármacos.**

La prednisona mostró ser eficaz cuando se la agregó a los regímenes farmacológicos en modelos de sepsis por BCG en animales de experimentación (DeHaven y col., 1992). Los datos disponibles sugieren que las quinolonas son preferibles a la cicloserina para el tratamiento multidroga de la sepsis por BCG (Durex, 1999b). **En cualquier caso de enfermedad local o sistémica por BCG**

también es importante investigar la presencia de microorganismos patógenos urinarios habituales y tratar estas infecciones en la forma adecuada.

Como se mencionó antes, el carcinoma del epitelio de transición prostático debe tratarse mediante una RTU. **El carcinoma de la mucosa o los conductos superficiales de la próstata puede tratarse correctamente con BCG.** Una RTU limitada de la glándula prostática puede ser eficaz para reducir la carga tumoral y facilitar la exposición de la superficie prostática a los BCG. **Este enfoque permitió obtener tasas de supervivencia libre de tumor del 50%** (Bretton y col., 1990).

Mitomicina C

La mitomicina C es un agente formador de uniones cruzadas que inhibe parcialmente la síntesis de DNA. La eficacia de este compuesto también depende de otros mecanismos menos conocidos. Aunque la mitomicina C es más eficaz en la fase G1 del ciclo celular, se considera que no es un fármaco específico para el ciclo celular. Este compuesto tiene un peso molecular de 334 kD. Generalmente se instila una vez por semana durante 6 a 8 semanas en dosis de 20 a 60 mg. **La tasa de respuesta completa promedio es de cerca del 36% y la disminución de la tasa de recurrencia varía entre el 19 y el 42%** (Kim y Lee, 1988). **En una revisión de varias series numerosas se documentó una tasa de beneficio promedio del 15% y solo dos de cinco estudios reflejaron diferencias estadísticamente significativas.** La tasa de respuesta del carcinoma in situ (58%) es algo mayor que la de los tumores papilares (43%). **Varios estudios debidamente planificados no lograron demostrar ventajas significativas de la mitomicina C en relación con la RTU exclusivamente (4 frente a 7,3%) en la reducción de la progresión tumoral en el transcurso de 5 años.** Si bien los resultados de ensayos destinados a investigar el valor del tratamiento de mantenimiento son conflictivos, la mayor parte de los datos indica que la mitomicina C no es superior al tratamiento estándar (Huland y Otto, 1983; Niijima y col., 1983; Akaza y col., 1987; Huland y col., 1990). Los efectos sobre la tasa de recurrencia tumoral de una única instilación de mitomicina C u otro agente inmediatamente después de la RTU fueron investigados en forma exhaustiva y se comentan en otra parte.

Los efectos colaterales significativos de la mitomicina C incluyen cistitis, que puede afectar a hasta un 40% de los pacientes, disminución de la capacidad vesical, descamación palmar y exantema cutáneo. Debe evitarse el contacto entre la mitomicina C y la piel. La leucopenia y la contractura vesical (0,05%) son efectos colaterales raros (Trasher y Crawford, 1992).

Doxorrubicina

La doxorrubicina es un antibiótico derivado de las antraciclinas que actúa mediante la fijación a pares de base de DNA e inhibe la topoisomerasa II y la síntesis de proteínas. Si bien tiene un máximo efecto durante la fase S del ciclo celular, no se considera un fármaco específico para el ciclo celular. **En una revisión de numerosos estudios mostró una superioridad del 13 al 17% en relación con la RTU para la prevención de recurrencias, pero no es superior a la RTU para la prevención de la progresión tumoral (15,2% frente a 12,6%)** (Kurth y col., 1997). Tiene un peso molecular de 580 kD y los efectos colaterales sistémicos son infrecuentes. El principal efecto colateral de la doxorrubicina intravesical es la cistitis química, que puede afectar a hasta un 50% de todos los pacientes tratados. En varias series se han comunicado casos de reducción de la capacidad vesical y pueden observarse casos raros de reacciones adversas gastrointestinales o alérgicas (Trasher y Crawford, 1992).

Epirrubicina

Este derivado de la doxorrubicina actúa a través de un mecanismo de acción similar. Se administra en dosis de 50 a 80 mg/mL en forma de tratamientos seriados durante 8 semanas. La superioridad de la epirrubicina en relación con la RTU para reducir la tasa de recurrencia es del 12 al 15% (Oosterlinck y col., 1993). Esta diferencia se ha documentado en los casos en los que se administró como una dosis única intravesical inmediatamente después de la RTU o como ciclos terapéuticos completos de terapia intravesical. La epirrubicina no se encuentra disponible para el tratamiento del carcinoma del epitelio de transición en los Eestados Unidos, aunque ha sido aprobada por la FDA para formar parte integral de regímenes terapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos.

Tiotepa; trietilenotiofosforamida

La tiotepa es el único agente aprobado por la FDA para el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga papilar. Es un agente alquilante sin especificidad por el ciclo celular. En 6 de 11 ensayos clínicos controlados (N = 950 pacientes) mostró reducción significativa de la tasa de recurrencia tumoral en hasta un 41% (reducción media: 16%). Los estudios controlados indican que la tasa de progresión tumoral en pacientes tratados con tiotepa no difiere significativamente de la documentada en los controles (4% frente a 6%). Aunque es bien tolerada, puede inducir efectos colaterales sistémicos debido a su bajo peso moecular (189 kD). **La leucopenia se observa en un 8 a un 55% de los pacientes y la trombocitopenia en un 3 a un 31%.** Hasta una tercera parte del fármaco se absorbe a través del urotelio. **Numerosos pacientes (12 a 69%) tienen síntomas irritativos durante la micción** (Trasher y Crawford, 1992). La importancia de la tiotepa en el tratamiento general del cáncer de vejiga ha disminuido después del advenimiento de la instilación de BCG.

Valrubicina

El 14-valerato de *N*-trifluoroacetil adriamicina es un

análogo semisintético de la doxorrubicina. La valrubicina es lipófila y es rápidamente incorporada por las células tumorales (Seatman y col., 1991). **Este fármaco interrumpe el ciclo celular en la fase G_2 e inhibe la topoisomerasa II.** La terapia intravesical de los tumores superficiales (un 78% papilares) generó respuesta completa en 13 de 32 lesiones. La dosis máxima tolerada fue de 800 mg (Greenberg y col., 1997). En una cohorte de 90 pacientes con carcinoma in SITU refractario al tratamiento con BCG, el 21% (19 de 90) mostró respuesta completa, con un tiempo medio hasta la aparición de recurrencias mayor de 18 meses. Otros 14 pacientes solo desarrollaron recurrencias en el estadio Ta (Steinberg y col., 2000). **La valrubicina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento del carcinoma in situ refractario a la instilación de BCG en pacientes que no pueden tolerar la cistectomía; en la actualidad este fármaco se está evaluando en otros ensayos clínicos multicéntricos.**

Etoglúcido

El etoglúcido –trietilenoglicol diglicidil éter (262 kD)– es un derivado del podófilo que actúa como agente alquilante y se administra en una solución al 1% (Robinson y col., 1977). El tratamiento consiste en una administración semanal durante 4 a 10 semanas. Los datos disponibles sugieren que reduce la tasa de recurrencia y el tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera recurrencia (Kurth y col., 1997). No se cuenta con evidencias que sugieran una disminución de la tasa de progresión tumoral. Entre un 3 y un 59% de los pacientes refieren polaquiuria y sensación de micción inminente. Aproximadamente el 4% de los pacientes presenta reacciones cutáneas alérgicas (Trasher y Crawford, 1992).

Terapéutica combinada

Quimioterapia combinada

La mayoría de los regímenes de quimioterapia sistémica citorreductora consiste en una combinación de varios fármacos; por lo tanto, es lógico suponer que la aplicación de múltiples agentes al urotelio durante un lapso breve puede tener un efecto más pronunciado sobre la recurrencia o la progresión del tumor. Se han publicado varios estudios en los que se aplicó este enfoque y los resultados de un estudio realizado por Fukui y col. (1992) son instructivos al respecto. **En éste se administró mitomicina C (20 mg) el día 1 y doxorrubicina (40 mg) el día 2 una vez por semana durante 5 semanas en 101 pacientes. Cincuenta y un pacientes respondieron en forma completa y fueron aleatorizados con ulterioridad en un grupo con tratamiento de mantenimiento y un grupo sin tratamiento de mantenimiento. Los efectos colaterales locales fueron significativos en un 50% de los casos. Los pacientes con carcinoma in situ que recibieron tratamiento de mantenimiento desarrollaron menos recurrencias** (Fukui y col., 1992). Otros estudios revelaron resultados similares y en general presentaron aumento de los efectos colaterales locales y mejoría modesta del pronóstico (Isaka y col., 1992; Sekine y col., 1994).

Combinación de quimioterapia y BCG

Esta estrategia terapéutica fue evaluada en ensayos prospectivos por el grupo Finnbladder y otros investigadores (Rintala y col., 1995, 1996; Witjes y col., 1998). **Un estudio de 188 pacientes con tumores Ta y T1 no reveló diferencias significativas en lo que respecta la recurrencia, la progresión o los efectos colaterales en pacientes tratados con BCG y mitomicina C frente a pacientes tratados con mitomicina C sola.** Estos casos fueron seguidos durante una media de 34 meses. En un estudio previo de pacientes con carcinoma in situ el tratamiento combinado se asoció con mejoría de las respuestas completas, disminución de la progresión tumoral e incremento del intervalo libre de enfermedad en el curso de 33 meses. En un grupo de pacientes con lesiones Ta, T1 y carcinoma in situ no se documentaron diferencias de los parámetros clínicos pertinentes en ninguno de los grupos. En consecuencia, es posible que el tratamiento combinado brinde algún beneficio en pacientes con carcinoma in situ tratados con BCG además de la quimioterapia intravesical estándar. El valor del agregado de la quimioterapia al régimen estándar de instilación de BCG fue investigado en un estudio en el que se evaluó el tratamiento secuencial de BCG y epirrubicina frente a BCG exclusivamente en 139 pacientes seguidos durante un período medio de 30,4 meses. El intervalo transcurrido hasta la aparición de la primera recurrencia fue más largo en el grupo que recibió el tratamiento secuencial, pero el grupo tratado con BCG exclusivamente no tuvo mayor tasa de recurrencia. **Los datos disponibles sugieren que con el tratamiento secuencial no se obtiene un beneficio terapéutico significativo, pero tampoco se observa un aumento de los efectos colaterales.**

Instilación inmediata de quimioterapia después de la resección transuretral

El concepto de administrar un agente quimioterapéutico inmediatamente después de la resección tumoral con la intención de reducir la tasa de recurrencia no es una estrategia novedosa y se ha aplicado en series pequeñas y ensayos prospectivos (Zincke y col., 1983). Este enfoque es atractivo en la medida en que teóricamente puede reducir el riesgo de implantación tumoral, lo que se ha documentado en modelos de laboratorio, y ejercer un efecto terapéutico inmediato contra el cáncer microscópico residual después de RTU (Klan y col., 1991). Se han publicado varios estudios que permiten estimar la repercusión inmediata y los efectos en el largo plazo de este enfoque terapéutico.

Oosterlinck y col. (1993), de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), demostraron que la instilación inmediata de 80 mg de epirrubicina en comparación con la instilación de solución fisiológica redujo la tasa de recurrencia en casi un

50% en 431 pacientes con tumores Ta/T1. **En un estudio con tres grupos de tratamiento y 452 pacientes destinado a comparar la RTU sola con una dosis inmediata de mitomicina C y una dosis inmediata de mitomicina C y otras 5 administraciones de este fármaco separadas por intervalos de 3 meses se observó que la administración inmediata de la única dosis de mitomicina C redujo las tasas de recurrencia en un 50% y prolongó el intervalo libre de recurrencia (espectro: 15 a 55%).** El agregado de instilaciones de mitomicina C se asoció con tendencia hacia un aumento no estadísticamente significativo de la mejoría (Tolley y col., 1996). **En otros estudios se llegó a conclusiones similares acerca del efecto de esta estrategia de tratamiento, pero además se sugirió que la respuesta no siempre era duradera** (cuadro 77-2) (Solsona y col., 1999). Un nuevo análisis del estudio Finnbladder sugirió que la administración temprana de terapia intravesical podía ser beneficiosa al mostrar una diferencia significativa de las tasas de recurrencia (56% frente a 37%; $p = 0,006$) entre un grupo tratado con quimioterapia intravesical inmediata y otro con quimioterapia intravesical 24 horas o más después de la RTU.

En todos estos estudios los efectos colaterales fueron mínimos y se documentó una ventaja terapéutica cuando el agente fue administrado en el curso de las 6 horas posteriores a la RTU. Aunque es difícil afirmar que este enfoque alteró de manera definitiva la evolución natural de estos tumores, los efectos positivos sobre las tasas de recurrencia y el intervalo libre de enfermedad durante un período intermedio fueron evidentes.

Otras formas de inmunoterapia

Interferón

Los interferones son glucoproteínas producidas por varios tipos de células en respuesta a estímulos antigénicos. Ejercen múltiples actividades antitumorales, como inhibición de la síntesis de nucleótidos, inhibición de la angiogénesis y estimulación de la liberación de citocinas con aumento de la activación de las células T y B, además de aumentar la actividad de las células natural killer (Naitoh y col., 1999). **De todos los subtipos de interferones, el alfa-2b es el estudiado con mayor exhaustividad** (Belldegrun y col., 1998). **Este agente ejerce una máxima actividad como agente intravesical (por contraposición con la inyección intralesional) en dosis de 50 a 100 millones de unidades.** Aún no se han establecido la dosis y el régimen de administración óptimos. La toxicidad es mínima y generalmente consiste en síntomas similares a las influenza en un 17% de los casos.

El interferón puede ser eficaz para erradicar la enfermedad residual y presenta una tasa de respuesta completa del 20 al 43%; es eficaz contra los tumores papilares y el carcinoma in situ y puede ser beneficioso en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con BCG (menos del 20%). Un ensayo aleatorizado multicéntrico en pacientes con carcinoma in situ reveló tasas de respuesta que variaron entre el 5% con dosis reducidas (10 millones de unidades) y el 43% con dosis altas (100 millones de unidades) (Torti y col., 1988; Glashan, 1990). **Como agente profiláctico el interferón tuvo tasas de recurrencia del 20 al 60% (media: 44%) y por lo general inferiores a las observadas con el tratamiento con BCG.** Esta diferencia fue demostrada mediante una comparación directa de ambas modalidades (tasa de recurrencia: 60% con BCG frente a 16% con interferón) (Kalble y col., 1994).

El interferón-α también se estudió en combinación con quimioterapia o BCG. **El seguimiento durante un período breve aparentemente demostró un efecto aditivo con la epirrubicina o la mitomicina C. En varios ensayos se investigó la combinación de BCG con interferón y los resultados sugirieron una posible superioridad de esta combinación o la posibilidad de reducir la dosis de BCG** (Bercovich y col., 1995; Stricker y col., 1996). En un estudio de fase I con pocos pacientes se comunicaron tasas de respuesta inicial del 86% en tumores Ta/T1 y del 60% en carcinoma in situ. Una actualización de un ensayo con terapéutica combinada en el cual se incorporó una dosis reducida de BCG (entre la tercera y la centésima parte de una dosis) según necesidad reveló una tasa de respuesta completa del 56% en el curso de 24 meses en quienes había fracasado el tratamiento con BCG. Este estudio se encuentra en curso, al igual que los ensayos para evaluar el tratamiento secuencial con BCG e interferón-α.

La dosis óptima y el papel preciso desempeñado por el interferón en la terapia intravesical de lesiones

Cuadro 77-2. *Quimioterapia monodroga inmediatamente después de la RTUTV*

Autor	*Agente*	*Cantidad de pacientes*	*Seguimiento (meses)*	*Recurrencias (%)*		*Reducción de la recurrencia*	*Valor de p*
				Controles	*Quimioterapia*		
Oesterlinck y col.	Epirrubicina, 100 mg	431	24	0,31	0,15*	50,6%	<0,0001
Tolley y col.	Mitomicina C, 40 mg	452	84	1	RR 0,66	34%	0,01
Solsona y col.	Mitomicina C, 40 mg	131	24	59	22,6	37%	0,005
Rajala y col.	Epirrubicina	285	24	66	40	26%	0,001

*Expresada en episodios por año.
RR, relación de riesgo; RTUTV, resección transuretral del tumor vesical.

superficiales aún no se conocen con certeza. Datos derivados de ensayos de menor envergadura sugieren la necesidad de ensayos multicéntricos con mayor cantidad de pacientes para definir con mayor precisión la utilidad de este compuesto.

Hemocianina de lapa californiana

La hemocianina extraída de la lapa californiana (*Key hole limpet hemocyanin*, KLH) es una proteína antigénica que contiene cobre derivada de la hemolinfa del molusco *Megathura crenulata.* Esta proteína es un inmunoestimulante inespecífico cuya eficacia potencial para el tratamiento del carcinoma del epitelio de transición fue sugerida por primera vez en 1974 (Olsson y col., 1974). La KLH se ha administrado por vías intradérmica, intralesional e intravesical. En ensayos comparativos con agentes quimioterapéuticos ha mostrado ser superior a la mitomicina C (14% frente a 39%; $p< 0,05$) y equivalente al etoglúcido (43% frente a 54%) en la tasa de recurrencia (Jurincic y col., 1989).

La KLH sería beneficiosa pero menos eficaz que el tratamiento con BCG para la profilaxis tumoral. En un estudio se documentaron tasas de recurrencia del 41% con KLH y del 14,2% con BCG. Por otra parte, la incidencia de cistitis fue del 5% en los pacientes tratados con KLH y del 60% en los tratados con BCG. Otro efecto colateral de la KLH es la fiebre leve. Si bien globalmente es menos eficaz que el tratamiento con BCG, su toxicidad es mucho menor y puede cumplir una función como modificador de la respuesta biológica alternativo para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga.

Bropirimina

La bropirimina es una arilpiridinona que se absorbe por vía enteral y se excreta en la orina. Es un inductor del interferón que también ha mostrado inducir la activación de las células natural killer y el factor de necrosis tumoral y ejercer una actividad antitumoral directa. En los ensayos clínicos este agente tuvo una tasa de respuesta completa del 23 al 55% en pacientes con carcinoma in situ. **La bropirimina no se encuentra disponible con fines de investigación clínica** (Sarosdy y col., 1992, 1996, 1998).

Otros agentes

En la década de 1950 se observó que los extractos tiosulfínicos del ajo inhibían el crecimiento tumoral. Se han propuesto varios mecanismos de acción, incluidos mecanismos inmunológicos. En modelos experimentales la administración por vía oral de extractos de ajo estacionados que eficaz y segura para el tratamiento del cáncer de vejiga. En este momento se están investigando las dosis óptimas y los componentes activos del extracto de ajo estacionado (Riggs y col., 1997).

La interleucina-12 se expresa en importantes cantidades después de la estimulación con BCG y es un componente esencial de la respuesta inmune de células Th1. La información preclínica sugiere que el tratamiento con interleucina-12 podría ser beneficioso y estudios de fase I indican que este agente es mínimamente tóxico en dosis de 5 a 200 µg. Se planificaron ensayos clínicos para evaluar su eficacia.

La interleucina-2 y el factor de necrosis tumoral son otros agentes potencialmente útiles que fueron estudiados en estudios piloto de escasa envergadura (Glazier y col., 1995).

Otras terapias intravesicales

Genoterapia

La vejiga es una víscera hueca, cerrada y accesible desde el exterior, lo que la convierte en un órgano ideal para las estrategias de genoterapia. La eficacia del tratamiento o la transfección por un vector particular pueden verse afectadas por otros factores intrínsecos como la distribución de receptores virales en la superficie vesical (Siemens y col., 2000). La mayor parte de los estudios para evaluar la genoterapia vesical consisten en investigaciones preclínicas o de fase I temprana. Las estrategias de reemplazo para p53 y pRb son áreas de evidente interés. También se están investigando nuevos vectores como los poxvirus y las estrategias con genes suicidas (Gomella y col., 1997; Sutton y col., 1997). Además, las investigaciones se han dirigido hacia la modificación genética de ciertos agentes terapéuticos como los BCG. La genoterapia está experimentando una evolución continua y es probable que esta tecnología permita el desarrollo de nuevas modalidades para el tratamiento del cáncer de vejiga en el futuro.

Resumen de la terapéutica intravesical

Numerosos ensayos han mostrado la eficacia y la repercusión significativas de la instilación de BCG como tratamiento del cáncer de vejiga. Si bien estos estudios posicionaron al BCG como la modalidad terapéutica inicial de elección en pacientes de alto riesgo (sobre todo en los Estados Unidos), la evaluación longitudinal de los datos clínicos disponibles ha mostrado que la eficacia de este enfoque disminuye después de transcurridos 10 a 15 años. El perfeccionamiento futuro del régimen 6 + 3, sobre todo en lo que respecta la intensidad de los ciclos de refuerzo, contribuirá a optimizar la terapéutica intravesical con BCG, aunque de todos modos nunca será posible excluir por completo el riesgo de fallo terapéutico. Ciertos enfoques terapéuticos alternativos como la inmunorregulación secundaria y la genoterapia, así como el desarrollo de indicadores que permitan predecir el resultado del tratamiento, contribuirán a mejorar el pronóstico de los pacientes en quienes la cirugía mayor está contraindicada.

Los análisis a largo plazo relacionados con la eficacia de la quimioterapia intravesical han disminuido el entusiasmo por este tratamiento. Aunque reduce la tasa de recurrencia en el corto plazo en un promedio del 17%, su eficacia disminuye en el largo plazo. Un metaanálisis de los estudios realizados por la EORTC y el Medical Research Council reveló una reducción significativa de la

tasa de recurrencia en 1.629 pacientes tratados con agentes intravesicales en comparación con los pacientes restantes tratados con RTU exclusivamente (Pawinski y col., 1996). Después de un período de monitoreo medio de 7,7 años, la reducción de la tasa de recurrencia en los tratados con quimioterapia intravesical fue de solo un 7%. Un análisis de casi 4.000 pacientes reclutados en 22 ensayos prospectivos aleatorizados reveló una tasa de progresión del 7,5% en los tratados con quimioterapia intravesical y del 6,9% en los tratados con cirugía exclusivamente.

Los datos derivados de los análisis en el corto y el largo plazo permitieron establecer algunos fundamentos que justifican la aplicación de la quimioterapia intravesical inmediatamente después de la RTU. Es interesante observar que los efectos colaterales de la quimioterapia no aumentan con este régimen de tratamiento. En los ensayos clínicos futuros sería recomendable evaluar el tratamiento de instilación vesical con un agente quimioterapéutico seguido de un ciclo apropiado de tratamiento con BCG.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Seguimiento con cistoscopia

La recomendación tradicional relacionada con la vigilancia cistoscópica de pacientes con cáncer de vejiga superficial ha sido un examen cada 3 meses durante el primer año, una cistoscopia cada 6 meses durante el segundo año y un examen anual a partir de entonces. También se han sugerido regímenes con evaluaciones cistoscópicas más frecuentes en pacientes con lesiones potencialmente más agresivas. Estas recomendaciones en realidad reflejan opiniones de expertos en la materia con escaso aval empírico que fueron aceptadas durante muchos años. Si se considera la evolución de la enfermedad superficial tratada con RTU, es posible que estos regímenes de vigilancia sean insuficientes para pacientes de alto riesgo y excesivamente celosos para pacientes con lesiones solitarias de grado y estadio bajos.

Todo intento de modificar los regímenes estándar de vigilancia debe tener en cuenta que si bien la progresión y las recurrencias tardías de cáncer de vejiga son infrecuentes, el riesgo existe y no puede ser ignorado. **El seguimiento en el largo plazo (media: 76 meses) de tumores Ta/G1 reveló una progresión del grado o el estadio en un 37% de los casos** (Leblanc y col., 1999). **Aunque la mayoría de estos casos fueron progresiones hacia el grado 2, cinco de 152 pacientes desarrollaron tumores invasores del músculo. La progresión mostró ser independiente del intervalo libre de enfermedad. En otra serie un 11% de 217 pacientes con tumores Ta mostró progresión hacia enfermedad invasora del músculo durante un seguimiento medio de 84 meses** (Zieger y col., 2000). **Asimismo, en una cohorte de 124 pacientes seguidos por cáncer superficial de vejiga se identificaron 20 pacientes que habían sobrevivido libres de enfermedad como mínimo durante 5 años** (Thompson y col., 1993). **Siete de estos 20 casos desarrollaron un tumor invasor del músculo después de transcurrido este período libre de tumor. En otra serie de 179 pacientes el riesgo de recurrencia tumoral después de transcurridos 5 años fue del 22%** (Morris y col., 1995).

Se ha intentado modificar el régimen de monitoreo en pacientes con cáncer superficial de vejiga con base en métodos de análisis de decisión y la integración de los datos de recurrencia derivados de series clínicas (Kent y col., 1989; Abel, 1993). En el algoritmo propuesto por varios de estos autores la vigilancia se interrumpe a los 5 años. Sin embargo, las observaciones mencionadas antes demuestran que después de transcurrido este período existe un riesgo significativo de recurrencia y progresión. Se ha sugerido un programa de vigilancia basado en un conjunto de datos y técnicas de modelación de Markov que sugiere la reducción del monitoreo de pacientes con tumores Ta después de 18 meses de seguimiento negativo (Schoenberg y col., 2000).

Otros investigadores han evaluado la repercusión pronóstica de las recurrencias tumorales tempranas o múltiples y la forma en la que estas recurrencias afectan la vigilancia del paciente (Parmar y col., 1989; Holmang y col., 1995; Reading y col., 1995). En el análisis de dos estudios de cáncer de vejiga superficial realizados por el Medical Research Council la tasa de recurrencia del tumor en el examen cistoscópico inicial a los 3 meses y la cantidad de tumores detectables durante la resección inicial (solitarios o múltiples) brindaron el mayor valor predictivo de recurrencia. Se establecieron grupos pronósticos que revelaron un grado significativo de estratificación entre los distintos pacientes. Estos datos se han validado retrospectivamente en bases de datos de una sola institución. También se ha observado que los pacientes con 10 o más recurrencias (16 de 179 pacientes) corren mayor riesgo de progresión y muerte por cáncer de vejiga (10 de 16 [62,5%]). **Los datos prospectivos relacionados con estos regímenes de seguimiento alternativos son escasos.** En un ensayo en el cual se utilizaron la cistoscopia y la ecografía pelviana no se observó aumento del riesgo durante un período de 5 años asociado con la reducción del monitoreo inicial de lesiones Ta de bajo grado que no habían recurrido a los 3 meses de vigilancia. Evidentemente existen posibilidades de perfeccionar el régimen de seguimiento.

Citología urinaria

Se justifica utilizar la citología urinaria como parte del programa de vigilancia del cáncer de vejiga debido a la excelente especificidad de esta técnica (98-100%) y su sensibilidad aceptable en el caso de tumores de alto grado. La escasa sensibilidad (aproximadamente 25%) de la citología urinaria para la detección de tumores de bajo grado reduce el valor global de este método para la vigilancia del pacientes con cáncer de vejiga. Un resultado citológico positivo debería considerarse una indicación para evaluar la totalidad del urotelio, incluida la fosa prostática. En estos casos se considera apropiado obtener biopsias de la vejiga y la uretra.

Marcadores tumorales

El papel desempeñado por los marcadores tumorales en la vigilancia del cáncer superficial de vejiga se encuentra bajo investigación intensiva. Se han evaluado varios elementos constitutivos bien conocidos del sistema de control del ciclo celular (p53, pRb, p21), la transducción de señales (receptores para el factor de crecimiento epidérmico) y la adherencia celular (cadherina E), así como componentes de la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]). Ninguno de estos parámetros ha sido validado en forma prospectiva y los aspectos relacionados con la incorporación del estado de p53 en la vigilancia del cáncer de vejiga son ejemplificadores.

Varios estudios inmunohistoquímicos retrospectivos han sugerido que el estado de p53 podría ser valioso para predecir la recurrencia y la progresión del carcinoma del epitelio de transición superficial (Lipponen, 1993; Sarkis y col., 1993; Serth y col., 1995). No obstante, ninguno de estos hallazgos ha sido validado en forma prospectiva y no existe consenso acerca de los valores umbrales adecuados de tinción nuclear o los niveles de anticuerpo para evaluar las alteraciones del gen p53. En lo que respecta los marcadores tumorales inmunohistoquímicos existen varios candidatos posibles, pero se requieren ensayos prospectivos aleatorizados antes de poder incorporar estos parámetros en la vigilancia sistemática del cáncer de vejiga superficial.

Se han desarrollado varios marcadores para la detección y la vigilancia potenciales del cáncer de vejiga, incluidos la proteína de matriz nuclear 22, la *N*-benzoil-L-tirosina amida, la Ha-HAasa y la telomerasa (Lokeshwar y Block, 2000). En los análisis retrospectivos estas pruebas mostraron tasas de sensibilidad del 50 al 90% y de especificidad del 60 al 90%. Es posible que la sensibilidad haya sido subestimada dado que en estos ensayos se demostró un sesgo de anticipación (adelanto del diagnóstico) que provocó un valor anormal 6 a 9 meses antes de la demostración de la recurrencia tumoral mediante la cistoscopia (Lokeshwar y Block, 2000). Aunque estas tasas de sensibilidad son muy superiores a las de la citología urinaria, es difícil seleccionar valores umbrales específicos para modificar el régimen de vigilancia debido a la superposición significativa de los resultados entre los pacientes sin tumor y los pacientes con recurrencias.

Para evitar el problema de la ausencia de un valor umbral específico se han llevado a cabo análisis de riesgo. En un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de vejiga mediante la prueba con *N*-benzoil-L-tirosina amida se observó que un aumento del nivel del marcador de 10 veces se asociaba con un incremento de la probabilidad del 63% de recurrencia tumoral detectable en la siguiente evaluación con cistoscopia (Blumenstein y col., 1999). Esta información puede utilizarse para acortar el intervalo entre las evaluaciones de pacientes con mayor riesgo de recurrencia. También se ha evaluado la relación costo-beneficio de la utilización de marcadores moleculares en los programas de vigilancia (Nam y col., 2000). Dentro de las limitaciones del modelo definido se demostró un beneficio financiero con la modificación del régimen de seguimiento mediante la incorporación de un marcador con sensibilidad del 95% y especificidad del 77% en pacientes con tumores Ta y T1, en quienes la primera evaluación de seguimiento arrojó resultados negativos. En la mayoría de los casos el ahorro comenzó a apreciarse después de transcurridos 6 meses de seguimiento.

Se han identificado numerosos marcadores tumorales que podrían contribuir a optimizar la vigilancia de pacientes con cáncer superficial de vejiga. El valor de estos marcadores se ha establecido mediante análisis retrospectivos de poblaciones con cáncer de vejiga. **En la actualidad no se conoce con certeza el papel preciso desempeñado por estos marcadores en el seguimiento sistemático de estos pacientes. Se requieren estudios prospectivos bien planificados para poder demostrar la seguridad y las ventajas económicas del seguimiento basado en marcadores tumorales en los casos individuales.**

Recurrencia en el tracto urinario superior

El porcentaje de pacientes que desarrolla un carcinoma del epitelio de transición del tracto urinario superior des-

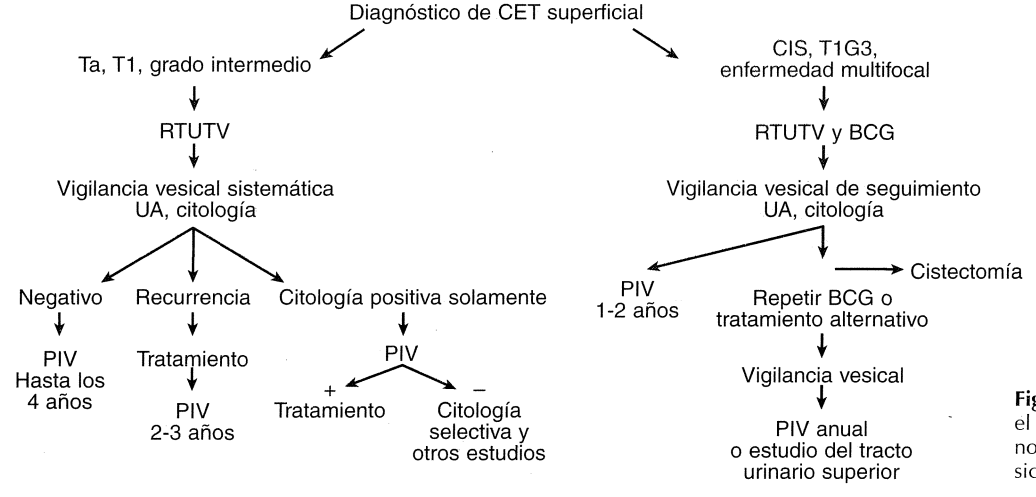


Fig. 77-2. Algoritmo para el diagnóstico del carcinoma del epitelio de transición superficial.

pués del diagnóstico y el tratamiento de un cáncer superficial de vejiga se ha estimado tradicionalmente como del 0,002 al 2,4% en el transcurso de intervalos de 5 a 13 años (Shinka y col., 1988; Oldbring y col., 1989; Holmang y col., 1995; Sadek y col., 1999). **La mayoría de los casos se presenta en el curso de los primeros 5 años. Incluso en poblaciones con bajas tasas de recurrencia los tumores uroteliales del tracto urinario superior a menudo son letales y tienen una tasa de mortalidad del 40 al 70%. Las series contemporáneas de pacientes con cáncer superficial de vejiga de alto riesgo (múltiples lesiones papilares recurrentes y carcinoma in situ) tratado con BCG revelan un aumento significativo del riesgo de recurrencia tumoral en el tracto urinario superior, con tasas del 13 al 18%** (Miller y col., 1993; Herr y col., 1997). El riesgo de recurrencia en esta población aparentemente es máximo en el curso de los primeros 5 años después del tratamiento del tumor vesical superficial (tiempo medio transcurrido hasta la detección: 56 meses), aunque persiste durante un período de 15 años. El riesgo acumulativo de recurrencia en el tracto urinario superior es del 13% en el curso de 15 años, el 28% entre los 5 y los 10 años y el 38% a los 15 años (Herr y col., 1988). Un 30 a un 60% de los pacientes que tienen recurrencias fallecen como consecuencia de la enfermedad (Herr y col., 1997). Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de recurrencias extravesicales en la fosa prostática. Estas recurrencias se observan después de un período medio de 11 meses y tienen una incidencia acumulativa del 37% a los 15 años. Las recidivas prostáticas son letales en un 44% de los pacientes (Herr y col., 1988).

Una revisión de 591 casos con seguimiento medio de 86 meses reveló una tasa de recurrencia del 0,9% en pacientes de bajo riesgo (tumor solitario de bajo grado y bajo estadio [Ta/T1]), del 2,2% en pacientes de riesgo intermedio (enfermedad recurrente o multifocal) y del 9,8% en pacientes de alto riesgo (carcinoma in situ o fracaso de la quimioterapia intravesical) (Hurle y col., 1998). Entre los enfermos de riesgo reducido e intermedio el riesgo de recurrencia en el tracto urinario superior no difiere significativamente, pero el grupo de alto riesgo presenta una probabilidad mucho mayor de recurrencia en el tracto urinario superior (relación de probabilidad: 7,3; IC del 95%: 2,6-20,3; $p = 0{,}000006$).

Las evidencias acumuladas sugieren que los pacientes con enfermedad superficial de alto riesgo exitosamente tratada con BCG requieren una vigilancia estrecha de por vida del tracto urinario superior mediante urografías intravenosas anuales o en el momento de un examen citológico urinario positivo. Si bien se cuenta con escasos datos que avalen este régimen de seguimiento intensivo en los pacientes de bajo riesgo, de todos modos se recomienda una evaluación del tracto urinario superior cada 3 a 4 años (fig. 77-2). El papel desempeñado por la citología selectiva durante el seguimiento del tracto urinario superior es incierto. La citología selectiva del tracto urinario superior puede aumentar la probabilidad de detectar tumores pero, en presencia de un cáncer de vejiga los resultados de la citología pueden ser falsamente positivos (Zinke y col., 1983; Sadek y col., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

Abel PD: Follow-up of patients with "superficial" transitional cell carcinoma of the bladder: The case for a change policy. Br J Urol 1993;72:135-142.

Akaza H, Isaka S, Koiso K, et al: Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer. CA Chemo Pharm 1987:20:S91-S96.

Ali-el-Dein B, el-Baz M. Aly AN, et al: Intravesical epirubicin v. doxorubicin for superficial bladder tumors: A randomized prospective study. J Urol 1997,158:68-75.

Ali-el-Dein B, Nabeeh B, Ismail EH, et al: Sequential bacillus Calmette-Guérin and epirubicin versus Bacillus Calmette-Guérin alone for superficial bladder tumors: A randomized prospective study. J Urol 1999;162:339-342.

Althausen AF, Prout GR Jr, Daly JJ: Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976;116:575.

Amling C, Thraser J. Frazier H, et al: Radical cystectomy for stages Ta, Tis, & T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1994;151:31.

Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S: The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. J Urol 1980;124:23-26.

Badalament RA, Farah RN: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. Semin Surg Oncol 1997;13:335-345.

Badalament RA, Herr HW, Wong GY, et al: A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1987;5:441-449.

Bassi P, Spinadin R, Carando R, et al: Modified induction course: A solution to side-effects? Eur Urol 2000;37(suppl 1):31-32.

Beer M, Joeham D, Beer A: Adjuvant laser treatment of bladder cancer: 8 years experience with the Nd:YAG laser. Br J Urol 1989;63:476-478.

Beisland HO, Seland O: A prospective randomized study on Nd:YAG laser irradiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 1986;20:209-212.

Belldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA, et al: Superficial bladder cancer: The role of interferon-alpha. J Urol 1998;160:1793-1801.

Benson RC: Laser treatment. In Smith JA Jr (ed): High Tech Urology: Technologic Innovations and Their Clinical Applications. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 47-79.

Bercovich E, Deriu M, Manferrari F, Irianni G: BCG vs. BCG plus recombinant alpha-interferon in superficial tumors of the bladder. Arch Ital Urol Androl 1995,67:257-262.

Blumenstein BA, Ellis WJ, Ishak LM: The relationship between serial measurements of the level of a bladder tumor associated antigen and the potential for recurrence. J Urol 1999;161:57-61.

Bohle A, Balck F, von Wietersheim J, et al: The quality of life during intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. J Urol 1996;155:1221-1226.

Bouffioux C, Kurth KH, Bono A, et al: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. J Urol 1995; 153:934.

Bouffioux C, van der Meijden APM, Kurth KH, et al: Objective response of superficial bladder tumors to intravesical treatment. Prog Clin Biol Res 1992;378:29-42.

Breenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000,50:7-33.

Brenon PR, Herr HW, Kimmel M, et al: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1990,143:710-712.

Brosman SA: Expenence with bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 1982;128:27-30.

Bui TT, Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette-Guérin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. Urology 1997;49:687-691.

Castelao JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al: Non-steroidal antiinflammatory drugs and bladder cancer prevention. Br J Urol Cancer 2000;82:1364-1369.

Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. J Urol 1987;137:220-224.

Chang R, Marshall FF, Mitchell S: Percutaneous management of benign ureteral strictures and fistulas. J Urol 1989;137:1126.

Cookson MS, Herr HW, Shang ZF, et al: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. J Urol 1997;158:62-67.

Cookson MS, Sarosdy MJ: Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1992;148:797-801.

Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al: Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. J Urol 1990;144:652-657.

Dalbagni G, Rechtschaffen T, Herr HW: Is transurethral biopsy of the bladder necessary after 3 months to evaluate response to bacillus Calmette-Guérin therapy? J Urol 1999;162:708-709.

Datta SN, Loh CS, MacRobert AJ, et al: Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma. Br J Urol 1998;78:1113-1118.

DeHaven JI, Tranellis C, Riggs DR, et al: Antibiotics and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guérin toxicity. J Urol 1992;147:738-742.

DeJager R, Guinan P, Lamm DL, et al: Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical tice bacillus Calmette-Guérin: Overview analysis of six phase II clinical trials. Urology 1991;38:507-513.

DeNeve W, Lybeert ML, Goor C, et al: T1 and T2 carcinoma of the urinary bladder: Long-term results with external, preoperative, or interstitial radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:299-304.

DeVere White RW, Deitch AD, et al: The prognostic significance of S-phase analysis in stage Ta/T1 bladder cancer. A Southwest Oncology Group study. Eur Urol 2000;37:595-600.

Durek C, Brandau S. Ulmer AJ, et al: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) and 3D tumors: An in vitro model for the study of adhesion and invasion. J Urol 1999a;162:600-605.

Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D, et al: Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guérin viability. J Urol 1999b;162:1959-1962.

Filbeck T, Roessler W, Knuechel R, et al: 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy applied at secondary transurethral resection after conventional resection of primary superficial bladder tumors. Urology 1999;53:77-81.

Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al: Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): The importance of recurrence pattern following initial resection. J Urol 1986;135:920-922.

Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. Cancer 1995;76:833.

Fukui I, Kihara K, Sekine H, et al: Intravesical combination chemotherapy with mitomycin C and doxorubicin for supemicial bladder cancer: A randomized trial of maintenance versus no maintenance following a complete response. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:37.

Glashan R: A randomized controlled study of intravesical alpha-2b interferon in carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1990,144:658.

Glazier DB, Bahnson RR, McCloud DG, et al: Intravesical recombinan tumor necrosis factor in the treatment of superficial bladder cancer: An ECOG study. J Urol 1995,154:66-68.

Gohji K, Nomi M, Okamoto M, et al: Conservative therapy for stage T1b grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 1999;53:308-313.

Gomella LG, Mastrangelo MJ, McCue P, et al: Phase I study of vaccinia virus as a vector for gene therapy of bladder cancer. J Urol 1997;157:51.

Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, et al: Initial report on intravesical administration of N-triflouroacetyladnamycin-14-valerate (AD-32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Urology 1997;49:471-475.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33.

Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al: p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. Clin Cancer Res 1998;4:829-834.

Haaff EO, Catalona WJ, Ratcliffe TL: Detection of interleukin 2 in the urine of patients with superficial bladder tumors after treatment with intravesical BCG. J Urol 1986a;136:970-974.

Haaff EO, Dresner SM, Ratliff TL, et al: Two courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1986b;136:820-824.

Harland SJ, Charig CR, Highman W, et al: Outcome in carcinoma in situ of bladder treatment with intravesical bacille Calmette-Guérin. Br J Urol 1992;70:271.

Heinonen OP, Albanes D: The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancers in male smokers. N Engl J Med 1994;330:1029.

Heney NM, Proppe K, Prout GR, et al: Invasive bladder cancer: Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. J Urol 1983a; 130:895-897.

Heney NM, Ahmed S, Fianagan MJ, et al: Superticial bladder cancer: Progression and recurrence. J Urol 1983b,130:1083-1806.

Herr HW: Tumour progression and survival in patients with TIG3 bladder tumours: 15-year outcome. Br J Urol 1997;80:762-765.

Herr HW: Extravesical tumor relapse in patients with superficial bladder tumors. J Clin Oncol 1998;16:1099-1102.

Herr HW: Timing of a cystectomy for supefficial bladder tumors. Urol Oncol 2000:5:162-165.

Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: A multivariate analysis of factors affecting tumor progression. J Urol 1989;141:22-29.

Herr HW, Cookson MS, Soloway SM: Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J Urol 1997: 156:1286-1287.

Herr HW, Laudone VP, Badalament RA, et al: Bacillus Calmette-Guérin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1988;6:1450-1454.

Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al: Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: A 10-year follow-up. J Urol 1992;147:1020-1023.

Herring HT: The treatment of vesical papilloma by injections. Br Med J 1903;2:1398.

Hofstetter A, Kriegman M, Baumgartner R: Evaluation of laser treatment of bladder cancer. In Smith JA Jr (ed): Lasers in Urologic Surgery. Chicago, Mosby-Year Book, 1994, pp 114-125.

Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, et al: The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages TA and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol 1995;153:1823-1827.

Holmang S, Hedelin H. Anderstrom C, et al: Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: Routine follow-up urography is not necessary. J Urol 1998;160:45-48.

Hudson MA, Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. J Urol 1995;153:564-572.

Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, et al: Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder tumors: A prospective randomized trial. J Urol 1987,138:295-298.

Huland H, Klopper G, Feddersen I, et al: Comparison of different schedules of cytostatic intravesical instillations in patients with superficial bladder carcinoma: Final evaluation of a prospective multicenter study with 419 patients. J Urol 1990;144:68-75.

Huland H, Otto U: Mitomycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma: Results of a controlled prospective study in 58 patients. Eur Urol 1983;9:84-90.

Hurle R, Losa A, Manzetti A, et al: Intravesical bacille Calmette-Guérin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: A 7-year follow-up. Urology 1999a;54:258-263.

Hurle R, Losa A, Manzelti A, et al: Upper urinary tract tumors developing after treatment of superficial bladder cancer: 7-year follow-up of 591 consecutive patients. Urology 1999b;53:1144-1148.

Hurle R, Manzetti A, Losa A, et al: Intravesical instillation of mitomycin C in 242 patients with superficial bladder cancer at high risk of recurrence: Long-term results. Urol Int 1998;61:220-226.

Isaka S, Okano T, Abe K, et al: Sequential instillation therapy with mitomycin C and Adriamycin for superficial bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1992;30:41.

Jackson AM, Alexandrov AB, Gibben SC, et al: Expression and shedding of ICAM-1 in bladder cancer and its immunotherapy. Int J Cancer 1993;55:921-925.

Jackson AM, Ivshina AV, Senko O, et al: Prognosis of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer by immunological urinary measurements: Statistically weighted syndromes analysis. J Urol 1998;159:1054-1063.

Jansson OT, Morcos E, Brundin L, et al: The role of nitric oxide in bacillus Calmette-Guérin mediated anti-tumour effects in human bladder cancer. Br J Cancer 1998;78:588-592.

Jimenez-Cruz JF, Vera-Donoso CD, Leiva O, et al: Intravesical immunoprophylaxis in recurrent superficial bladder cancer (stage T1): Multicenter trial comparing bacille Calmette-Guérin and interferon-alpha. Urology 1997;50:529-535.

Jocham D, Beer M, Baumgartner R, et al: Long-term experience with integral photodynamic therapy of TIS bladder carcinoma. Ciba Foundation Symp 1989;146:198-205.

Johnson S, Pedersen J, Westman G: Bladder carcinoma—a 20 year review of radical radiation therapy. Radiother Oncol 1991;22:111-117.

Jurincic CC, Engelmann U, Gasch J, Klippel KF: Immunotherapy in bladder cancer with keyhole-limpet hemocyanin: A randomized study. J Urol 1989;139:723-726.

Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, et al: The significance of perioperative mitomycin C instillation in frequently recurrent superficial bladder carcinoma. J Urol 2000;163:149.

Kalble T, Beer M, Mendoza E, et al: BCG vs. interferon A for prevention of recurrence of superficial bladder cancer. A prospective randomized study. Urolge Ausgabe 1994;33:133.

Kamat AM, DeHaven JI, Lamm DL: Quinolone antibiotics: A potential adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer. Urology 1999;54:56-61.

Kan R, Loy V, Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991;146:316-318.

Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, et al: Results of 6 weekly intravesical BCG instillations on the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1988;139:935-940.

Kent DL, Shachter R, Sox HC, et al: Efficient scheduling of cystoscopies in monitoring for recurrent bladder cancer. Med Decis Making 1989;9:26-37.

Kiemeney LA, Witjes JA, Hiejbroek RP, et al: Should random urothelial biopsies be taken from patients with primary superficial bladder cancer? A decision analysis. Br J Urol 1994;73:164-171.

Kim HH, Lee C: Intravesical mitomycin C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. J Urol 1988;139:245.

Klan R, Loy V, Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1991;146:316-318.

Komhoff M, Guan Y, Shappell SB, et al: Expression of cyclooxygenase-2 correlates with grade in transitional cell carcinoma. J Urol 2000;163:520.

Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, et al: Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guérin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. J Urol 2000;163:1120-1123.

Krege S, Giani G, Meyer R, et al: A randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: Transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guérin. J Urol 1996;156:962-966.

Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, et al: Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996a;155:105-110.

Kriegmair M, Baumgartner R, Lumper W, et al: Early clinical experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic therapy of a superficial bladder cancer. Br J Urol 1996b;77:667-671.

Kriegmair M, Zaak D, Stepp H, et al: Transurethral resection and surveillance of bladder cancer supported by 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence endoscopy. Eur Urol 1999;36:386-392.

Kuroda K, Brown EJ, Telle WB, et al: Characterization of the internalization of bacillus Calmette-Guérin by human bladder tumor cells. J Clin Invest 1993;91:69-76.

Kurth K, Tunn U, Ay R, et al: Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of a EORTC randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and TUR alone. J Urol 1997;158:378-384.

Lacome L, Dalbagni G, Zuo-Feng Z, et al: Overexpression of p53 protein in a high risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guérin: Correlation to clinical outcome. J Clin Oncol 1996,14:2646-2652.

Lamm DL: Carcinoma in situ. Urol Clin North Am 1992a;19:499-508.

Lamm DL: Complications of bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. Urol Clin North Am 1992b;19:565-572.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1991;325:1205-1209.

Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al: Maintenance bacillus Calmene-Guérin immunotherapy for recurrent Ta,T1 and carcinoma in situ TCC of the bladder: A randomized SWOG study. J Urol 2000;163:1124-1129.

Lamm DL, Morales A, Grossman HB, et al: Keyhole limpet hemocyanin (KLH) immunotherapy of papillary and in situ transitional cell carcinoma of the bladder: A multicenter phase I-II clinical trial. J Urol 1996;155:5.

Lamm DL, Riggs DR, Bugaj M, et al: Prophylaxis in bladder cancer: A meta-analysis. J Urol 2000;163:151.

Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al: Megadose vitamins in bladder cancer: A double-blind clinical trial. J Urol 1994;151:21-26.

Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, et al: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1995;153:1444-1450.

Lamm DL, van der Meijden AD, Morales A, et al: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:596-600.

LeBlanc B, Duclos AJ, Bernard F, et al: Long-term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999;162:1946-1950.

Lebret T, Becene V, Burbagelatta M, et al: Correlation between p53 overexpression and response to bacillus Calmette-Guérin therapy in a high risk select population of patients with TIG3 bladder cancer. J Urol 1998;159:788-791.

Lipponen PK: Overexpression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value. Int J Cancer 1993;53:365-370.

Logothetis C, Xu HJ, Ro J, et al: Altered expression of the retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1992;84:1256-1261.

Lokeshwar VB, Block NL: HA-Haase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. Urol Clin North Am 2000;27:53.

Loprinzi CL, Messing EM: A prospective clinical trial of difluoromethylomithine (DFMO) in patients with resected superficial bladder cancer. J Cell Biochem 1992;161:153-155.

Luftenegger W, Ackerman DK, Futterlieb A, et al: Intravesical versus intravesical plus intradermal bacillus Calmette-Guérin: A prospective randomized study in patients with recurrent superficial bladder tumors. J Urol 1996;155:483-487.

Luo Y, Chen X, DeWolf WC, O'Donnell MA: Recombinant BCG expressing human interferon alpha 2b demonstrates enhanced immunogenicity. J Urol 2000;163:122.

Luo Y, Chen X, Downs TM, et al: INF-alpha 2b enhances Th1 cytokine responses in bladder cancer patients receiving M. bovis BCG immunotherapy. J Immunol 1999;162:2399-2405.

Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 215 cases. J Urol 1982;127:250.

Malkowicz SB: Superficial bladder cancer. The role of molecular markers in the treatment of high-risk superficial disease. Semin Urol Oncol 1997;15:169-178.

Malkowicz SB, Nicols P, Lieskovsky G, et al: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (pA, p1, pis & p2). J Urol 1990;144:641.

Malloy TR, Wein A, Shanberg A: Superficial transitional cell carcinoma of the bladder treated with an Nd:YAG laser. J Urol 1984;131:251.

Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, et al: 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmene-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 1999;161:1124-1127.

Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al: Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:247-254.

Manyak MJ, Cole JW, Smith PD: Wbole bladder photodynamic therapy: Enhancement of light distribution from laser optical fibers through the use of diffusion medium. J Urol 1990;143:81A.

Martínez-Piñeiro JA, Solsona E, Flores N, et al: Improving the safety of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995;27:13-18.

Masters JRW, Popert RJM, Thompson PM, et al: Intravesical chemotherapy wnh epirubicin: A dose response study. J Urol 1999;161:1490-1493.

Medical Research Council Working Party on Urological Cancer, London: The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer. An MRC study. Br J Urol 1985; 57:680.

Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, et al: Intravesical bacillus Calmette-Guérin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: Results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. J Urol 1993;149:744-748.

Melekos MD, Zarakovitis IE, Fokefs ED, et al: Intravesical bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin in the prophylaxis of recurrent and/or multiple superficial bladder tumours. Oncology 1996;53:281-288.

Mersdorf A, Brauers A, Wolff C, et al: Second TUR for superficial bladder cancer: A must? J Urol 1998;159:143.

Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al: Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. N Engl J Med 1999;340:1390-1397.

Miller EB, Eure GR, Schellhammer PF: Upper tract transitional cell carcinoma following treatment of superficial bladder cancer with BCG. Urology 1993;42:26-30.

Morales A, Nickel JC, Wilson JWL: Dose response of bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder cancer. J Urol 1992;157:1256-1258.

Morris SB, Gordon EM, Shearer RJ, et al: Superficial bladder cancer: For how long should a tumour-free patient have check cystoscopies? Br J Urol 1995;75:195-196.

Mufti GR, Singh M: Value of random mucosal biopsies in the management of superficial bladder cancer. Eur Urol 1992;22:288-293.

Mydlo JH, Weinstein R, Shah S, et al: Long-term consequences from bladder perforation and/or violation in the presence of transitional cell carcinoma: Results of a small series and a review of the literature. J Urol 1999;161:1128-1132.

Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL: Durability of the tumor free response for intravesical BCG therapy. J Urol 1994;152: 367-373.

Naito K, Hisazumi H, Uchibayashi T, et al: Integral laser photodynamic treatment of refractory multifocal bladder tumors. J Urol 1991;146:1541-1545.

Naitoh J, Franklin J, O'Donnell MA, Belldegrun AS: Interferon alpha for the treatment of superficial bladder cancer. In Baskin L, Hayward B (eds): Advances in Bladder Research. New York, Plenum, 1999, pp 371-392.

Nam RK, Redelmeier DA, Spiess PE, et al: Comparison of molecular and conventional strategies for follow-up for superficial bladder cancer using decision analysis. J Urol 2000;163:752-757.

Niijima T, Koiso K, Akaza H: Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in cases of superficial bladder cancer. CA Chemother Pharmacol 1983; 11 :579-586.

Nseyo UO, DeBord J, Kim H, et al: Sequential whole bladder photodynamic treatments: A preclinical study. Urol Oncol 1997;3:27-30.

Nseyo UO, DeHaven J, Dougherty TJ, et al: Photodynamic therapy (PDT) in the treatment of patients with resistant superficial bladder cancel: A long-term experience. J Clin Laser Med Surg 1998;16:61-68.

Obek C, Shelfo SW, Korman HJ, et al: Intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder: The community practice. Urology 1999;53:82-87

O'Donnell MA, Downs TM, deWolf WC: Co-administration of INF alpha 2b with low dose BCG is effective in patients with superficial BCG who failed BCG. J Urol 2000;163:152.

O'Donnell MA, Luo Y, Chen X: Role of IL-12 in the induction and potentiation of IFN gamma in response to BCG. J Immunol 1999;163:4246-4252.

Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y, et al: A randomized study of short versus long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. Eur Urol 1998;33:285-289.

Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, et al: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency, risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989;141:1311-1313.

Olsen LH, Genster HG: Prolonging follow-up intervals for non-invasive bladder tumors: A randomized controlled trial. Scand J Urol Nephrol 1995; 172:33-36.

Olsson CA, Chute R, Rao CN: Immunologic reduction of bladder cancer recurrence rate. J Urol 1974;111:173-176.

Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al: A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single state Ta,T1 papillary carcinoma of the bladder. J Urol 1993;149:749-752.

Orsola A, Palou J, Xavier B, et al: Primary bladder carcinoma in situ: assessment of early BCG response as a prognostic factor. Eur Urol 1998:33:457-463.

Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al: Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of tumor, nodes and metastases classification, J Urol 1991a;145:45.

Pagano F, Bassi P, Milani C, et al: Low dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy: Is it effective? J Urol 1991b;146:32-35.

Pagano F, Bassi P, Piazza N, et al: Improving the efficacy of BCG immunotherapy by dose reduction. Eur Urol 1995;27(suppl 1):19-22.

Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, et al: Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: Long-term results. J Urol 1995;154:2054-2058.

Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, et al: Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in the treatment of superficial bladder cancer: Report from the British medical research council subgroup on superficial bladder cancer (Urological Cancer Working Party). J Urol 1989;142:284-288.

Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al: A combine analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. J Urol 1996;156:1934-1941.

Pedersen H, Wolf H, Jensen SK, et al: Administration of retinoid as prophylaxis of recurrent non-invasive bladder tumors. Scand J Urol Nephrol 1984;18:121-123.

Pfister C, Moore L, Allard P, et al: Predictive value of cell cycle markers p53, MDM2, p21. and Ki-67 in superficial bladder tumor recurrence. Clin Cancer Res 1999:5:4079-4084.

Prescott SJK, Hargreave TB, Chisholm GD, et al: Intravesical Evans strain BCG therapy: Quantitative immunohistochemical analysis of the immune response within the bladder wall. J Urol 1992,147:1636-1642.

Prout GR Jr. Barton BA: 13-cis-retinoic acid in chemoprevention of superficial bladder cancer. J Cell Biochem 1992;161:148-152.

Quilty PM, Kerr GR: Bladder cancer following low- or high-dose pelvic irradiation. Clin Radiol 1987;38:583.

Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, et al: Transurethral resection with perioperative instillation on interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: A prospective randomized multicenter study. Finnbladder III. J Urol 1999;161:1133-1135.

Rajala P, Kaasinen E, Rintala E, et al: Cytostatic effect of different strains of BCG on human bladder cancer cells in vitro alone and in combination with mitomycin C and interferon-alpha. Urol Res 1992;20:215-221.

Ratliff TL, Ritchey JK, Brandhorst J, et al: Time-dependent aggregation of reconstituted BCG vaccine. J Urol 1994a;152:2147-2150.

Ratliff TL, Shapiro A, Cataiona WJ: Inhibition of murine bladder tumor growth by bacille Calmette-Guérin: Lack of a role of natural killer cells. Clin Immunol Immunopathol 1994b;41:180.

Reading J, Hall RR, Parmar MKB: The application of a prognostic factor analysis for Ta,T1 bladder cancer in routine urological practice. Br J Urol 1995;75:604-607.

Richards B, Parmar MKB, Anderson CK, et al: Interpretation of biopsies of "normal" urothelium in patients with superficial bladder cancer. Br J Urol 1991;67:369-375.

Riggs DR, DeHaven JI, Lamb DL: Allium sativum (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma. Cancer 1997;79:1987-1994.

Rintaia E, Jauhiainen K, Alfthan O, et al: Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. Eur Urol 1991;20:19-25.

Rintala E, Jauhiainen K, Kaasinen E, et al: Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin instillation prophylaxis for recurrent papillary (stages Ta to T1) superficial bladder cancer: The Finnbladder Group. J Urol 1996;156:56.

Rintala E, Jauhiainen K, Rajala P, et al: Alternating mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of the bladder: The Finnbladder Group. J Urol 1995;154:2050-2053.

Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992,19:435-453.

Robinson MRG, Shelty MB, Richards B, et al: Intravesical epodyl in the management of bladder tumours; combined experience of the Yorkshire urological cancer research group. J Urol 1977;118:972-973.

Rozan R, Albuisson E, Donnarieix D, et al: Interstitial iridium-192 for bladder cancer (a multicentric survey of 205 patients). Int J Radiat Oncol 1992;24:469-477.

Sadek S, Soloway MS, Hook S, et al: The value of upper tract cytology after transurethral resection of bladder tumor in patients with bladder transitional cell cancer. J Urol 1999;161:77-80.

Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, et al: An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. J Urol 1993;149:318-321.

Sarkis AS, Zhang ZF, Cordon-Cardo C, et al: p53 nuclear overexpression and disease progression in Ta bladder carcinoma. Int J Oncol 1993;3:355.

Sarosdy MF, Lamm DL, Williams R, et al: Phase I trial of oral bropirimine in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:31.

Sarosdy MF, Lowe BA, Schelhammer PF, et al: Oral bropirimine immunotherapy of carcinoma in situ of the bladder: Results of a phase II trial. Urology 1996;48:21-27.

Sarosdy MF, Manyak MJ, Sagalowsky AI. et al: Oral bropirimine immunotherapy of bladder carcinoma in situ after prior intravesical bacille Calmette-Guérin. Urology 1998;51:226-231.

Schellhammer PF, Ladaga LE, Fillion MB: Bacillus Calmette-Guérin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1986,135:261-204.

Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, et al: A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. J Urol 1997;158:801-805.

Schneeweiss S, Kriegmair M, Stepp H: Is everything all right if nothing seems wrong? A simple method of assessing the diagnostic value of endoscopic procedures when a gold standard is absent. J Urol 1999;161:1116-1119.

Schoenberg M, Paralta C, Kiemeney LA, et al: A contemporary analysis of superficial bladder cancer monitoring: The Johns Hopkins experience. J Urol 2000;163:152.

Schwaibold HE, Treiber U, Kuebler H, et al: Second transurethral resection detects histopathological changes worsening the prognosis in 25% of patients with T1 bladder cancer. J Urol 2000;163:153.

Schwalb DM, Herr HW, Fair WR: The management of clinically unconfirmed positive urinary cytology. J Urol 1993;150:1751-1756.

See WA, Miller JS, Williams RD: Pathophysiology of transitional tumor cell adherence to sites of urothelial injury: Mechanisms mediating intravesical recurrence due to implantation. Cancer Res 1989;49:5414-5418.

Sekine H, Fukui I, Yamada T, et al: Intravesical mitomycin C and doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder: A longer follow-up result. J Urol 1994;151:27.

Serretta V, Piazza S, Pavone C, et al: Results of conservative treatment (transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy) in patients with primary T1-G3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 1996;47:647-651.

Serth J, Kuczyk MA, Bokemeyer C, et al: p53 immunohistochemistry as an independent prognostic factor for superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Cancer 1995;71:201-205.

Shinka T, Yasunari U, Aoshi H, et al: Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. J Urol 1988;140:745-748.

Shirahama T: Cyclooygenase-2 as a potential target for the treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder. J Urol 2000;163:121.

Siemens DR, Humphrey P, Crist SA. et al: Inefficient gene delivery by adenovirus in a bladder cancer model correlates with low expression levels of the adenovirus receptor. J Urol 2000,163:118.

Smith G, Elton RA, Beynon LL, et al: Prognostic significance of biopsy results of normal looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. Br J Urol 1983;55:665-669.

Smith JA Jr: Endoscopic applications of laser energy. Urol Clin North Am 1986;13:405-419.

Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al: Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. J Urol 1996;156:363-367.

Soloway MS, Ford KS: Thiotepa induced myelosuppression: Review of 670 bladder instillations. J Urol 1983;130:889-891.

Soloway MS, Murphy W, Rao MK. et al: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. J Urol 1978;120:57-59.

Solsona E, Iborra I, Ricos, et al: Effectiveness of a single immediate mitomycin C instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: Short and long-term follow up. J Urol 1999;161:1120-1123.

Steinberg G, Bahnson R. Brosman S. et al: Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of BCG refractory CIS of the bladder. J Urol 2000;163:761-767.

Stncker P, Pryor K. Nicholson T, et al: BCG plus interferon alpha 2b in patients with superficial bladder cancer. Urology 1996;48:957-962.

Sutton MA, Berkman SA, Chen SH, et al: Adenovirus-mediated suicide gene therapy for experimental bladder cancer. Urology 1997;49: 73-80.

Sweatman TW, Parker RF, Isreal M: Pharmacologic rationale for (AD-32): A preclinical study. Cancer Chemother Pharmacol 1991;28:1.

Swerdlow RD, Ratliff TL, La Regina M, et al: Immunotherapy with Keyhole Limpet hemocyanin: Efficacy and safety in the MB-49 intravesical murine bladder tumor model. J Urol 1994;151:1718-1722.

Taniguchi K, Koga S, Nishikido M, et al: Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder cancer. Clin Exp Immunol 1999;115:131-135.

Thanhauser A, Bohle A, Schneider B, et al: The induction of bacillus Calmette-Guérin-activated killer cells requires the presence of monocytes and T-helper type-l cells. Cancer Immunol Immunother 1995;40:103-108.

Theodorescu D, Laderoute KR, Calaoagan JM, et al: Inhibition of human bladder cancer motility by Genistein is dependent on epidermal growth factor receptor but not p21ras gene expression. Int J Cancer 1998;78:775-782.

Thompson RA, Campbell EW, Kramer HC, et al: Late invasive recurrence despite long-term surveillance for supefficial bladder cancer. J Urol 1993;149:1010-1011.

Thrasher JB, Crawford ED: Complications of intravesical chemotherapy. Urol Clin North Am 1992;19:529.

Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, et al: The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed supefficial bladder cancer: A further report with 7 years of follow-up. J Urol 1996;155: 1233.

Torti F, Shortliffe L, Williams R, et al: Alpha-interferon in superficial bladder cancer: A Northern California Oncology Group Study. J Clin Oncol 1988;6:476.

Uchibayashi T, Koshida K, Kunimi K, et al: Whole bladder wall photodynamic therapy for refractory carcinoma in situ of the bladder. Br J Cancer 1995;71:628.

van der Meijden APM, Hall RR, Macaluso P, et al: Marker tumour response to the sequential combination of intravesical therapy with mitomycin-C and BCG-RIVM in multiple superficial bladder tumours. Eur Urol 1996;29:199-201.

van der Werf-Messin BHP: Carcinoma of the urinary bladder treated by interstitial radiotherapy. Urol Clin North Am 1984;11:659.

Vicente J, Laguna MP, Duarte D, et al: Carcinoma in situ as a prognostic factor for G3, PTI bladder tumours. Br J Urol 1991;68:380-382.

Vogeli TA, Grimm MO, Ackermann R: Prospective study for quality control of TUR of bladder tumors by routine second TUR (ReTUR). J Urol 1998;159:143.

Walther MM: The role of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 2000;27:163-170.

Wheeless LL, Badalament RA, deVere White RW, et al: Consensus review of the clinical utility of DNA cytometry in bladder cancer. Cytometry 1993;14:478-481.

Witjes JA, Caris CT, Mungan NA, et al: Results of a randomized phase

III trial of sequential intravesical therapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guérin versus mitomycin alone in patients win superficial bladder cancer. J Urol 1998;160:1668-1672.

Witjes JA, Fransen MP, van der Meijden AP, et al: Use of maintenance intravesical bacillus Calmette-Guérin (BCG), with or without intradermal BCG, in patients with recurrent superficial bladder cancer: Long term follow-up of a randomized phase 2 study. Urol Int 1993;51:67-72.

Yamada Y, Hayashi Y, Kohri K, et al: Random biopsy and recurrence risk in patients with bladder cancer. Jpn J Urol 1996;87:61-66.

Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, et al: Reassessment of conservative management for stage TIN0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1996;155:1907-1909.

Zhao W, Schorey JS, Bong-Mastek M, et al: Role of a bacillus Calmette-Guérin fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. Int J Cancer 2000a;86:83-88.

Zhao W, Schorey JS, Groger R, et al: Characterization of the fibronectin binding motif for a unique mycobacterial fibronectin attachment protein, FAP. J Bio Chem 1999;19:4521-4526.

Zhao W, Schorey JS, Malgorzata BM, et al: Role of a BCG fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. Int J Cancer 2000b;86:83-88.

Zhou JR, Mukherjee P, Gugger ET, et al: Inhibitions of murine bladder tumorigenesis by soy isoflavones via alterations in the cell cycle, apoptosis, and angiogenesis. Cancer Res 1998;58:5231-5238.

Zieger K, Wolf H, Olsen PR, et al: Long-term follow-up of noninvasive bladder tumours (stage Ta): Recurrence and progression. Br J Urol Int 2000;85:824-828.

Zincke H, Utz DC, Taylor WF, et al: Influence of thiotepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: A prospective, randomized double blind, controlled trial. J Urol 1983;129:505.

78
MANEJO DEL CÁNCER DE VEJIGA INVASOR Y METASTÁSICO

Mark Schoenberg

Presentación clínica, diagnóstico y evaluación
Presentación
Resección transuretral
Examen bimanual
Resección transuretral para la reestadificación

Diagnóstico por imágenes axiales
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Tomografía por emisión de positrones
Estadificación laparoscópica

Cistectomía radical por cáncer de vejiga invasor

Indicación
Técnica quirúrgica
Uretra masculina
Uretra femenina
Análisis de cortes congelados del uréter
Eficacia de la cistectomía
Papel de la linfadenectomía
Complicaciones de la cistectomía radical
Seguimiento después de una cistectomía radical

Adyuvantes del tratamiento quirúrgico estándar
Radioterapia preoperatoria
Quimioterapia neoadyuvante
Quimioterapia perioperatoria
Quimioterapia coadyuvante

Alternativas al tratamiento estándar
Radioterapia
Resección transuretral y cistectomía parcial
Resección transuretral y cistectomía parcial con quimioterapia
Protocolos de preservación vesical
Radioterapia intersticial
Quimioterapia intraarterial
Hipertermia y quimioterapia

Manejo del cáncer de vejiga metastásico
Quimioterapia sistémica
Nuevos agentes

Tratamientos de rescate local y paliativo
Cistectomía de rescate

Marcadores moleculares y cáncer de vejiga invasor y avanzado

Conclusiones

El cáncer de vejiga invasor y metastásico sigue siendo un desafío clínico y científico para los urólogos y sus colegas. El comportamiento clínico imprevisible, el carácter oculto de su progresión, la insuficiencia relativa de las técnicas de estadificación clínica, la magnitud de las intervenciones terapéuticas utilizadas y la ausencia de un tratamiento curativo fiable en muchos de los casos son los factores determinantes de esta difícil situación. En este capítulo se ofrece una revisión del tratamiento del cáncer de vejiga invasor y metastásico y se comentan las modalidades coadyuvantes del tratamiento estándar y las alternativas a las modalidades que se consideran el "patrón oro" terapéutico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

Presentación

Los pacientes que desarrollan un cáncer de vejiga invasor se presentan con muchos de los síntomas generalmente asociados con las formas superficiales del cáncer urotelial. **El signo de presentación más frecuente es la hematuria, sea macroscópica o microscópica, la cual se observa hasta en un 80 % de todos los pacientes con cáncer de vejiga.** Los síntomas irritativos durante la micción son relativamente frecuentes entre los pacientes con

cáncer de vejiga y no deben atribuirse a una infección recurrente o a causas inespecíficas antes de descartar la presencia de un cáncer mediante una investigación exhaustiva basada en una serie de métodos diagnósticos bien establecidos (análisis y cultivo de orina, citología urinaria, cistoscopia y estudios por imágenes del tracto urinario superior). La presencia de síntomas constitucionales debe despertar la sospecha de un cáncer avanzado.

Resección transuretral

La resección transuretral (RTU) de un tumor vesical aporta información esencial para identificar un carcinoma invasor. El diagnóstico de cáncer invasor requiere la invasión inequívoca del detrusor, la cual puede identificarse fácilmente en una muestra obtenida por RTU. Una vez establecido el diagnóstico histopatológico de tumor invasor, los estudios diagnósticos por imágenes no invasivos pueden suministrar información valiosa acerca de la magnitud del tumor. **En aquellos pacientes en quienes se sospecha un tumor invasor antes de realizar la RTU, la estadificación mediante estudios por imágenes axiales debe llevarse a cabo antes de la biopsia o la manipulación transuretral de la lesión debido al riesgo de artificios tisulares que pueden confundir la interpretación de la biopsia endoscópica después de la operación.**

Examen bimanual

El examen bimanual es un método sensible y poco oneroso para obtener indicios de extensión extravesical del cáncer de vejiga (Fossa y Berner, 1991). La palpación bimanual de la vejiga, antes de la resección del tumor y después de ella por lo general en el momento en que el paciente es anestesiado para la RTU, se ha correlacionado con el estadio de la lesión. **Wijkstrom y col. (1998) sugirieron que la presencia de una masa palpable después de la RTU se correlaciona de modo significativo con un estadio tumoral T3 y el pronóstico después del tratamiento.**

Resección transuretral para la reestadificación

Algunos investigadores recomiendan la RTU con fines de reestadificación para evaluar el grado de carga tumoral en la vejiga después del diagnóstico de cáncer invasor. **Una segunda evaluación y resección no solo aporta información acerca de la presencia de enfermedad residual sino que, en pacientes en quienes se considera la posibilidad de estrategias de preservación vesical, la reducción del estadio tumoral a p0 por una segunda RTU se asoció con un aumento de la supervivencia en el largo plazo en poblaciones de pacientes seleccionados** (Herr, 1999). No todos los investigadores piensan que la reducción del estadio a p0 se relaciona con un aumento de la supervivencia específica para el cáncer en el largo plazo (Trasher y col., 1994). Por lo tanto, la realización de una segunda RTU se justifica después del diagnóstico de invasión muscular inequívoca en pacientes en quienes se contempla la posibilidad de una modalidad alternativa a la intervención quirúrgica estándar.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES AXIALES

Tomografía computarizada

La *tomografía computarizada (TC)* es la modalidad que se emplea con mayor frecuencia para la estadificación de un cáncer de vejiga invasor (Hodson y MacDonald, 1979). Aunque la TC es de aplicación frecuente, bien tolerada y relativamente barata, tiene limitaciones importantes como herramienta de estadificación (Herr, 1996; Paik y col., 2000). Al igual que otras tecnologías diagnósticas por imágenes axiales, la TC no permite identificar con precisión la extensión extravesical microscópica del cáncer. Diversos estudios revelaron que la relación entre los hallazgos en la TC y los hallazgos histopatológicos en la pieza quirúrgica de cistectomía varía entre el 65 y el 80% (Kellett y col., 1980). Asimismo, la TC permite detectar metástasis en los ganglios linfáticos regionales en un 50 a un 85 % de los casos.

Resonancia magnética

La *resonancia magnética (RM)* adquirió una popularidad considerable como técnica diagnóstica por imágenes para la evaluación del cáncer invasor de vejiga (Barentsz, 1996, 1999). Los agentes de contraste utilizados en la RM son ideales para pacientes con insuficiencia renal o alergia a los medios de contraste yodados. Las limitaciones de la RM para la detección de diseminación tumoral microscópica en los ganglios linfáticos son similares a las de la TC (Tavares y Hricak, 1990; Jager y col., 1996).

La subestadificación y la sobreestadificación son problemas persistentes de la TC y la RM y se producen en alrededor del 30% de los casos (Buy y col., 1988; Kim y col., 1994). Este nivel de error sistemático determinó que algunos autores evaluaran otros procedimientos de estadificación no invasivos y mínimamente invasivos, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la linfadenectomía laparoscópica.

La centellografía con radionúclidos del esqueleto también fue evaluada como herramienta de estadificación en pacientes con un cáncer de vejiga invasor. **Varios estudios realizados en las décadas de 1980 y 1990 avalan la impresión de que, en general, la centellografía ósea preoperatoria es innecesaria en pacientes con un cáncer invasor del músculo confinado en la vejiga.** En aquellos pacientes con signos o síntomas que sugieren compromiso óseo, la centellografía puede aportar información adicional capaz de modificar el enfoque terapéutico. Braendengen y col. (1996) evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de 227 pacientes con tumores en estadio T2 o mayor tratados en Noruega entre 1980 y 1990. Aproximadamente la mitad de estos pacientes habían sido evaluados con una centellografía ósea antes de la cistectomía, y un 41% de ellos desarrolló metástasis óseas después del tratamiento quirúrgico. No se observó una correlación clínicamente útil entre los hallazgos en la centellografía ósea antes de la cistectomía y la evolución clínica de la enfermedad. Es interesante señalar que los investigadores observaron que el nivel

sérico de fosfatasa alcalina no aportaba información útil adicional en lo que respecta a las metástasis óseas. Los autores recomendaron relacionar los resultados dudosos de la centellografía ósea con los hallazgos en la RM para aumentar la precisión diagnóstica (Davey y col., 1985).

Tomografía por emisión de positrones

El *barrido con PET* se basa en la captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) por parte de las células tumorales. La PET para la estadificación de tumores vesicales ha sido evaluada por varios grupos de investigadores (Harney y col., 1991; Letocha y col., 1994; Kosuda y col., 1997; Heicappell y col., 1999). Este método demostró ser más eficaz para identificar el compromiso tumoral de los ganglios linfáticos que para estadificar el cáncer de vejiga primario, dado que la concentración de FDG en la orina enmascara los detalles anatómicos que circundan la luz vesical, problema que solo se soluciona de manera parcial mediante la irrigación continua durante el estudio.

Estadificación laparoscópica

Varios grupos comunicaron sus experiencias preliminares con la linfadenectomía pelviana como técnica de estadificación del cáncer de vejiga invasor (Poulsen, 1995; Denewer y col., 1999). Se recomendó cautela debido a que ciertos autores observaron una incidencia significativa de recurrencia en el sitio del ingreso del trocar en pacientes con cáncer de vejiga sometidos a una disección ganglionar linfática pelviana por vía laparoscópica, en comparación con un grupo comparable de pacientes con cáncer de próstata (Elbahnasy y col., 1998). Se requieren estudios de mayor envergadura para definir con más precisión las circunstancias en las que se encuentra indicada la linfadenectomía pelviana laparoscópica en lugar de la linfadenectomía a cielo abierto con cistectomía radical en un solo procedimiento. El desarrollo de técnicas que faciliten una cistectomía radical laparoscópica completamente intracorpórea permitirá una evaluación prospectiva de este abordaje en una mayor cantidad de pacientes sometidos en forma concurrente a una linfadenectomía (Gill y col., 2000; Turk y col., 2001).

La evaluación que se ha descrito tiene por finalidad aumentar la precisión de la estadificación clínica del paciente antes de optar definitivamente por la intervención quirúrgica. **El estadio histopatológico de la enfermedad se correlaciona de modo significativo con la evolución del paciente después de la intervención quirúrgica** (Jewett, 1946). Esta relación puede apreciarse con claridad en la bibliografía acerca de la cistectomía radical con linfadenectomía pelviana en pacientes con un cáncer vesical confinado en la vejiga.

CISTECTOMÍA RADICAL POR CÁNCER DE VEJIGA INVASOR

Indicación

La cistoprostatectomía radical en el paciente de sexo masculino y la exenteración anterior en el paciente de sexo femenino, juntamente con la linfadenectomía pelviana en bloque, siguen siendo los enfoques quirúrgicos estándares para el tratamiento del carcinoma de vejiga con invasión muscular en ausencia de metástasis. En los pacientes con trastornos médicos graves concomitantes o evidencias de metástasis se requiere un tratamiento alternativo, aunque algunos con síntomas locales, como la hemorragia refractaria, pueden ser candidatos adecuados para una intervención quirúrgica paliativa aun cuando exista evidencia de metástasis locorregionales o alejadas.

Técnica quirúrgica

La técnica de la cistectomía radical en hombres y mujeres se describe en forma pormenorizada en otra parte del libro. No obstante, revisaremos algunos aspectos específicos. La cistectomía radical estándar comprende la linfadenectomía pelviana bilateral y, en el paciente de sexo masculino, la resección ulterior de la próstata y la vejiga en bloque. En las mujeres, la exenteración anterior requiere la resección del útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la vejiga, la uretra y una porción de la pared anterior de la vagina. Algunos autores propusieron una modificación de la cistectomía radical estándar con preservación de los nervios en el sexo masculino (Walsh y Mostwin, 1984; Schlegel y Walsh, 1987). La preservación de la inervación autonómica de los cuerpos cavernosos del pene permite conservar la función eréctil, sobre todo en los pacientes más jóvenes, sin que se comprometan los principios oncológicos ni aumente el riesgo de recurrencia local (Pritchett y col., 1988; Brendler y col., 1990; Schoenberg y col., 1996) (cuadro 78-1; fig. 78-1). **Un detalle técnico importante que debe ser respetado durante la cistoprostatectomía con preservación de los nervios consiste en la necesidad de ligar los pedículos prostáticos de manera de no lesionar los**

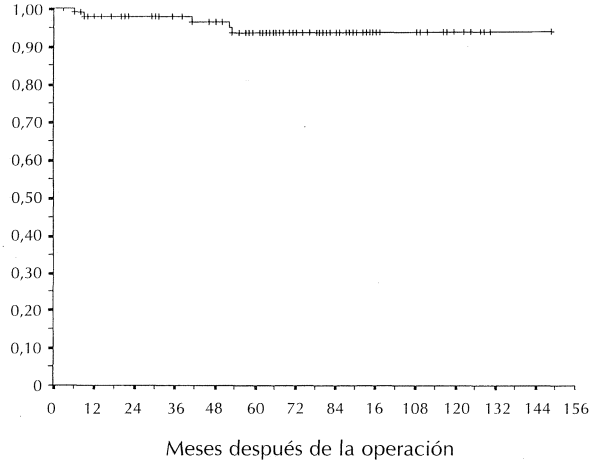


Fig. 78-1. Recurrencia local después de una cistectomía con preservación de los nervios. (De Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR y col.: Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10 year follow-up. J Urol 1996;155:493.)

Cuadro 78-1. *Potencia sexual después de la cirugía con preservación de los nervios*

	Cantidad de pacientes/cantidad evaluable (%)					Cantidad total/total evaluable (%)
Estadio	*20-29 años*	*40-49 años*	*50-59 años*	*60-69 años*	*70-79 años*	
p0	-	2/2	5/7	2/4	-	9/13 (69)
pa	-	1/2	-	1/3	-	2/5 (40)
pis	-	-	0/2	2/6	-	2/8 (25)
p1	-	2/3	0/2	2/4	-	4/9 (44)
p2	-	2/2	1/2	1/1	-	4/5 (80)
p3a	-	1/2	1/1	-	0/1	2/4 (50)
p3b	1/1	0/2	1/4	1/3	1/4	4/14 (29)
p4	-	-	1/1	-	-	1/1 (100)
Cantidad total/total evaluable (%)	1/1(100)	8/13 (62)	9/19 (47)	9/21 (43)	1/5 (20)	28/59 (48)

Datos derivados de Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR y col. Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10 year follow-up. J Urol 1996;155:493.

tejidos blandos que circundan los vértices de las vesículas seminales. Esta precaución permite preservar los paquetes neurovasculares durante su trayecto hacia el plexo pelviano en esta región.

La preservación de la uretra durante la exenteración anterior permite la reconstrucción ortotópica en las mujeres con cáncer de vejiga. La técnica y los resultados de estas modificaciones del tratamiento quirúrgico estándar fueron revisados (Stenzl y col., 1995). La recurrencia local es rara, y en las mujeres la reconstrucción ortotópica se asocia con tasas de continencia urinaria excelentes, comparables a las observadas en pacientes de sexo masculino tratados con una técnica similar. Ciertos aspectos relacionados con la preservación uretral en hombres y mujeres se comentan a continuación.

Uretra masculina

El manejo de la uretra masculina después de una cistoprostatectomía radical se modificó de manera importante en el curso del último siglo. Hasta una fecha relativamente reciente (la década de 1970) se recomendaba la uretrectomía sistemática como medida profiláctica, y algunos autores continúan abogando por este procedimiento en ciertas circunstancias clínicas específicas (Stams y col., 1974; Schellhammer y Whitmore, 1976; Zabbo y Montie, 1984; Coutts y col., 1985). Intentos ulteriores de identificar factores de riesgo que podrían predisponer a la recurrencia en la uretra anterior y a la diseminación tumoral local y alejada después de la cistoprostatectomía identificaron el compromiso tumoral de la uretra prostática como el factor más significativo en el hombre. El análisis cuidadoso de cortes secuenciales de piezas quirúrgicas de cistoprostatectomía reveló una incidencia de compromiso de la uretra prostática por el carcinoma del epitelio de transición del 43%. En este estudio, el carcinoma in situ del cuello vesical y el trígono de la vejiga mostró una asociación importante con el compromiso de la uretra prostática (Wood y col., 1989). Varios grupos de investigadores comunicaron la importancia pronóstica de la invasión de la estroma prostática y mencionaron una probabilidad aumentada (64%) de recurrencia en la uretra anterior en pacientes en los cuales había invasión de la estroma prostática en comparación con pacientes con compromiso del urotelio de la uretra prostática (0%) o los conductos prostáticos (25%) (Hardeman y Soloway, 1990; Levinson y col. 1990). Freeman y col., (1994) no documentaron ninguna recurrencia en la uretra anterior de pacientes con compromiso tumoral de la uretra prostática tratados con reconstrucción ortotópica frente a pacientes con una patología similar tratados con una derivación cutánea continente (riesgo de recurrencia uretral: 24%). La importancia verdadera de esta observación aún no se conoce con certeza.

La información disponible indica que los pacientes de sexo masculino que recibieron derivación cutánea deberían ser tratados con una uretrectomía concomitante o retardada si la uretra prostática se encuentra afectada por un carcinoma in situ o un tumor macroscópico. Los candidatos apropiados para la reconstrucción ortotópica deben saber que para poder utilizar la uretra residual es necesario que los análisis de cortes congelados demuestren un borde uretral distal libre de tumor (Lebret y col., 1998). Algunos autores recomendaron la evaluación preoperatoria de la unión prostatouretral en el hombre y de la unión uretrovesical en la mujer antes de la cistectomía, con el fin de poder identificar a pacientes con alto riesgo de recurrencia (Wood y col., 1989). El monitoreo de la uretra remanente en pacientes con reconstrucción ortotópica debe incluir exámenes citológicos periódicos de la uretra y, en los casos indicados, la biopsia uretral. Todo hallazgo positivo en el examen citológico o la biopsia es una indicación para la uretrectomía inmediata (Ahlering y col., 1984; Hickey y col., 1986; Freeman y col., 1994).

Uretra femenina

En las mujeres, la uretrectomía se consideró un componente estándar de la exenteración anterior hasta que los esfuerzos de reconstrucción ortotópica centraron la atención en la preservación de la uretra. Dos factores contribuyeron históricamente a esta práctica. Los estudios realizados durante la primera mitad del siglo XX sugerían que la incidencia de cáncer en las estructuras vecinas

(vagina, cuello uterino, útero) era relativamente elevada y que la obtención de un borde quirúrgico negativo requería una escisión amplia. La preservación de la uretra no se consideraba un objetivo prioritario, dado que se pensaba que la reconstrucción ortotópica no era una opción aplicable en las mujeres. **Estudios de mapeo demostraron que un 2 a un 12% de las mujeres tratadas con cistectomía curativa por cáncer de vejiga presentaban compromiso tumoral de la uretra** (DePaepe y col., 1990). La presencia de un carcinoma del cuello vesical se correlaciona de modo significativo con la presencia de carcinoma uretral en las mujeres, y la mayoría de los autores destaca la necesidad de un cuidadoso análisis intraoperatorio de cortes congelados del borde uretral en el momento de la cistectomía para asegurarse de que la uretra residual esté libre de tumor (Stein y col., 1998; Stenzl y col., 1995). Las mujeres con compromiso tumoral franco del cuello vesical y de la uretra, carcinoma in situ difuso o borde uretral positivo durante la operación se consideran candidatas inapropiadas para la reconstrucción ortotópica y deben ser tratadas mediante la uretrectomía en bloque inmediata como parte de la cistectomía radical.

Análisis de cortes congelados del uréter

El análisis del borde ureteral en el momento de la cistectomía y antes de la reconstrucción del tracto urinario es una práctica habitual. El fundamento racional de este enfoque es la posibilidad de compromiso tumoral, sobre todo por un carcinoma in situ, del borde ureteral. Históricamente, los urólogos resecaron los bordes positivos para eliminar todo residuo de cáncer detectable con la esperanza de que este procedimiento permitiría un mayor control local del tumor en el largo plazo. En realidad, los estudios retrospectivos no demostraron que la resección de los bordes ureterales en el momento de la cistectomía brinde algún resultado beneficioso en el largo plazo (Linker y Whitmore, 1975; Johnson y Bracken, 1977; Schoenberg y col., 1996; Silver y col., 1997). Estos estudios en general fueron monocéntricos retrospectivos de escasa envergadura. No obstante, estas observaciones permiten cuestionar la práctica sistemática de examinar cortes congelados de los bordes ureterales en el momento de la operación.

Eficacia de la cistectomía

Los resultados de la cistectomía radical con linfadenectomía pelviana en el tratamiento de pacientes con cáncer vesical invasor del músculo y confinado en la vejiga fueron revisados en la literatura médica contemporánea (Mathur y col., 1981; Montie y col., 1984; Skinner y Lieskovsky, 1984; Giuliani y col., 1985; Malkowicz y col., 1990; Wishnow y col., 1992; Waehre y col., 1993; Schoenberg y col., 1996a, 1996b; Ghoneim y col., 1997; Skinner y col., 1998; Bassi y col., 1999). **Diversas series demuestran que con los progresos de los cuidados preoperatorios y posoperatorios, los avances de la técnica quirúrgica y la comprensión más cabal de las consecuencias metabólicas en el largo plazo de la reconstrucción del tracto urinario, los pacientes con cáncer confinado en la vejiga pueden tener una elevada tasa de supervivencia específica para el cáncer en el largo plazo. Los datos derivados de series internacionales indican resultados similares en pacientes tratados quirúrgicamente.** La supervivencia en el largo plazo es, de modo uniforme, más prolongada en los pacientes con un cáncer histopatológicamente confinado en la vejiga (cuadro 78-2). Si bien los resultados de la cistectomía radical en pacientes con un cáncer confinado en la vejiga no admiten cuestionamientos, en presencia de enfermedad locorregional o compromiso tumoral de los ganglios linfáticos pelvianos son más discutibles.

Papel de la linfadenectomía

La linfadenectomía pelviana sigue siendo una parte integral del manejo de pacientes con un cáncer de vejiga invasor por dos motivos. **La linfadenectomía pelviana aporta información acerca de la extensión local de la enfermedad. Además, en pacientes con compromiso tumoral muy limitado de los ganglios linfáticos permite tasas de supervivencia inesperadamente altas a largo plazo en ausencia de otra intervención terapéutica** (Skinner, 1982; Skinner y Lieskovsky, 1984; Lerner y col., 1993; Vieweg y col., 1994, 1999; Schoenberg y col., 1996a, 1996b). El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos aumenta con el estadio tumoral; los pacientes con una enfermedad en el estadio pT2 presentan riesgo de compromiso ganglionar linfático en el momento de la operación del 10 al 30%, mientras que en aquellos que tienen un tumor con estadio superior a pT3 el riesgo asciende al 30-65%. Smith (1981) observó que en pacientes tratados con una cistectomía radical las metástasis afectan más a menudo a los ganglios linfáticos del obturador y a los ilíacos externos, y con menor frecuencia a los ganglios linfáticos ilíacos comunes y presacros. En pacientes en quienes se considera una exenteración curativa sobre la base de la estadificación clínica, la presencia de metástasis por arriba de las arterias ilíacas comunes es un hallazgo raro. Algunos autores propusieron la resección ganglionar linfática extendida, pero

Cuadro 78-2. *Tasa de supervivencia específica para la enfermedad según el estadio histopatológico después de la cistectomía radical, con metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos y sin ellas: series seleccionadas (1980-1999)*

Series selectas	*Cantidad de pacientes*	*P2*	*P3*	*P4a*	*N+*
Mathur	58	72	40	29	ND
Montie	99	62	57	75	ND
Giuliani	202	75	19	0	ND
Skinner	197	64	44	36	44
Malkowicz	160	76	ND	ND	ND
Wishnow	71	~80	ND	ND	ND
Waehre	227	79	36	29	22
Schenberg	101	84	56	ND	48
Ghoneim	1026	66	31	19	23
Bassi	369	63	33	28	15

en pacientes en los que se puede aplicar esta técnica, rara vez se comprueba una supervivencia prolongada.

Complicaciones de la cistectomía radical

Las complicaciones potenciales de la cistectomía radical comprenden la muerte del paciente o trastornos mayores y menores (Skinner y Kaufman, 1980). La tasa de mortalidad que se relaciona con la cistectomía radical varía entre el 1 y el 2%. La tasa de complicación global en las series contemporáneas es del 25%. **La morbilidad asociada con este procedimiento quirúrgico puede clasificarse dentro de tres categorías generales: 1) complicaciones relacionadas con trastornos preexistentes o concurrentes, 2) complicaciones secundarias a la extirpación de la vejiga y las estructuras contiguas y 3) complicaciones resultantes del uso de segmentos del tracto gastrointestinal para la reconstrucción o la derivación del tracto urinario después de la cistectomía radical.** La enfermedad cardiopulmonar es un hallazgo relativamente frecuente en pacientes con cáncer de vejiga invasor. La muerte por paro cardíaco perioperatorio es infrecuente, pero se encuentra indicada la evaluación preoperatoria exhaustiva en pacientes con signos, síntomas o antecedentes de trastornos cardíacos significativos. La embolia pulmonar posoperatoria es rara (2%). La movilización temprana y, en los casos apropiados, la administración racional perioperatoria de anticoagulantes puede minimizar el riesgo de un episodio fatal. La hemorragia catastrófica también es rara, pero se documentaron casos durante la cistectomía. Las técnicas utilizadas actualmente en los bancos de sangre y el screening de microorganismos de transmisión hematógena minimizan el riesgo de la transfusión sanguínea, aun en ausencia de donación autóloga preoperatoria. Las lesiones rectales se observan en no más del 1% de los pacientes tratados con cistoprostatectomía. Las lesiones vasculares mayores también son raras. La obstrucción intestinal es un riesgo potencial de la derivación o la reconstrucción del tracto urinario en las que se utilizan intestino delgado o grueso. Un 4 a un 10% de los pacientes padecen obstrucción intestinal posoperatoria, aunque menos del 10% de ellos requiere una intervención quirúrgica para la corrección de este problema.

Las estenosis anastomóticas ureteroenterales son raras (3%) en los sistemas con reflujo, pero son más frecuentes en el caso de una anastomosis sin reflujo. Los trastornos metabólicos, las deficiencias vitamínicas, la infección crónica del tracto urinario y la litiasis renal se observan con frecuencia diversa según la forma de reconstrucción realizada después de la resección del tracto urinario inferior (Sullivan y Whitmore, 1980; Bracken y Johnson, 1981; Frazier y Paulson, 1992; Matveev y Pirtskhalaishvili, 1993; Mansson y col., 1998; Turk y Albala, 1999; Cummings, 2000; Rosario y Anderson, 2000).

La depresión es una reacción frecuente en pacientes tratados con intervenciones quirúrgicas mayores, y la población cistectomizada no es una excepción. La depresión debe investigarse y tratarse en la forma apropiada.

Seguimiento después de la cistectomía radical

Después de una exenteración con reconstrucción se encuentra indicado un seguimiento prolongado por dos motivos específicos: 1) la recurrencia tumoral y 2) las complicaciones relacionadas con la interposición de intestino en el tracto urinario. La recurrencia tumoral puede evaluarse mediante estudios diagnósticos por imágenes axiales periódicos. La frecuencia de los exámenes es motivo de debate. Slaton y col. (1999) publicaron una revisión retrospectiva de su propia experiencia. Estos autores recomiendan **una evaluación anual con examen físico, estudios bioquímicos séricos y radiografía de tórax en pacientes con tumores pT1; un examen semestral en pacientes con tumores pT2 y un examen trimestral en casos de tumores pT3. En este último grupo también se ha recomendado una evaluación semestral con TC.** Los autores estimaron que con este régimen no disminuirá la capacidad de detectar recurrencias en forma oportuna. Los estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario superior después de la cistectomía también son valiosos para descartar una estenosis del uréter o un tumor del tracto urinario superior. **Los tumores del tracto urinario superior no representan un hallazgo frecuente después de la cistectomía, pero si están presentes a menudo son avanzados y requieren una intervención quirúrgica** (Balaji y col., 1999).

ADYUVANTES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO ESTÁNDAR

Muchos pacientes tratados con cistectomía, sobre todo aquellos con tumores en un estadio superior a T3, fallecen como consecuencia de la diseminación metastásica. Los intentos de aumentar los efectos del tratamiento local y, sobre todo, de la cistectomía radical, condujeron a la aplicación de diversas estrategias, la mayoría de ellas a base de radioterapia o quimioterapia, aisladas o combinadas, en forma de terapia neoadyuvante o coadyuvante.

Radioterapia preoperatoria

El papel desempeñado por la radioterapia preoperatoria ha sido evaluado por numerosos investigadores y fue motivo de una revisión (Thurman y DeWeese, 2000). La radioterapia preoperatoria se utilizó en forma sistemática hasta la década de 1980 con la intención de erradicar micrometástasis locales, reducir el estadio de tumores inoperables y mejorar el control local después de la cistectomía. **Los datos disponibles derivados de estudios aleatorizados indican que en el caso de pacientes con enfermedad locorregional avanzada (T3), la radioterapia preoperatoria puede mejorar el control local, pero no se demostró con certeza que este enfoque aumente la supervivencia posoperatoria** (Blackard, 1972; Slack y Prout, 1977; Awwad y col., 1979; Anderstrom y col., 1983; Ghoneim y col., 1985; Parsons, 1988; Smith y col., 1997). Los resultados de ensayos no aleatorizados tienden a confirmar la impresión general de

que la radioterapia preoperatoria no aumenta de modo significativo la tasa de supervivencia específica para la enfermedad (Cole y col., 1995; Pollack y col., 1997). Una de las variables que dificultan la interpretación de estos estudios es la administración concurrente de quimioterapia.

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia administrada antes del tratamiento local definitivo se conoce con el nombre de quimioterapia neoadyuvante. **El fundamento de este enfoque es que permite demostrar la quimiosensibilidad tumoral y posiblemente reducir el estadio de lesiones de otro modo inoperables. La posibilidad de tratar las micrometástasis en un momento en el cual el paciente no se encuentra debilitado por un procedimiento quirúrgico representa otra ventaja potencial de esta forma de quimioterapia desde una perspectiva médica general.** La desventaja potencial de este enfoque comprende el riesgo de error como resultado de una evaluación basada en la estadificación clínica en lugar de histopatológica y la demora en la administración del tratamiento local definitivo.

En numerosos centros médicos se realizaron ensayos aleatorizados de fase III con quimioterapia neoadyuvante, y los resultados de estos estudios se presentan en el cuadro 78-3 (Wallace y col., 1991; Coppin, 1992; Martinez-Pineiro y col., 1995; Malmstrom y col., 1996; Trialists, 1999). En casi la totalidad (salvo uno) de estos ensayos basados en el uso de cisplatino no se logró demostrar un beneficio terapéutico definitivo con la quimioterapia neoadyuvante, aunque se observó una tendencia hacia la prolongación de la supervivencia específica para la enfermedad en el largo plazo en algunos pacientes más jóvenes y en pacientes con tumores en estadio superior a T3. Natale y col. (2001) comunicaron un aumento significativo de la tasa de supervivencia entre pacientes tratados con un régimen neoadyuvante compuesto por metotrexato, cisplatino y vinblastina (MCV), seguido por cistectomía radical. Es posible que los resultados de este importante estudio afecten los ensayos futuros con regímenes de quimioterapia como coadyuvantes del manejo perioperatorio de pacientes con tumores invasores operables, pero ciertas consideraciones estadísticas específicas de este estudio, así como la duración del período necesario para completarlo, generan algunas dudas acerca de la aplicabilidad inmediata de sus conclusiones a la práctica clínica. Una de las limitaciones críticas de los ensayos relacionados con la quimioterapia neoadyuvante es la dificultad de reclutar una cantidad suficiente de pacientes para demostrar una pequeña prolongación de la supervivencia (véase cuadro 78-3).

Quimioterapia perioperatoria

Como una variación en torno al tema de la quimioterapia neoadyuvante, varios grupos de investigadores utilizaron una estrategia de quimioterapia perioperatoria. Los investigadores del MD Anderson Hospital evaluaron en forma aleatoria a 100 pacientes asignados un grupo tratado con dos ciclos de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina (Adryamicin®) y cisplatino (MVAC) antes de la cistectomía, seguidos por otros tres ciclos después de la operación, y un grupo tratado con cinco ciclos de MVAC posteriormente a la cistectomía. Después de 32 meses de seguimiento **no se documentaron diferencias de la tasa de supervivencia entre ambos grupos, aunque en los tratados con los ciclos perioperatorios se observó una tendencia hacia la reducción del estadio de los tumores de mayor tamaño** (Logothetis y col., 1996). Otros autores comunicaron resultados similares.

Quimioterapia coadyuvante

El fundamento racional de la quimioterapia coadyuvante es el posible beneficio de un tratamiento sistémico capaz de reducir la probabilidad de recurrencia local o metástasis a distancia en pacientes con cáncer de vejiga estadificado histopatológicamente y evidencias de enfermedad metastásica. Las desventajas de este enfoque comprenden la demora en la administración de un tratamiento sistémico a pacientes con metástasis demostradas, la dificultad de evaluar la respuesta del tumor al tratamiento en ausencia de enfermedad residual demostrable radiológicamente, las complicaciones posoperatorias que interfieren con el protocolo coadyuvante y lo reacios que se muestran los pacientes a participar en un programa de terapéutica coadyuvante después de una intervención quirúrgica mayor.

Se completaron cuatro ensayos aleatorizados con quimioterapia coadyuvante después de la cistectomía, y los

Cuadro 78-3. *Ensayos aleatorizados con quimioterapia neoadyuvante*

Ensayo	*Cantidad de pacientes*	*Quimioterapia*	*Tratamiento local*	*Resultados*
Inglaterra/Australia	255	Cisplatino	XRT	No se observaron diferencias
Canadá	99	Cisplatino	XTR con cistectomía o sin ella	No se observaron diferencias
España	122	Cisplatino	Cistectomía	No se observaron diferencias
Nórdico	325	Cisplatin/doxorrubicina	Cistectomía con XTR preoperatorio	Mejoría del 15% en el grupo con tumores T3
MRC/EORTC	975	CMV	XTR o cistectomía	No se observaron diferencias
Italia	171	MVAC	Cistectomía	No se observaron diferencias
USA Intergroup	266	MVAC	Cistectomía	En curso

Adaptado de Dimopoulos MA, Galani E: Randomized trials of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. Semin Urol Oncol 2001;19:59-65.

Cuadro 78-4. *Ensayos con quimioterapia coadyuvan-*

Estudio	*Cantidad de pacientes*	*THP (meses)*	*Supervivencia (meses)*	*Valor P*
Skinner				
CISCA	44	48	52	0,006
Con observación	47	24	59	
Studer			A los 5 años:	
Con cisplatino	37	ND	57%	NS
Con observación	40		54%	
Stockle				
Con MVA(E)C	23	66	40	0,004
Con observación	26	18	18	
Freiha				
CMV	25	37	63	0,3
Con observación	25	12	36	

ND, no disponible; NS, no significativo; THP, tiempo transcurrido hasta la progresión.
Adaptado de Dimopoulos MA, Galani E: Randomized trials of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer. Semin Urol Oncol 2001;19:59-65.

resultados se presentan en el cuadro 78-4 (Skinner y col., 1991; Stockle y col., 1992, 1995; Studer y col., 1994; Freiha y Torti, 1996). **La experiencia global destaca las dificultades de realizar ensayos monocéntricos para evaluar una enfermedad de prevalencia reducida como el cáncer de vejiga invasor. La escasa cantidad de pacientes, las dificultades ulteriores para el análisis de subgrupos debido a esta circunstancia, la finalización prematura y la imposibilidad de completar el programa de quimioterapia planificado representan solo algunos de los principales problemas que obstaculizan este tipo de investigación.** A pesar de las dificultades mencionadas, los resultados sugieren que en el caso de pacientes con enfermedad locorregional y compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos, **el tratamiento coadyuvante basado en el cisplatino podría brindar una prolongación de la supervivencia que justifica discutir esta opción con pacientes debidamente seleccionados** (Dimopoulos, 1998). No se cuenta con evidencias que indiquen que la administración de quimioterapia coadyuvante a pacientes con un cáncer confinado a la vejiga (estadios T1-T2) den como resultado la prolongación de la supervivencia o la mejoría del control local después de la cistectomía. En consecuencia, este enfoque no debe tenerse en cuenta fuera del contexto de un protocolo de investigación.

ALTERNATIVAS AL TRATAMIENTO ESTÁNDAR

En algunos pacientes con carcinoma invasor, es posible que el tratamiento estándar no permita el manejo óptimo o aceptable de la enfermedad. La presencia de enfermedades intercurrentes que contraindican la cistectomía radical, así como las preferencias del paciente en una época en la que crece la popularidad de la cirugía conservadora y las estrategias de preservación de órganos, condujeron a la búsqueda de métodos alternativos para el tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular. Estos enfoques comprenden un espectro que abarca desde la RTU hasta complejos regímenes de preservación vesical basados en el uso de cirugía endoscópica, quimioterapia sistémica y radioterapia.

Radioterapia

No han realizado ensayos con asignación aleatoria para comparar la radioterapia sola con la cistectomía radical. La radioterapia con haz de rayos externo convencional permite el control de un tumor localmente invasor en un 30 a un 50% de los casos (Wallace y Bloom, 1976; Jenkins y col., 1988; Gospodarowicz y col., 1989; Mameghan y col., 1992; Fossa y col., 1993; Hayter y col., 1999). Con el intento de aumentar la tasa de éxito se recurrió a regímenes de hiperfraccionamiento (varias dosis reducidas de radioterapia por día durante el período de tratamiento por contraposición a una dosis diaria elevada con radioterapia estándar) (Cole y col., 1992). Los ensayos aleatorizados para evaluar los regímenes hiperfraccionados sugieren que esta estrategia podría ser útil en el futuro, pero se requieren ensayos de envergadura controlados que comparen este enfoque con la radioterapia estándar (Stuschke, 1997).

Resección transuretral y cistectomía parcial

El cáncer de vejiga invasor superficial pequeño y bien delimitado ha sido tratado con RTU o cistectomía parcial durante muchos años. Los resultados de estas intervenciones sugieren que en pacientes muy seleccionados con tumores pequeños en un estadio reducido (T2), la monoterapia quirúrgica conservadora permite el excelente control local y alejado de la enfermedad (Barnes y col., 1967; Herr, 1987; Henry y col., 1988; Solsona y col., 1998; Roosen y col., 1997). **Solsona y col. (1998) describieron un grupo numeroso de pacientes con lecho tumoral y resultados de biopsias periféricas negativos después de la RTU completa "radical". Estos investigadores comunicaron tasas de supervivencia a los 5 años específica para el cáncer sorprendentemente similares a las informadas con la cistectomía radical.** Este estudio es cuestionable por la falta de asignación aleatoria, pero de todos modos sus resultados destacan el valor potencial de este enfoque en pacientes debidamente seleccionados.

Resección transuretral y cistectomía parcial con quimioterapia

Una de las objeciones al tratamiento del cáncer de vejiga invasor mediante la escisión local exclusivamente se basa en los resultados de estudios en los que se evaluó la eficacia de la RTU, los cuales sugieren que la resección transuretral completa de tumores T2 de tamaño moderado a grande es improbable (Kolozsy, 1991). En el caso de lesiones de mayor grado, la probabilidad de control es en teoría aun menor, lo que implica la presencia de tumor residual que, con el transcurso del tiempo, puede conducir a recurrencias locales y alejadas. Con el objetivo de aumentar la eficacia de la cirugía conservadora se evaluó la combinación de una intervención quirúrgica

limitada y la quimioterapia sistémica (Socquet, 1981; Herr, 1994; Herr y Scher, 1998; Sternberg y col., 1999). Hall y col. (1984) describieron el tratamiento de 61 pacientes con cáncer de vejiga T2 tratados con RTU y quimioterapia sistémica. De éstos, 48 conservaron la vejiga y se demostró que estaban libres de enfermedad invasora local. En los pacientes libres de cáncer invasor del músculo en el momento de la primera cistoscopia de vigilancia después de la RTU completa inicial, la tasa de supervivencia a los 5 años específica para la enfermedad fue del 75%, frente a un 25% en los pacientes con enfermedad residual o recurrente. Los resultados de otras series contemporáneas confirmaron las observaciones de estos investigadores. La quimioterapia se asoció con buenas tasas de supervivencia en el largo plazo, sobre todo en pacientes en quienes el estadio del tumor había sido reducido a p0 para el momento de la operación (Herr, 1994). Se requieren estudios prospectivos aleatorizados para comparar este enfoque con la intervención quirúrgica estándar y establecer formalmente su verdadero valor en relación con la cistectomía radical.

Protocolos de preservación vesical

Se propusieron protocolos de preservación vesical con una combinación de modalidades terapéuticas como alternativa a la cistectomía radical; estos enfoques se basaron en dos fundamentos principales: 1) en muchos pacientes con cáncer de vejiga invasor ya existen micrometástasis en el momento de la presentación. En los pacientes de este grupo que no padecen síntomas, la intervención local sin un tratamiento sistémico concurrente puede no ser beneficiosa; 2) la extirpación de la vejiga en el paciente asintomático con metástasis es innecesaria, no mejora la calidad de vida y demora la instauración de un tratamiento sistémico potencialmente beneficioso. A estas líneas de razonamiento se oponen los siguientes argumentos: 1) los protocolos de preservación vesical se basan en la estadificación clínica y no en la estadificación histopatológica, lo que implica un riesgo de error relacionado con el sobretratamiento y el subtratamiento, 2) las recurrencias locales y las complicaciones resultantes de las recidivas locales o la falta de control local se asocian con tasas significativas de morbilidad y mortalidad y 3) en la actualidad se cuenta con técnicas de reconstrucción ortotópica vesical que permiten una excelente calidad de vida en hombres y mujeres que deseen preservar la capacidad de micción. Estos factores fueron motivo de una revisión (Montie, 1999; Shipley y col., 1999; Feneley y Schoenberg, 2000), y en numerosas publicaciones se evaluó el papel desempeñado por esta estrategia en el manejo de pacientes con cáncer de vejiga invasor (Kaufman y col., 1993; Tester y col., 1993, 1996; Vogelzang y col., 1993; Letocha y col., 1994).

Aunque no se cuenta con datos derivados de estudios prospectivos aleatorizados que comparen la cistectomía radical con los protocolos de preservación vesical contemporáneos, se publicaron datos derivados de ensayos monocéntricos y multicéntricos para evaluar estos protocolos (Housset y col., 1993; Dunst y col., 1994; Fellin y col., 1997; Vikram y col., 1998) (cuadro 78-5). Kaufman y col. (1993) trataron 106 pacientes con un cáncer de vejiga T2-T4NxM0 con RTU, terapéutica neoadyuvante (MCV) y radioterapia ulterior. Los pacientes que no respondieron en forma satisfactoria fueron tratados con cistectomía radical. Estos investigadores comunicaron una tasa de supervivencia global del 52%. De los pacientes que completaron el ciclo terapéutico completo, el 75% conservó la vejiga libre de enfermedad después de un período de seguimiento medio de 64 meses. Los autores observaron que los tumores más pequeños, las lesiones no asociadas con hidronefrosis y los tumores completamente erradicables mediante la RTU tenían un pronóstico más favorable después de la aplicación de esta estrategia. Estudios ulteriores realizados por otros investigadores que utilizaron regímenes de quimioterapia similares y regímenes diversos de radioterapia avalaron estas conclusiones. **La toxicidad asociada con los regímenes de preservación vesical es la que corresponde a la radioterapia y la quimioterapia sistémica; es decir, náuseas, vómitos, fatiga, neutropenia y diarrea en un 40 a 70% de los casos. La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento es de aproximadamente 1% en los estudios publicados, sobre todo debido a sepsis neutropénica. La disfunción vesical inducida por las radiaciones es rara (1%), y la disfunción sexual (sobre todo la impotencia en los hombres) afecta a alrededor del 25% de los pacientes. Los factores estructurales e histológicos que contraindican las estrategias de preservación vesical comprenden la presencia de hidronefrosis; carcinoma in situ, el cual responde de modo deficiente al tratamiento multimodal, o un tumor que no puede ser completamente extirpado por vía transuretral.** Se propuso un algoritmo para la aplicación de las estrategias de preservación vesical (Feneley y Schoenberg, 2000) (fig. 78-2).

Radioterapia intersticial

La radioterapia para el manejo del cáncer de vejiga invasor comprende la técnica de radioterapia intersticial, aunque esta modalidad se utiliza solo en algunos centros médicos en todo el mundo (Grossman y Prez-Tamayo, 1993; Wijnmaalen y col., 1997). Los resultados de este enfoque, que se basa en el uso de radioterapia preoperatoria con haz de rayos externo, cistectomía parcial o RTU con la implantación ulterior de alambres de iridio 192, son notables en series de pacientes no escogidos en forma aleatoria. **En pacientes con tumores T1 o T2 se comunicaron tasas de supervivencia global del 60 al 80%. Wijnmaalen y col. (1997) comunicaron tasas de supervivencia libres de recidiva del 88% con probabilidad de preservación vesical del 98% en los pacientes sobrevivientes.** Las complicaciones de la radioterapia intersticial comprenden la curación retardada de la herida, la formación de fístula, la hematuria y la cistitis crónica. Los efectos locales agudos se observan hasta en un 25% de los pacientes. Estos resultados sugieren que en casos selectos este enfoque puede ser una estrategia de preservación vesical alternativa aceptable.

Cuadro 78-5. *Resultados de los protocolos de preservación para el cáncer de vejiga*

Ensayos monocéntricos							
Autor	*Cantidad de pacientes*	*RT (Gy)*	*Quimioterapia*	*Seguimiento*	*% RC*	*%TPV*	*TSG*
Radioterapia dos veces por día							
Sin quimioterapia neoadyuvante							
Housset					74		
QT/RT	22	44	C, F[1]	27 meses		19/22%	81% a los 3 años
RT/TQ	18	24	C, F[1]	27 meses		0	77% a los 3 años
Con quimioterapia neoadyuvante	21	54-60	MVAC[2]	4 años		84	63% a los 5 años CSS
Vikram							
Radioterapia una vez por día							
Con quimioterapia neoadyuvante	76	64,8	MCV[3]	4,4 años	70-76	66	43% a los 5 años
Kachnic							
QNA/QT/RT	19	40	MCV[3]	4,4 años		0	52% a los 5 años
DSS							
QNA/QT/RT/TQ					50		
DSS	34	64	MCV/C[4]	46 meses		41	59% a los 5 años DSS
Fellin	22	40	MCV/C[4]				
QNA/QT/RT					70		
QNA/QT/RT/TQ	109	55-60	C[5]	55 meses		71	42% a los 4 años
Sin quimioterapia neoadyuvante					20		
Chauvet	245	56 Gy	C[5]	5,9 años		83	47% a los 5 años
Protocolos aleatorizados nacionales							
Autor	*Cantidad de pacientes*	*RT (Gy)*	*Quimioterapia*	*Seguimiento*	*% RC*	*%TPV*	*TSG*
Radioterapia una vez por día							
Con quimioterapia neoadyuvante							62%
Tester RTOG 88-02	70	64,8	MCV/C[7]	4,4 años	80	44	
QNA/QT/RT							
Shipley RTOG 89-03	61	64,8	MCV/C[8]	5 años	61	36	48%
QNA/QT/RT	62	64,8	C[8]		55	40	49%
QT/RT							
Sin quimioterapia neoadyuvante							
Coppin					24/51		47%
Con quimioterapia	27	60	C[9]	6,5 años		70	
+QT/RT	24	40	C[9]	6,5 años			33%
+QT/RT/TQ					15/48		
Sin quimioterapia	23	40		6,5 años			
-QT/RT/TQ	25	60		6,5 años		36	
-QT/RT							
Radioterapia dos veces por día							
Sin quimioterapia neoadyuvante							
Shipley/RTOG 95-06	27	44	C/5FU[10]	24 meses	65	89	87% a los 2 años

TPV, tasa de preservación vesical; C, cisplatino; RC, respuesta completa; QT, quimioterapia; M, metotrexato; QNA, quimioterapia neoadyuvante; TSG, supervivencia global; RT, radioterapia; TQ, tratamiento quirúrgico; V, vinblastina.
[1]C = 15 mg/m²/día; 5FU: 400 mg/m²/día, días 1, 2, 3, 15, 16 y 17.
[2]M = 30 mg/m²; V = 6 mg/m²; D = 25 mg/m²; C = 80 mg/m²; semanas 1, 4 y 7.
[3]M = 30 mg/m²; días 1, 15 y 22; C = 70 mg/m² día 2; V = 3 mg/m²; días 2, 15 y 22
[4]M = 30 mg/m²; C = 70 mg/m²; V = 3 mg/m²; días 2, 15 y 22 × 2 ciclos; C concurrente =70 mg/m² durante la radioterapia.
[5]C = infusión continua de 20-25 mg/m² durante los días 1-5 en las semanas 2 y 5.
[6]C = 25 mg/m² o carboplatino = 65 mg/m²; los días 1-5 en las semanas 1 y 5.
[7]C = cisplatino en dosis de 70 mg/m² los días 1 y 22 de la radioterapia.
[8]M = 30 mg/m²; los días 0, 14, 21 cada 28 días; C = 70 mg/m² el día 1; V = 3 mg/m² los días 1, 14 y 21.
[9]C = 100 mg/m²; cada 2 semanas × 3 ciclos en total durante la radioterapia.
[10]C = 15 mg/m²; 5FU = 400 mg/m² los días 1, 2, 3, 15, 16 y 17 × 2 ciclos.
Datos derivados de Thurman SA, DeWeese TL: Multimodality therapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Semin Urol Oncol 2000;18:313-322.

Quimioterapia intraarterial

La quimioterapia intraarterial para el tratamiento del cáncer de vejiga invasor y localmente avanzado fue evaluada en numerosos centros médicos con resultados variables (Stewart y col., 1987; Galetti y col., 1989; Jacobs y col., 1989; Mokarim y col., 1997). El fundamento de la infusión intraarterial de agentes quimioterapéuticos con-

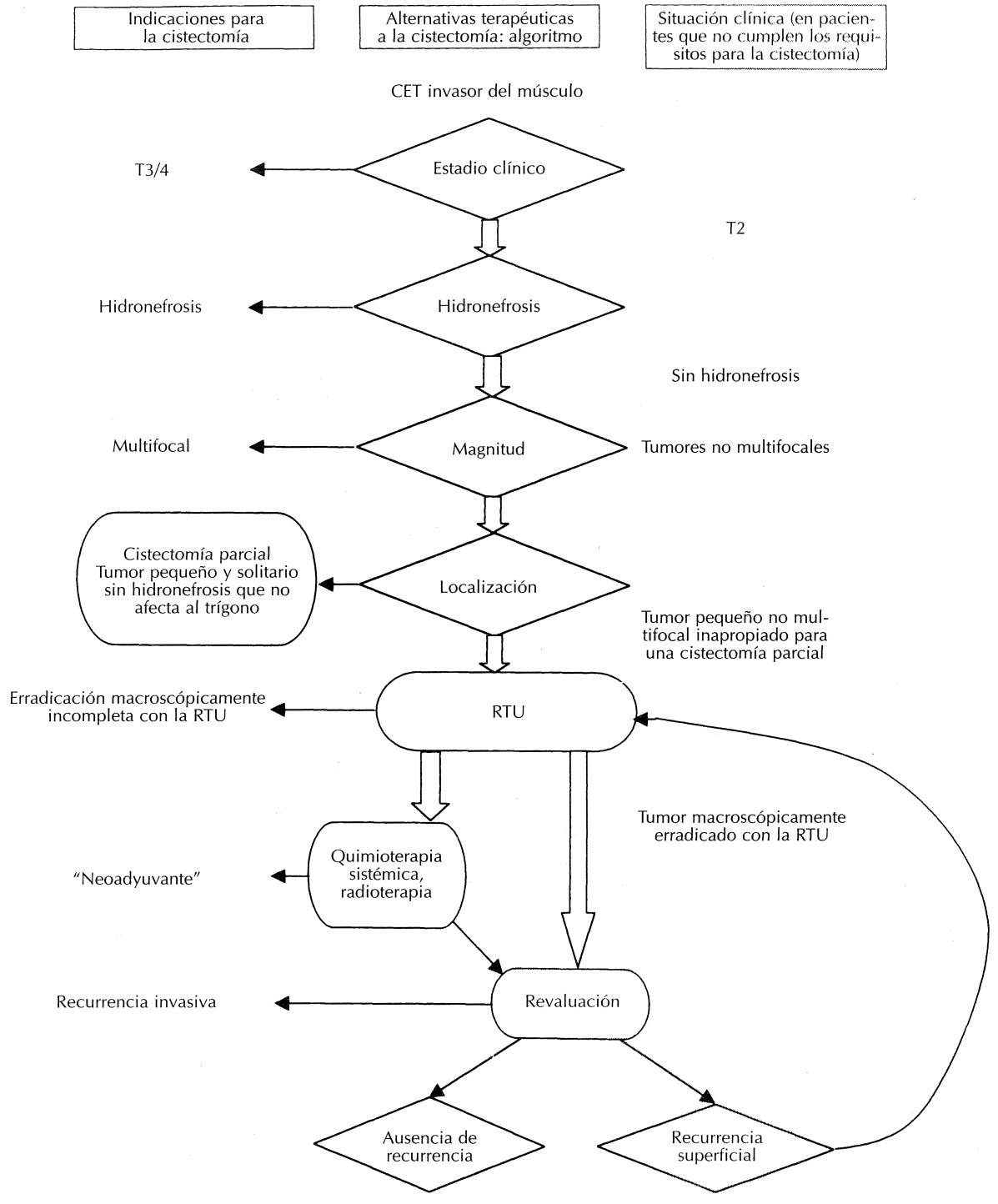


Fig. 78-2. Algoritmo para la aplicación de estrategias de preservación vesical. (De Feneley MR, Schoenberg MP: Bladder-sparing strategies for transitional cell carcinoma. Urology 2000;56:549-560.)

siste en aumentar la dosis ofertada al tumor con disminución de la toxicidad. La quimioterapia intraarterial se combinó con la cistectomía radical y la radioterapia definitiva. Se comunicaron reducciones de la carga tumoral, pero se requieren estudios de mayor envergadura.

Hipertermia y quimioterapia

La utilización de hipertermia para mejorar la actividad antineoplásica de la quimioterapia o la radioterapia despertó el interés a medida que surgió la necesidad de desa-

rrollar regímenes más eficaces de conservación vesical y salvataje (Cockett y col., 1967). Aunque se publicaron resultados positivos de estudios preliminares, un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico de pacientes con procesos malignos pelvianos (incluido el cáncer de vejiga T2-T4N0Mx) tratados con radioterapia o radioterapia combinada con hipertermia realizado por un grupo cooperativo holandés no reveló ningún beneficio en el largo plazo en el subgrupo de pacientes con cáncer de vejiga (van der Zee y col., 2000). La utilidad de esta nueva modalidad coadyuvante deberá determinarse mediante nuevos estudios.

MANEJO DEL CÁNCER DE VEJIGA METASTÁSICO

Quimioterapia sistémica

A los pacientes con cáncer de vejiga metastásico por lo general se los trata con quimioterapia sistémica, sobre todo en presencia de un tumor inoperable, de diseminación metastásica difusa y comprobada. Los regímenes con varios agentes ejercen mayor actividad que los regímenes monodroga (Loehrer y col., 1992; Saxman y col., 1997). Los agentes que se utilizan con mayor frecuencia comprenden el metotrexato, la vinblastina, la doxorrubicina y el cisplatino (Harker y col., 1985; Sternberg y col., 1989). Los regímenes que contienen estos fármacos inducen una respuesta completa (RC) en un 20% de los casos, aunque la supervivencia libre de enfermedad prolongada es rara. Aunque el régimen MVAC es superior al tratamiento con un solo fármaco, la toxicidad asociada es significativa (más del 20% de los pacientes padecen fiebre neutropénica). La muerte por sepsis se documentó en un 3 a un 4% de los casos tratados con MVAC. El aumento progresivo de las dosis, junto con la administración de agentes que protejan la médula ósea, como el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, condujo a la disminución de la toxicidad no relacionada con un aumento significativo de las tasas de respuesta (Logothetis y col., 1990; Loehrer y col., 1992, 1994). Estos resultados decepcionantes condujeron a la búsqueda de otros agentes y combinaciones de fármacos con una actividad equivalente o superior a la de los regímenes más tradicionales.

Nuevos agentes

La gemcitabina (Gemzar®) es un nuevo antimetabolito quimioterapéutico análogo de la citosina arabinósido (ara-C). La gemcitabina se utilizó sola (tasa de RC mayor del 25%) y en combinación con cisplatino (tasa de respuestas parciales [RP] y completas del 40%) con resultados preliminares promisorios en pacientes con cáncer de vejiga metastásico (Stadler y col., 1997; Lorusso y col., 1998; Moore y col., 1999).

Los taxoides son inhibidores del montaje de los microtúbulos y representan una nueva clase de fármacos que se incorpora a la quimioterapia del cáncer. El paclitaxel (Taxol®) y el docetaxel (Taxotere®), un taxano semisintético, se utilizaron en ensayos clínicos de cáncer de vejiga avanzado con tasas de respuesta que variaron entre el 25 y el 83% cuando se los administró en regímenes combinados (Roth y col., 1994; Tu y col., 1995; de Wit y col., 1998; Dimopoulos y col., 1998; Redman y col., 1998; Sengelov y col., 1998; Vaughn y col., 1998; Zielinski y col., 1998; Pycha y col., 1999).

El nitrato de galio es un metal presente en la naturaleza que ejerce actividad antineoplásica. En ensayos de fase II se comunicaron tasas de respuesta que variaron entre el 10 y el 50% (Einhorn y col., 1994; Dreicer y col., 1997). Este agente presenta toxicidad significativa, que limita su utilidad.

El trimetrexato es un antifolato que se ha estudiado en pacientes que previamente habían recibido un tratamiento infructuoso con metotrexato. Este fármaco podría ser útil en sujetos resistentes al metotrexato incorporado en ciertos regímenes multidroga (Witte y col., 1994).

Además de combinaciones de diversos fármacos, como el paclitaxel y el cisplatino, **en este momento se están investigando tres regímenes farmacológicos que incluyen taxoides** (Bajorin y col., 2000; Dodd y col., 2000). Se esperan los datos derivados de estudios aleatorizados.

TRATAMIENTOS DE RESCATE LOCAL Y PALIATIVO

Cistectomía de salvataje

Los pacientes que optan por modalidades conservadoras o principalmente no quirúrgicas para el tratamiento de un cáncer de vejiga invasor o localmente avanzado pueden requerir más adelante una intervención quirúrgica definitiva, en aquellos casos en los cuales el tratamiento conservador indujo una RP y el tumor residual permanece clínicamente confinado en la vejiga. Varios grupos realizaron una revisión retrospectiva de sus experiencias (Johnson y Bracken, 1977; Blandy y col., 1980; Crawford, 1980; Smith, 1981; Osborn y col., 1982; Jenkins y col., 1988a, 1988b; Nurmi y col., 1989; Abratt y col., 1993). Donat y col. (1996) revisaron una serie de pacientes con cáncer de vejiga locorregional tratados con quimioterapia sistémica y cirugía de rescate ulterior y comunicaron una tasa de supervivencia del 22% entre los pacientes con una respuesta completa o casi completa al tratamiento sistémico. Dodd y col. (1999) comunicaron resultados similares. Bochner y col. (1998) observaron que la reconstrucción ortotópica es segura y eficaz en pacientes tratados con una intervención quirúrgica de rescate. La resección aparentemente es beneficiosa en pacientes con una RC previa a la quimioterapia sistémica, pero la cirugía para la erradicación de la enfermedad residual extravesical no brinda una prolongación de la supervivencia a largo plazo y en general no es recomendable.

MARCADORES MOLECULARES Y CÁNCER DE VEJIGA INVASOR Y AVANZADO

El papel desempeñado por los marcadores moleculares en el manejo del cáncer de vejiga invasor y metastásico

ha sido motivo de una revisión. Aunque se identificaron numerosos marcadores moleculares de posible valor pronóstico ninguno de ellos ha sido estudiado mediante ensayos prospectivos aleatorizados. Se están evaluando algunos marcadores, como el gen supresor tumoral p53, en ensayos multicéntricos. Los resultados de estos y otros ensayos se esperan con ansiedad.

CONCLUSIONES

El manejo del cáncer de vejiga invasor y metastásico continúa siendo un problema de difícil solución para médicos y pacientes. Para modificar la evolución ominosa de muchos pacientes con este tipo de cáncer se requieren el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y de estadificación, el descubrimiento de marcadores pronósticos útiles y, sobre todo, el desarrollo de regímenes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la enfermedad avanzada. Estos objetivos solo pueden cumplirse a través de ensayos multicéntricos prospectivos y multiinstitucionales que necesitan del apoyo de toda la comunidad urológica.

BIBLIOGRAFÍA

Presentación clínica, diagnóstico y evaluación

Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG: Indications for urethrectomy in men undergoing single stage radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984:131(4):657-9.

Barentsz JO, Jager GJ, Witjes JA, et al: Fast dynamic gadolinium-enhanced MR imaging of urinary bladder and prostate cancer. J Magn Reson Imag 1999;10:295-304.

Barentsz JO, van Vierzen PB, Witjes JA, e al: Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy: Value of fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 1996;201:185-193.

Bassi P, Ferrante GD, Piazza N, et al: Prognostic factors of outcome afer radical cystectomy for bladder cancer: A retrospective study of a homogeneous patient cohort. J Urol 1999;161(5):1494-7.

Braendengen M, Winderen M, Fossa SD: Clinical significance of routine pre-cystectomy bone scans in patients with muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol 1996;77:36-40.

Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al: Local recurrence and survival following nerve-sparing radical cystoprostatectomy. J Urol 1990; 144(5): 1137-40; discussion 1140- 1.

Brismar J, Gustafson T: Bone scintigraphy in staging of bladder carcinoma. Acta Radiol 1988;29:251-252.

Buy JN, Guinet C, Ghossain MA, et al: MR staging of bladder carcinoma: Correlation with pathologic findings. Radiology 1988;169: 695-700.

Coutts AG, Grigor KM, Fowler JW: Urethral dysplasia and bladder cancer in cystectomy specimens. Br J Urol 1985;57(5):535-41.

Davey P, Merrick MV, Duncan W, Redpath AT: Bladder cancer: The value of routine bone scintigraphy. Clin Radiol 1985;36:77-79.

Denewer A, Hussein O. El-Maadawy M: Laparoscopic assisted cystectomy and lymphadenectomy for bladder cancer: Initial experience. World J Surg 1999;23:60-61.

De Paepe ME, Andre R. Mahadevia P: Urethral involvement in female patients with bladder cancer. A study of 22 cystectomy specimens. Cancer 1990;65(5):1237-41.

Elbahnasy AM, Shalhav A, McDougall EM, Clayman RV: Laparoscopic staging of bladder tumor: Concerns about port site metastases. J Endourol 1998;12:55-59.

Fossa SD, Bemer A: Clinical significance of the 'palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. Br J Urol 1991;67:54-60.

Freeman JA, Esrig D, Stein JP, et al: Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. Urol Clin North Am 1994;21(4): 645-51.

Ghoneim MA, et-Mekresh MM, el-Baz MA, et al: Radical cystectomy for carcinoma of.the bladder: Critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol 1997;158(2):393-9.

Gill IS, Fergany A, Klein EA, et al: Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: The initial 2 cases. Urology 2000;56(1):26-9; discussion 29-30.

Giuliani L, Giberti C, Martorana G, et al: Results of radical cystectomy for primary bladder cancer. Retrospective study of more than 200 cases. Urology 1985;26(3):243-8.

Hardeman SW, Soloway MS: Urethral recurrence following radical cystectomy. J Urol 1990;144(3):666-9.

Harney JV, Liebert M, Kuhl DE, et al: Uptake of 2-deoxy, 2-(18F) fluoro-D-glucose in bladder cancer: Animal localization and initial patient positron emission tomography. J Urol 1991;145:279-283.

Heicappell RM, Reinhardl M, Vosberg H, et al: Staging of pelvic lymph nodes in neoplasms of the bladder and prostate by positron emission tomography with 2-[(18)F]-2-deoxy-D-glucose. Eur Urol 1999;36: 582-587.

Herr HW: Routine CT scan in cystectomy patients: Does it change management? Urology 1996;47:324-325.

Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162:74-76.

Hickey DP, Soloway MS, Murphy WM: Selective urethrectomy following cystoprostatectomy for bladder cancer. J Urol 1986;136(4): 828-30.

Hodson NJ, MacDonald JS: The role of computed tomography in the staging of bladder cancer. Clin Radiol 1979;30:389-395.

Jager GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ: Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. AJR Am J Roentgenol 1996;167:1503-1507.

Jewett HJ: Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366-372.

Kellett MJ, Husband JE, Fry IK: Computed tomography as an adjunct to bimanual examination for staging bladder tumours. Br J Urol 1980;52:101-106.

Kim B, Ascher SM, Chalpin DB, et al: Bladder tumor staging: Comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging. Radiology 1994;193:239-245.

Kosuda S, Greenough R, Grossman HB, Wahl RL: Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. Eur J Nucl Med 1997;24:615-620.

Lebret T, Herve JM, Barre P, et al: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative laterodorsal montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol 1998;33(2):170-4.

Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, et al: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: Long-term results. J Urol 1993;149(4):758-64; discussion 764-5.

Letocha H, Malmstrom PU, Westlin JE, et al: Positron emission tomography with L-methyl-l IC-methionine in the monitonng of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1994;74:767-774.

Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI: Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. J Urol 1990;144(1):73-5.

Linker DG, Whitmore WF: Ureteral carcinoma in situ. J Urol 1975;113(6):777-80.

Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, et al: The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). J Urol 1990;144(3):641-5.

Mathur VK, Krahn HP, Ramsey EW: Total cystectomy for bladder cancer. J Urol 1981;125(6):784-6.

Montie JE, Straffon RA, Stewart BH: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. J Urol 1984;131(3): 477-82.

Paik ML, Brown SL, Spimak JP, Resnick MI: Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. J Urol 2000;163:1693-1696.

Poulsen J: Pelvic lymphadenectomy (staging) in patients with bladder cancer: Laparoscopic versus open approach. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995;172:19-21.
Poulsen AL, Hom T, Steven K: Radical cystectomy: Extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. J Urol 1998;160(6 pt 1):2015-9; discussion 2020.
Pritchett TR, Schiff WM, Klatt E, et al: The potency-sparing radical cystectomy: Does it compromise the completeness of the cancer resection? J Urol 1988; 140(6):1400-3.
Schellhammer PF, Whitmore WF Jr: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J Urol 1976;115(1):56-60.
Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138(6):1402-6.
Schoenberg MP, Walsh PC, Breazeale DR, et al: Local recurrence and survival following nerve sparing radical cystoprostatectomy for bladder cancer: 10-year followup. J Urol 1996; 155(2):490-4.
Schoenberg MP, Carter HB, Epstein JI: Ureteral frozen section analysis during cystectomy: A reassessment. J Urol 1996;155(4):1218-20.
Skinner DG: Management of invasive bladder cancer: A meticulous pelvic node dissection can make a difference. J Urol 1982;128(1): 34-6.
Skinner DG, Lieskovsky G: Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. J Urol 1984;131(6):1069-72.
Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, et al: 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. Eur Urol;33:25-6.
Stams UK, Gursel EO, Veenema RJ: Prophylactic urethrectomy in male patients with bladder cancer. J Urol 1974;111(2):177-9.
Stein JP, Esrig D, Freeman JA, et al: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998;51(6):951-5.
Stein JP, Grossfeld GD, Ginsberg DA, et al: Prognostic markers in bladder cancer: A contemporary review of the literature. J Urol 1998;160(3 pt 1):645-59.
Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995;153(3 pt 2):950-5.
Tavares NJ, Hricak H: MR imaging of bladder neoplasms: Correlation with pathologic staging. Urol Radiol 1990;12:27-33.
Thraher JB, Robertson JE, Paulson DF: Does of stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? J Urol 1994:152:393-396.
Turk I. Deger S, Winkelmann B, et al: Laparoscopic radical cystectomy with continent urinary diversion (rectal sigmoid pouch) performed completely intracorporeally: The initial 5 cases. J Urol 2001;165(6 pt 1): 1863-6.
Vieweg J, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al: The role of pelvic lymphadenectomy and radical cystectomy for lymph node positive bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1994;73(12);3020-8.
Vieweg J, Gschwent JE, Herr HW, et al: Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. J Urol 1999;161(2):449-54.
Waehre H, Ous S, Klevmark B, et al: A bladder cancer multi-institutional experience with total cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. Cancer 1993;72(10):3044-51.
Walsh PC, Mostwin JL: Radical prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency. Results using a new nerve-sparing technique. Br J Urol 1984;56(6):694-7.
Wijkstrom H, Lagerkvist M, Nilsson B, et al: Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: A long-term follow-up of 276 consecutive patients. Br J Urol 1998;81:686-691.
Wishnow KI, Levinson AK, Johnson DE, et al: Stage B (P2/3A/N0) transitional cell carcinoma of bladder highly curable by radical cystectomy. Urology 1992;39(1):12-6.
Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, et al: Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: A prospective study. J Urol 1989;142(1):83-5.
Zabbo A, Montie JE: Management of the urethra in men undergoing radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984;131(2):267-8.

Complicaciones de la cistectomía radical

Balaji KC, Grotas J, Grimaldi G, Russo P: Upper tract recurrences following radical cystectomy: An analysis of prognostic factors, recurrence pattern and stage at presentation. J Urol 1999;162:1603-1606.
Bracken RB, Johnson DE: Complications of single-stage radical cystectomy and ileal conduit. Urology 1981;17:141.
Cummings AJ: Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: Long-term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. J Urol 2000;163:450.
Frazier HA, Paulson DF: Complications of radical cystectomy and urinary diversion: A retrospective review of 675 cases in 2 decades. J Urol 1992:148:1401-1405.
Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, et al: Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, or cutaneous or urethral Koch Pouch. J Urol 1999;162:77-81.
Hendry WF: Morbidity and mortality of radical cystectomy (1971-78 and 1978-85). J R Soc Med 1986;79:395-400.
Mansson A, Johnson G, Colleen S: Can preoperative psychological defensive strategies, mood and type of lower urinary tract reconstruction predict psychosocial adjustment after cystectomy in patients with bladder cancer? Br J Urol 1998;82:348-356.
Matveev BP, Pirtskhalaishvili GG: The causes of mortality following cystectomy for bladder tumor. Urol Nephrol Sep-Oct 1993:20-22.
Rosario DJ, Anderson JB: The changing pattern of mortality and morbidity from radical cystectomy. BJU Int 2000;85:427-430.
Skinner DG, Kaufman JJ: Complications of radical cystectomy for carcinoma of the bladder. J Urol 1980;123:640.
Slaton JW, Grossman HB, Dinney CP: A stage specific approach to tumor surveillance after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999;162:710-714.
Sullivan JW, Whitmore WF Jr: Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: Review of 336 cases. J Urol 1980;124:797.
Turk TM, Albala DM: Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. World J Urol 1999;17:305-307.

Adyuvantes a la terapia quirúrgica estándar

Anderstrom CJS, Nilsson S, Unsgaard B, Wahlqvist L: A prospective randomized study of preoperative irradiation with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. Eur Urol 1983;9:142-147.
Awwad HE, El-Bolkainy N, Burgers M, et al: Pre-operative irradiation of T3-carcinoma in bilharzial bladder: A comparison between hyperfractionation and conventional fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:787-794.
Blackard CE: Results of the clinical trial of surgery and radiation in stages II and III carcinoma of bladder. J Urol 1972;108:875.
Cole CJ, Zagars GK, Dinney CP, et al: Local control of muscle-invasive bladder cancer: Preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:331-340.
Coppin CM: Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1992;14:2901-2907.
Dimopoulos MA: Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. J Clin Oncol 1998;16:1601-1612.
Ennis RD, Petrylak DP, Singh P, et al: The effect of cystectomy, and perioperative methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy on the risk and pattern of relapse in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol 2000;163:1413-1418.
Freiha F, Torti FM: A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. J Urol 1996;155:495-499.
Ghoneim MA, Awaad HK, Whitmore WF Jr: Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder. J Urol 1985;134:266-268.
Kolozsy Z: Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumours. Br J Urol 1991;67:162-164.

Logothetis C, Amato R, Banks M, et al: Optimal delivery of perioperative chemotherapy: Preliminary results of a randomized, prospective, comparative trial of preoperative and postoperative chemotherapy for invasive bladder carcinoma. J Urol 1996;155:1241-1245.

Malmstrom PU, Wahlqvist R, Hellstrom P, et al: Five-year followup of a prospective trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial I. The Nordic Cooperative Bladder Cancer Study Group. J Urol 1996;155:1903-1906.

Martinez-Pineiro JA, Arocena F, Flores N, et al: Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. J Urol 1995;153:964-973.

Parsons JT: Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;14:797-810.

Pollack A, Cole CJ, Dinney CP, et al: Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997:37:41-49.

Skinner DG, Russell CA, Lieskovsky G, et al: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. J Urol 1991;145:459-464.

Slack NH, Prout GR Jr: Five-year follow-up results of a collaborative study of therapies for carcinoma of the bladder. Surg Oncol 1977;9:393-405.

Smith JA Jr, Paradelo JC, Blumenstein B, et al: Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: A phase III intergroup study. J Urol 1997;157:805-807.

Stockle M, Wellek S, Voges G, et al: Advanced bladder cancer (stages pT3b, pT4a, pN1 and pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. J Urol 1992;148:302-306.

Stockle M, Wellek S, Voges GE, et al: Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. J Urol 1995;153:47-52.

Studer UE, Biedermann C, Jaeger P, et al: Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. J Urol 1994;152:81-84.

Thurman SA, DeWeese TL: Multimodality therapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Semin Urol Oncol 2000;18(4): 313-22.

Neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: A randomised controlled trial. International collaboration of trialists. Lancet 1999;354(9178):533-40.

Wallace DM, Kelly KA, Sandeman TF, et al: Neo-adjuvant (preemptive) cisplatin therapy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Br J Urol 1991;67:608-615.

Alternativas a la terapia estándar

Barnes RW, Hadley HT, et al: Control of bladder tumors by endoscopic surgery. J Urol 1967;97:864.

Cockett AT, Nakamura R, Fingerhut A, Stein JJ: Enhancement of regional bladder megavoltage irradiation in bladder cancer using local bladder hyperthermia. J Urol 1967;97:1034-1039.

Cole DJ, Durrant KR, Roberts JT, et al: A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. Br J Radiol 1992;65:792-798.

Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, et al: Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. J Urol 1998;159:783-787.

Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al: Organ sparing treatment of advanced bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:261-266.

Fellin G, Graffer U, Bolner A, et al: Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single institution phase II study. Br J Urol 1997;80:44-49.

Feneley MR, Schoenberg M: Bladder-sparing strategies for transitional cell carcinoma. Urology 2000;56(4):549-60.

Fossa SD, Waehre H, Aass N, et al: Definitive radiation therapy of muscle invasive bladder cancer: A retrospective analysis. Cancer 1993;72:3036.

Galetti TP, Montie J, Medendorp SV, Bukowski R: Neoadjuvant intraarterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder: Results and followup. J Urol 1989;142:1211-1214.

Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al: Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Failure analysis. J Urol 1989;142:1448.

Grossman HB, Prez-Tamayo C: Treatment of T3a bladder cancer with iridium implant. Urology 1993;41:217.

Hall RR, Ramsden PD, Richards B, et al: Treatment of invasive bladder cancer by local resection and high dose methotrexate. Br J Urol 1984;56:668-72.

Hayter CR, Groome PA, Schulze K, et al: A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:1239-1245.

Henry K, Miller J. Mori M, et al: Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. J Urol 1988;140:964.

Herr HW: Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: Prospective experience. J Urol 1987;138:1162.

Herr HW: Neoadjuvant chemotherapy and partial cystectomy for invasive bladder cancer. J Clin Oncol 1994;12:975.

Herr HW, Scher HI: Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: Ten-year outcome. J Clin Oncol 1998;16:1298-1301.

Housset M, Maulard C, Chretien Y, et al: Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective study. J Clin Oncol 1993;11:2150-2157.

Jacobs SC, Mewissen MW, Lipchik EO: Intraarterial cisplatin infusion in the management of transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1989;64:388-391.

Jenkins BJ, Caufield MJ, Fowler CG, et al: Reappraisal of the role of A radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2, T3) bladder cancer. Br J Urol 1988;62:343.

Kaufman DS, Shipley W, Greffen PP, et al: Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cancer. N Engl J Med 1993;329:1377.

Kolozsy Z: Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumours. Br J Urol 1991;67(2): 162-4.

Letocha H, Malmstrom PU, Westlin JE, et al: Positron emission tomography with L-methyl-l IC-methionine in the monitonng of therapy response in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Urol 1994;74:767-774.

Mameghan H, Fisher RJ, Watt WH, et al: The management of invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1992;69:2771.

Marshall VF, Nichols J: The treatment of bladder carcinoma by local excision and fulguration. Cancer 1956;9:559.

Mokarim A, Hayashi N, Sakamoto I, et al: Combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy in the treatment of bladder carcinoma. Cancer 1997;80:1776-1785.

Montie JE: Against bladder sparing: Surgery. J Urol 1999;162:452-455.

Roosen JU, Geertsen U, Jahn H, et al: Invasive, high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. A survival analysis focusing on TUR as monotherapy. Scand J Urol Nephrol 1997;31(1):39-42.

Shipley WU, Heney NM, Althausen AF, Zietman AL: An update of combined modality therapy for patients with muscle invading bladder cancer using selective bladder preservation or cystectomy. J Urol 1999;162:445-450.

Socquet Y: Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high dose methotrexate and folinic acid rescue (HDMTX-CF) for infiltrating tumours of the bladder. Br J Urol 1981;53(5):439-43.

Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: Long-term follow up of a prospective study. J Urol 1998;159:95-98.

Stemberg CN, Calabro F, Marini L, et al: Neo-adjuvant chemotherapy and bladder preservation in locally advanced transitional cell carcinoma of the bladder. Ann Oncol 1999;10:1301-1305.

Stewart DJ, Hirte WE, Futter NG, et al: Intra-arterial cisplatin for bladder cancer. J Urol 1987;138:302-305.

Stuschke M: Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: Overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:259-267.

Tester W, Asbell S, Coughlin C, et al: Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma:

Results of RTOG protocol 85-12. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:783-790.
Tester W, Heaney J, Venner P, et al: Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. J Clin Oncol 1996;14:119-126.
van der Zee J, van Rhoon GC, van Dijk JD, et al: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: A prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group. Lancet 2000:355:1119-1125.
Vikram B, Chadha M, Malamud SC, et al: Rapidly alternating chemotherapy and radiotherapy instead of cystectomy for the treatment of muscle invasive carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1998;82:918-922.
Vogelzang NJ, Moommeier JA, Awan AM, et al: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin followed by radio therapy or surgery for muscle invasive bladder cancer: The University of Chicago experience. J Urol 1993;149:753.
Wallace DM, Bloom HJG: The management of deeply infiltrating (T3) bladder carcinoma: Controlled trial of radical radiotherapy versus preoperative radiotherapy and radical cystectomy (first report). Br J Urol 1976;48:587-594.
Wijnmaalen A, Koper PC, Jansen PP, et al: Muscle invasive bladder cancer treated by transurethral resection, followed by external beam radiation and interstitial iridium-192. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:1043-1052.
Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, et al: A Phase 1/11 trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. J Urol 1998;160:1673-1677.

Manejo del cáncer metastásico de vejiga

Abratt RP, Pontin AR, Bames RD: Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer-prognostic factors and complications. Br J Urol 1993;72:756-760.
Bajorin DF, Dodd PM, Hilton S, et al: Ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: Final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. Cancer 2000;88:1671-1678.
Blandy JP, England HR, Evans SJW, et al: T3 bladder cancer: The case for salvage cystectomy. Br J Urol 1980;52:506.
Bochner BH, Skinner EC, Lieskovsky G, et al: Salvage radical cystoprostaectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. J Urol 1998;160:29-33.
Crawford ED: Salvage cystectomy after irradiation failure. 1980;123:32.
de Wit R, Stoter G. de Boer M, et al: Docetaxel (Taxotere): An active agent in metastatic urothelial cancer: Results of a phase II study non-chemotherapy-pretreated patients. Br J Cancer 1998;78:1342-1345.
Dimopoulos MA: Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of invasive carcinoma of the urinary bladder. J Clin Oncol 1998;16:1601-1612.
Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Papadimitriou C, et al: Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single-agent docetaxel. Urology 1998;52:56-60.
Dodd PM, Herr H, Mazumdar M, et al: Outcome of postchemotherapy surgery after treatment with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with unresectable or metastafic transitional cell carcinoma. J Clin Oncol 1999;17:2546-2552.
Dodd PM, Hilton S, Mazumdar M, et al: Phase I evaluation of sequential doxorubicin gemcitabine then ifosfamide paclitaxel cisplatin for patients with unresectable or metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol 2000;18:840.
Donat SM, Bajorin DF, Fair WR, Sogani PC: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy and cystectomy for unresectable bladder cancer. J Urol 1996;156:368-371.
Dreicer R, Roth BJ, Einhorn LH, Loehrer PJ: Vinblastine, ifosfamide, and gallium nitrate—an active new regimen in patients with advanced carcinoma of the urothelium. A phase II trial of the Eastem Cooperative Oncology Croup (E5892). Cancer 1997;79: 110-114.
Einhom LH, Ansari R, Dreicer R, et al: Phase II trial of vinblastine, fosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1994;12:2271-2276.
Harker WG, Freiha FS, Palmer JM, et al: Cisplatin, methotrexate, and vinblastine (CMV): An effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract. A Northern Califomia Oncology Group study. J Clin Oncol 1985;3: 1463-1470.
Jenkins BJ, Fowler CG, Badenoch DF, et al: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2/T3) bladder cancer. Br J Urol 1988a;62:343-346.
Jenkins BJ, Caufield MJ, Fowler CG, et al: Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive (T2, T3) bladder cancer. Br J Urol 1988b;62:343.
Johnson DE, Bracken RB: Salvage cystectomy after radiation failure in patients with bladder carcinoma. South Med J 1977;70:1279-1281.
Loehrer PJ Sr, Dreicer R, Hahn R, et al: Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol 1994;12:483-488.
Loehrer PJ Sr, Elson PJ, Crawford ED, et al: A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10:1066-1073.
Logothetis CJ, Sella A, Amato RJ, et al: Escalated therapy for refractory urothelial tumors: Methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin plus unglycosylated recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Natl Cancer Inst 1990; 82:667-672.
Logothetis CJ, Smith T, Kilboum RG, et al: Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant urothelial tumors: Results of a randomized trial. J Clin Oncol 1995;13:2272-2277.
Lorusso V, Antimi M, Luporini G, et al: A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. Eur J Cancer 1998;34:1208-1212.
Moore MJ, Murray N, Tannock IF, et al: Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 1999;17:2876-2881.
Nummi M, Puntala P, Ekfors T: Single-stage salvage cystectomy: Results and complications in 20 patients. Eur Urol 1989;16:89-91.
Osbom DE, Palmer MK, Bamard RJ, et al: Factors influencing salvage cystectomy results. Br J Urol 1982;54:122-125.
Pycha A, Posch B, Schnack B, et al: Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic transitional cell cancer of the urinary tract. Urology 1999;53:510-515.
Redman BG, Flaherty L, Du W, Hussain M: Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1844-1848.
Roth BJ, Einhom LH, Neuberg D, et al: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:2264-2270.
Saxman SB, Einhom LH, Crawford ED, et al: Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. J Clm Oncol 1997;15: 2564-2569.
Sengelov L, Lund B, Engelholm SA: Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: A phase II study. J Clin Oncol 1998;16:3392-3397.
Smith JA Jr: Regional lymph node metastases from bladder cancer. J Urol 1981;126:591.
Stadler WM, Roth B, Raghavan D, Dorr FA: Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 1997;153:394-398.
Stemberg CN, Scher Hl, Watson RC, et al: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989;64:2448-2458.

Tu SM, Amato R, Kilboum R, Logothetis CJ: Paclitaxel, cisplatin and methotrexate combination chemotherapy is active in the treatment of refractory urothelial malignancies. J Urol 1995;154:1719-1722.

Vaughn DJ, Zoltick B, Mick R, et al: Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: An active and tolerable outpatient regimen. J Clin Oncol 1998;16:255-260.

Witte RS, Khandakar J, Trump DL: An Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of trimetrexate in the treatment of advanced urothelial carcinoma. Cancer 1994;73:688-691.

Zielinski CC, Grbovic M, Brodowicz T, et al: Paclitaxel and carboplatin in patients with metastatic urothelial cancer: Results of a phase II trial. Br J Cancer 1998;78:370-374.

79
CIRUGÍA DEL CÁNCER DE VEJIGA

V. Keith Jiminez
y Fray F. Marshall

Abordajes quirúrgicos

Resección transuretral de tumores vesicales
Indicaciones
Evaluación preoperatoria
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio
Complicaciones

Cistectomía radical en el hombre
Indicaciones
Evaluación y manejo preoperatorios
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio y complicaciones

Uretrectomía
Indicaciones
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio y complicaciones

Cistectomía radical en la mujer
Indicaciones
Evaluación preoperatoria
Técnica quirúrgica
Linfadenectomía pélvica
Disección pelviana
Disección anterior (uretrectomía frente a preservación de la uretra)
Disección vaginal y finalización de la operación
Manejo posoperatorio y complicaciones
Resumen

Cistectomía simple
Indicaciones
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio y complicaciones

Cistectomía parcial
Indicaciones
Consideraciones preoperatorias
Técnica quirúrgica
Manejo posoperatorio y complicaciones
Seguimiento

Se produjeron numerosos avances técnicos en la cirugía del cáncer de vejiga. Las tasas de supervivencia mejoraron como resultado del perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, los métodos de monitoreo intensivo y el tratamiento coadyuvante. A estos progresos contribuyó la repercusión del tratamiento quirúrgico primario sobre la evolución natural de la enfermedad. La aplicación de variables de valor pronóstico permite utilizar la terapéutica coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad local avanzada en pacientes con alto riesgo de metástasis sistémicas.

La primera cistectomía se realizó a fines del siglo XIX, pero en 1926, Young y Davis observaron que la elevada tasa de mortalidad y los escasos éxitos convertían a la cistectomía en una operación injustificable. En 1939, Hinman revisó su serie numerosa de cistectomías (250 casos) y comunicó una tasa de mortalidad del 34,5% (Hinman, 1939). Las series más antiguas también arrojaron una incidencia elevada de invasión local que requería un tratamiento quirúrgico agresivo en los pacientes tratados con cistectomía. La exenteración anterior con vaginectomía y salpingoooforectomía era un procedimiento frecuente. Los progresos de las técnicas de anestesia y los cuidados perioperatorios redujeron la tasa de mortalidad de la cistectomía radical a un 1-3% en la mayoría de las series contemporáneas (Bracken y col., 1981; Hendry, 1986).

En la actualidad los pacientes se presentan con menor grado de enfermedad invasora y los tumores voluminosos documentados a menudo en las series más antiguas son más infrecuentes. Estas modificaciones hicieron posibles numerosos cambios interesantes en el terreno de la cirugía por cáncer de vejiga. Las técnicas de resección transuretral (RTU) a menudo son curativas en pacientes con tumores no invasores en los primeros estadios. Se está prestando mayor atención a los regímenes terapéuti-

cos con preservación de órganos para el tratamiento del cáncer de vejiga en esta etapa.

La cistectomía radical continúa siendo la piedra fundamental del tratamiento del cáncer de vejiga con invasión del músculo. No obstante, los progresos de las técnicas de reemplazo vesical permiten que un porcentaje significativo de pacientes sometidos a cistectomía radical sean tratados con reconstrucciones vesicales ortotópicas o derivaciones continentes. Las técnicas de cistectomía radical con preservación de los nervios y de preservación vaginal continúan perfeccionándose. En la actualidad, **la preservación de la función sexual y la micción voluntaria son objetivos que a menudo pueden cumplirse en ambos sexos.**

En la década de 1970 se propuso la radioterapia preoperatoria como una modalidad adicional para prolongar la supervivencia. Sin embargo, estudios ulteriores demostraron que este enfoque no presentaba ventajas significativas (Thrasher y Crawford, 1993; Skinner y col., 1998). Los ensayos con quimioterapia multidroga revelaron una eficacia cada vez mayor para el tratamiento del carcinoma del epitelio de transición vesical, y los resultados obtenidos con las terapéuticas coadyuvante o neoadyuvante son promisorios. En el futuro cercano es probable que las técnicas quirúrgicas se combinen con otras modalidades terapéuticas.

ABORDAJES QUIRÚRGICOS

El abordaje quirúrgico de la vejiga requiere incisiones infraumbilicales, por lo general verticales o transversales. Las verticales son medianas o paramedianas y las transversales comprenden las incisiones **de Pfannenstiel** o **de Cherney**. La incisión de Pfannenstiel es una incisión transversal localizada 1 a 2 cm por encima del pubis. Se secciona transversalmente la fascia del músculo recto del abdomen y se disecan un colgajo superior y un colgajo inferior de la fascia para separarlos del músculo. Luego se secciona el recto anterior del abdomen en la línea media. La incisión de Cherney es algo más alta y también es transversal, pero secciona la vaina del recto y el músculo propiamente dicho en dirección transversal. Las incisiones transversales posiblemente sean más estéticas, pero las verticales medianas son más fáciles de practicar y pueden extenderse hacia arriba si se considera necesario. Las incisiones medianas pequeñas, como la de **minilaparotomía (minilap)** pueden utilizarse para operaciones vesicales de escasa envergadura o para la linfadenectomía pelviana (Steiner y Marshall, 1993). En estos casos el procedimiento resulta facilitado por el uso de pequeños separadores anulares u otro tipo de separador fijo que permitan ejercer una tracción superficial y profunda a través de una incisión pequeña.

La vejiga posee una irrigación sanguínea abundante que proviene de las ramas vesicales superior e inferior originadas del tronco anterior de la arteria ilíaca interna y de ramas más pequeñas originadas en las arterias obturatriz y glútea interna. Por este motivo, el órgano puede ser ampliamente movilizado. La hemostasia es un aspecto importante de la operación por cáncer de vejiga. La gran distensibilidad de ésta puede facilitar una hemorragia significativa debido al escaso efecto de taponamiento. En todos los casos deben realizarse estudios de compatibilidad sanguínea antes de la operación por un cáncer de vejiga.

En todos los casos debe utilizarse hilo de sutura absorbible para evitar la formación de cálculos sobre el material de sutura. El hilo de sutura absorbible también conlleva menor riesgo de infección que el material de sutura permanente en el tracto urinario.

RESECCIÓN TRANSURETRAL DE TUMORES VESICALES

La RTU de los tumores vesicales es un procedimiento diagnóstico y terapéutico. **Desde una perspectiva diagnóstica, la finalidad de la RTU radica en la obtención de una muestra tisular para el examen histológico con el objeto de establecer el tipo de tumor y la magnitud de la enfermedad. Desde un punto de vista terapéutico, el objetivo consiste en el tratamiento definitivo de todo el tejido tumoral macroscópico no invasor.** La RTU también puede utilizarse para el tratamiento de los tumores invasores superficiales del epitelio de transición y de tumores profundamente invasores en pacientes de alto riesgo a quienes no se considera candidatos apropiados para la cistectomía radical convencional.

Indicaciones

Los pacientes con cáncer de vejiga a menudo se presentan con hematuria indolora, sea macroscópica o microscópica. El cáncer de vejiga, sobre todo el carcinoma in situ (CIS), también puede provocar inicialmente síntomas irritativos durante la micción, como polaquiuria, disuria y sensación de micción inminente (urgencia). En casos raros un cáncer de vejiga puede presentarse con dolor lumbar secundario a la obstrucción tumoral de un orificio ureteral. La obstrucción ureteral oculta a menudo indica una enfermedad avanzada. En ocasiones, un tumor vesical puede detectarse accidentalmente después de una RTU de la próstata o en una pielografía intravenosa (PIV) ordenada para evaluar un presunto cálculo ureteral.

Evaluación preoperatoria

En todo paciente en quien se sospeche un tumor vesical es preciso obtener una anamnesis y un examen físico completos. La anamnesis debe incluir el consumo pasado o presente de cigarrillos y la exposición profesional a sustancias químicas. **Antes de la operación se encuentra indicado un examen bimanual de la vejiga** para determinar con mayor exactitud la magnitud de la enfermedad, dado que el examen bimanual posoperatorio puede inducir a error si se ha producido la extravasación de líquido en los tejidos circundantes. Durante el examen bimanual hay que consignar la presencia o la ausencia de una masa palpable, y si ésta es móvil o aparentemente

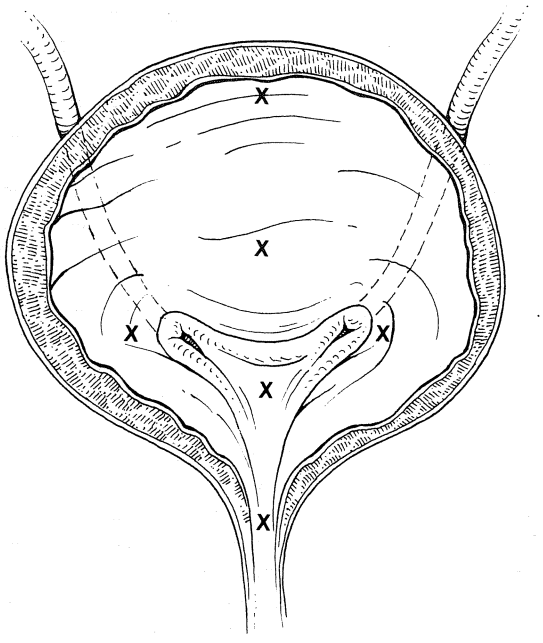


Fig. 79-1. Mapa vesical para la determinación de la localización, el tamaño y las características de los tumores vesicales. Las X representan las localizaciones recomendadas para las biopsias en sitios selectos de la mucosa. (De Hudson MA: Transurethral resection of bladder tumors. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

está fijada a la pared de la pelvis. También puede efectuarse un análisis citológico de la orina.

Los estudios diagnósticos por imágenes del tracto urinario superior están indicados para descartar defectos de llenado del uréter o la pelvis renal. Para ello puede recurrirse a una PIV. Si algunos de los estudios diagnósticos preoperatorios sugiere la posibilidad de un cáncer de vejiga avanzado o con invasión muscular, la TC del abdomen y la pelvis con material de contraste intravenoso puede ser una alternativa aceptable a la PIV, siempre que se obtengan cortes delgados a través de los riñones y uréteres. La TC posee la ventaja de determinar el tamaño del tumor vesical y, hasta cierto punto, la presencia de invasión local o linfadenopatías regionales. La pielografía retrógrada con proyecciones oblicuas también permite detectar tumores del tracto urinario superior.

Técnica quirúrgica

Antes de la resección es necesario asegurarse de la esterilidad de la orina mediante un urocultivo. Están indicados los estudios de laboratorio habituales, como el hemograma completo, la determinación de los niveles séricos de electrólitos (incluida la creatinina) y un perfil de coagulación. Cualquier alteración del estado electrolítico o la coagulación debe corregirse antes de la operación.

Se coloca al paciente en posición de litotomía, evitando la compresión del hueco poplíteo, y se administra un tratamiento profiláctico con antibióticos por vía intravenosa. **Es preferible la anestesia general con agentes paralizantes para evitar espasmos del nervio obturador**, los cuales pueden provocar traumatismos inadvertidos durante la disección.

Se lleva a cabo un examen panendoscópico para determinar la localización de las lesiones, la cantidad de tumores y la localización y permeabilidad de ambos orificios ureterales. Durante el procedimiento la vejiga puede irrigarse con agua debido a sus efectos citolíticos. Sin embargo, si se prevé una disección prolongada es conveniente utilizar una solución más isotónica, por ejemplo, de glicina, sorbitol o manitol, para reducir la posibilidad de hemólisis en casos de alto riesgo de absorción o perforación.

Un tumor vesical pequeño puede tratarse mediante una biopsia con cucharilla ("cold-cup") y fulguración. Este procedimiento posee la ventaja de permitir la obtención de una muestra tisular sin problemas de coagulación mediante el resectoscopio. En candidatos apropiados para el tratamiento endoscópico del cáncer de vejiga deben obtenerse muestras de biopsia aleatorias de la vejiga y la fosa prostática (fig. 79-1). Este enfoque contribuye a detectar la presencia de un CIS u otros factores que puedan afectar el tratamiento ulterior.

Para la RTU se utilizan tres tipos de corriente eléctrica: cortante, de coagulación y mixta. La corriente óptima para seccionar es la corriente no amortiguada generada por un **circuito oscilante tubular (*tube oscillator circuit*)**. La coagulación se obtiene mediante una corriente de distancia explosiva muy amortiguada generada mediante un **circuito oscilante de descarga explosiva** (*spark-gap oscillator circuit*) (Hudson, 1991). Una corriente mixta consiste en una combinación de corrientes de corte y coagulación y es útil para mejorar la hemostasia durante la resección de tejidos vasculares mediante el agregado del efecto coagulante de una corriente de distancia explosiva a la corriente de corte del oscilador tubular. La densidad de corriente varía según el área de superficie del ansa. Las ansas poseen cinco diámetros diferentes: 10, 12, 15, 18 y 20 milésimas de pulgada. **Las ansas de menor diámetro proyectan una**

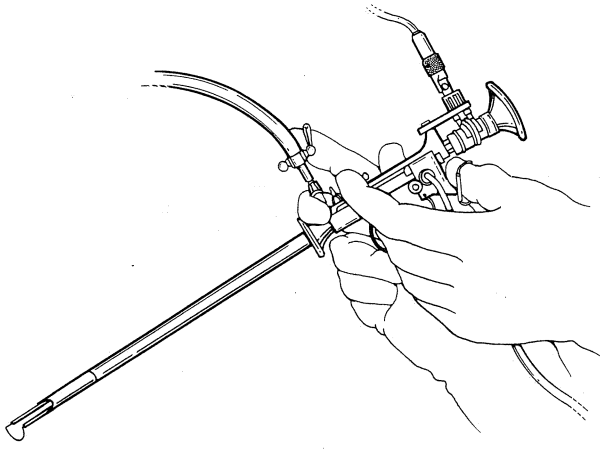


Fig. 79-2. Posición apropiada de las manos durante el uso de un resectoscopio a resorte. (De Hudson MA: Transurethral resection of bladder tumors. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

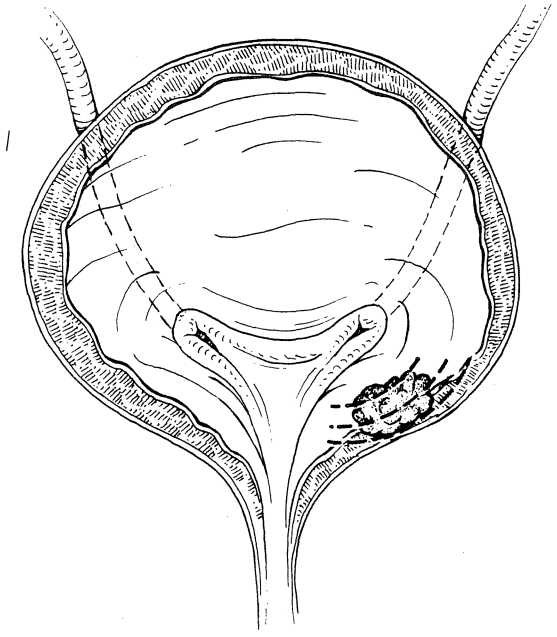


Fig. 79-3. Resección de una lesión exofítica en forma metódica de un extremo al otro. Luego se reseca la base de la lesión hasta la muscular propia y se la envía como muestra separada. La resección debe llevarse a cabo siguiendo el contorno de la pared vesical. (De Hudson MA: Transurethral resection of bladder tumors. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

corriente más concentrada y, en consecuencia, seccionan con mayor facilidad. Las ansas de mayor diámetro producen mejor hemostasia. La zona de destrucción tisular provocada por la corriente cortante es insignificante (Hudson, 1991). La figura 79-2 ilustra la forma adecuada de sostener un resectoscopio a resorte. La vejiga debe estar suficientemente distendida como para que no se repliegue sobre sí misma, pero debe evitarse la sobredistensión vesical. En general se recomienda comenzar con la resección del área más exofítica de la lesión, partiendo de la porción más anterior o superior. En caso de que sea necesario reducir la hemorragia para mejorar la visibilidad es posible coagular los vasos que irrigan al tumor antes de la resección. Ésta debe llevarse a cabo en forma metódica, de un lado del tumor hacia el lado opuesto (fig. 79-3). Los fragmentos tumorales pueden evacuarse mediante el evacuador de Ellik. Luego, la resección de la base del tumor permite obtener una pieza separada para determinar la profundidad de la invasión. Al completar la resección deben apreciarse claramente las fibras del músculo detrusor en el lugar que ocupaba el tejido tumoral de aspecto granular.

Algunos autores intentaron resecar tumores superficiales de la vejiga en una sola pieza para poder determinar con mayor precisión la profundidad de la invasión y los rasgos infiltrativos del tumor. Un grupo de investigadores recomendó la resección en una sola pieza de los tumores vesicales superficiales mediante un electrodo-aguja curvo para crear una incisión circular alrededor del tumor (Ukai y col., 2000). No se sabe con certeza si esta técnica es apropiada para la mayoría de los urólogos ni si ofrece ventajas con respecto a las técnicas de resección tradicionales.

En el caso de **múltiples lesiones papilares** pequeñas los tumores pueden ser tratados mediante la fulguración. Evidentemente, si se trata de un primer tratamiento quirúrgico, es recomendable resecar todos los tumores en la medida en que sea posible; no obstante, la resección repetida de múltiples tumores superficiales puede conducir a la fibrosis y a la pérdida de distensibilidad vesicales. En el caso de lesiones pequeñas puede ser preferible la fulguración exclusivamente. Ésta puede llevarse a cabo con anestesia local en el consultorio externo. Si hay lesiones de mayor tamaño, puede ser conveniente comenzar la resección en la cúpula vesical y proseguir en dirección posterior. Este procedimiento es útil debido a la dificultad para acceder a la parte anterior de la cúpula vesical. Si estas lesiones no se extirpan en una fase temprana, la hemorragia excesiva puede posteriormente reducir la visibilidad. La resección en la cúpula vesical puede facilitarse comprimiendo la región suprapúbica y evitando la sobredistensión vesical. Es importante controlar el sangrado en cada sitio de resección tumoral antes de pasar a otra lesión para garantizar una visibilidad suficiente.

Los **tumores sésiles** tienen mayores probabilidades de ser de alto grado e invasores que las lesiones papilares. El papel que desempeña la RTU en presencia de un cáncer de vejiga invasor del músculo es cuestionable, pero es evidente que por sí sola resulta insuficiente para el tratamiento de la mayoría de los tumores vesicales que invaden el músculo. No se efectuaron estudios aleatorizados que compararan la RTU sola con la cistectomía, pero algunos sugieren que la RTU podría cumplir una función terapéutica si se seleccionaran cuidadosamente los pacientes. Hasta un 10% de los pacientes tratados con cistectomía radical no presentan tumor residual en muestras de biopsia obtenidas después de la primera resección endoscópica de la lesión (Herr, 1992). Solsona y col. evaluaron la eficacia de la RTU sola para el tratamiento de casos selectivos de cáncer de vejiga con invasión muscular. En un estudio prospectivo, 59 de 308 pacientes con cáncer de vejiga invasor del músculo no presentaron evidencias de enfermedad residual en procedimientos de RTU repetidos. Se seleccionó a los pacientes para la RTU exclusivamente, si la resección inicial del tumor era completa visible y palpablemente, y si se obtenían biopsias negativas de la base del tumor al concluir la RTU. Un 53% de los pacientes permaneció libre de tumor después de un período de seguimiento medio de 55 meses y se comunicó una tasa de supervivencia a los 5 años del 83%. Globalmente, 43 de los 59 pacientes permanecieron libres de recurrencias invasoras y con vejigas intactas (Solsona y col., 1992). Herr realizó un estudio prospectivo en 45 pacientes considerados candidatos adecuados para RTU sola provenientes de un grupo de 217 pacientes derivados por cáncer de vejiga con invasión del músculo. Estos 45 enfermos fueron seleccionados debido a la negatividad del estudio citológico en la orina después de la resección y la ausencia de tumor residual en RTU repetidas o la presencia de recurrencias superficiales exclusi-

vamente. Después de transcurridos 5 años, 30 de los 45 casos (65%) se encontraban vivos y con sus vejigas indemnes. Las tasas de supervivencia fueron del 70% para los pacientes con tumores T2 y el 57% para los pacientes con tumores T3a. En 11 casos fue necesario recurrir por último a la cistectomía, y en 21 de los 30 pacientes hubo que repetir la RTU, con quimioterapia intravesical o sin ella, por recurrencias superficiales (Herr, 1987).

Las tasas de supervivencia a los 5 años después de la RTU de tumores vesicales en el estadio B (T2-T3a) variaron entre el 31 y el 83% en las distintas series (Given y Wajsman, 1997). **No se realizaron estudios aleatorizados para comparar la RTU sola con la cistectomía. No obstante, es probable que exista un pequeño subgrupo de pacientes con un carcinoma del epitelio de transición en estadio T2 que puede ser tratado de manera satisfactoria mediante la RTU exclusivamente. Es probable que estos pacientes presenten tumores papilares solitarios moderadamente diferenciados en estadios T2 o T3a incipiente con un diámetro menor de 2 cm en la base del tumor. Más importante aún, es esencial que la lesión pueda ser completamente resecada por vía transuretral. Puede que la cistectomía radical tenga mayor tasa de supervivencia en los casos sin alto riesgo quirúrgico, pero en pacientes seleccionados que cumplan los criterios antes mencionados y a quienes no se considere clínicamente aptos para tolerar una intervención quirúrgica, la RTU sola puede ser una opción razonable.**

Una segunda resección endoscópica es muy importante para evaluar el verdadero estadio del cáncer de vejiga invasor, dado que en un alto procentaje de pacientes la repetición de la RTU permite identificar la presencia de cáncer residual (Herr, 1999). Se recomienda la cistoscopia de seguimiento y una biopsia profunda con RTU después de transcurridas 4 a 6 semanas, juntamente con un examen bimanual y un estudio citológico urinario, en cualquier paciente en quien se considere la posibilidad de tratamiento con RTU exclusivamente (Given y Wajsman, 1997). La positividad de cualquiera de estos exámenes es una indicación para recurrir a otras opciones terapéuticas.

El cáncer de vejiga, tanto superficial como invasor, también fue tratado con **láser neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG)**. El tratamiento con láser tiene la ventaja de que puede utilizarse con anestesia local sin riesgo significativo de sangrado o estimulación del nervio obturador. Una de sus principales desventajas es la dificultad de obtener una muestra de tamaño suficiente para el examen histopatológico. El tratamiento con láser Nd:YAG evidenció un control tumoral local adecuado en pacientes con cáncer de vejiga superficial. Este método también se utilizó con resultados variables para el tratamiento del cáncer de vejiga invasor en pacientes de alto riesgo quirúrgico. Beisland y Sander trataron a 15 pacientes con tumores solitarios en el estadio T2 mediante RTU y ablación con láser Nd:YAG del lecho tumoral. Dos tercios se encontraban con vida a los 10 años y no presentaban evidencias de la enfermedad, aunque se documentaron tres casos de recurrencias superficiales (Beisland y Sander, 1990). También se comunicaron casos de perforación intestinal.

Se generó un interés por la **terapia fotodinámica** para el tratamiento del carcinoma del epitelio de transición de la vejiga. Esta modalidad combina un agente fotosensibilizante, como el porfímero sódico (Photofrin) con luz láser roja (630 nm), con la finalidad de destruir las células tumorales. Algunos estudios demuestran que esta terapia es segura y eficaz para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial recurrente. Nseyo y col. evaluaron la terapia fotodinámica como posible alternativa a la cistectomía en pacientes con un CIS vesical refractario a la quimioterapia tópica. Después de un período de seguimiento medio de 12 meses, la tasa de respuesta prolongada global fue de solo un 31%, y 14 de 36 pacientes debieron ser tratados con cistectomía por persistencia o recurrencia del CIS (Nseyo y col., 1998). Esta modalidad se está investigando en otros ensayos clínicos.

Manejo posoperatorio

La resección de tumores vesicales pequeños con un sangrado mínimo puede no requerir cateterización posoperatoria; sin embargo, en la mayoría de las resecciones endoscópicas se encuentra indicado un breve período de cateterización vesical con sonda de Foley. El catéter puede retirarse una vez que haya remitido la hematuria, por lo general, la mañana siguiente al día de la operación. La cateterización contribuye al monitoreo de la excreción urinaria y la hematuria. Con un catéter vesical in situ no es necesario que la vejiga se contraiga para expulsar la orina, lo que podría reducir la magnitud del sangrado posoperatorio. **Todo vaso sangrante debe controlarse en el momento de la operación.** Si la hemostasia es adecuada, en general no hace falta la irrigación vesical con un catéter de tres vías. El drenaje con catéter puede estar indicado durante un período más prolongado en presencia de perforación o si la resección tumoral se ha extendido más allá de la pared vesical.

No es necesario administrar antibióticos después de la operación, pero muchos urólogos ordenan un tratamiento profiláctico con antibióticos orales durante 3 a 5 días. A menudo también se administran analgésicos orales; los antiespasmódicos pueden ser eficaces para el tratamiento de los espasmos vesicales.

Complicaciones

La perforación vesical suele producirse cuando el asa cortante atraviesa la pared de la vejiga. Esta situación puede suceder en presencia de una vejiga sobredistendida o cuando el asa del resectoscopio es extendida de manera que no acompañe al contorno de la superficie vesical (fig. 79-4). La estimulación del nervio obturador durante la resección de un tumor lateral inferior también puede aumentar la probabilidad de perforación durante el movimiento de resección. La perforación vesical puede ser intraperitoneal o extraperitoneal. Existe el riesgo de lesión intestinal.

Ante la sospecha de una perforación vesical, puede obtenerse una cistografía intraoperatoria juntamente con

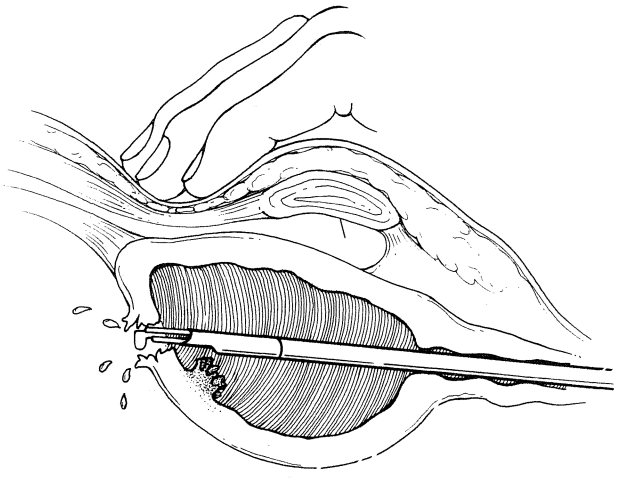


Fig. 79-4. La perforación de la vejiga con el resectoscopio se produce cuando el órgano está sobredistendido o cuando el asa extendida no sigue el contorno de la pared vesical. (De Hudson MA: Transurethral resection of bladder tumors. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

una radiografía posdrenaje para determinar la magnitud de la pérdida. **Las perforaciones pequeñas no revisten mayor importancia y pueden tratarse mediante el drenaje con catéter y antibióticos posoperatorios. Las perforaciones extraperitoneales de gran tamaño pueden requerir la colocación de un tubo de drenaje. Las perforaciones intraperitoneales por lo general necesitan una exploración formal y la reparación, sobre todo si son de gran tamaño.**

La hematuria y la retención de un coágulo son otras posibles complicaciones posoperatorias, pero un control adecuado durante el procedimiento minimiza la incidencia de estos trastornos. En todos los pacientes debe solicitarse un perfil de coagulación, y en los casos indicados hay que administrar productos sanguíneos de reposición. Si la irrigación manual no es suficiente para eliminar el coágulo retenido, se recomienda retornar a la sala de cistoscopia. Después de administrar un agente anestésico, la vejiga puede evacuarse a través de la funda de un resectoscopio y los vasos sangrantes pueden ser identificados y coagulados.

Es posible que durante una resección prolongada se absorba un exceso de líquido de irrigación a través de las venas abiertas. Esta situación puede conducir a un cuadro de sobrecarga líquida, desequilibrios electrolíticos y hemólisis intravascular, lo cual lleva a la insuficiencia renal. Es importante identificar en seguida esta complicación y tratarla inmediatamente con diuréticos. Están indicadas la restricción de la ingesta de líquidos y la administración de oxígeno suplementario.

Existe el riesgo potencial de obstrucción de un orificio ureteral como consecuencia de la resección, pero este riesgo es mínimo si solo se utiliza una corriente cortante a través del orificio. Al igual que en el caso de la RTU prostática, existe el riesgo de estenosis uretrales. Éstas por lo común afectan al meato, la fosa navicular y la unión bulbomembranosa.

CISTECTOMÍA RADICAL EN EL HOMBRE

Hace tan solo algunos años (a principios de la década de 1990), la mayoría de los pacientes tratados con una cistoprostatectomía radical padecían disfunción eréctil después de la operación. **En la actualidad es posible preservar los paquetes neurovasculares durante la cistoprostatectomía radical en forma muy similar a la descrita en la prostatectomía radical** (Schlegel y Walsh, 1987; Marshall, 1991). La preservación de los paquetes neurovasculares y la derivación urinaria continente con anastomosis uretral permiten que el paciente conserve la potencia sexual y el control completo de la micción.

Indicaciones

La cistectomía radical se encuentra indicada en pacientes con cáncer de vejiga invasor del músculo y en algunos con CIS del epitelio de transición recurrente refractario a la quimioterapia intravesical. El objetivo de la cistectomía radical consiste en obtener la curación quirúrgica. No obstante, este procedimiento puede utilizarse con fines paliativos en pacientes con síntomas graves. Por ejemplo, la presencia de síntomas locales significativos, como hematuria o polaquiuria intensas, a menudo requiere un tratamiento con cistectomía y derivación urinaria combinado con quimioterapia coadyuvante.

Evaluación y manejo preoperatorios

La evaluación preoperatoria tiene gran importancia, tanto desde una perspectiva clínica como urológica. Los problemas médicos que pueden afectar la cirugía requieren una evaluación cuidadosa para minimizar las enfermedades concurrentes antes de la operación. **Los pacientes deben interrumpir la ingesta de aspirinas 2 semanas antes de la intervención. Es muy importante dejar de fumar antes de la operación** para maximizar la función pulmonar durante la fase de recuperación.

Urológicamente, el paciente debe ser estadificado mediante una RTU del tumor vesical y múltiples biopsias vesicales y uretrales. La detección de un carcinoma del epitelio de transición de la próstata o la uretra prostática obliga a contemplar la posibilidad de una uretrectomía adicional.

Hay que evaluar al paciente con una anamnesis y un examen físico completos. La palpación cuidadosa del abdomen ayuda a detectar masas voluminosas. El tacto rectal y el examen bimanual puede aportar información valiosa acerca de la movilidad y el estadio del tumor.

La evaluación radiológica comprende una TC de la pelvis y el abdomen. También se recomienda una TC del tórax, pero pueden ser suficientes las radiografías posteroanterior y lateral del tórax normales. La estadificación tumoral mediante la TC puede aportar mayor información si se la lleva a cabo antes de la RTU del tumor vesical, sobre todo en pacientes con tumores de gran tamaño. La evaluación de laboratorio debe comprender hemograma completo, niveles séricos de electrólitos y las pruebas

funcionales hepáticas. Si el nivel de fosfatasa alcalina es normal y el paciente no padece síntomas, no es necesaria una centellografía ósea, dado que la probabilidad de metástasis óseas es reducida. Se recomienda una investigación gastrointestinal completa, incluido un enema baritado o una colonoscopia, en pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente, dado que los resultados pueden afectar el tipo de derivación urinaria a seleccionar. Si las biopsias vesicales preoperatorias revelan un adenocarcinoma, también debe considerarse la posibilidad de un tumor colónico. El adenocarcinoma vesical primario también puede localizarse en la cúpula vesical y puede representar un carcinoma del uraco.

También debe recomendarse al paciente que en la medida en que sea posible done dos unidades de sangre autóloga. Antes de la operación se prescribe un tratamiento oral con gluconato ferroso, 300 mg 3 veces/día.

Siempre existe el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Algunos autores recomendaron la administración perioperatoria de warfarina (Coumadin®) o heparina subcutánea, pero este enfoque se asocia con un riesgo aumentado de linfocele posoperatorio y complicaciones hemorrágicas graves. Por este motivo, nosotros recomendamos el uso perioperatorio de **botas compresivas externas, la ambulación temprana y la evitación de la posición sedente para reducir el riesgo de trombosis venosas profundas**. Los pacientes con antecedentes de ambolia pulmonar o de flebitis significativa se consideran de alto riesgo y por lo general se los trata con anticoagulantes después de la operación.

La preparación intestinal es muy importante, sobre todo si se programó una derivación continente con el uso de un segmento grande de intestino. Se recomienda dieta líquida durante los 2 días previos a la operación. El día anterior al de la intervención debe administrarse una solución de polietilenglicol-electrólitos (GOLYTELY®) y un tratamiento oral con neomicina y eritromicina base, 1 g de cada fármaco en tres tomas diarias. **Aunque en la actualidad muchos pacientes ingresan al hospital el día de la cirugía, la preparación intestinal sigue siendo importante, sobre todo si se programa una derivación urinaria continente en la que se emplea un segmento de intestino grueso.** En ciertos pacientes de edad avanzada la deshidratación representa un riesgo considerable. Por este motivo puede ser necesario internar al paciente el día previo a la operación para administrar líquidos por vía intravenosa concurrentemente con la preparación intestinal.

Técnica quirúrgica

Se coloca al paciente sobre la mesa flexionada, lo que extiende la región situada entre el ombligo y el pubis (fig. 79-5A). Luego se introduce en la vejiga un catéter uretral 22-F con un balón de 30 mL y se instilan como mínimo 50 mL de agua estéril en el interior del balón.

Se lleva a cabo una incisión mediana infraumbilical que llegue hasta el ombligo. Si se requiere que sea más larga, la incisión puede extenderse, por lo común del lado izquierdo del ombligo. En pacientes tratados previamente con una cistectomía parcial o un tubo suprapúbico,

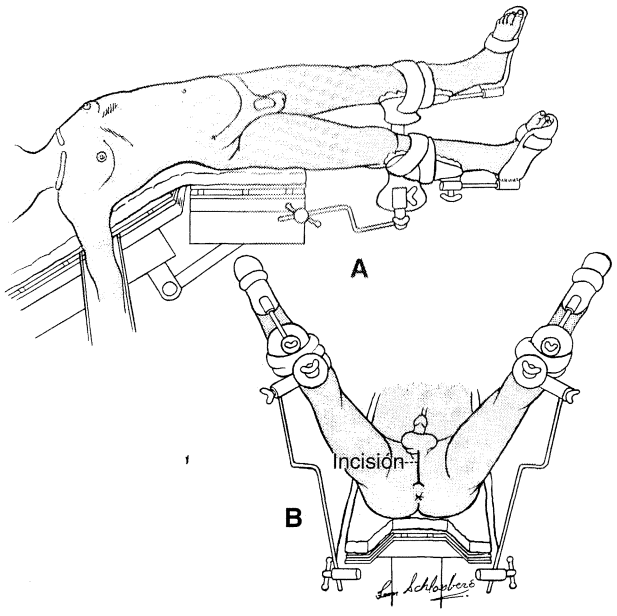


Fig. 79-5. A. Posición del paciente para la cistoprostatectomía radical. El ombligo se coloca sobre la articulación de la mesa y la mesa se inclina completamente en la posición de Trendelenburg hasta que las piernas del paciente se encuentren paralelas al piso. **B.** Posición del paciente para la uretrectomía. Los estribos se sobreelevan hasta la flexión de las caderas en un ángulo de 60 grados con extensión completa de las rodillas.

este trayecto generalmente se extirpa en el momento de realizar la incisión. El paso siguiente consiste en el desarrollo del espacio de Retzius. Luego se ingresa en la cavidad peritoneal y se procede a una exploración sistemática para detectar posibles metástasis. Se verifica la posición de la sonda nasogástrica y se consignan otras posibles anomalías. Luego se identifica el uraco (ligamento umbilical mediano) y se lo liga debajo del ombligo. El peritoneo es seccionado a ambos lados de la vejiga. Luego se identifican los conductos deferentes a ambos lados de la vejiga, se los liga y secciona. Por lo general, el colon descendente presenta algunas adherencias que deben ser liberadas mediante la disección del lado izquierdo. Se colocan una envoltura húmeda y luego una compresa húmeda con sus extremos en cada gotera colónica de manera que el intestino pueda ser colocado en la parte superior del abdomen para alejarlo del campo quirúrgico. **El uso de un separador autoestático del tipo Omni-Tract®, Buchwalter o anillo de Wilkinson permite obtener mejor exposición.** Se coloca una rama a cada lado del abdomen de manera que el colon descendente y el intestino delgado permanezcan contenidos en el abdomen superior.

Se lleva a cabo una linfadenectomía pelviana bilateral (figs. 79-6 y 79-7). La disección comienza por dentro del nervio genitofemoral, el cual representa el **límite lateral** de la disección ganglionar linfática. Luego se diseca la totalidad de la arteria y la vena ilíacas externas hasta la bifurcación de la arteria ilíaca común, la cual representa el **límite cefálico** de la disección. El **límite caudal** de la disección es la fascia endopélvica. Ulteriormente se libe-

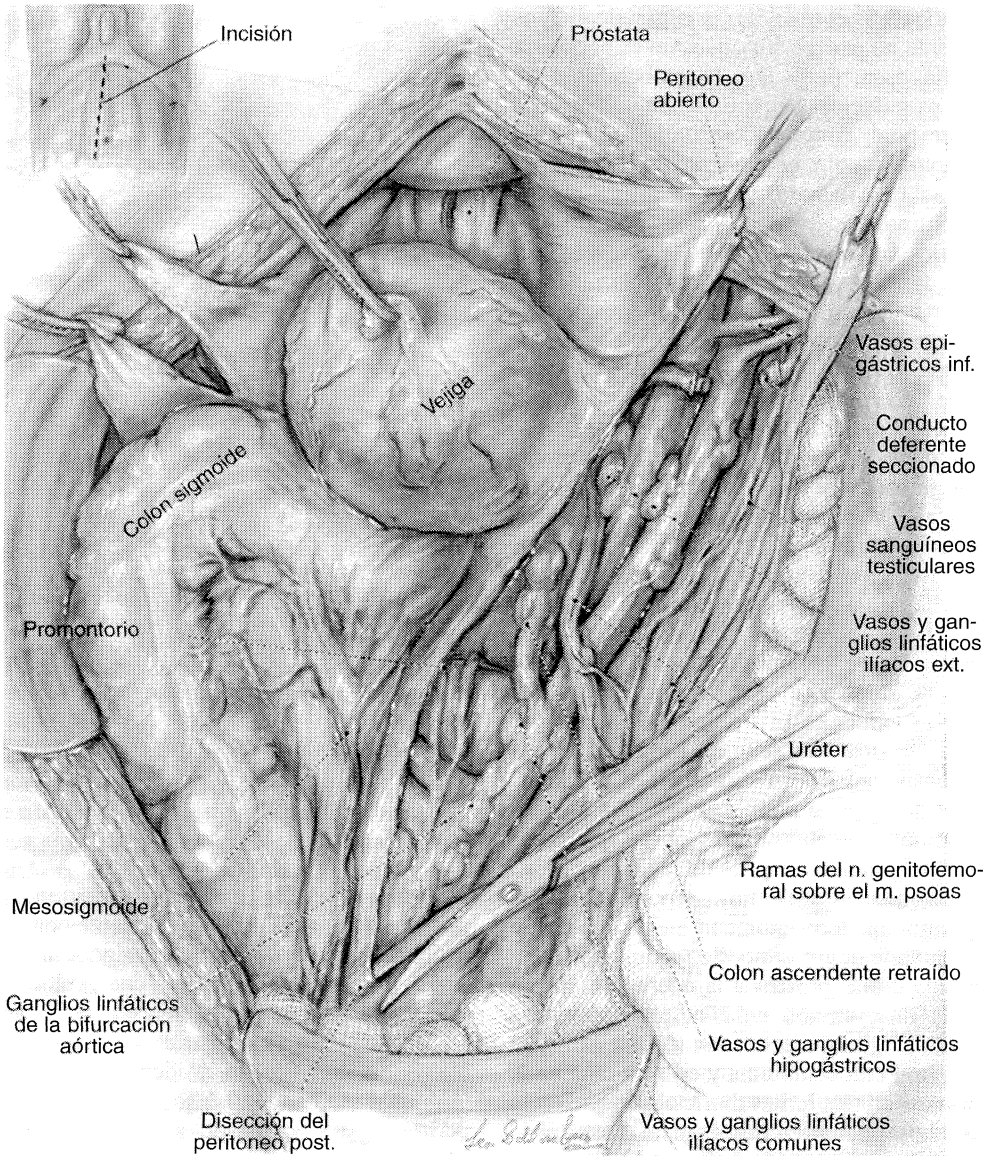


Fig. 79-6. Exposición de los vasos ilíacos derechos y los ganglios linfáticos pelvianos después de la incisión del repliegue peritoneal. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

ra el paquete linfático de los vasos ilíacos y se lo lleva hacia el interior de la fosa del obturador (fig. 79-8). El **límite medial** de la disección es la vejiga, que se separa hacia adentro mediante una valva de Harrington. Se recomiendan precauciones para evitar el desgarro de la vena obturatriz accesoria, la cual se encuentra presente con frecuencia. En ese momento se torna visible el nervio obturador. El **ganglio de Cloquet** se moviliza en el punto de unión con el conducto femoral y se coloca un clip en el paquete linfático antes de seccionar los linfáticos (fig. 79-9). Luego se separan los ganglios linfáticos de la arteria y la vena hipogástricas.

En el momento de la disección de los vasos hipogástricos se seccionan la arteria umbilical obliterada y la arteria vesical superior. Luego **se seccionan las ramas de la arteria hipogástrica**, pero no debe ligarse la arteria propiamente dicha para evitar el posible compromiso del flujo sanguíneo hacia la arteria pudenda interna, con la impotencia vasculogénica resultante (fig. 79-10).

Una vez seccionados los vasos sanguíneos, **se identifican los uréteres y se los secciona cerca de la vejiga. Los bordes ureterales se envían al laboratorio anatomopatológico para el examen de cortes congelados.** Ocasionalmente, un CIS requiere múltiples resecciones del uréter. Luego se expone el fondo de saco retrovesical, se secciona el peritoneo posterior (fig. 79-11) y se desarrolla un plano entre la vejiga y el recto (fig. 79-12). En general esta disección puede llevarse a cabo bajo visión directa, y la vejiga y la próstata pueden separarse del recto sin inconvenientes. En ese momento se tornan visibles las vesículas seminales en la parte posterior.

Si se contempla la posibilidad de una cistoprostatectomía radical con preservación de los nervios, en este momento puede comenzar la disección retrógrada similar

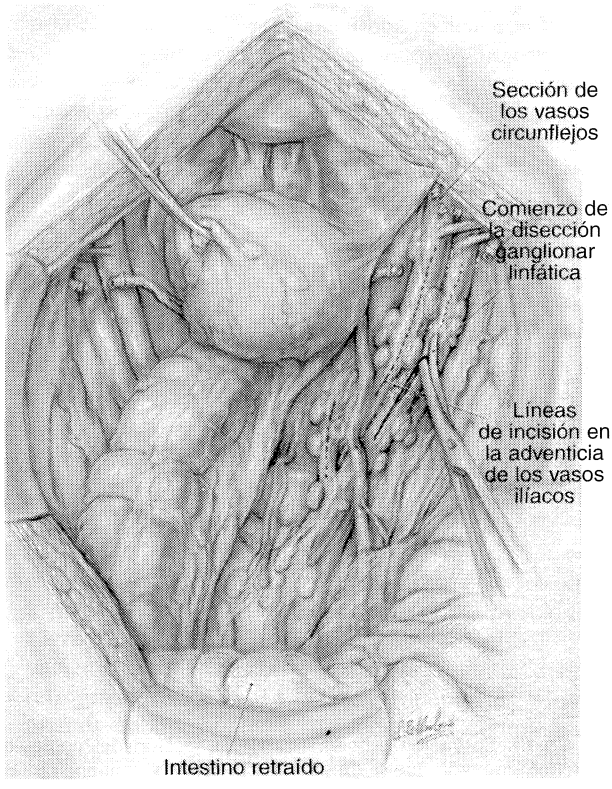


Fig. 79-7. Posición de las incisiones a lo largo de los vasos ilíacos en el comienzo de la disección de los ganglios linfáticos pelvianos derechos e ilíacos. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

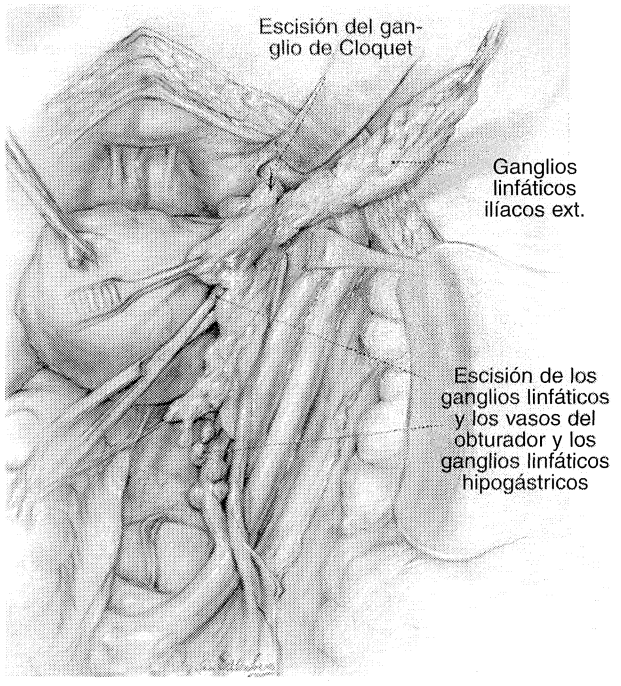


Fig. 79-9. Disección de los ganglios linfáticos pélvicos derechos después del aislamiento de los vasos ilíacos externos y la escisión del ganglio de Cloquet del conducto femoral. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

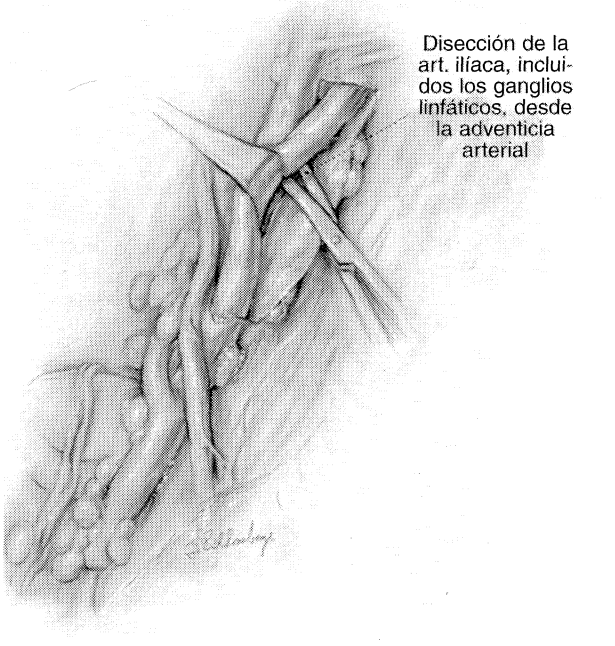


Fig. 79-8. Disección de los ganglios linfáticos ilíacos externos en dirección opuesta a la arteria ilíaca externa aislada. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

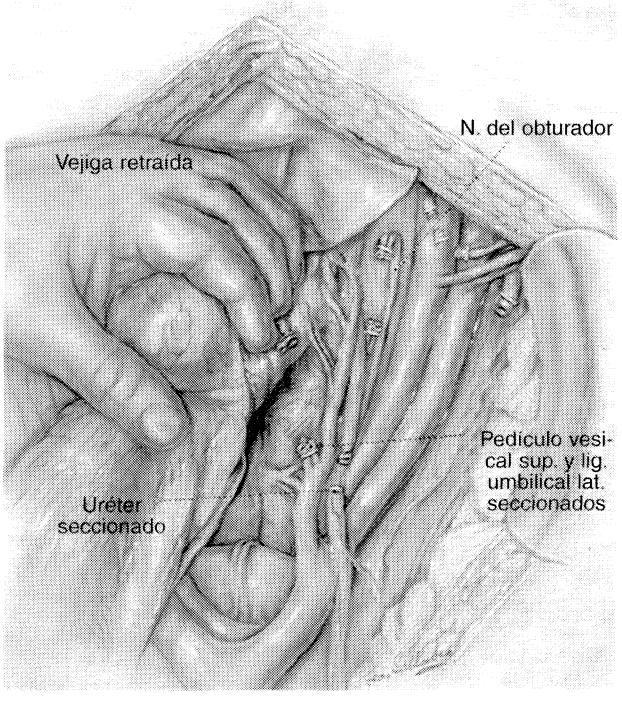


Fig. 79-10. Disección del pedículo lateral derecho de la vejiga después de seccionar el uréter derecho, el pedículo vesical superior y el ligamento umbilical lateral (arteria umbilical). (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

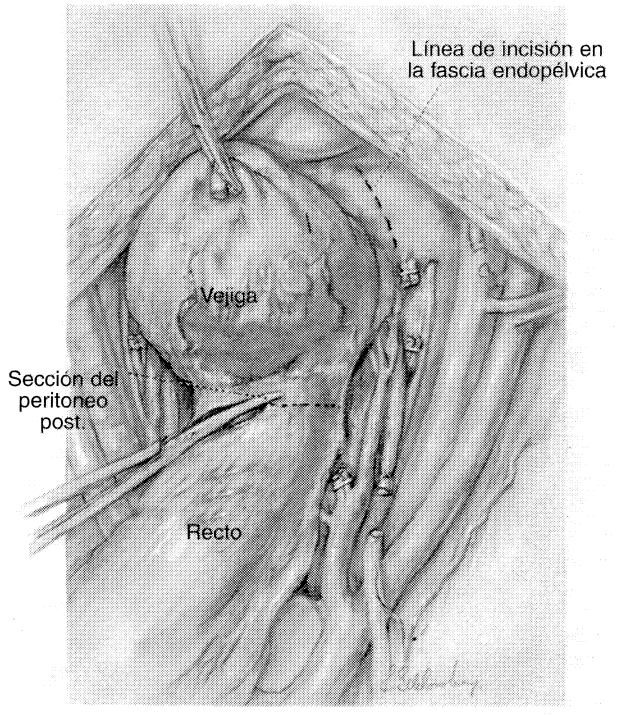


Fig. 79-11. Incisión del peritoneo posterior en el fondo de saco rectovesical. También se ilustra el sitio de escisión de la fascia endopélvica lateral con respecto a la próstata. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

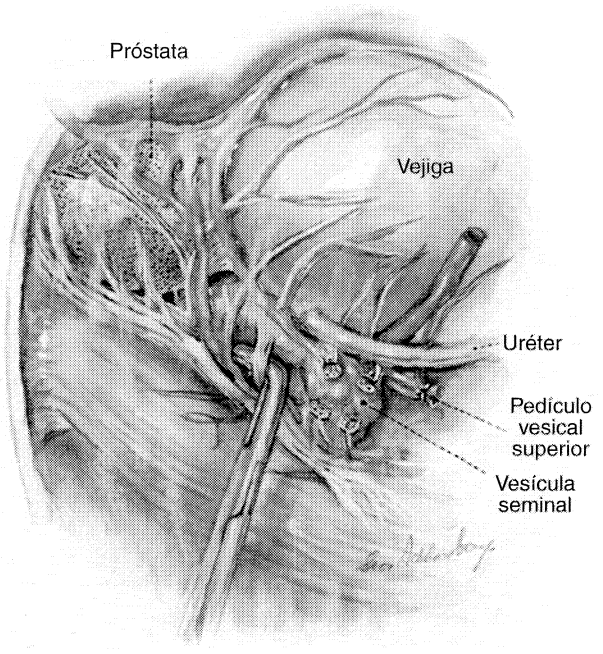


Fig. 79-13. Ilustración esquemática de la sección del pedículo posterior izquierdo que se dirige hacia la vejiga y contiene ramas de la arteria y la vena vesicales inferiores. Nótese la preservación de la inervación autonómica de los cuerpos cavernosos por detrás de la vesícula seminal. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

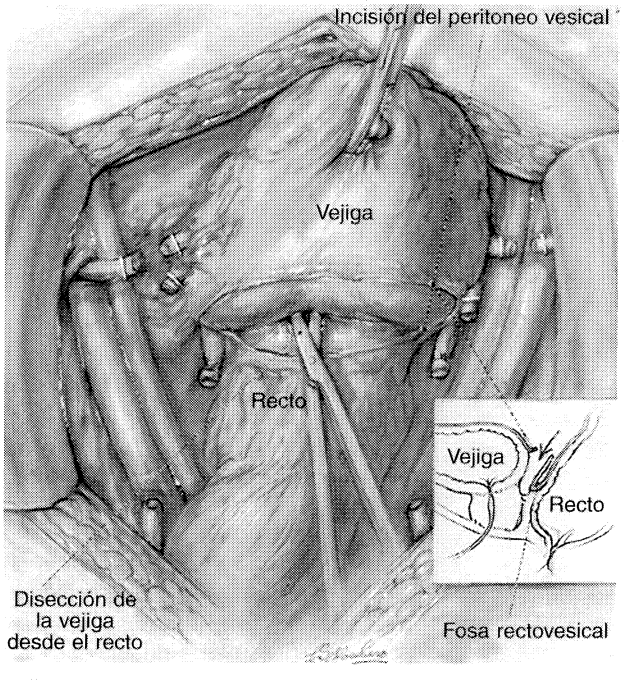


Fig. 79-12. Disección inicial de la vejiga para separarla del recto y sitio de ingreso en el fondo de saco rectovesical. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

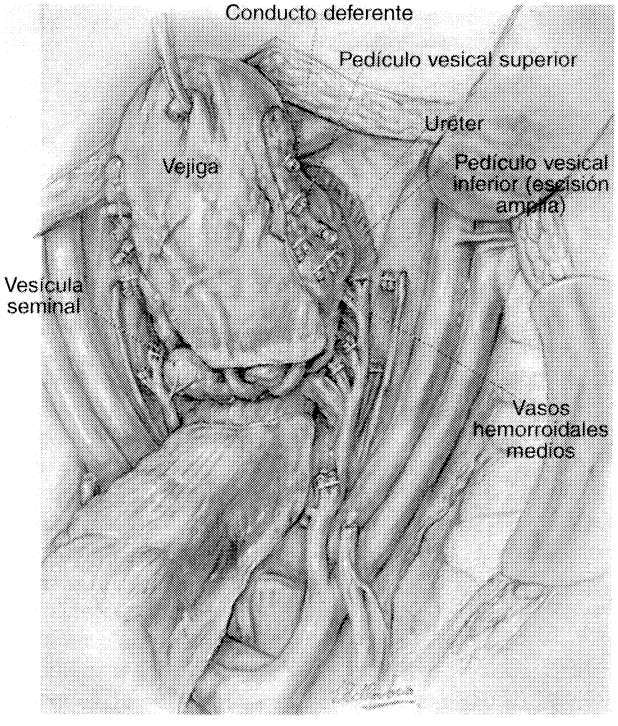


Fig. 79-14. La pieza quirúrgica vesical después de la escisión amplia del pedículo posterior derecho de la vejiga con el sacrificio del paquete neurovascular derecho. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

a la efectuada en la prostatectomía radical con preservación de los nervios. El paquete neurovascular usualmente no se encuentra comprometido por el tumor, salvo en casos de tumores de gran tamaño. En consecuencia, es razonable intentar una cistoprostatectomía radical con preservación de los nervios, sobre todo si se ha programado una reconstrucción ortotópica de la vejiga. En casos dudosos se encuentra indicada la escisión amplia del paquete neurovascular del lado correspondiente al del tumor (figs. 79-13 y 79-14).

Abordaje con preservación de los nervios

Por lo general es posible preservar el paquete neurovascular durante la cistectomía debido a que el carcinoma del epitelio de transición usualmente no se extiende más allá de la próstata. Algunos cirujanos propusieron ligar en primer término los pedículos vasculares, incluido el complejo de la vena dorsal, antes de la disección posterior de la vejiga (Fukui y col., 1997). En los obesos, a veces es difícil continuar la disección en dirección anterógrada, pero este procedimiento es factible en los pacientes delgados. Una vez comenzada la disección retrógrada, se seccionan la fascia endopélvica y los ligamentos puboprostáticos, se secciona el complejo de la vena dorsal y se sutura con puntos de ida y vuelta y por último se secciona la uretra. Si se decidió efectuar una uretrectomía, la uretra debe ser disecada debajo de la sínfisis del pubis para facilitar la disección perineal. **Si se contempla la posibilidad de una derivación urinaria continente se encuentra indicado el examen de cortes congelados de la uretra prostática y el vértice de la próstata para asegurarse de la ausencia de carcinoma en el borde uretral.** Si estos preparados son positivos, deberá considerarse la posibilidad de otro tipo de derivación. Se procede a seccionar el esfínter estriado externo de la uretra (fig. 79-15). El paquete neurovascular se diseca para separarlo de la próstata y se liga y secciona el resto de los pedículos. Se recomienda rodear la uretra con hilo de sutura grueso y anudar la ligadura en el nivel del vértice prostático para evitar el escape de orina después de la sección de la uretra. Luego se retira la pieza quirúrgica. Si se decidió realizar la uretrectomía, puede ser conveniente seccionar el músculo estriado de la uretra y movilizar los paquetes neurovasculares posterolaterales para separarlos de la uretra en el segmento distal.

Una vez extirpada la pieza quirúrgica, las estructuras remanentes en la pelvis comprenden el recto, el muñón uretral y el complejo de la vena dorsal. Si se reseca un paquete neurovascular, debe conservarse el otro (fig. 79-16).

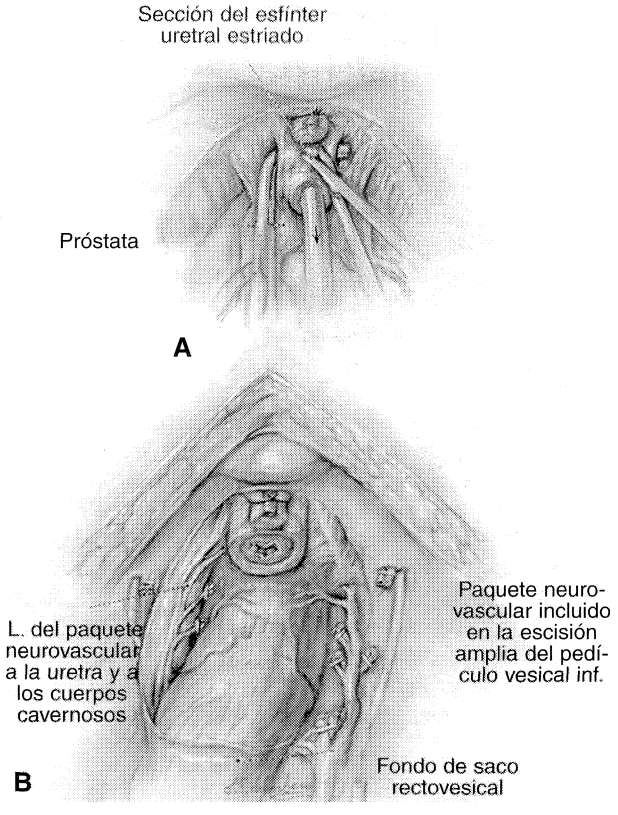


Fig. 79-15. A. La próstata se separa hacia arriba ejerciendo una tracción suave sobre el catéter uretral. La unión entre el esfínter estriado uretral y la próstata es aislada mediante un clamp en ángulo recto y seccionada. **B.** La fosa pélvica después de la extirpación de la pieza de cistectomía radical. Se preservaron las estructuras neurovasculares del lado izquierdo. Se llevó a cabo la escisión amplia del pedículo posterior derecho, incluido el paquete neurovascular, preservando únicamente los vasos hemorroidales medios y los vasos pudendos internos. (De Walsh PC, Schlegel PN: Radical cystectomy. En Marshall FF [ed.]: Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

Manejo posoperatorio y complicaciones

La tasa de mortalidad operatoria de la cistectomía radical varía entre el 1 y el 3% en la mayoría de las series contemporáneas. No obstante, la tasa global de complicaciones después de la operación puede llegar hasta el 25-35%. Las atelectasias y las complicaciones respiratorias son hallazgos frecuentes que requieren un tratamiento intensivo en todos los casos. La movilización temprana es importante, no solo para la recuperación de la función pulmonar sino también para prevenir trombosis venosas profundas.

Existe el riesgo de **infección de la herida**, sobre todo en pacientes obesos. La utilización excesiva del electrocauterio predispone a la infección. La irrigación intraoperatoria de la herida con una solución de irrigación genitourinaria tibia, además de una hemostasia cuidadosa, contribuye a reducir el riesgo de infección.

Las **complicaciones gastrointestinales** comprenden obstrucción intestinal, formación de fístulas y traumatismos rectales. Todo traumatismo rectal debe ser reparado como mínimo con una sutura en dos planos, siempre que el tejido presente un aspecto sano y no haya sido irradiado. La irradiación previa es una indicación para la colostomía.

Otra complicación reconocida de la cistectomía radical es la disfunción eréctil, pero en la mayoría de los casos la potencia sexual puede preservarse mediante una disección meticulosa del paquete neurovascular (Schlegel y Walsh, 1987). La edad es un factor pronóstico importante. Los pacientes mayores de 70 años corren un riesgo mucho mayor de disfunción eréctil. Los pacientes menores de 60 años sin una carga

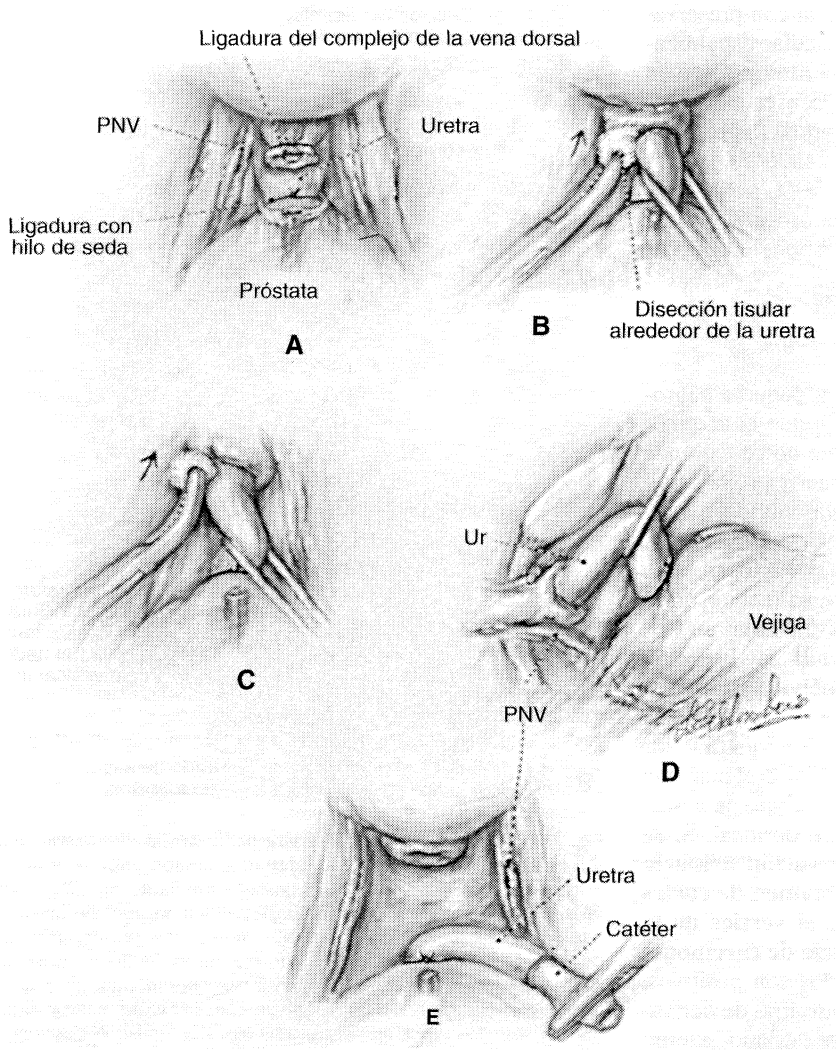


Fig. 79-16. A. La uretra se liga con hilo de seda 1-0 para prevenir el escape de orina alrededor del catéter. PNV, paquete neurovascular; **B.** Movilización de la uretra membranosa para separarla del diafragma urogenital con el disector de Kitner. **C.** Movilización adicional de la uretra membranosa. **D.** La vista lateral ilustra la uretra membranosa (Ur) totalmente movilizada con los paquetes neurovasculares desplazados en dirección posterolateral. **E.** Se secciona la uretra y el catéter se tracciona en dirección cefálica dentro de la herida. Se observan los paquetes neurovasculares intactos por fuera de la uretra.

tumoral importante por lo general se recuperan con preservación de la potencia sexual (Marshall y col., 1991). Es posible curar a un paciente con cáncer de vejiga invasor preservando la continencia y la función sexual.

URETRECTOMÍA

La incidencia, la importancia clínica y los factores de riesgo para el desarrollo de recurrencias uretrales en hombres con un carcinoma del epitelio de transición de la vejiga han sido bien estudiadas. **En estudios previos se documentó una incidencia de recurrencia uretral del 4 al 18%** (Darson y col., 2000). Skinner y col. comunicaron incidencia global de recurrencia en la uretra masculina retenida del 7,9%. Los porcentajes más elevados se observaron en pacientes con invasión de la estroma prostática (21%) o con compromiso de los conductos o la uretra prostáticos (15% (Skinner y col., 1998).

Los nervios cavernosos transcurren en la parte posterolateral a lo largo de la vejiga y la próstata hasta llegar a la uretra membranosa a través del diafragma urogenital (Schlegel y Walsh, 1987). Se piensa que la causa más frecuente de disfunción eréctil es la lesión neurovascular en el momento de la movilización en el área de la uretra membranosa. Con una disección cuidadosa se puede preservar la potencia sexual mediante un abordaje retropúbico (Brendler y col., 1990). El momento más apropiado para disecar la uretra membranosa es durante el abordaje abdominal de la cistoprostatectomía, dado que este procedimiento facilita muchísimo la disección perineal ulterior.

Indicaciones

Las indicaciones para la uretrectomía comprenden el compromiso carcinomatoso de la uretra (por lo general, la uretra prostática). El pronóstico es aún más desfavorable cuando el carcinoma del epitelio de transición compromete a la estroma prostática. **La tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con invasión de la estroma prostática es del 35,8%** (Skinner y col., 1998).

La presencia de un tumor solitario del cuello vesical, o incluso la presencia de enfermedad multifocal

es una indicación para la uretrectomía solo en un 4% de los casos (Levinson y col., 1990). **La vigilancia estrecha de la uretra mediante lavados uretrales periódicos puede permitir una derivación urinaria ortotópica incluso en pacientes con tumores multifocales o CIS.**

Técnica quirúrgica

La uretrectomía con abordaje perineal se realiza más cómodamente con el paciente en posición de litotomía con sobreelevación de los estribos de las piernas hasta que las caderas estén flexionadas en un ángulo de 60 grados (fig. 79-5B). En una posición de litotomía más baja el procedimiento es más dificultoso pero no imposible; la dificultad depende parcialmente del hábito corporal del paciente.

Si se ha decidido realizar una cistoprostatectomía radical simultánea, la disección inicial debe abarcar la sección de la vena dorsal del pene y la sutura del vaso con material absorbible 3-0. El hilo de sutura se pasa alrededor de la uretra y se anuda para evitar el posible escape de células tumorales desde la vejiga (fig. 79-16A). La uretra puede ser separada del diafragma urogenital mediante un disector de Kitner (fig. 79-16B). Luego pueden separarse suavemente los paquetes neurovasculares de la uretra membranosa (figs. 79-16C y 79-16-D). Luego la uretra puede ser disecada en el interior del diafragma urogenital y seccionada (fig. 79-16E). La disección facilita la preservación del paquete neurovascular y la disección perineal posterior. Luego se lleva a cabo el resto de la cistoprostatectomía y se extirpa la pieza quirúrgica. **Durante la operación está indicado el examen de cortes congelados de la uretra membranosa.** Los hallazgos durante la cistoprostatectomía (sobre todo la positividad de los cortes congelados) pueden dictar la necesidad de una uretrectomía concomitante.

Si se decide efectuar una uretrectomía puede pasarse una sonda de Van Buren 26-F a través de la uretra hasta el nivel del diafragma urogenital. Se realiza una incisión vertical, pero si se requiere mayor exposición puede efectuarse una incisión en Y invertida que se extienda desde la base del escroto hacia el ano (fig. 79-17). Una vez efectuada la incisión inicial a través del tejido subcutáneo, el uso de un separador anular del tipo del separador de Turner-Warwick o de Brantley-Scott puede facilitar el procedimiento. El músculo bulbocavernoso se secciona en la línea media hasta el tendón perineal central. A partir de ese momento la disección de la uretra con la sonda in situ no presenta mayores dificultades. Después

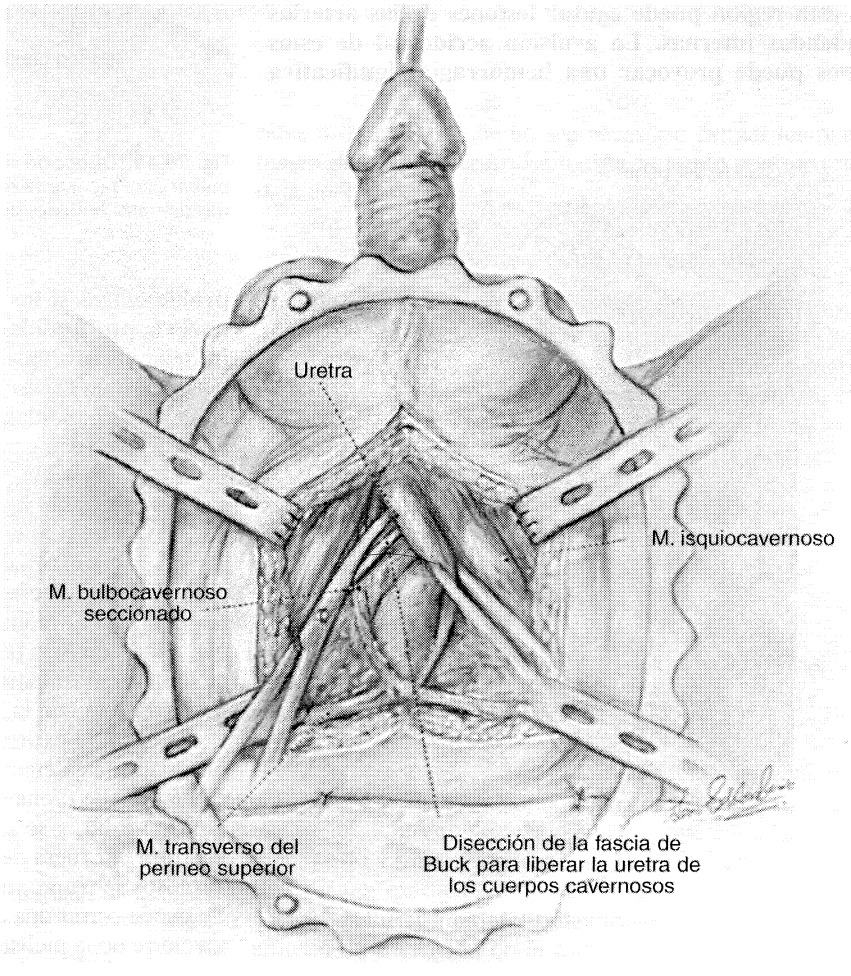


Fig. 79-17. Separador anular de Turner-Warwick in situ e incisión del músculo bulbocavernoso para exponer la uretra bulbar.

de la disección inicial puede colocarse alrededorde la uretra un drenaje de Penrose para facilitar su separación. También puede colocarse un catéter de mayor tamaño alrededor de la uretra en el nivel del diafragma urogenital para facilitar los movimientos de la uretra durante la disección. Luego se diseca la uretra en la dirección del glande del pene mediante la incisión cortante de la fascia de Buck. A partir de entonces la uretra puede disecarse desde cada uno de los cuerpos cavernosos (fig. 79-18).

El pene se invierte sin inconvenientes y la disección uretral puede continuar hasta el glande. Puede efectuarse una incisión en T en la superficie ventral de la corona del glande para dividir en dos a esta estructura. Sin embargo, el epitelio de transición rara vez se extiende hasta el meato urinario, de manera que no siempre es necesario completar la disección con la sección del glande.

La disección prosigue en el interior del glande y la uretra es seccionada desde la parte interna. En los casos de hemorragia importante, puede colocarse un torniquete alrededor de la base del pene para facilitar la hemostasia.

La disección de la uretra en la parte distal facilita la disección de la uretra bulbar. La uretra puede disecarse en forma anterógrada debajo de la sínfisis del pubis (fig. 79-19). **Se recomienda una disección cuidadosa en la región posterolateral con respecto al bulbo de la uretra con el fin de identificar y exponer las arterias uretrales bulbares. Estos vasos deben ser clipados o ligados con sutura** (fig. 79-20). **Una fulguración excesiva en esta región puede causar lesiones de las arterias pudendas internas. La avulsión accidental de estos vasos puede provocar una hemorragia significativa**

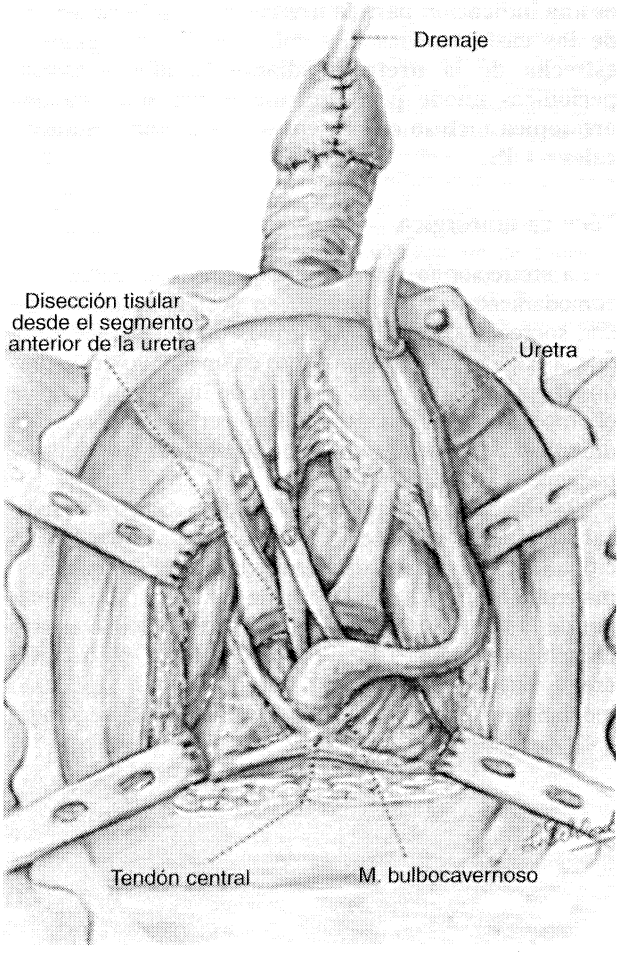


Fig. 79-19. Disección inicial del tejido por delante de la uretra bulbar para facilitar la exposición ulterior y el control de las arterias uretrales bulbares posterolaterales.

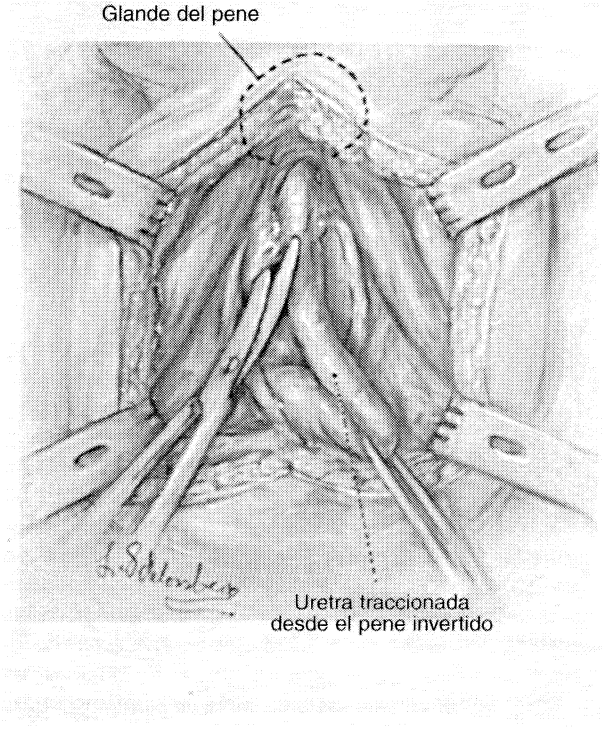


Fig. 79-18. Incisión de la fascia de Buck para liberar la uretra de los cuerpos cavernosos.

problemática si los extremos de los vasos se retraen hacia la profundidad de la herida. Estas arterias irrigan los cuerpos cavernosos (fig. 79-20C).

El resto de la disección resultará mucho más sencilla si durante el abordaje retropúbico previo se ha llevado a cabo la disección a través o en el seno del diafragma urogenital (fig. 79-21). Durante el procedimiento está indicada la irrigación abundante con una solución antibiótica para reducir la incidencia de infección de la herida. Luego puede extirparse la pieza de uretrectomía.

Si ha decidido efectuar una uretrectomía, es preferible realizarla en el momento de la cistoprostatectomía radical, dado que más tarde el procedimiento puede dificultarse en cierta medida debido a la fibrosis significativa que interfiere con la disección perineal más profunda.

Después de extirpada la uretra, es necesario asegurar una hemostasia efectiva. En el lecho de la uretra se coloca un tubo de drenaje pequeño, en general un drenaje de Jackson-Pratt, y se lo exterioriza a través de una contraabertura por fuera de la incisión. Los músculos bulbocavernosos se reaproximan con hilo de sutura reabsorbible. Se puede cerrar una capa subcutánea adicional y realizar un cierre de la piel subcuticular con hilo de sutura absor-

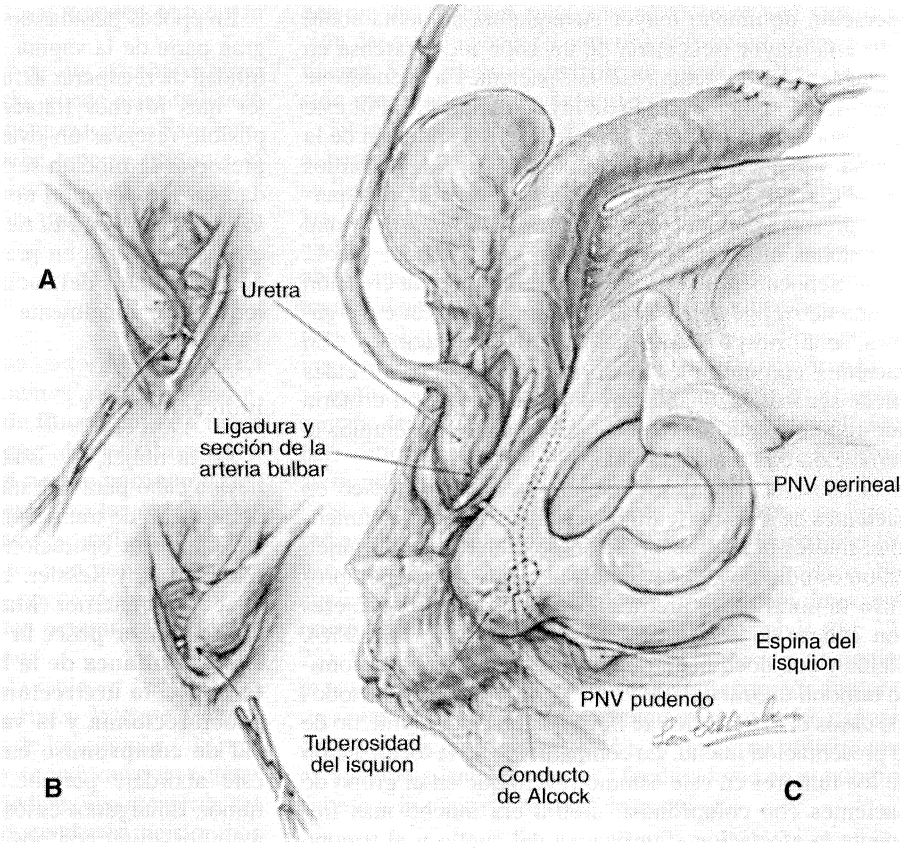


Fig. 79-20. A y **B.** Ligadura de las arterias uretrales bulbares con hemoclips. **C.** La vista lateral ilustra la relación entre las arterias pudenda interna y bulbar, y el isquion y la rama inferior del pubis. Las arterias bulbares no deben ser fulguradas para evitar lesiones de las arterias pudendas internas de las que provienen, las cuales irrigan los cuerpos cavernosos. PNV, paquete neurovascular.

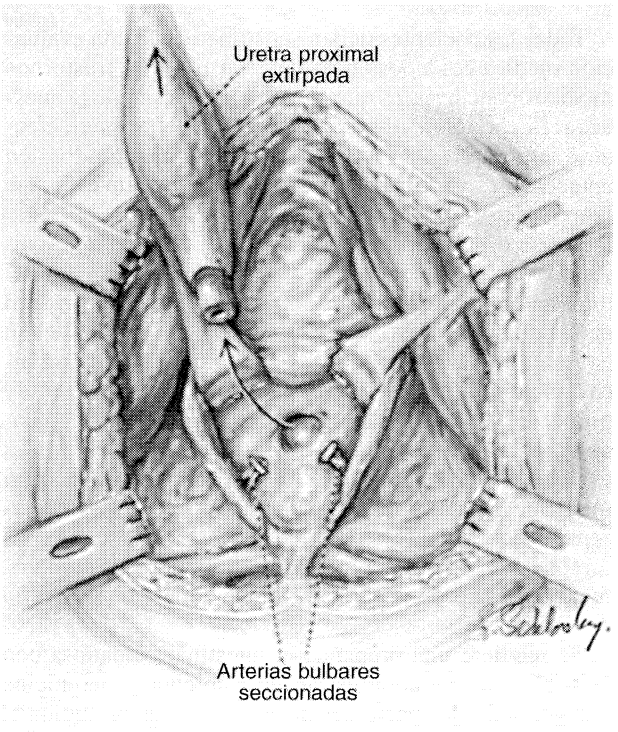


Fig. 79-21. Uretrectomía completada. La disección de la uretra bulbar se completa sin dificultad debido a la movilización previa de la uretra membranosa a través de la pelvis.

bible 4-0 de modo que no sea necesario extraer los puntos en una fase ulterior. La herida se cubre con un vendaje en T con gasa.

Manejo posoperatorio y complicaciones

El drenaje abundante en general se interrumpe después de 1 a 2 días, y en ese momendo pueden retirarse los tubos de drenaje. La tumefacción y las equimosis posoperatorias son frecuentes y suelen remitir en el curso de 1 a 2 semanas. El riesgo de infección de la herida existe, pero la incidencia de esta complicación disminuye de modo significativo con la hemostasia meticulosa y la irrigación intraoperatoria con solución antibiótica. Debe alentarse al paciente para que comience a caminar el día posterior a la operación. Si se ha realizado una cistectomía concomitante, el manejo posoperatorio debe centrarse sobre todo en la cistectomía.

CISTECTOMÍA RADICAL EN LA MUJER

Los progresos de la técnica quirúrgica han permitido contemplar la posibilidad de procedimientos con preservación de la uretra y la vagina en mujeres con cáncer de vejiga invasor. Los estudios antiguos sugerían la necesidad de una exenteración anterior con extirpación de la vagina y la uretra para el tratamiento del carcinoma del epitelio de transición en la mujer. La necesidad de esta

operación de mucho mayor envergadura se debía sobre todo a la mayor frecuencia de invasión local extensa en esa época. En la actualidad las pacientes a menudo se presentan con menor grado de invasión tumoral. Por este motivo, es posible preservar la uretra y una porción de la vagina durante la cistectomía radical. Diversos estudios demostraron que la reconstitución vesical ortotópica permite preservar la micción voluntaria y la función sexual en muchas mujeres con cáncer de vejiga (Stein y col., 1994; Schoenberg y col., 1999). No obstante, la creación de una neovejiga exige una operación de mayor envergadura, con riesgo aumentado de complicaciones. En pacientes con múltiples trastornos médicos concurrentes puede ser más razonable otro tipo de derivación urinaria que requiere una operación más breve; por ejemplo, la derivación con conducto ileal.

El uso creciente del reemplazo vesical ortotópico en pacientes de sexo masculino con cáncer de vejiga aumentó el interés por la preservación de la uretra en la mujer. En un estudio de 293 pacientes, la incidencia de compromiso tumoral de la uretra en la cistoscopia de mujeres con cáncer de vejiga fue del 1,4% (Ashworth, 1956). Stenzl y col. documentaron una incidencia de compromiso tumoral uretral del 2% (7 de 356 pacientes), y en todos los casos el diagnóstico se llevó a cabo en el momento de la presentación inicial. La comparación de la localización de los tumores en este estudio reveló que en el grupo de pacientes con compromiso uretral era mucho más frecuente la afectación significativa del cuello y el trígono vesicales (Stenzl y col., 1995). En este estudio se llegó a la conclusión de que era posible preservar una porción de la uretra que permitiese la reconstrucción del tracto urinario inferior sin aumentar mucho el riesgo de tumor uretral residual siempre que los cortes congelados de la uretra proximal fuesen negativos y que el tumor primario no estuviese localizado en el cuello vesical.

Stein y col. realizaron una evaluación histopatológica prospectiva de 71 piezas quirúrgicas derivadas de cistectomías consecutivas en mujeres por cáncer primario de vejiga. La presencia de tumores del cuello vesical y la uretra vesical se documentó en un 19 y un 7% de las piezas quirúrgicas, respectivamente. Se observó que el compromiso del cuello vesical era el factor de mayor valor predictivo de afectación potencial de la uretra. Se comunicó que todas las pacientes con tumores uretrales también presentaron un compromiso tumoral del cuello vesical; no obstante, en más del 60% de las pacientes con tumores del cuello vesical, la uretra proximal se encontraba libre de tumor (Stein y col., 1988).

El compromiso tumoral del cuello vesical es un marcador sensible y específico de compromiso uretral y su presencia o ausencia podría afectar en forma importante la decisión de efectuar una reconstrucción ortotópica en las mujeres. En varios estudios se demostró que el examen intraoperatorio de cortes congelados de la uretra puede ser un método preciso y fiable para determinar la presencia de compromiso tumoral. **El examen intraoperatorio de cortes congelados de la uretra es la modalidad más apropiada para determinar si una paciente es candidata adecuada para la reconstrucción ortotópica** (Darson y col., 2000).

En épocas pasadas se extirpaban ambos ovarios y una gran parte de la vagina, de modo que no existía la posibilidad de recuperar la función sexual normal. En pacientes más jóvenes tratadas con exenteración anterior es posible reservar un ovario y reconstruir la vagina para preservar la función sexual. En la mayoría de las candidatas a la operación no se observa compromiso uretral, vaginal y cervical. El riesgo de compromiso tumoral más extenso aumenta en presencia de tumores muy voluminosos, tumores del cuello vesical, CIS difuso o tumores local o regionalmente avanzados (Schoenberg y col., 1999).

Indicaciones

En la mujer, la cistectomía radical por lo común se lleva a cabo para el tratamiento de un carcinoma invasor del epitelio de transición. Se describió un abordaje vaginal para esta operación (Marshall y Schnittman, 1947; San Felippo y Kessler, 1978), pero en general se prefiere el abordaje anterior (Marshall y Treiger, 1991). **El abordaje anterior posee la ventaja de permitir la realización simultánea de la linfadenectomía pélvica, la cistectomía, la uretrectomía, la histerectomía, la salpingoooforectomía y la vaginectomía parcial en presencia de compromiso carcinomatoso extenso.** Además, este abordaje permite una estadificación precisa del tumor. En algunos casos de alto riesgo, sobre todo si hay ganglios linfáticos positivos, puede justificarse la quimioterapia coadyuvante.

Evaluación preoperatoria

Todas las pacientes deben ser sometidas a una evaluación médica cuidadosa para detectar posibles trastornos médicos concurrentes que aumenten el riesgo de la anestesia. El carcinoma del epitelio de transición suele afectar a la población de edad avanzada y a menudo existen antecedentes de tabaquismo. También debe investigarse la exposición previa a carcinógenos conocidos. El examen físico debe comprender un examen bimanual cuidadoso para determinar la extensión macroscópica del tumor, sobre todo en casos con compromiso de la pared de la pelvis o el recto. Los estudios de laboratorio deben comprender determinaciones hematológicas y bioquímicas, incluidas las pruebas funcionales hepáticas. Es muy probable que la evaluación cistoscópica se haya efectuado en el momento de la resección del tumor vesical. La evaluación radiológica por lo general se lleva a cabo mediante TC del tórax, el abdomen y la pelvis. En presencia de un nivel sérico normal de fosfatasa alcalina, un tumor pequeño y ningún síntoma que sugiera compromiso óseo, no es necesario ordenar una centellografía ósea.

Se requiere una preparación intestinal cuidadosa con GOLYTELY. Se administran eritromicina y neomicina por vía oral y las pacientes deben ingerir dieta líquida el día previo a la operación. Puede administrarse líquido por vía intravenosa la noche previa a la intervención, sobre todo en pacientes de edad avanzada con mayor riesgo de deshidratación. La preparación intestinal y la

hidratación preoperatoria cuidadosas pueden reducir la morbilidad perioperatoria.

Si se considera la posibilidad de un estoma externo como forma de derivación urinaria, puede estar indicada la interconsulta con un especialista en estomas. Para marcar el sitio del estoma futuro debe tenerse presente el hábito corporal de la paciente en las posiciones sedente y de pie. El ombligo también puede utilizarse como sitio para la localización del estoma.

Técnica quirúrgica

La posición de la paciente es un factor importante. Es necesario proteger todos los puntos de compresión. **Nosotros utilizamos una mesa de fluoroscopia o mesa ortopédica articuladas en lugar de estribos para reducir el riesgo de parálisis del nervio peroneo o síndrome del compartimiento anterior en las extremidades inferiores.** La mesa con patas articuladas permite realizar la mayor parte de la disección con las piernas juntas. En una fase ulterior de la operación en la que se aborda la disección vaginal, pueden separarse las piernas en posición de litotomía modificada.

Se coloca a la paciente sobre la tabla en flexión para mejorar la exposición abdominal/pélvica. Luego se procede a la preparación, la colocación de los campos y la preparación de la vagina con yodo y se introduce un catéter de Foley. Se realiza una incisión mediana a la izquierda del ombligo. Puede no ser necesario extender la incisión por encima del ombligo salvo que se requiera una movilización del ángulo hepático para una derivación urinaria continente. **Si se piensa construir un conducto ileal, la incisión mediana no debe superar el nivel del ombligo.**

Se ingresa en el espacio retroperitoneal y se moviliza el peritoneo para separarlo de la fascia transversal. Luego se ligan y seccionan el uraco y los ligamentos umbilicales, se secciona el peritoneo y se eliminan las adherencias en la cavidad peritoneal. Es necesario palpar la cavidad abdominal para detectar posibles metástasis en el abdomen y la pelvis. A menudo se observan adherencias en la región del colon izquierdo que deben ser seccionadas. Se inspecciona la totalidad del contenido intraperitoneal y se evalúa cuidadosamente el hígado para descartar la presencia de metástasis. También debe palparse el área periaórtica para asegurarse de que no hay linfadenopatías significativas.

Se secciona el peritoneo lateral a la vejiga y se liga y secciona el ligamento redondo. Luego se identifican los vasos ováricos en el ligamento infundibulopélvico, los cuales son ligados y seccionados. Estas maniobras permiten alejar las vísceras peritoneales de la pelvis (fig. 79-22). La colocación de una envoltura húmeda y una compresa enrollada junto con el uso de un separador anular o un separador Omni-Tract permiten una excelente exposición superficial y profunda. En la mujer se obtiene una exposición adecuada con más facilidad que en el hombre debido a la mayor amplitud de la pelvis.

Linfadenectomía pélvica

La linfadenectomía de estadificación se realiza por arriba y afuera de los vasos ilíacos externos. Este proce-

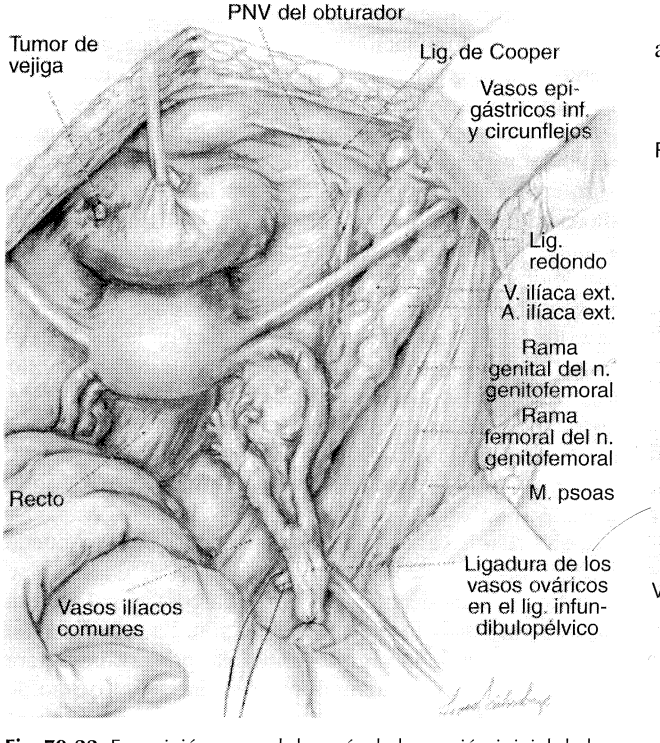


Fig. 79-22. Exposición general después de la sección inicial de los ligamentos umbilicales y el peritoneo. El colon sigmoide también ha sido liberado. Se colocó una compresa húmeda en cada gotera cólica para mejorar la exposición. Se llevan a cabo la ligadura y la sección de los vasos ováricos. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

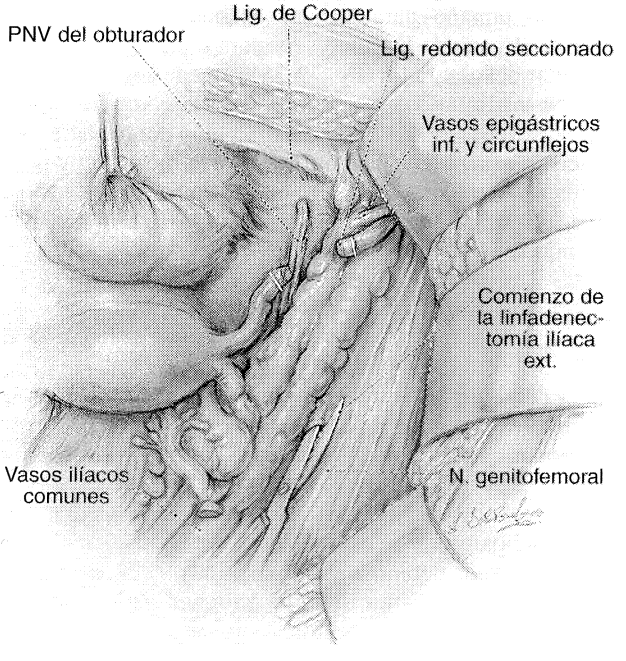


Fig. 79-23. Linfadenectomía pélvica. La disección comienza en un área lateral con respecto a la arteria ilíaca externa. Debe evitarse el nervio genitofemoral. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

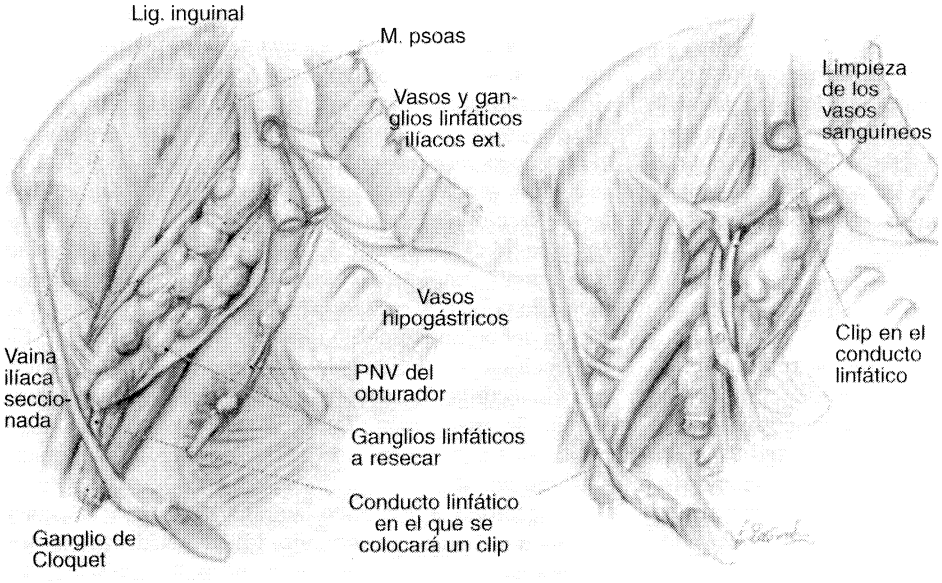


Fig. 79-24. El tejido linfático es separado de la vena y la arteria ilíacas. Se coloca un clip en el punto de coalescencia del paquete linfático en el ángulo formado por la vena ilíaca y el ligamento de Cooper. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

dimiento comienza con una incisión lateral con respecto a la arteria ilíaca externa. **El nervio genitofemoral debe identificarse y preservarse en el curso de su trayectoria sobre el músculo psoas (fig. 79-23).** Luego se secciona el paquete ganglionar por encima de la vena y la arteria ilíacas externas comenzando en el nivel de la unión entre la arteria hipogástrica y la arteria ilíaca externa. La disección prosigue hacia abajo sobre la pared de la pelvis por detrás de los vasos sanguíneos hasta el nivel del paquete neurovascular del obturador. En ese momento se moviliza el paquete linfático situado en el ángulo formado por el ligamento de Cooper y la parte inferior de la vena ilíaca (fig. 79-24). En este punto se aplica un clip de gran tamaño para reducir el riesgo de linfocele. Luego, el paquete linfático se separa del paquete neurovascular del obturador (fig. 79-25) y puede colocarse otro clip en los linfáticos seccionados a lo largo de los vasos hipogástricos (fig. 79-25B). La disección del paquete linfático de afuera hacia adentro facilita la maniobra y permite crear un plano de disección avascular. La disección anterior del paquete neurovascular del obturador puede ser más traumática y hemorrágica.

Disección pelviana

La disección usualmente prosigue hacia abajo siguiendo el curso de la arteria hipogástrica en conjunción con la linfadenectomía pélvica. Se procede a disecar, ligar y seccionar cada una de las ramas de la arteria hipogástrica que se dirigen hacia las vísceras pelvianas con hilo de sutura reabsorbible 2-0 (fig. 79-26). También pueden utilizarse clips quirúrgicos. Nosotros abandonamos el uso de hilo de seda debido a que genera mayor reacción tisular. **La primera rama arterial anterior generalmente es la arteria vesical superior.** Asimismo, se ligan y seccionan las arterias vesicales media e inferior.

Los uréteres se ligan en el nivel de los hiatos ureterovesicales y luego se los secciona. Los segmentos proximales de los uréteres se retraen suavemente para alejarlos del campo operatorio. En este momento pueden obtenerse cortes congelados de los bordes proximales de ambos uréteres. **Se obtiene un corte congelado para asegurarse de la ausencia de CIS que requiera una resección adicional en el uréter distal.** Si se contempla la posibilidad de una derivación continente, la preservación de un segmento ureteral de suficiente longitud facilita la anastomosis ureterointestinal. Luego el uréter es seccionado en posición de la hora 12 y se introduce un tubo de alimentación fijado con puntos de sutura para permitir la manipulación suave y atraumática del uréter durante la operación. En una fase posterior, este tubo cumple la función de un tutor (fig. 79-27).

Puede ejercerse tracción anterior sobre el útero con la separación posterior y superior concomitante del rectosigmoide. Esta maniobra permite una exposición adecuada para la incisión del fondo de saco y la separación entre la pared vaginal y el colon rectosigmoide (fig. 79-28). En este momento deben separarse las piernas de la paciente y colocarse un hisopo embebido en povidona-yodo en el interior de la vagina. Esta maniobra facilita la identificación del cuello uterino en la vagina posterior. El cuello del útero por lo general puede palparse fácilmente, de manera que es posible realizar una incisión vaginal debajo del cuello uterino. En caso necesario puede ligarse y seccionarse una pequeña porción del ligamento cardinal para facilitar esta exposición (fig. 79-29).

La incisión vaginal debajo del cuello uterino puede efectuarse con electrocauterio (fig. 79-30). Luego se colocan suturas de tracción en la pared vaginal gruesa para facilitar la hemostasia y la tracción. La movilización externa previa de la vagina permite su preservación para una reconstrucción vaginal posterior. Existe el riesgo de resecar accidentalmente segmentos demasiado extensos de vagina. **Si el tumor primario es pequeño, puede evitarse la resección de un segmento extenso de vàgina con el fin de preservar el plexo pelviano contiguo y parte de la inervación autonómica que transcurre a lo largo de la parte lateral de la vagina. El plexo pelvia-**

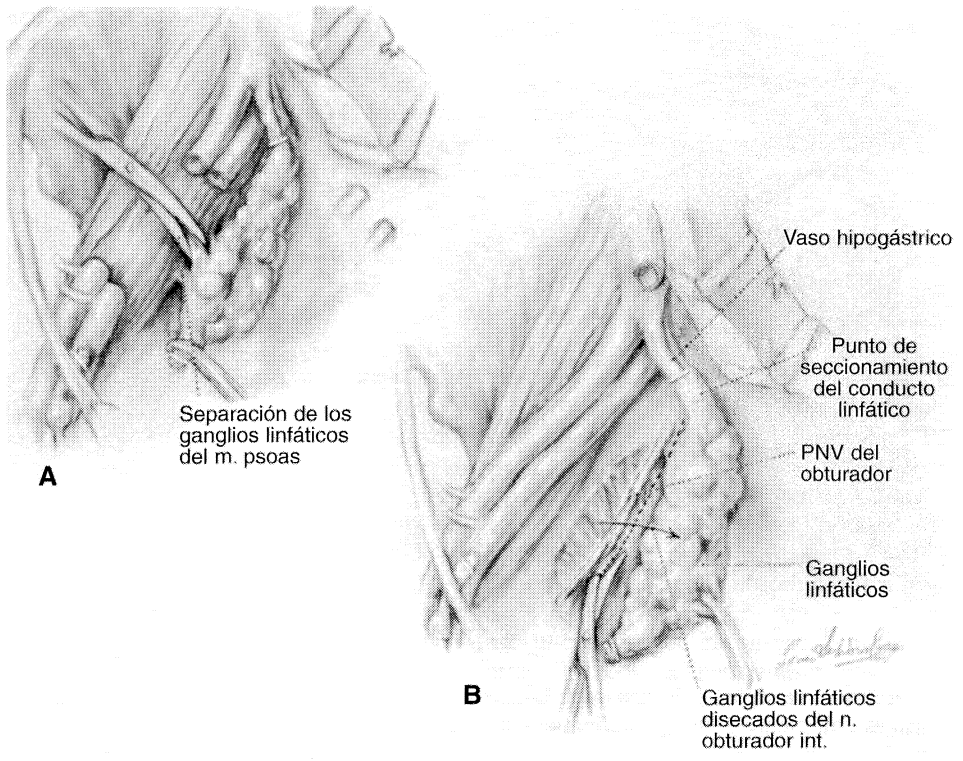


Fig. 79-25. Linfadenectomía pélvica. **A.** El paquete linfático se separa de la superficie inferior de los vasos ilíacos. **B.** El paquete linfático es rotado en dirección medial. El paquete neurovascular del obturador puede disecarse fácilmente en dirección superior, y en ese nivel se coloca otro clip en los linfáticos. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991; 8:765-775.)

no es responsable de una parte de la inervación autonómica del músculo liso de la uretra femenina. El nervio pudendo inerva el rabdoesfínter uretral.

Disección anterior (uretrectomía frente a preservación de la uretra)

En este momento de la operación, la pieza quirúrgica solo está unida a la uretra, la fascia anterior y una pequeña porción de la vagina. Una vez que la disección posterior haya sido casi completada, comienza la disección anterior, la cual es similar a la disección anterior durante la cistectomía en el hombre. Se secciona la fascia endopélvica (fig. 79-31). **Si se ha decidido efectuar una uretrectomía, deben identificarse y seccionarse los ligamentos suspensorios pubouretrales. Estas estructuras son análogas a los ligamentos puboprostáticos en el hombre. Por otra parte, si se contempla la posibilidad de una derivación ortotópica continente, solo se extirpan el cuello vesical y un centímetro de uretra proximal.** La evitación cuidadosa de una disección más extensa permite la mayor preservación de la musculatura y la inervación del esfínter uretral. Si se decide sacrificar la uretra en su totalidad, la sección de los ligamentos

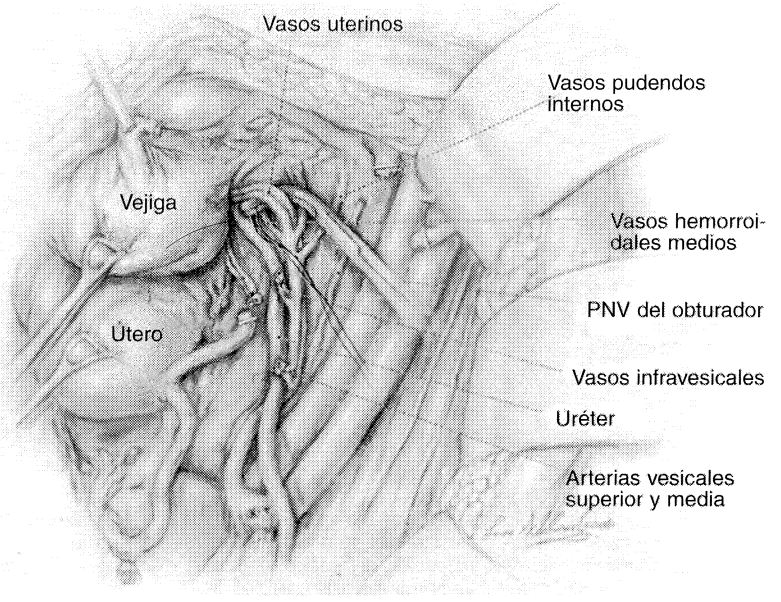


Fig. 79-26. Disección de la arteria hipogástrica. Los segmentos superior e inferior de la arteria vesical se ligan con ligaduras individuales. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

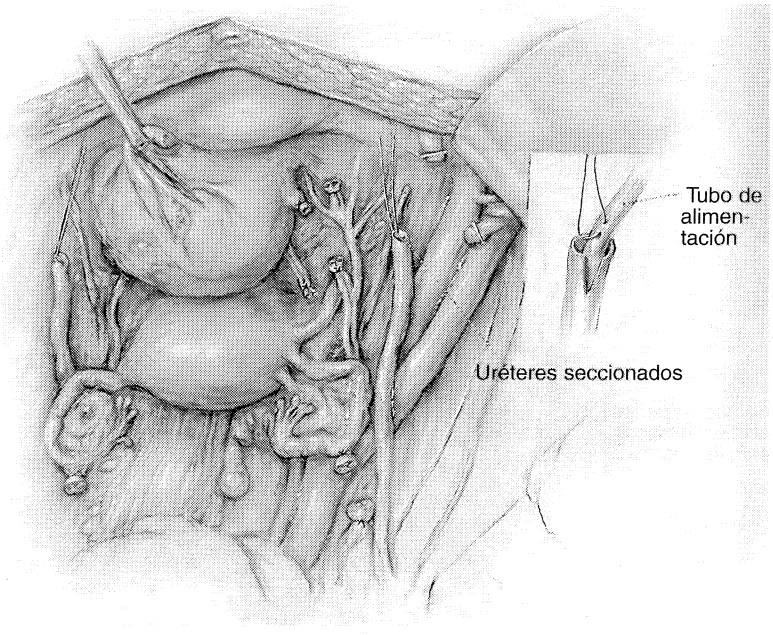


Fig. 79-27. Se seccionan los uréteres. Después de obtener cortes congelados se coloca un tubo de alimentación que se fija mediante puntos de sutura después de seccionar longitudinalmente el extremo del uréter. Esta maniobra permite la manipulación atraumática del uréter. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991; 18:765-775.)

pubouretrales permite el descenso de la uretra y la vejiga. En ese momento puede visualizarse y ligarse el complejo de la vena dorsal (fig. 79-31). Luego se diseca la uretra desde la parte inferior del complejo de la vena dorsal de manera que los únicos puntos de fijación de la pieza quirúrgica sean el meato uretral y una pequeña porción de la vagina. Se separa la pieza quirúrgica completa y se cierra la vagina.

Diversos estudios sugieren que la mayoría de las mujeres tratadas con exenteración anterior no requieren uretrectomía y vaginectomía totales desde el punto de vista oncológico (Schoenberg y col., 1999). Algunos autores propusieron una técnica con preservación de los nervios durante el abordaje anterior. La inervación autonómica de los cuerpos cavernosos del clítoris puede identificarse desde su origen en la parte lateral del cuello uterino y durante el transcurso sobre la parte lateral de la vagina y la parte anterior de la cúpula vaginal. Los pedículos fibrovasculares de la vejiga pueden ser liberados por delante de la unión vesicovaginal, lo que permite la liberación de los paquetes neurovasculares. Stenzl observó una incidencia de tumores uretrales secundarios del 2% en mujeres con cáncer de vejiga seguidas durante 20 años. Este autor recomienda la disección con preserva-

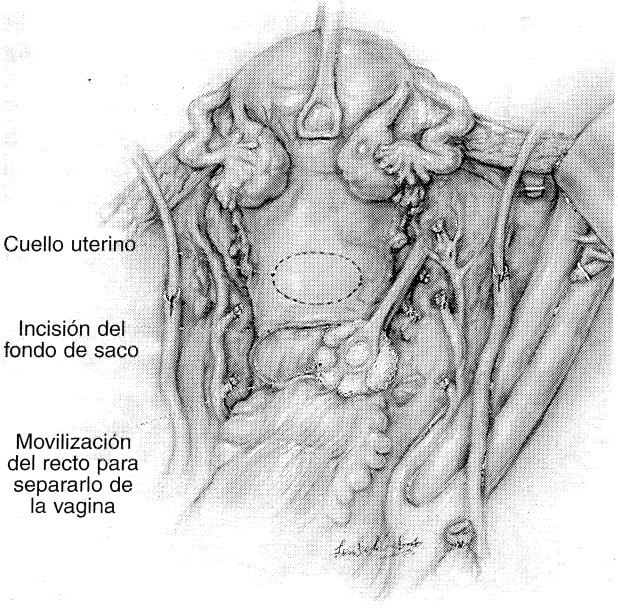


Fig. 79-28. Disección del fondo de saco. Se mantiene tracción hacia arriba sobre el útero y el rectosigmoide para facilitar la visualización del fondo de saco y la palpación del cuello uterino. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

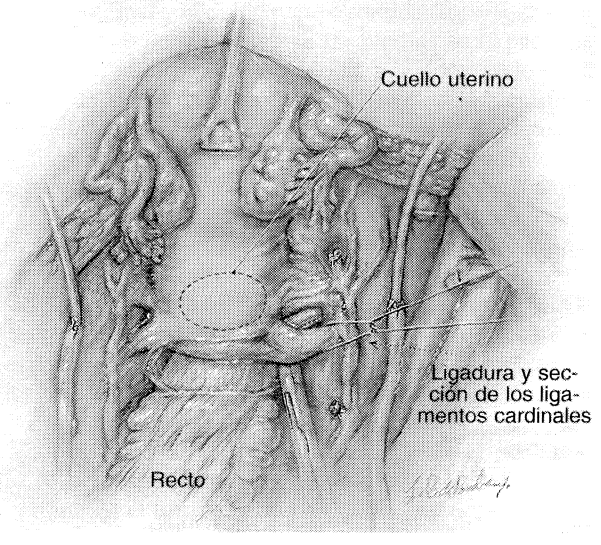


Fig. 79-29. Los vasos sanguíneos que transcurren en el ligamento cardinal se ligan y seccionan para permitir la exposición de la vagina después de separarla del rectosigmoide. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

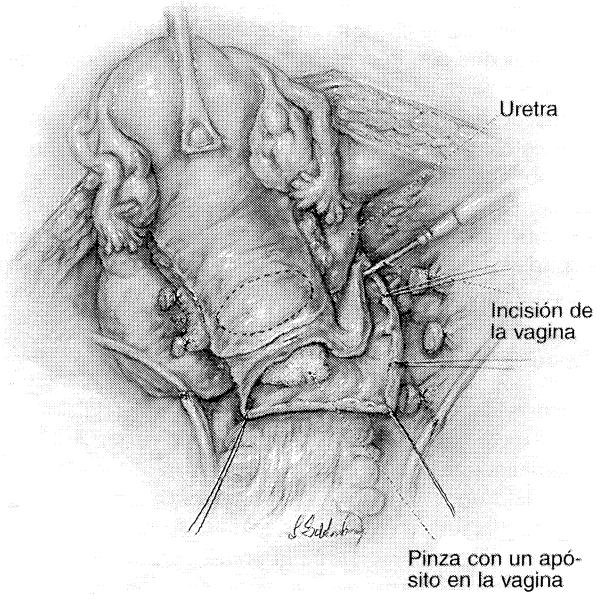


Fig. 79-30. Se coloca un apósito en la vagina y se utiliza el electrocauterio para seccionar directamente el tejido vaginal. Las suturas de tracción facilitan la disección y mejoran la hemostasia. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

ción de los nervios del cuello vesical y la uretra proximal, la extirpación de 1 cm de uretra proximal en bloque con la pieza de cistectomía y la preservación de la totalidad de las paredes vaginales (Stenzl, 1995).

Disección vaginal y finalización de la operación

En este momento se completa la cistectomía radical (exenteración anterior). Los ovarios, las trompas de Falopio, el útero, la vagina y el cuello uterino quedan unidos solo por una pequeña porción de vagina anterior y uretra (fig. 79-32). El resto de la vagina puede abrirse mediante una incisión. Si no se ha extirpado la uretra, puede utilizarse un separador de Guelpi para separar los labios vulvares, y si se decide efectuar una uretrectomía, se circunscribe el meato urinario (fig. 79-33).

En una paciente sexualmente activa cuyo tumor no sea muy voluminoso puede reconstruirse la vagina. El colgajo vaginal puede cerrarse en un plano posteroanterior o vertical, según la cantidad de vagina residual. Por lo general se deja colocado un empaque de povidona-yodo. Luego se colocan sistemas de drenaje cerrado a ambos lados y se lleva a cabo la derivación urinaria. La incisión mediana puede cerrarse mediante puntos de sutura con monofilamento grueso absorbible o hilo de nailon grueso.

En una fase ulterior puede reconstruirse la vagina mediante injertos cutáneos, colgajos musculares y segmentos intestinales. Los segmentos de colon son preferibles a los de intestino delgado. Se recomienda diferir la reconstrucción vaginal hasta que se haya erradicado el tumor residual e interrumpido la quimioterapia. En ese momento, la paciente y el cirujano pueden discutir la posibilidad de una nueva intervención quirúrgica programada.

Se colocan tubos de drenaje Hemovac o por aspiración y se lleva a cabo la derivación urinaria. En general, nosotros cerramos la incisión mediana con hilo de nailon grueso o monofilamento grueso absorbible.

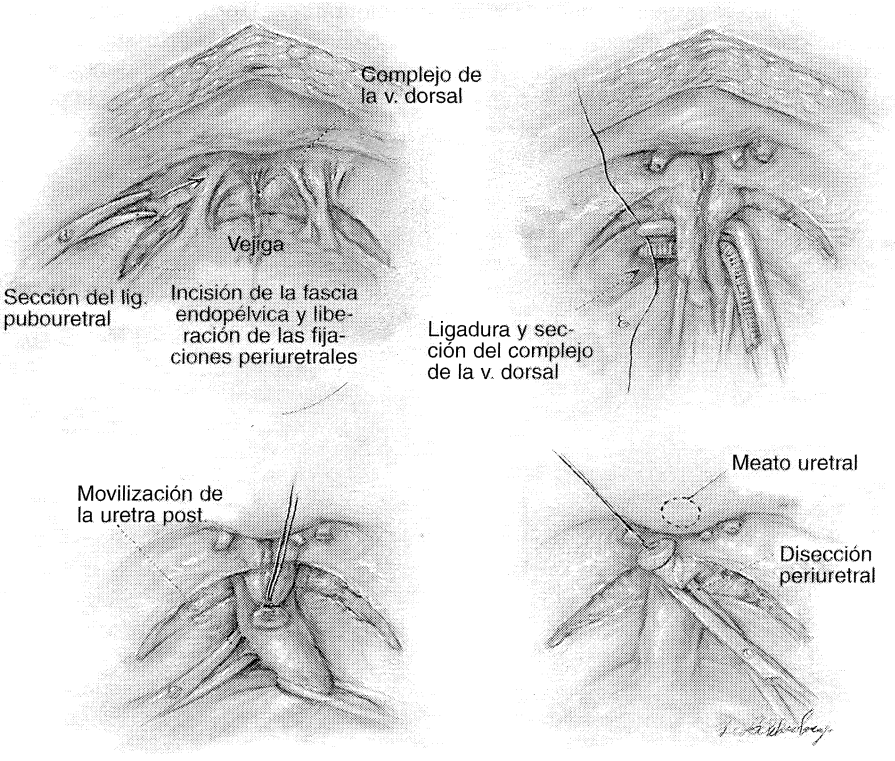


Fig. 79-31. Disección anterior. Se identifican y seccionan los ligamentos suspensorios de la uretra y se realiza una incisión en la fascia endopélvica. Esta maniobra permite el desplazamiento inferior de la uretra. Luego se liga y secciona la vena dorsal del clítoris y se moviliza la uretra. La disección puede continuar debajo del complejo de la vena dorsal hacia el meato uretral. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

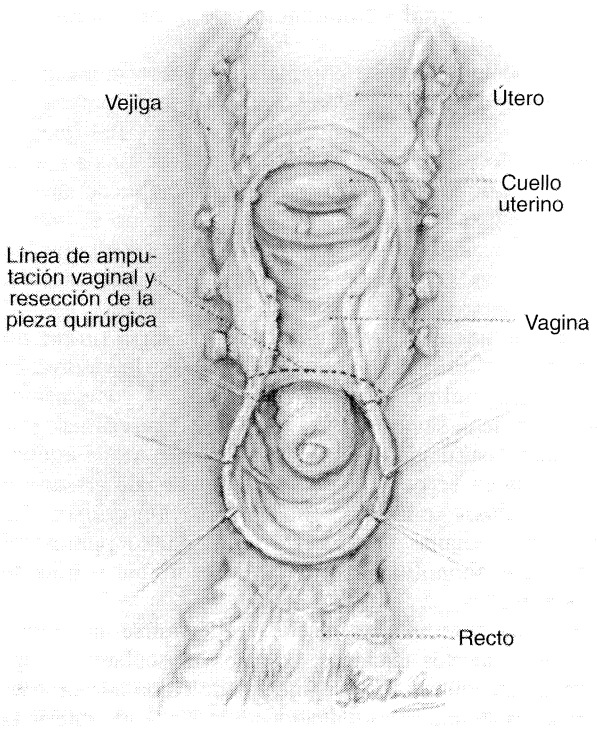


Fig. 79-32. Solo restan la pared vaginal y la uretra. La vagina ha sido amputada. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991;18:765-775.)

Manejo posoperatorio y complicaciones

El empaque vaginal de povidona-yodo usualmente se retira después de transcurridos 2 días. Los sistemas de drenaje cerrado se retiran después de verificar radiográficamente que el tracto urinario está intacto. Las complicaciones posoperatorias dependen del segmento intestinal seleccionado para la reconstrucción y el tipo de bolsa preferido por el cirujano. Es posible que en el caso de la neovejiga, las tasas de complicaciones tardías sean algo mayores que con la creación más sencilla de un conducto ileal.

Las complicaciones posoperatorias comprenden infección, atelectasia pulmonar, trombosis venosas profundas o problemas relacionados con la herida. Debido al riesgo de contaminación asociado con la disección vaginal, se recomienda la irrigación intraoperatoria con abundante cantidad de solución antibiótica para reducir el riesgo de infección.

Resumen

En la mujer, la cistectomía radical puede llevarse a cabo mediante un abordaje anatómico sistemático. La linfadenectomía pelviana bilateral permite la estadificación del tumor. La escisión del útero y una porción de la vagina y la uretra reduce el riesgo de recurrencia pelviana, pero la preservación de la uretra permite una derivación urinaria continente. La reconstrucción vaginal y la derivación urinaria continente contribuyen a la mejor calidad de vida posoperatoria. En pacientes seleccionadas tratadas con cistectomía radical es posible preservar la función sexual y la micción voluntaria (Coloby y col., 1994).

CISTECTOMÍA SIMPLE

La cistectomía simple se define como la extirpación de la vejiga con preservación de las estructuras contiguas. Este procedimiento es infrecuente en la actualidad. En la mujer, la cistectomía simple consiste en la resección de la vejiga con preservación de la uretra, el útero y la vagina. En el hombre se extirpa la vejiga y se preservan la próstata, la uretra y las vesículas seminales. En los pacientes de sexo masculino este enfoque posee la ventaja de preservar la potencia sexual.

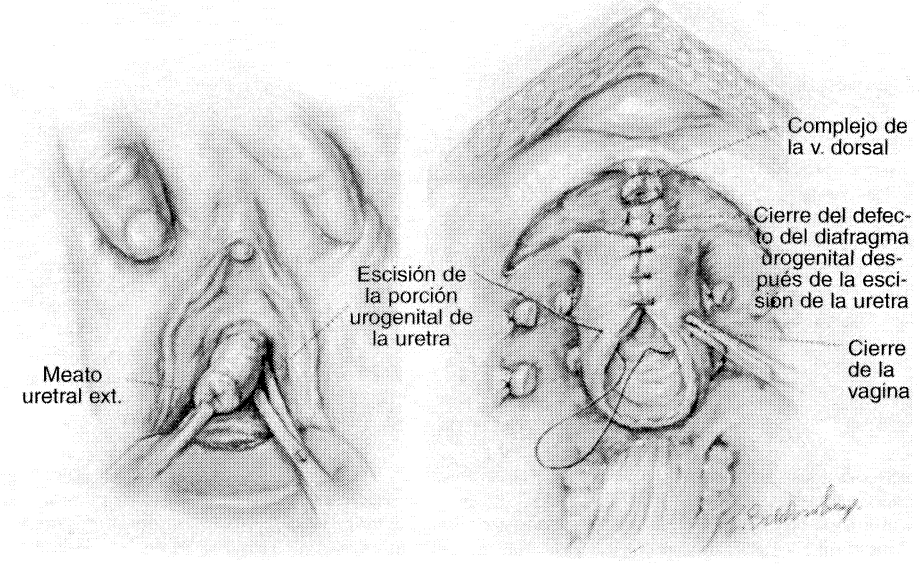


Fig. 79-33. La disección vaginal completa la operación con una incisión circunscrita alrededor del meato uretral. En ese momento puede extirparse la pieza quirúrgica. Luego se reconstruye la vagina. (De Marshall FF, Treiger BFG: Urol Clin North Am 1991; 18:765-775.)

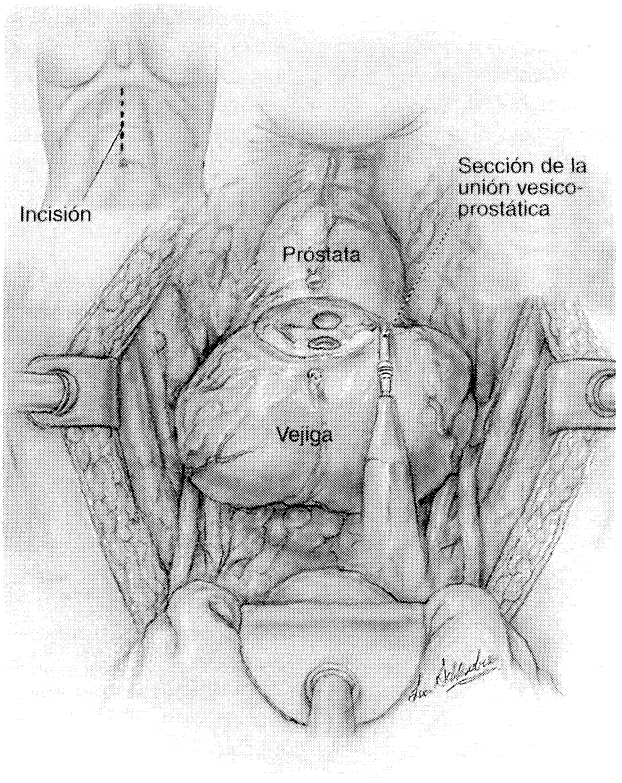


Fig. 79-34. Se utiliza el electrocauterio para seccionar el cuello vesical.

Indicaciones

La cistectomía simple puede estar indicada para el tratamiento de numerosos trastornos benignos, como piocistitis, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria grave, traumatismo uretral grave, una fístula vesical de gran tamaño, cistitis por ciclofosfamida y cistitis por radiaciones después del tratamiento de otros procesos malignos de la pelvis.

Los pacientes pueden padecer complicaciones relacionadas con la vejiga preservada después de una derivación urinaria supravesical, no acompañada por una cistectomía simple. Las posibles complicaciones comprenden hemorragia, sepsis, dolor, sensación de vaciamiento vesical incompleto, formación de fístulas, piocistitis y desarrollo de un tumor maligno. Las complicaciones de la vejiga retenida pueden llegar hasta el 80%, y la tasa de cistectomía secundaria se acercó al 20% en algunas series (Eigner y Freiha, 1990). Por este motivo, algunos autores recomiendan realizar la cistectomía simple en todo paciente tratado con una derivación urinaria irreversible.

Técnica quirúrgica

La posición del paciente y la técnica para la cistectomía simple pueden ser similares a las descritas para la cistectomía radical. Este abordaje retrógrado es particularmente apropiado si ya se ha llevado a cabo una derivación urinaria. La operación puede realizarse por vía extraperitoneal si antes se ha completado una derivación supravesical. Puede utilizarse una incisión mediana baja para ingresar en el espacio de Retzius. El espacio retropúbico se despliega con una combinación de disección roma y filosa. Después de colocar el catéter, la vejiga se distiende parcialmente para facilitar la disección. El peritoneo puede ser llevado hacia arriba. Las venas de la superficie prostática que cursan hacia la vejiga en la posición de la hora 12 pueden ligarse y seccionarse. Luego se recurre a la electrocauterización para seccionar el cuello vesical (fig. 79-34). En caso de que sea necesario, pueden suturarse o ligarse los vasos sangrantes individuales. El cuello vesical se secciona en su totalidad y se identifican los orificios ureterales.

Después la incisión sigue una dirección posterior a través del cuello de la vejiga hacia la región de las vesículas seminales. La disección prosigue en dirección posterior y la vejiga es separada de la ampolla del conducto deferente y las vesículas seminales. La próstata es sobresuturada en dos capas con una sutura continua con material absorbible (fig. 79-35). Es posible colocar pinzas de Allis sobre la vejiga y continuar la disección a lo largo del recto (fig. 79-36). A menudo, este plano puede continuar hasta el repliegue peritoneal.

El resto del peritoneo se separa de la parte superior de la vejiga. Las arterias vesicales superior y media se ligan y seccionan en forma independiente (fig. 79-37) y se extirpa la pieza quirúrgica.

La vejiga también puede extirparse mediante un abordaje anterógrado. En este caso, se la distiende parcialmente con agua estéril y la disección inicial puede continuar a lo largo de los vasos hipogástricos con la ligadura

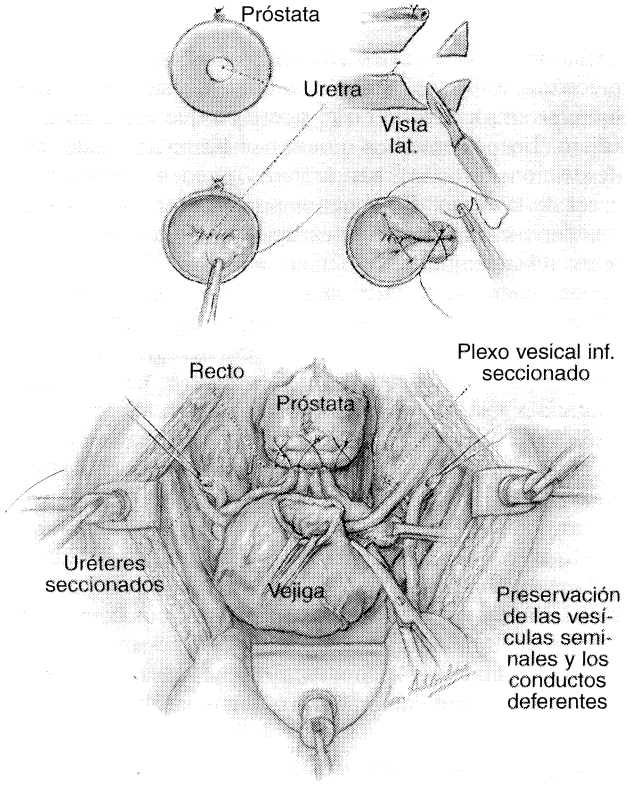


Fig. 79-35. Se secciona el cuello vesical y se realiza una incisión en la próstata para luego cerrarla en dos planos.

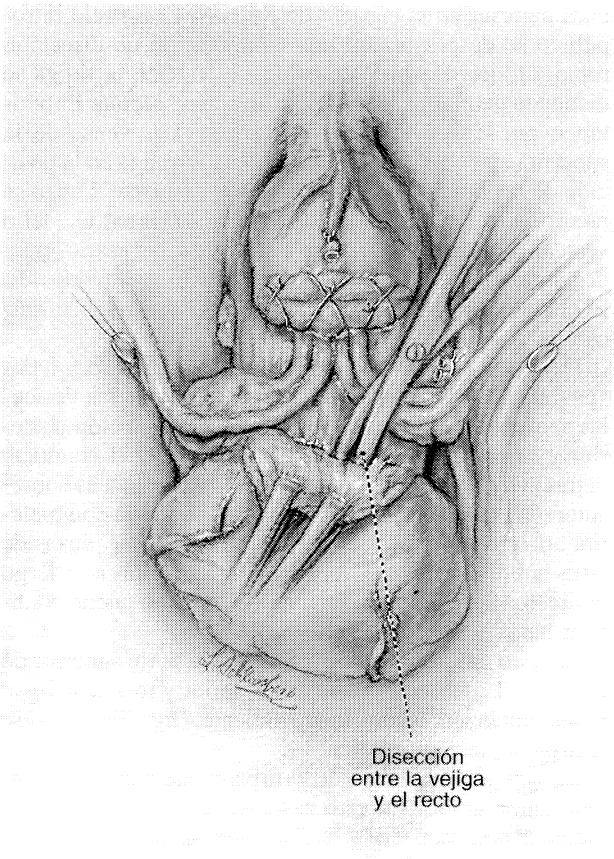


Fig. 79-36. La vejiga se separa del colon rectosigmoide.

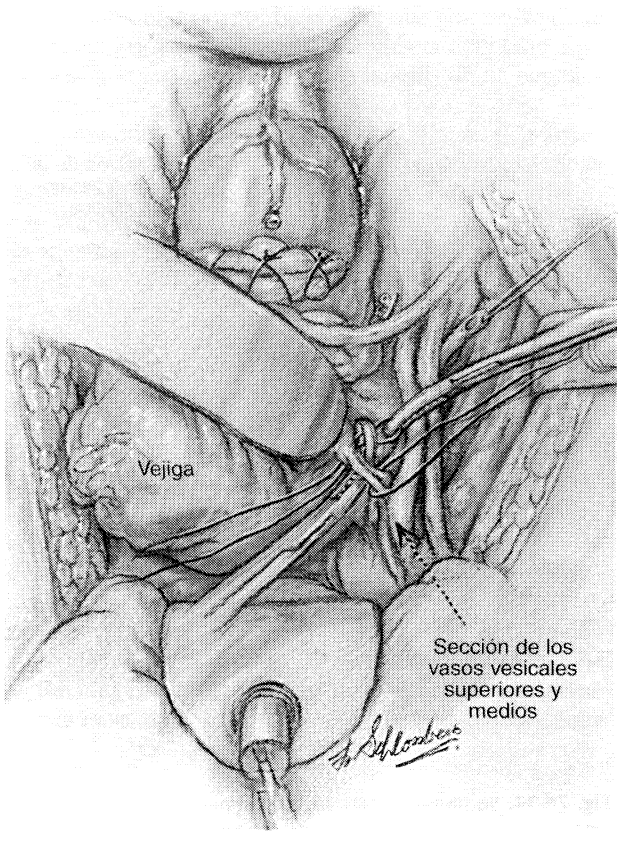


Fig. 79-37. Las arterias vesicales superior y media se ligan y seccionan por separado.

de las arterias vesicales superior y media. La ligadura precoz de estos vasos puede facilitar la cistectomía. Los uréteres se identifican en el punto en que ingresan a la vejiga. En pacientes en quienes se ha programado una derivación urinaria, los uréteres pueden seccionarse cerca de la vejiga. En aquellos previamente tratados con una derivación urinaria, se extirpa la totalidad de los uréteres distales juntamente con la vejiga. El peritoneo puede separarse de la cúpula vesical y el plano situado detrás de la vejiga hasta el nivel de la próstata puede disecarse con un instrumento romo. En pacientes no demasiado obesos, a veces pueden identificarse las vesículas seminales y la ampolla del conducto deferente.

El resto de los pedículos vesicales puede ligarse y seccionarse y el cuello vesical puede abrirse con el electrocauterio. La próstata se sobresatura en la forma descrita anteriormente. Luego se irriga la herida y se coloca un drenaje que en general no permanece in situ más de 1 a 2 días.

Una opción posible a esta operación es la cistectomía simple laparoscópica. Varios centros médicos comunicaron un acortamiento de la internación y es posible que este procedimiento se convierta en una alternativa viable a la cirugía a cielo abierto (Parra y col., 1995).

Manejo posoperatorio y complicaciones

La duración de la estadía hospitalaria puede depender del tipo de derivación urinaria realizado. Se encuentra indicado un monitoreo periódico del nivel sérico de electrólitos. Los cuidados posoperatorios de rutina son similares a los de la cistectomía radical.

Las posibles complicaciones inmediatas de la cistectomía simple comprenden lesiones vasculares, infección, traumatismo rectal o traumatismos de las vísceras circundantes. Las complicaciones de la cistectomía simple pueden depender de la indicación para la operación. Por ejemplo, la cistectomía simple por una fístula vesical de gran tamaño o una piocistitis tiene mayor riesgo de complicaciones.

CISTECTOMÍA PARCIAL

La cistectomía parcial o segmentaria es un procedimiento con preservación de la vejiga que se basa en la escisión quirúrgica de la pared vesical y el tumor. Esta operación se lleva a cabo desde el siglo XIX, pero adquirió mayor popularidad en la década de 1950 debido a su utilización habitual en pacientes con cáncer de vejiga. El advenimiento de la RTU posibilitó al principio la resección de numerosos tumores. Sin embargo, más tarde se observó que en muchos casos el carcinoma estaba diseminado del epitelio de transición y que este fenómeno se asociaba con tasas elevadas de recurrencia del cáncer vesical. Las tasas de recurrencia local varían entre el 40 y el 78% (Lindahl y col., 1984; Given y Wajsman, 1997).

Los beneficios de la cistectomía parcial comprenden la posibilidad de una estadificación histopatológica completa del tumor y los ganglios linfáticos pelvianos y la preservación de las funciones vesical y sexual; sin embargo, los candidatos apropiados para la cistectomía parcial son pocos.

Indicaciones

La cistectomía parcial aún cumple una función definida en el tratamiento del cáncer de vejiga con invasión muscular, pero se utiliza con escasa frecuencia. **La selección del paciente es esencial para optimizar la tasa de supervivencia. En una revisión de la bibliografía se llegó a la conclusión de que tan solo entre un 5,8 y un 18,9% de los pacientes con cáncer de vejiga invasor del músculo serían candidatos apropiados para la cistectomía parcial** (Sweeny y col., 1992). **Las tasas de supervivencia disminuyen en pacientes con tumores de alto grado.** Series retrospectivas de pacientes con cistectomía parcial revelaron tasas de supervivencia que varían entre aproximadamente un 25 y un 55% (Given y Wajsman, 1997). En pacientes debidamente seleccionados, la cistectomía puede tener resultados satisfactorios (Brannan y col., 1978) y tasa de supervivencia del 58%. **El paciente ideal para la cistectomía parcial es el que tiene una vejiga normalmente funcionante y suficiente capacidad vesical, una primera recurrencia con tumor solitario y tumores localizados en un área que permitan resecar un borde de 1 a 2 cm (p. ej., la cúpula vesical). Otra indicación para la cistectomía parcial es la presencia de un adenocarcinoma del uraco que se origine en la cúpula vesical y se extienda hacia el ombligo a través del uraco** (Burnett y col., 1991). La aplicación de criterios similares a los mencionados antes determinó que solo un 6% de todos los casos de cáncer de vejiga evaluados en la Clínica Mayo en el curso de un período de 20 años se considerasen candidatos apropiados para la cistectomía parcial (Stackl y col., 1998). La cistectomía parcial sigue siendo una opción quirúrgica para una diversidad de lesiones malignas menos frecuentes de la vejiga, como feocromocitomas u osteosarcomas primarios (Kato y col., 2000).

Un tumor en el interior de un divertículo vesical también es indicación para la cistectomía parcial. Estos pacientes a menudo evolucionan de manera desfavorable debido al mayor riesgo de enfermedad metastásica; sin embargo, en estos pacientes la cistectomía parcial aparentemente no tienen menor tasa de supervivencia en comparación con la cistectomía radical. Muchos autores recomiendan combinar la quimioterapia coadyuvante o neoadyuvante con la diverticulectomía para el manejo de tumores intradiverticulares. Otro enfoque terapéutico posible es la radioterapia preoperatoria. Given y Wajsman (1997) comunicaron una tasa de supervivencia libre de cáncer invasor a los 4 años del 66% en pacientes tratados con un enfoque multimodal por un tumor originado en el interior de un divertículo vesical. El papel desempeñado por la radioterapia es incierto.

Las contraindicaciones absolutas comprenden la presencia de un CIS en otra parte de la vejiga o de tumores multifocales. Las **contraindicaciones relativas** para la cistectomía parcial comprenden la presencia de tumores de alto grado, tumores localizados en el trígono o el cuello de la vejiga o tumores que requieran reimplantación ureteral. Algunos autores comunicaron la resección de tumores en el área del trígono vesical con reimplantación ureteral ulterior (Brannen y col., 1978; Kaneti, 1986), pero probablemente no sea recomendable contemplar este tipo de resección en forma habitual.

Consideraciones preoperatorias

Durante la evaluación física, el examen bimanual de la vejiga puede contribuir a establecer la magnitud y la movilidad del tumor. Debe obtenerse una TC para descartar posibles metástasis en la pelvis, el abdomen o el tórax. Se requiere un examen cistoscópico con múltiples biopsias vesicales para descartar tumores multifocales o un CIS diseminado. Algunos autores propusieron un enfoque multimodal que incluye la quimioterapia y posiblemente la radioterapia preoperatorias en pacientes de alto riesgo, como aquellos con tumores intradiverticulares (Socquet, 1981; Given y Wajsman, 1997). Las células tumorales que contaminan el campo operatorio pueden implantarse durante la cistectomía parcial. Algunos autores recomiendan la irrigación o la quimioterapia intravesical (p. ej., con mitomicina C) preoperatorias para reducir el riesgo de implantación tumoral (Haddad, 1991).

Técnica quirúrgica

El paciente debe estar acostado boca arriba con el ombligo a la altura de la articulación de la mesa, y la mesa operatoria se articula para mejorar la exposición de la pelvis. En general se lleva a cabo una incisión mediana vertical que se extiende desde arriba de la sínfisis del pubis hasta debajo del ombligo y se ingresa en el espacio retroperitoneal. La cistoscopia intraoperatoria puede ayudar a definir la localización del tumor y obtener un borde de resección apropiado. El uraco y las arterias umbilicales obliteradas se identifican cerca del ombligo y se resecan hacia abajo en dirección de la vejiga (fig. 79-38). El peritoneo se separa de la vejiga en la parte lateral, pero si se observan adherencias en el área del tumor puede extirparse una parte del peritoneo. La vejiga debe movilizarse con cautela de manera que se disponga de una extensión suficiente de pared vesical más allá del tumor palpable. La distensión parcial de la vejiga con solución fisiológica puede facilitar la disección inicial alrededor de la parte lateral del órgano. Se realiza una cistotomía pequeña que permita inspeccionar cuidadosamente el tumor (fig. 79-38). El tejido pelviano restante se comprime para evitar filtraciones evidentes. La movilización adecuada a menudo requiere la ligadura de la arteria vesical superior del lado homolateral del tumor. Luego se utiliza el electrocauterio para efectuar una disección alrededor de la masa tumoral con la resección de un borde de tejido vesical aparentemente normal de por lo menos 2 cm de ancho (fig. 79-39).

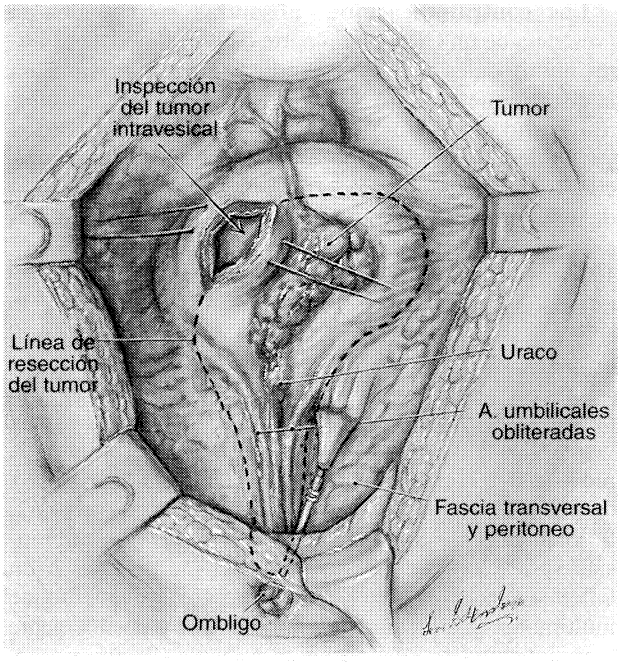


Fig. 79-38. El uraco y los vasos umbilicales obliterados se incluyen en bloque con la pieza de cistectomía parcial.

Luego se colocan suturas de tracción en el borde de la resección para facilitar la disección. Pueden utilizarse un electrocauterio o una tijera para resecar la pared vesical remanente junto con un borde ancho de tejido aparentemente normal (fig. 79-40). Al completar la resección tumoral se obtienen cortes congelados de ambas porciones laterales de la pared vesical residual y se envían al laboratorio especificando el lado correspondiente (fig. 79-40). Si los cortes congelados son negativos y no se aprecian otras lesiones, la vejiga se cierra en dos planos mediante una sutura continua para la capa mucosa-submucosa y otra sutura continua con hilo absorbible para la muscular de la mucosa (fig. 79-41). Se deja un catéter intravesical y la vejiga se llena con solución fisiológica para asegurarse de la hermeticidad del cierre.

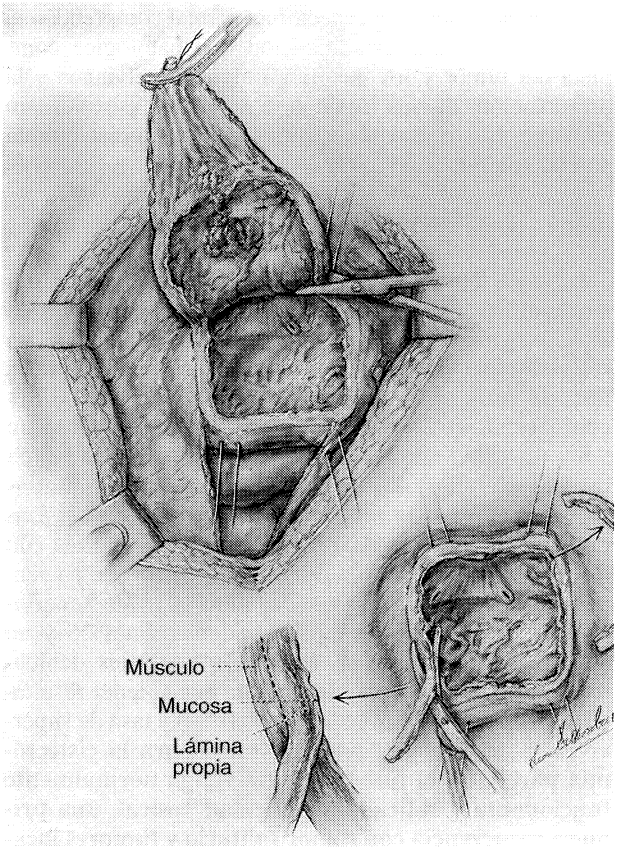


Fig. 79-40. Se reseca un borde amplio y un segmento largo de vejiga remanente para la preparación de cortes congelados.

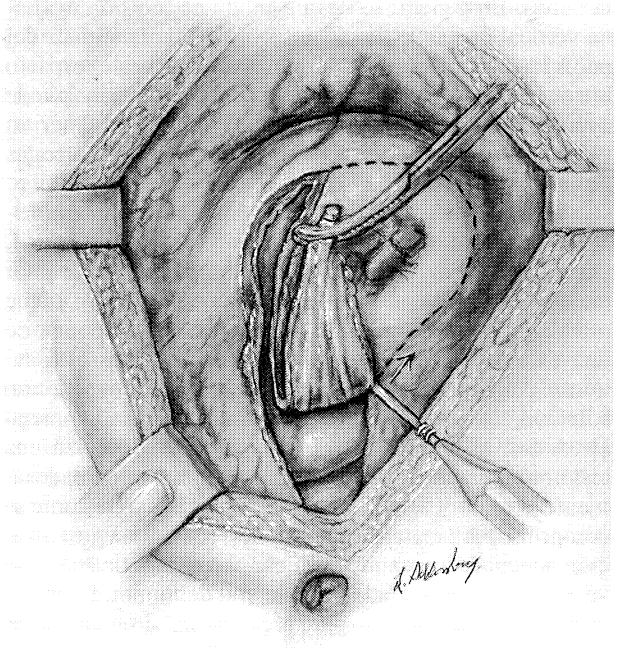


Fig. 79-39. Se incluye un borde de 1 a 2 cm de ancho alrededor de la masa tumoral macroscópica.

Luego se exterioriza un tubo de drenaje cerrado a través de una contraabertura separada por fuera de la incisión. La fascia por lo geneal se sutura con polidioxanona Nº 1. Es preferible colocar un catéter uretral en lugar de un tubo suprapúbico para evitar el riesgo de implantación de células tumorales a lo largo del trayecto del tubo.

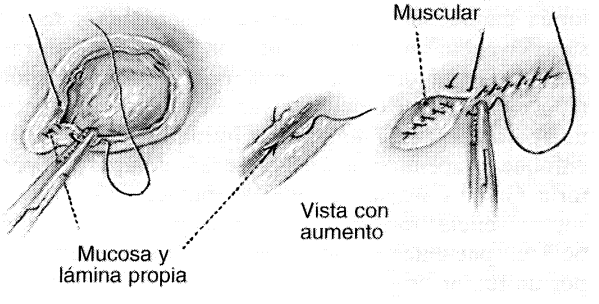


Fig. 79-41. La vejiga se cierra en dos planos.

Manejo posoperatorio y complicaciones

El catéter uretral se retira el quinto o el sexto día después de la operación una vez comprobada la integridad del cierre vesical mediante una cistoscopia. El drenaje de la herida se retira el día siguiente.

La principal complicación posoperatoria es el escape de orina a través de la sutura vesical, y el tratamiento consiste en el drenaje con catéter prolongado. También existe el riesgo de trastornos miccionales si se ha extirpado una porción extensa de vejiga o si la capacidad vesical preoperatoria era escasa. La técnica quirúrgica adecuada reduce el riesgo de infecciones de la herida y el de hernias. Los tumores uroteliales recurrentes y las recurrencias tumorales extravesicales son causas tardías de morbilidad. La recurrencia tumoral se documentó en una tercera parte a tres cuartas partes de los pacientes tratados con cistectomía parcial (Kaneti, 1986). Dandekar y col., revisaron a 32 pacientes tratados con cistectomía parcial programada por cáncer de vejiga con invasión muscular y documentaron una tasa de supervivencia a los 5 años del 80% en pacientes con tumores T2-T3b. No obstante, casi la mitad de los pacientes desarrollaron recurrencias, que consistieron en cinco tumores superficiales, siete tumores invasores del músculo y dos metástasis alejadas. Todas las recidivas se observaron en pacientes con tumores en estadio T3a o superior (Dandekar y col., 1995).

Seguimiento

Los pacientes tratados con cistectomía parcial deben ser evaluados mediante cistoscopia y examen citológico urinario cada 3 meses durante por lo menos 2 años. Se recomienda un examen periódico con TC de la pelvis y el abdomen, sobre todo durante los primeros años del seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

Bracken RB, McDonald MW, Johnson DE: Complications of single stage radical cystectomy and ileal conduit. Urology 1981;27:141-146.

Hendry WF: Morbidity and mortality of radical cystectomy (1971-78 and 1978-85). J R SOC Med 1986;79:395-400.

Hinman F: The technique and late results of ureterointestinal implantation and cystectomy for cancer of the bladder. Int Soc Urol Rep 1939;7:464-524.

Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, et al: 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. Eur Urol 1998;33(suppl 4):25-6.

Thrasher JB, Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1993;149:957-972.

Young HH, Davis DM: Young's Practice of Urology, vol 12. Philadelphia, WB Saunders, 1926.

Abordajes quirúrgicos

Steiner MS, Marshall FF: Mini-laparotomy staging pelvic lymphadenectomy (minilap): Alternative to standard and laparoscopic pelvic lymphadenectomy. Urology 1993;41:201-206.

Resección transuretral de tumores vesicales

Beisland HO, Sander S: Neodymium-YAG laser irradiation of stage T2 muscle-invasive bladder cancer. Long term results. Br J Urol 1990;65:24-26.

Given RW, Wajsman Z: Bladder sparing treatments for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. AUA Update Series 1997;16:41-48.

Herr HW: Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: Prospective experience. J Urol 1987;138:1162-1163.

Herr HW: Transurethral resection in regionally advanced bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;9:695-700.

Herr HW: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J Urol 1999;162:74-76.

Hudson MA: Transurethral resection of bladder tumors. In Marshall FF (ed): Textbook of Operative Urology. Philadelphia. WB Saunders, 1996.

Nseyo UO, Shumaker B, Klein EA, Sutherland K: Photodynamic therapy using porfimer sodium as an alternative to cystectomy in patients with refractory transitional cell carcinoma in situ of the bladder. Bladder Photofrin Study Group. J Urol 1998;160:39-44.

Solsona E, Iberra I, Ricos JV, et al: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: Prospective study. J Urol 1992;147:1513-1515.

Ukai R, Kawashita E, Ikeda H: A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. J Urol 2000;163:878-9.

Cistectomía radical en el hombre

Brendler CB, Steinberg GD, Marshall FF, et al: Local recurrence and survival following nerve-sparing cystoprostatectomy. J Urol 1990;144:1137-1140.

Fukui I, Izutani T, Yonese J, et al: Preliminary ligation of vascular pedicles in male radical cystectomy. Br J Urol 1997;79:641-642.

Marshall FF, Mostwin JL, Radebaugh LC, et al: Ileocolic neobladder postcystectomy: Continence and potency. J Urol 1991;145:502-504.

Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138:1402-1406.

Uretrectomía

Brendler CB, Schlegel PN, Walsh PC: Urethrectomy with preservation of potency. J Urol 1990;144:270-273.

Darson MF, Blute MB, Barrett DM: Continent orthotopic urinary diversion in female patients. AUA Update Series 2000;19:257-264.

Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI: Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. J Urol 1990;144:73-75.

Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138:1402-1406.

Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, et al: 25-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. Eur Urol 1998;33(suppl 4):25-6.

Cistectomía radical en la mujer

Ashworth A: Papillomatosis of the urethra. Br J Urol 1956,28.

Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K. Sakamoto M: Urethral involvement in female bladder cancer patients: Mapping of 47 consecutive cysourethrectomy specimens. J Urol 1994;152:1438-1442.

Darson MF, Blute ML, Barrett DM: Continent orthotopic urinary diversion in female patients. AUA Update Series 2000;19:257-264.

Marshall VF, Schnittman M: Vaginal cystectomy. J Urol 1947;57:848-857.

Marshall FF, Treiger BFG: Radical cystectomy (anterior exenteration) in the female patient. Urol Clin North Am 1991;18:765-775.

San Felippo CJ, Kessler R: Vaginal cystectomy. Urology 1978:12:542-544.

Schoenberg M, Hortopan S, Schlossberg L, Marshall FF: Anatomical anterior exenteration with urethral and vaginal preservation: Illustrated surgical method. J Urol 1999;161:569-572.

Stein JP, Esrig D, Freeman JA, et al; Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998;51:951-955.

Stein JP, Stenzl A, Esrig D, et al: Lower urinary tract reconstruction following cystectomy in women using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy: Initial clinical experience. J Urol 1994;152:1404-1408.

Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995;153:950-955.

Cistectomía simple

Eigner EB, Freiha FS: The fate of the remaining bladder following supravesical diversion J Urol 1990;144:31.
Parra RO, Worischek JH, Hagood PG: Laparoscopic simple cystectomy in a man. Surg Laparosc Endosc 1995;5:161.

Cistectomía parcial

Brannan W, Ochsner MG, Fuselier HA Jr, Landry GR: Partial cystectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1978;119:213.
Burnett AL, Epstein JI, Marshall FF: Adenocarcinoma of the urinary bladder: Classification and management. Urology 1991;37:315-321.
Dandekar NP, Tongaonkar FIB, Dalal AV, Kulkami SN: Partial cystectomy for invasive bladder cancer. J Surg Oncol 1995;60:24-29.
Given RW, Wajsman Z: Bladder sparing treatments for muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. AUA Update Series 1997;16:41-48.
Haddad FS: Partial cystectomy for bladder cancer. A new technique. Urology 1991;38:458-459.
Kaneti J: Partial cystectomy in the management of bladder carcinoma. Eur Urol 1986;12:249.
Kato T, Kubota Y, Saitou M, et al: Osteosarcoma of the bladder successfully treated with partial cystectomy. J Urol 2000;163:548-549.
Lindahl F, Jorgensen P, Egvad K: Partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. Scand J Urol Nephrol 1984;18:125.
Socquet Y: Combined surgery and adjuvant chemotherapy with high-dose methotrexate and folinic acid rescue (HDMTX-CF) for infiltrating tumors of the bladder. Br J Urol 1981;53:439-443.
Stackl W, Baierlein M, Albrecht W: Bladder preservation in muscle-invasive bladder cancer. Br J Urol 1998;82:357-360.
Sweeny P, Kursh ED, Resnick MI: Partial cystectomy. Urol Clin North Am 1992;19:10701-10711.

80

MANEJO DE LOS TUMORES UROTELIALES DE LA PELVIS RENAL Y EL URÉTER

Arthur I. Sagalowsky
y Thomas W. Jarrett

Cirugía a cielo abierto con preservación de nefronas para tumores de la pelvis renal: pielotomía y ablación tumoral y nefrectomía parcial

Indicaciones
Técnica
Resultados

Nefroureterectomía radical a cielo abierto
Indicaciones
Técnica
Resultados

Nefroureterectomía radical laparoscópica y asistida por laparoscopia
Técnica
Resultados

Ureterectomía segmentaria a cielo abierto
Ureteroureterostomía
Ureterectomía distal y neocistostomía directa o ureteroneocistostomía con fijación de la vejiga al músculo psoas o un colgajo de Boari
Ureterectomía subtotal

Tratamiento endoscópico
Características principales
Ureteroscopia y ureteropieloscopia
Abordaje percutáneo

Citología positiva aislada del tracto superior

Tratamiento adyuvante
Después del tratamiento con preservación del órgano
Después de la escisión completa

Seguimiento
Aspectos de la evaluación de la recurrencia
Procedimientos generales
Procedimientos específicos
Reestadificación metastásica

Tratamiento de la enfermedad metastásica

El tratamiento de los tumores uroteliales del tracto superior ha sufrido cambios notables. **La frecuencia relativamente baja de estas lesiones y la falta de estudios prospectivos aleatorizados no permiten sacar conclusiones definitivas sobre el impacto del tratamiento en su evolución.** En el pasado las recomendaciones sobre el tratamiento se basaban, al menos en parte, en las limitaciones prácticas del seguimiento y la detección de recurrencia local de la enfermedad. Los adelantos tecnológicos en los estudios por imágenes y, **sobre todo, la visualización endoscópica directa de todos los niveles del tracto urinario permiten un diagnóstico inicial y tratamiento más precoces y certeros y un mejor seguimiento. El tratamiento se basa principalmente en el riesgo que implica el tumor y en la eficacia de un tratamiento específico más que en otros factores.**

La frecuencia de los tumores uroteliales del tracto superior está aumentando, aunque los tumores representen solo un pequeño porcentaje de todas las neoplasias uroteliales (McCarron y col., 1982; Richie, 1988; Williams, 1991; Herr, 1998; Messing y Catalona, 1998). Existen muchos factores que influyen en este aumento. La supervivencia de los pacientes con carcinoma vesical de células del epitelio de transición más prevalente está mejorando debido a que el diagnóstico y el tratamiento son más efectivos. Esto produce un sesgo en el período de tiempo durante el cual el riesgo de desarrollar tumores del tracto superior es mayor.

En el capítulo 76 se presentan la etiología, los antecedentes naturales, la anatomopatología, la detección y la estadificación de los tumores uroteliales. Aquí se revisan solo las manifestaciones que diferencian los tumores del

tracto superior de los tumores vesicales y las relacionadas con el tratamiento. Los síntomas más comunes de enfermedad localizada (hematuria, disuria) y de los tumores avanzados del tracto superior (pérdida de peso, fatiga, anemia, dolor óseo) son similares en tipo y frecuencia a los del cáncer vesical. No obstante, el dolor de costado debido a la obstrucción por un tumor o un coágulo es más frecuente en los tumores del tracto superior y se han comunicado en el 10 al 40% de los casos (Babian, 1980; McCarron y col., 1983; Richie, 1988; Williams, 1991; Melamed y Reuter, 1993). El dolor de costado en los pacientes con tumores del tracto superior no se correlaciona con un tumor localizado en estadio avanzado o con un peor pronóstico, como ocurre en el caso de cáncer vesical.

En los estudios por imágenes el hallazgo más frecuente es un defecto del llenado. El impacto de la hidronefrosis o la no visualización de tumores de la pelvis frente a los tumores ureterales como indicadores de un estadio superior es incierto. En el 20% de los tumores de pelvis renal no es posible visualizar el tumor y de estos tumores solo el 33% son invasores (McCarron y col., 1983); tampoco son visibles el 37 al 45% de los tumores ureterales y en una de las series se observa un riesgo asociado de invasión del 60% (McCarron y col., 1983). En otras comunicaciones no existe correlación entre la no visualización y el estadio (Batata y Grabstald, 1976; Anderstrom, 1989). En el 80% de los tumores ureterales se observa hidronefrosis con invasión, con un defecto del llenado asociado o sin él (McCarron y col., 1983).

A pesar de los adelantos tecnológicos, las características histológicas y la biología de los tumores del tracto superior aún influyen en las decisiones sobre el tratamiento. En las primeras series sobre tumores del tracto superior se describe en forma detalla el papiloma benigno, que responde de manera favorable cualquiera sea la extensión del tratamiento (Bloom, 1970; Batata y Grabstald, 1976). Aún existe controversia acerca de la existencia de papilomas de grados similarmente bajos con potencial de malignización bajo en la vejiga (Cheng y col., 1999; Cheng y Bostwick, 2000; Oyasu, 2000). Aún no resulta claro si las diferencias entre los papilomas del tracto superior y los papilomas vesicales son biológicas o semánticas. **Cerca de un 85% de los tumores de la pelvis renal son papilomatosos;** el resto son sésiles. Esta distribución es similar a la de los tumores de la vejiga. No obstante, el estadio de los tumores del tracto superior es T1 o T2 en alrededor del 50% de los papilomatosos y en el 80% de los sésiles, respectivamente (Cummings, 1980; Richie, 1988; Williams, 1991). **Por lo tanto, el 50 al 60% de los tumores de la pelvis renal son invasores, al contrario de lo que sucede con la mayor parte de los tumores vesicales, que son no invasores. Cerca del 55 al 75% de los tumores ureterales son tumores de grado bajo y de estadio bajo.** Sin embargo, la invasividad es aún más frecuente que entre los tumores vesicales (Anderstrom, 1989; Williams, 1991). Los pacientes con tumores del tracto superior suelen hallarse en la sexta o séptima década de la vida y por lo tanto son mayores que los que tienen tumores vesicales (Melamed y Reuter, 1993).

Los tumores de la pelvis renal son levemente más frecuentes que los tumores ureterales (Batata y Grabstald, 1976; Richie, 1988; Maulard-Durdux, 1996). Los tumores ureterales se observan en el segmento distal, medio y proximal en el 70, el 25 y el 5% de los casos, respectivamente (Babian, 1980; Anderstrom, 1989; Williams, 1991; Messing y Catalona, 1998). **Luego del tratamiento conservador la recurrencia del tumor homolateral del tracto superior es frecuente en dirección proximal-distal y se observa en el 33 al 55% de los casos** (Mazeman, 1976; Johnson, 1979; Babian, 1980; Cummings, 1980; McCarron y col., 1983). La recurrencia próxima a la lesión original es rara.

Esta tasa de recurrencia alta se debe en parte a alteraciones multifocales regionales, que son mucho más pronunciadas que en el cáncer de vejiga. En el 60 al 95% de las muestras obtenidas luego de una nefroureterectomía por tumor de la pelvis renal se han comunicado la presencia de áreas de atipia, displasia o carcinoma in situ (Johansson, 1976; Kakizoe y col., 1980; Heney y col., 1981; Nocks y col., 1982; McCarron y col., 1983; Melamed y Reuter, 1993). Las técnicas moleculares mostraron que la diseminación descendente del tumor es responsable de algunas de la recurrencias (Harris, 1992). La multifocalidad del tumor per se no disminuye la supervivencia del paciente, independientemente del estadio (Messing y Catalona, 1998).

La ocurrencia de los tumores vesicales luego de los tumores del tracto superior y viceversa es otra expresión del riesgo de alteraciones regionales multifocales, que afecta las decisiones iniciales sobre el tratamiento. En el momento de la cistectomía el carcinoma in situ se encuentra presente en el uréter distal en el 7 al 25% de los casos (Melamed y Reuter, 1993; Solsona, 1997; Herr, 1998). El 50 al 55% de todos los casos de tumores del tracto superior se presentan en pacientes con antecedentes de tumor vesical (Batata y Garbstald, 1976; Babian, 1980). La incidencia del tumor del tracto superior luego de un tumor vesical es del 2 al 4% con un promedio de tiempo de aparición de 70 meses (Shinka, 1988; Oldbring, 1989; Melamed y Reuter, 1993; Herr, 1996). En series anteriores los tumores del tracto superior se observan en el 3 al 9% de los pacientes luego de la cistectomía para cáncer vesical (Zincke y col., 1984; Mufti, 1988).

Algunas series extensas proporcionan una mirada particular sobre el riesgo contemporáneo de tumor del tracto superior luego del tratamiento para cáncer vesical (Solsona, 1997; Herr, 1998). Herr halló que entre 307 pacientes con tumor vesical seguidos durante un promedio de 12 años la incidencia global de los tumores del tracto superior era del 23%. Los riesgos acumulativos en el caso de los tumores del tracto superior eran del 10, el 26 y el 34% en los seguimientos de 5 años, 5 a 10 años y 15 años, respectivamente. Los tumores del tracto superior se observaban en el 26% de otro subgrupo de 87 pacientes con tumor vesical seguidos durante más de 15 años. Los tumores tardíos del tracto superior eran más frecuentes en el uréter que en la pelvis renal y aparecían luego de un seguimiento promedio de 56 meses. El tiempo promedio de los tumores tardíos ureterales frente a los

tumores tardíos de la pelvis renal era de 40 meses frente a 67 meses, respectivamente. Los tumores ureterales aparecieron en el 29% de los 66 pacientes que habían sido tratados con éxito con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical para el carcinoma in situ. En un subgrupo de 105 pacientes que habían tenido una cistectomía para carcinoma in situ refractario a BCG el carcinoma ureteral in situ se hallaba presente en las porciones distal, yuxtavesical o intramural en el 35, el 68% y el 81% de los casos, respectivamente. De manera similar, Solsona (1997) informó que el carcinoma in situ se hallaba presente en el uréter distal en el 25% de 138 cistectomías realizadas para carcinoma vesical in situ, en comparación con solo el 2,3 y el 2,9% entre 786 y 179 casos de enfermedad en estadios Ta a T1 versus enfermedad en estadio T2, respectivamente.

La incidencia de tumor vesical luego del tratamiento para tumor del tracto superior es del 20 al 75% (Batata y Grabstald, 1976; Kakizoe, 1980; Nocks y col., 1982; Huben, 1988; Anderstrom, 1989; Williams, 1991; Melamed y Reuter, 1993).

Los tumores vesicales luego del tumor del tracto superior ocurren más a menudo que a la inversa y aparecen luego de un período promedio de 21 meses frente a 86 meses después, respectivamente.

Existen dos formas particulares de tumores uroteliales del tracto superior, la observada en la nefropatía balcánica y la observada asociada al abuso de analgésicos. Ambas formas presentan una tendencia aun mayor a recurrencias múltiples y bilaterales que los tumores esporádicos (Markovic, 1972; Petkovic, 1975; Mahoney y col,. 1977; Johansonn y Wahlquist, 1979; Melamed y Reuter, 1993; Stewart y col., 1999). Los tumores que típicamente son de grado bajo y la insuficiencia renal que a menudo se observa en la nefropatía balcánica conducen a subestimar la importancia de indicar un tratamiento conservador siempre que sea posible. El grado de cicatrización de las papilas renales que se observa con el abuso de fenacetina presenta una correlación dosis-dependiente con el riesgo de un tumor de grado y progresión mayores. La calcificación de las papilas renales luego del abuso de analgésicos se asocia con el desarrollo de carcinoma espinocelular de la pelvis renal (Stewart, 1999).

Como se observa en el capítulo 76 **la estadificación de los tumores del tracto superior se correlaciona con la de los tumores vesicales**. En el caso de los tumores del tracto superior existe una gran correlación entre el grado y el estadio (cuadro 80-1). **El único determinante más importante de la evolución es el estadio tumoral** (cuadro 80-2) (Bloom y col., 1970; Grabstald y col., 1971; Batata y col., 1975; Wagle, 1975; Babian, 1980, Cummings, 1980; McCarron y col., 1983; Huben, 1988; Anderstrom, 1989; Guinan y col., 1992b; Terrell, 1995; Messing y Catalona, 1998).

Las características del tumor primario que sugieren invasión, la incidencia elevada de anormalidades multifocales homolaterales y el riesgo de recurrencia lejos de la lesión primaria son indicaciones para la ablación radical de tumores grandes, proximales y probablemente invasivos del tracto superior. En muchos casos ocurre lo contrario: los mismos riesgos de recurrencia múltiple y el hecho de que el estadio tumoral es el principal determinante de la evolución avalan la cirugía conservadora con preservación de la nefrona.

Cuadro 80-1. *Correlación entre el estadio y el grado tumoral en el caso de los tumores uroteliales del tracto superior*

Localización y estadio	*Grado alto (%)*
Pelvis	
Bajo	5
Alto	91
Uréter	
Bajo	26
Alto	64

Datos de McCarron JP Jr, Mills C, Vaughn EDJ: Tumors of the renal pelvis and ureter: Current concepts and management. Semin Urol 1983;1:75-81.

Los tumores del tracto superior se diseminan por las mismas vías que los tumores vesicales –vía hematógena y linfática– y por extensión directa a estructuras contiguas. Por ende, **los sitios más frecuentemente metastásicos son los pulmones, el hígado, los huesos y los ganglios linfáticos regionales**. La evaluación preoperatoria de la extensión de la enfermedad incluye una radiografía de tórax, una tomografía computarizada de abdomen, pruebas de función hepática y en ocasiones una centellografía ósea. La delgada capa muscular de la pelvis renal y el uréter permite la penetración más precoz de los tumores invasivos del tracto superior que se observa en las neoplasias de la vejiga (Cummings, 1980; Richie, 1988). No obstante, esto no constituye una razón válida para el tratamiento radical frente al tratamiento conservador si la lesión es no invasiva o invasiva confinada a un órgano (estadio T2) (Gittes, 1980). El parénquima renal puede actuar como una barrera y demorar la diseminación distal de los tumores de la pelvis renal en estadio T3. En contraste, la extensión del tumor perirrenal supone un riesgo alto de diseminación precoz del tumor. En un solo informe de un centro sobre tumores de la pelvis renal en estadio T3 se comunicó una mejoría en la supervivencia de los pacientes con estos tumores (Batata y Grabstald, 1976). Guinan y col. confirmaron esta observación entre 611 pacientes tratados en 97 hospitales y en

Cuadro 80-2. *Revisión de la literatura sobre la supervivencia del paciente con tumores uroteliales del tracto superior*

Tumor	*Supervivencia a 5 años (%)*
Grado	
1-2	40-87
3-4	0-33
Estadio T	
a, 1, cis	60-90
2	43-75
3	16-33
4	0-5
N+	0-4
M+	0

una serie de 250 casos comunicados en la literatura (Guinan y col., 1992a). La supervivencia a 5 años en el caso de los pacientes con tumores de la pelvis renal o del uréter en estadio T3 fue del 54 o del 24%, respectivamente. **Los tumores de la pelvis renal o del uréter superior se extienden al comienzo hacia los ganglios paraórticos y paracavos, mientras que los tumores distales del uréter se diseminan hacia los ganglios pelvianos** (Batata, 1975; Heney, 1981; Nocks y col., 1982; McCarron y col., 1983; Mahadevia, 1983; Jitsukawa, 1985; Geiger, 1986).

CIRUGÍA A CIELO ABIERTO CON PRESERVACIÓN DE NEFRONAS PARA TUMORES DE LA PELVIS RENAL: PIELOTOMÍA Y ABLACIÓN TUMORAL Y NEFRECTOMÍA PARCIAL

Indicaciones

La cirugía abierta conservadora se indica en determinados casos en los cuales se requiere la cirugía conservadora de la nefrona para la preservación de la función renal (Gittes, 1966; Petkovic, 1972a, 1972b; Mazeman, 1976; Johnson y Babian, 1979; Babian, 1980; Cummings, 1980; Gittes, 1980; Wallace y col., 1981; Tomera, 1982; McCarron y col., 1983; Zincke y Neves, 1984; Bazeed y col., 1986; Ziegelman y col., 1987; Messing y Catalona, 1998). **Las indicaciones para la cirugía con preservación de la nefrona son la presencia de un tumor en un solo riñón, tumores bilaterales sincrónicos y predisposición a formar múltiples recurrencias, como ocurre en la nefropatía balcánica** (fig. 80-1). La pieloscopia como elemento diagnóstico inicial para la cirugía a cielo abierto conservadora ha sido reemplazada por la endoscopia renal percutánea anterógrada o retrógrada (Huffman y col., 1985). La visualización endoscópica directa de la lesión y la biopsia con pinzas o cepillo establecen un diagnóstico definitivo y grado tumoral (Gill y col., 1973). La biopsia con cepilllo tiene un valor agregado porque la muestra de tejido obtenida con pinzas de biopsia muy pequeñas y con endoscopios flexibles de pequeño calibre es limitada. **Aún es difícil establecer el estadio de los tumores de la pelvis renal en el período preoperatorio. La presencia de un tumor de gran tamaño, con base amplia y con patrón no papilomatoso favorece la invasividad tumoral.** Estos adelantos en el diagnóstico inicial y la evaluación del estadio y el grado tumoral permiten un tratamiento más específico, incluida la cirugía conservadora cuando está indicada.

El riesgo documentado de que el tumor afecte la herida puede disminuir luego de una cirugía a cielo abierto conservadora si se toman algunas precauciones para minimizar la diseminación (Gittes, 1980; Tomera, 1982; McCarron y col., 1983). La cirugía renal percutánea anterógrada moderna permite la resección de casi todas las lesiones previamente tratadas por pieloscopia abierta y el riesgo de drenaje del tumor es aun menor (véase el siguiente análisis).



Fig. 80-1. Paciente con un tumor invasivo del cáliz superior de un riñón único. El paciente escogió una nefrectomía parcial del polo superior.

Técnica

La arteriografía preoperatoria no se realiza en forma sistemática; no obstante, puede ser útil antes de la nefrectomía parcial de los raros tumores hipervasculares de la pelvis renal. La arteria renal segmentaria afectada puede ser embolizada o identificada con mayor facilidad en el momento de la cirugía empleando el arteriograma.

Se coloca al paciente de costado o en posición rotada, como se muestra en el capítulo 102. La posición de costado proporciona una exposición óptima de la pelvis renal para la pielotomía y la escisión de un tumor grande no invasor. La posición rotada permite la exposición anterior y posterior al pedículo renal para realizar la nefrectomía parcial. Se efectúa una incisión extrapleural, extraperitoneal lateral o toracoabdominal. La extirpación de las 11ª y 12ª costillas permite una máxima exposición del riñón y la movilización del polo superior y el acceso a los vasos renales. La extirpación de una costilla resulta particularmente útil en los pacientes obesos y en aquellos con un riñón alto. En los pacientes delgados con un riñón bajo es suficiente una incisión sobre el borde de la 12ª costilla y se acompaña por menos molestias en la herida o morbilidad. Luego de completar la incisión se abre la fascia de Gerota y se moviliza todo el riñón. Los vasos renales y el uréter son reparados por separado con un lazo vascular.

La herida se cubre con apósitos secos para aislar el riñón antes de realizar cualquier incisión intrarrenal. Para

la pielotomía y la escisión del tumor se disecan el hilio y el seno adiposo renal para exponer la pelvis renal y el infundíbulo calicial mayor de la misma forma que para una pielolitotomía extendida. Se realiza una delicada incisión curvilínea en la pelvis renal, se extirpa el tumor y se cauteriza el lecho con electrocauterio, láser o coagulador con perlas de argón. Por último, se cierra la pelvis con catgut crómico 4-0 u otra sutura reabsorbible.

Las técnicas de nefrectomía parcial para los tumores de la pelvis renal son en esencia las mismas que las descritas en el capítulo 102, con la salvedad agregada de intentar minimizar la diseminación tumoral. El segmento del sistema colector intrarrenal involucrado es clampeado antes de comenzar la extirpación de la porción de riñón comprometida con el tumor. El resto del sistema colector renal se cierra con sutura 4-0 reabsorbible. Los puntos de sangrado se suturan con Prolene® vascular 4-0 o con sutura polidioxanona. Con el electrocauterio y el coagulador de perlas de argón se obtiene una hemostasis adicional en la superficie del parénquima denudado. Los bordes del defecto renal y la cápsula renal adyacente son aproximados sobre apoyos de Oxycel® con sutura catgut crómica 2-0.

En todos los casos se coloca un drenaje en el lecho renal. No siempre se coloca un tutor de derivación urinario temporario, a menos que resulte difícil el cierre del sistema colector.

Resultados

El riesgo global comunicado de recurrencia tumoral en la pelvis renal homolateral luego de la pielotomía inicial o la nefrectomía parcial varía entre el 7 y el 60% (Mazeman, 1976; Murphy, 1981; Wallace y col., 1981; McCarron y col., 1983; Zincke y Neves, 1984; Ziegelman, 1987; Messing y Catalona, 1998). El riesgo de recurrencia luego de una cirugía conservadora aumenta con el estadio tumoral desde menos del 10% en el caso del grado 1 hasta el 28 al 60% en el caso de los grados 2 y 3. El riesgo de recurrencia moderado a alto refleja la atipia multifocal inherente y los cambios regionales de la pelvis renal (Heney, 1981; Nocks y col., 1982; Mahadevia, 1983; McCarron y col., 1983). No debe excluirse la posibilidad de un tratamiento previo incompleto del tumor primario.

Las estimaciones sobre la supervivencia global y la específica para cáncer luego de la cirugía conservadora de tumores de la pelvis renal son obstaculizadas por la falta de estudios prospectivos, controlados y aleatorizados y por el pequeño número de pacientes afectados. Otra variable es el sesgo inherente introducido por la selección de pacientes para tratamiento conservador de acuerdo con las comorbilidades médicas. Murphy comunicó una supervivencia del 75% a los 5 años y del 46% a los 2 años luego de la cirugía conservadora en pacientes con tumores de la pelvis renal de grados 1 y 2, respectivamente (Murphy, 1980). McCarron y col., informaron tasas de curación, muertes relacionadas con cáncer y muertes por causas desconocidas en el 33% de cada nueve pacientes que habían sufrido cirugía conservadora (McCarron y col., 1983). **La nefroureterectomía radical y la diálisis aún proporcionan la mejor oportunidad de curación y supervivencia en los pacientes con un tumor de pelvis renal grande, invasor, de alto grado y confinado al órgano (T2, N0, M0) en un solo riñón** (Gittes, 1980; McCarron y col., 1983).

NEFROURETERECTOMÍA A CIELO ABIERTO

Indicaciones

La nefroureterectomía radical con escisión de la bóveda vesical está indicada en casos de tumores grandes, de grado alto e invasivos de la pelvis renal y el uréter proximal (Batata y Grabstald, 1976; Skinner, 1978; Babian, 1980; Cummings, 1980; Murphy, 1981; Nocks y col., 1982; McCarron y col., 1983; Richie, 1988; Williams, 1991; Messing y Catalona, 1998). La cirugía radical también influye en el tratamiento de los tumores de la pelvis renal y el uréter superior no invasivos de mediano grado cuando son grandes, multifocales o que recurren rápidamente pese a los máximos esfuerzos en la cirugía conservadora.

Técnica

Elección de la incisión

La nefroureterectomía radical es factible con diferentes técnicas. El tipo de incisión será la preferida por el cirujano y acorde con su experiencia, el hábito corporal del paciente y sus enfermedades asociadas y el tamaño del riñón. La operación puede efectuarse a través de una incisión con el paciente en posición de costado, rotado, como se muestra en el capítulo 102 y se describe previamente en la sección sobre cirugía a cielo abierto con preservación de la nefrona (fig. 80-2).

En los pacientes masculinos se incluyen los genitales en el campo quirúrgico, de manera que pueda colocarse una sonda vesical durante el procedimiento. Se realiza una incisión extrapleural, extraperitoneal y toracoabdominal comenzando sobre las 11ª y 12ª costillas o lejos del extremo de la 12ª costilla, como se describió previamente. Al contrario de la incisión para la nefrectomía parcial, donde la prioridad es la exposición adecuada del riñón, la porción más inferior de uréter y la vejiga también deben ser expuestos para la nefroureterectomía. Por lo tanto, las porciones media y anterior de la incisión cutánea se dirigen hacia la pelvis y no en dirección subcostal (véase fig. 80-2). El peritoneo puede ser abierto en cualquier momento si es necesario aumentar el área de exposición. El abordaje toracoabdominal ofrece la mejor exposición al riñón pero causa un mayor grado de atelectasia posoperatoria que el abordaje subcostal anterior. Esto puede ser importante en los pacientes con enfermedad crónica del pulmón.

Como alternativa, el paciente puede ser ubicado en decúbito dorsal con un pequeño rodillo colocado detrás de la caja torácica en el lado afectado. La nefroureterectomía se realiza a través de una incisión superior anterior subcostal y una incisión de Gibson en el cuadrante infe-

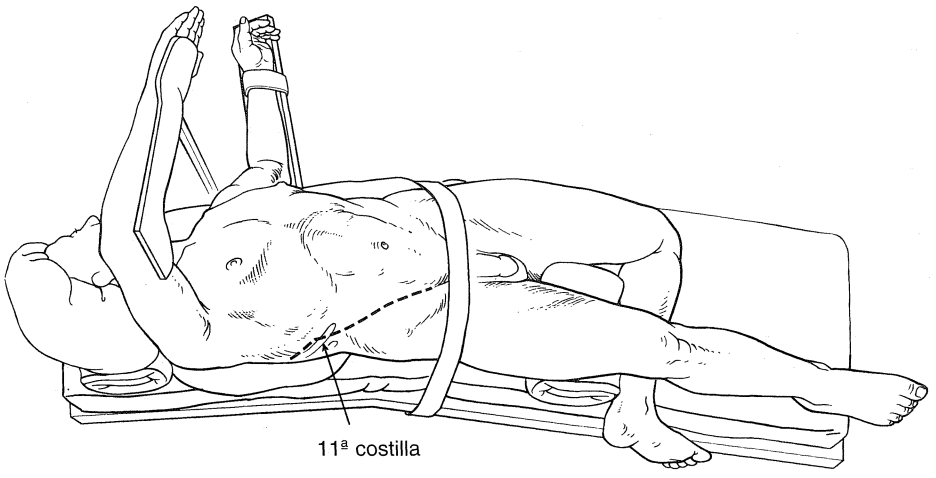


Fig. 80-2. Paciente en posición rotada de costado para la nefroureterectomía radical a través de una única incisión toracoabdominal. La cintura escapular se rota hasta una posición completamente de costado. La cintura pelviana se gira hacia atrás hasta una posición casi supina. Se rellenan cuidadosamente todos los puntos de presión potenciales.

rior como en el trasplante renal. Puede reemplazarse por una incisión más baja en la línea media o una incisión de Pfannenstiel (fig. 80-3). Una incisión más baja en la línea media evita la separación de los músculos, es rápida y ofrece un acceso directo al espacio prevesical. No obstante, una incisión de Gibson proporciona un acceso al uréter distal con mayor facilidad. La nefrectomía por abordaje subcostal anterior puede resultar dificultosa en pacientes obesos.

Nefrectomía radical

Se moviliza todo el riñón, junto con la grasa perinéfrica y la fascia de Gerota (figs. 80-4 y 80-5). Se disecan los vasos renales, se toman por separado y se reparan según el procedimiento estándar. Los autores prefieren utilizar por lo menos una ligadura de seda O y una sutura vascular 4-0 Prolene en una aguja RB para cada arteria renal y cada vena renal. Pueden emplearse las combinaciones de ligaduras más hemoclips grandes para reemplazar la ligadura con sutura. La glándula suprarrenal es un sitio frecuente de metástasis en el caso de los tumores uroteliales. Tradicionalmente se ha incluido la suprarrenalectomía homolateral con la muestra. No obstante, como ocurre en el caso del carcinoma renal celular, **la suprarrenalectomía per se aporta poco a la curación de los tumores del tracto superior.** Uno puede omitir la suprarrenalectomía si en los estudios por imágenes preoperatorios la glándula tiene una apariencia normal y es macroscópicamente normal en el momento de la cirugía, y si la enfermedad parece estar localizada dentro de la pelvis renal. **Sin embargo, la suprarrenalectomía es aconsejable para lograr un máximo control si se descubre que la enfermedad se encuentra avanzada localmente.**

Ureterectomía distal

Con el objeto de evitar la diseminación del tumor desde la luz se debe mantener el uréter en continuidad con el riñón. No obstante, reparar el riñón resulta incómodo, y esta técnica no suele requerirse mientras el



Fig. 80-3. La nefroureterectomía radical puede realizarse a través de una extensa incisión en la línea media o a través de una incisión subcostal más una de Gibson, de Pfannenstiel o en la línea media baja. El paciente está en decúbito dorsal y la mesa de operaciones se flexiona en el medio. Suele ser útil la colocación de un pequeño almohadón debajo del reborde costal. (De Sagalowsky AI: Renal transplantation and autotransplantation. In Marshall F [ed]: The Textbook of Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, págs. 320-330.)

uréter distal se encuentre separado por clips o ligaduras en un lugar que esté libre de anomalías macroscópicas.

Se extirpa todo el uréter distal, incluidas la porción intramural y el orificio ureteral. Esto puede ser llevado a cabo de varias formas. Puede efectuarse una cistostomía anterior y realizar una disección intravesical y extravesical como en el caso de la neocistostomía ureteral (fig. 80-6). Alrededor del orificio ureteral se incluye un centímetro de mucosa vesical. El defecto en la pared vesical en el hiato ureteral se cierra en dos planos desde el interior de la vejiga, utilizando sutura reabsorbible 3-0 o 2-0 en el músculo y sutura 4-0 en la mucosa. La cistostomía anterior se cierra cuidadosamente en dos planos con puntos continuos reabsorbibles 3-0. El catéter ureteral se mantiene durante 5 a 7 días; no se emplea un catéter suprapúbico en forma sistemática. Se deja un drenaje de aspiración en el espacio perivesical.

Puede realizarse la misma disección por completo mediante la disección extravesical del uréter distal y la porción intramural dentro de la pared vesical hasta el orificio ureteral (Hunt, 1929). Con este abordaje se evita la cistostomía. Se levanta el uréter y se separa la mucosa vesical con clamps. El defecto en la pared vesical se cierra en planos como se describió. Debe garantizarse la realización de una disección completa y evitar seccionar el uréter en su porción intramural, parte del uréter y el orificio.

También pueden realizarse una ureterectomía endoscópica transvesical distal y la intususcepción del uréter disecado dentro de la vejiga (McDonald, 1953; Clayman, 1983). Si bien este abordaje presenta un beneficio obvio cuando se lo combina con la extirpación laparoscópica del riñón, tiene mucho menos valor para la nefroureterectomía abierta.

Linfadenectomía

La linfadenectomía regional se realiza junto con la nefroureterectomía. En el caso de los tumores de pelvis renal o del uréter proximal o medio se resecan los ganglios hiliares renales homolaterales y los ganglios paraórticos adyacentes o paracavos. Esta disección agrega poco tiempo o morbilidad a la cirugía. En ocasiones la linfadenectomía es más riesgosa en los pacientes con aterosclerosis severa de la aorta o ganglios macroscópicamente positivos y fijos. En estos casos se omite la disección ganglionar.

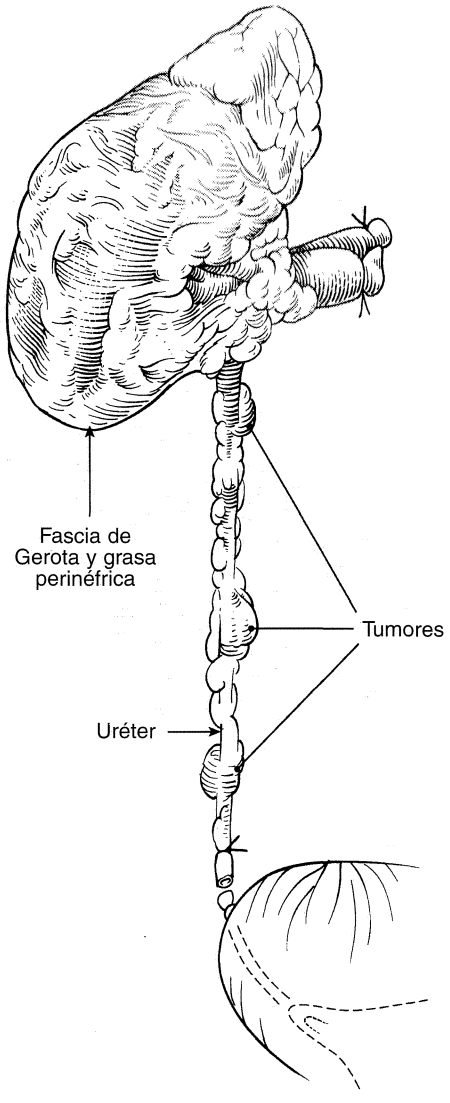


Fig. 80-4. Muestra de nefroureterectomía radical que incluye el riñón, la fascia de Gerota y la grasa perinéfrica, con la glándula suprarrenal homolateral o sin ella. Nótese que el uréter se corta distalmente en la pelvis entre las ligaduras para una nefroureterectomía distal separada.

Resultados

La evolución tiene una gran correlación con el estadio y grado tumorales, como se resume en el cuadro 80-2, compilado de varias series. **El papel que desempeña la ureterectomía distal completa con escisión de la bóveda vesical en la nefroureterectomía para los tumores del tracto superior está muy bien definido. El riesgo de recurrencia del tumor es del 30 al 75% en el muñón ureteral** (Bloom y col., 1970; Strong y Pearse, 1976; Johansson y Wahlquist, 1979; Babian, 1980; Kakizoe y col., 1980; Mullen y Kovacs, 1980; McCarron y col., 1983). Es probable que exista este riesgo y que incluso aumente a medida que la nefroureterectomía radical sea más selectiva, sobre todo en los pacientes con tumores de mayor riesgo. En las series de Strong y Pearse todos los pacientes que han sufrido una disección extravesical con tracción del uréter han conservado una porción del uréter y del orificio ureteral, lo que demuestra que la disección transvesical del uréter debe ser completa para evitar este error. La nefroureterectomía de una unidad renal que drena en una derivación urinaria debe ser acompañada por una ureterectomía completa con un manguito intestinal. Mufti (1988) comunicó una tasa de recurrencia tumoral del 37,5% cuando no se extirpaba la anastomosis ureteroentérica.

La necesidad o el beneficio de la nefroureterectomía radical frente a la nefrectomía simple o la cirugía

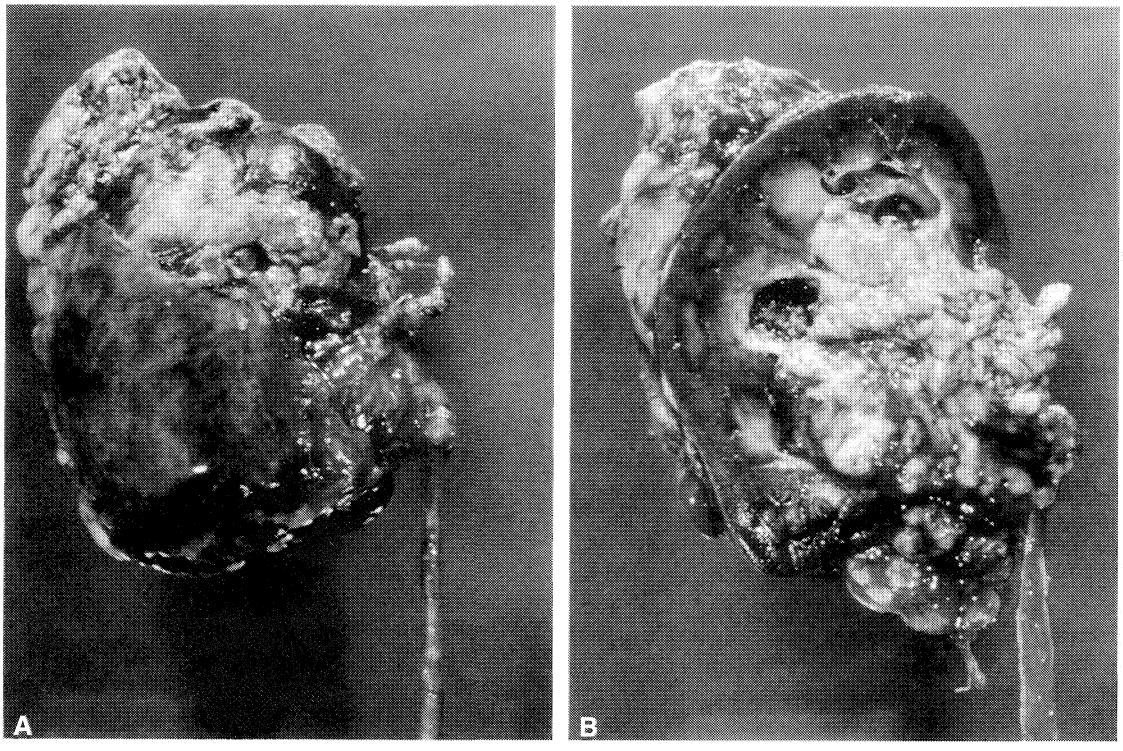


Fig. 80-5. A. Muestra intacta de nefroureterectomía para un tumor grande de la pelvis renal. **B.** Muestra abierta que revela el tumor.

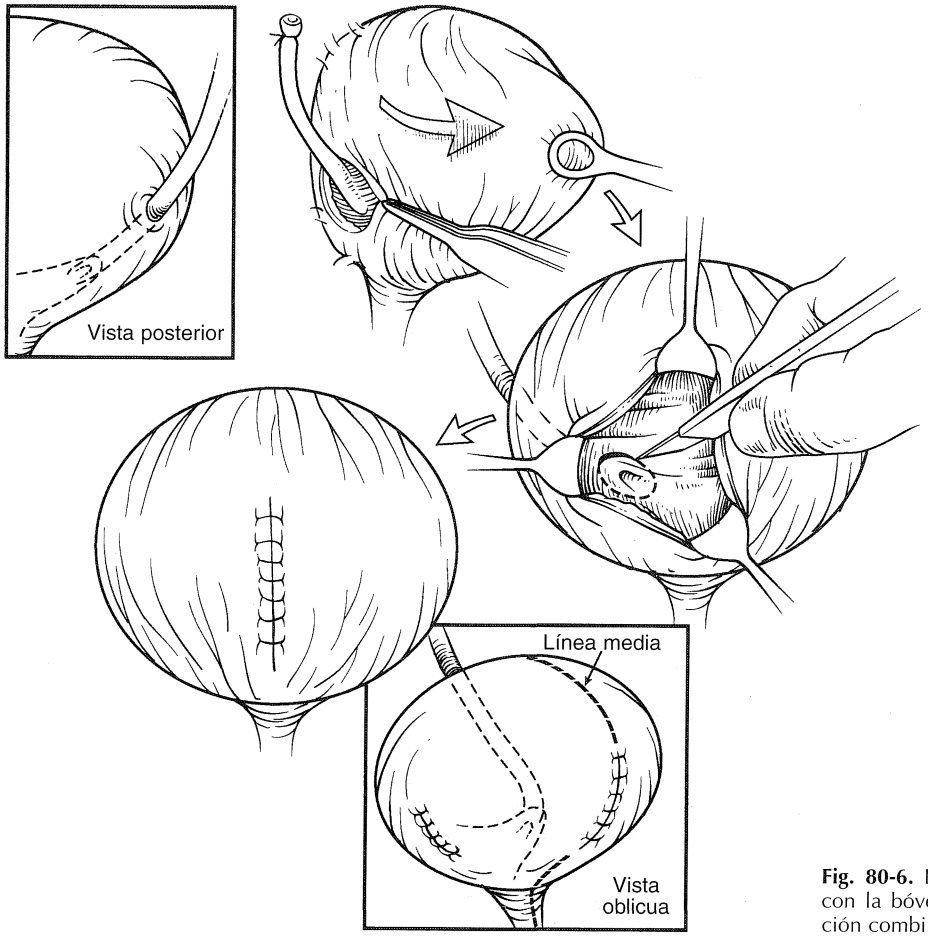


Fig. 80-6. La ureterectomía distal completa con la bóveda vesical se realiza con disección combinada extravesical y vesical.

conservadora con preservación de la nefrona no está tan bien definida. La nefroureterectomía radical está indicada porque proporciona una oportunidad inmejorable para la supervivencia en numerosas series (Batata y col., 1975; Johansson y Walhquist, 1979; Murphy, 1980; McCarron y col., 1983; Zungri y col., 1990). Batata y col. comunicaron que la nefroureterectomía radical proporcionaba una tasa de supervivencia del 23% a 5 años entre los pacientes con enfermedad localizada avanzada (estadio T3 a T4, N1 a N2). Johansson y Walhquist comunicaron una mayor supervivencia a 5 años para la nefrectomía radical frente a la nefrectomía simple del 84% fente al 51%, respectivamente, y del 74% frente al 37%, respectivamente, para los pacientes con estadios avanzados solamente. McCarron y col. comunicaron que el subgrupo de pacientes con tumores grandes y de grado alto pero con enfermedad confinada al órgano era el más beneficiado por la cirugía radical que por la cirugía conservadora. La tasa de mortalidad debida al tumor era del 29% frente al 89% para los grupos con cirugía radical frente a cirugía conservadora, respectivamente. En las series comunicadas por Murphy la cirugía radical otorgaba una supervivencia a 5 años del 88% frente al 75% para los tumores de grado 1 y del 90% frente al 46% para los tumores grado 2, respectivamente. El carácter retrospectivo y no controlado de todas estas series limita la validez de las conclusiones que puedan extraerse. **En resumen la nefroureterectomía se reserva para los pacientes con enfermedad invasiva de alto grado confinada al órgano (estadio T1 a T2, N0) o avanzada solo localmente (estadio T3 a T4, N0 a N2, M0). Las tasas de supervivencia sin tumor son altas luego de la nefroureterectomía para enfermedad confinada al órgano, que se reserva para los casos de enfermedad avanzada localmente. En las decisiones sobre el tratamiento con compromiso de la función renal se debe evaluar el beneficio potencial de la cirugía radical para controlar el tumor frente a los riesgos de morbilidad, mortalidad y calidad de vida asociados con la diálisis.**

En varias comunicaciones se recomienda acompañar la nefroureterectomía radical para los tumores del tracto superior por una linfadenectomía regional (Grabstald, 1971; Batata y col., 1975; Batata y Grabstald, 1976; Skinner, 1978; Johansson y Walhquist, 1979; Babian, 1980; Cummings, 1980; Heney y col., 1981; McCarron y col., 1983; Richie, 1988; Williams, 1991; Messing y Catalona, 1998). No obstante, los autores de casi todas estas series han hallado que la linfadenectomía tiene escaso valor terapéutico y casi todos los pacientes con enfermedad con ganglios positivos desarrollan metástasis tempranas a distancia. **La razón por la cual se continúa realizando la linfadenectomía regional es que no agrega mucho tiempo o morbilidad a la cirugía, es importante para el pronóstico y en ocasiones tiene valor terapéutico.** En las series de Batata y Grabstald se observó una supervivencia a 5 años en el 23% de los pacientes con enfermedad completamente resecada en estadio T3 a T4 y N1 a N2. En la actualidad el diagnóstico precoz detecta más pacientes con metástasis ganglionar limitada que pueden beneficiarse con la cirugía radical. Los pacientes con enfermedad ganglionar probada son candidatos obvios para un seguimiento más cuidadoso y para estudios sobre la función de la terapia adyuvante.

NEFROURETERECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA Y ASISTIDA POR LAPAROSCOPIA

La nefroureterectomía puede realizarse completamente mediante laparoscopia o asistida con una incisión abierta en el abdomen inferior. Las indicaciones para la nefroureterectomía son las mismas que para la nefroureterectomía abierta. Con un abordaje asistido por endoscopia, la incisión se realiza en un lugar estratégico de manera que pueda realizarse la disección del uréter distal (que desde el punto de vista técnico suele ser más difícil) junto con la extirpación de la muestra intacta.

Se han descrito las técnicas transperitoneal (Shalhav y col., 2000), retroperitoneal (Gill y col., 1999; Salomon y col., 1999) y asistida a mano, sin haber hallado que alguna de ellas tenga una clara ventaja sobre las demás.

La técnica depende de los factores relacionados con el paciente y de la preferencia del cirujano.

Técnica

Nefroureterectomía laparoscópica transperitoneal asistida

Con la nefroureterectomía laparoscópica asistida, el riñón y el uréter proximal son disecados por laparoscopia y se realiza una incisión para la disección continua del uréter distal y la extracción de la muestra intacta. La incisión disminuye la complejidad de la técnica y los tiempos quirúrgicos.

Extirpación laparoscópica del riñón hasta el uréter medio

Ubicación del paciente. El paciente es ubicado en decúbito dorsal con la cadera y el hombro homolaterales rotados 15 grados aproximadamente (fig. 80-7). El paciente es sujetado a la mesa y puede ser movilizado desde el flanco (porción de la nefrectomía) hasta la posición de decúbito dorsal modificada (porción abierta) mediante la rotación de la mesa de operaciones. El flanco y la uretra homolaterales se preparan y cubren y se coloca un catéter de Foley antes de insuflar el abdomen.

Inserción y disposición del abordaje. Se insufla el abdomen y se colocan tres o cuatro trocares como se muestra en la figura 80-8; el primero de ellos suele ser el trocar lateral. Los trocares posteriores se colocan bajo visión directa. Con esta disposición se mantiene una cámara en el ombligo durante todo el procedimiento. Los trocares por encima de la línea media y lateral son utilizados por el cirujano para la disección del riñón y la mitad proximal del uréter. Los trocares por debajo de la línea media y laterales son empleados para la disección del uréter distal. Un trocar de 3 mm ubicado justo por debajo del xifoides puede ser útil para reparar el bazo y el hígado para las lesiones localizadas a la izquierda y a la derecha, respectivamente.

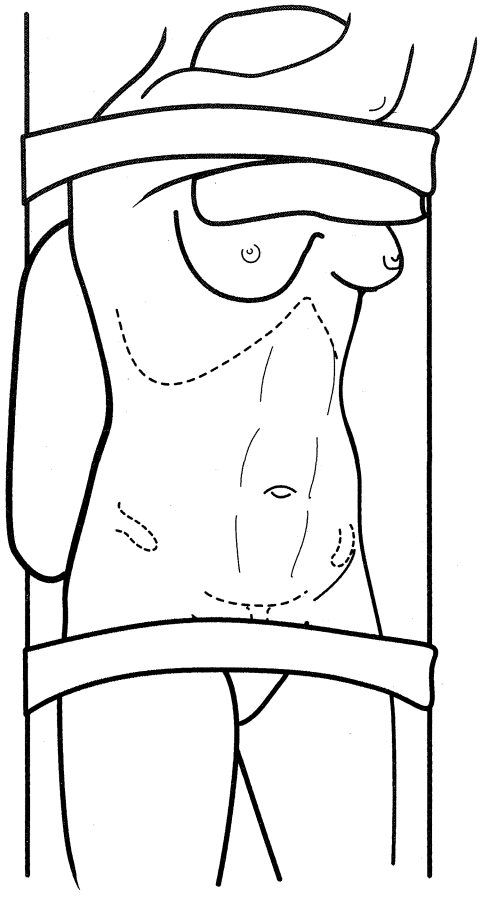


Fig. 80-7. Se coloca al paciente en una tabla en decúbito lateral modificado con el flanco homolateral rotado hasta 15 grados. Se fija al paciente a la tabla a nivel del tórax, de la cintura y de las extremidades inferiores. Esta posición permite mover al paciente hacia una posición completamente de costado o un decúbito dorsal con la simple rotación de la mesa de operaciones. (De Jarrett TW: Laparoscopic nephoureterectomy. In Bishoff JT, Kavoussi LR [eds]: Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pág. 105.)

Movilización del colon. La mesa es rotada de forma que el paciente se encuentre de costado. Se realiza una incisión en el peritoneo a lo largo de la lína alba de Toldt desde la altura de los vasos ilíacos hasta el reborde hepático a la derecha y el borde esplénico a la izquierda. El colon es movilizado medialmente liberando los ligamentos colónicos, y se dejan las ligaduras laterales de la fascia de Gerota en su lugar para evitar que el riñón "caiga" en la parte media.

Ureteronefrectomía proximal. Se identifica el uréter proximal, justo en el medio del polo inferior del riñón, y se diseca hacia la pelvis renal. Si se sospecha la presencia de una lesión ureteral invasiva la disección debe realizarse manteniendo un amplio margen de tejido. Se identifica el hilio renal y se exponen cuidadosamente los vasos mediante una disección roma o a bisturí y tijera. Se liga y se separa la arteria con un dispositivo de grapas con carga vascular o varios clips. Luego se separa la vena renal de modo similar (fig. 80-9). Una vez que se ha asegurado el control vascular se diseca solo el riñón, tanto por dentro como por fuera de la fascia de Gerota, de acuerdo con la localización y el estadio del tumor. En el caso de lesiones del polo superior con sospecha de invasión del parénquima debe extirparse la suprarrenal homolateral.

Se continúa con la disección ureteral en sentido distal, sin olvidar que la irrigación arterial del uréter suele hallarse en posición anteromedial en el tercio proximal, en posición medial en el tercio medio y en posición lateral en el tercio distal. La disección de la mitad inferior requiere la colocación de un cuarto trocar. En el área de la lesión primaria debe dejarse tejido circundante para un margen tumoral adecuado. La disección del uréter continúa hasta que la técnica lo permita. Si los límites distales de la disección se encuentran por debajo de los vasos ilíacos, puede completarse el resto del procedimiento a través de una incisión abdominal más baja. Se coloca la muestra en la pelvis y se inspecciona cuidadosamente el lecho renal en procura de sangrado. En este momento se cierran los sitios de acceso de 10 mm antes de proceder con la porción abierta.

Ureterectomía distal a cielo abierto con escisión de la bóveda vesical

A continuación se rota al paciente otra vez hacia la posición horizontal y se realiza una incisión de Pfannenstiel o Gibson en la línea media baja (véase fig. 80-8). La elección de la incisión depende en mayor medida del área que comprende la lesión, del hábito corporal del paciente y del nivel más bajo de disección ureteral logrado durante la parte laparoscópica. Se prefiere la incisión de Gibson cuando el uréter distal no puede ser liberado por laparoscopia hasta el nivel de los

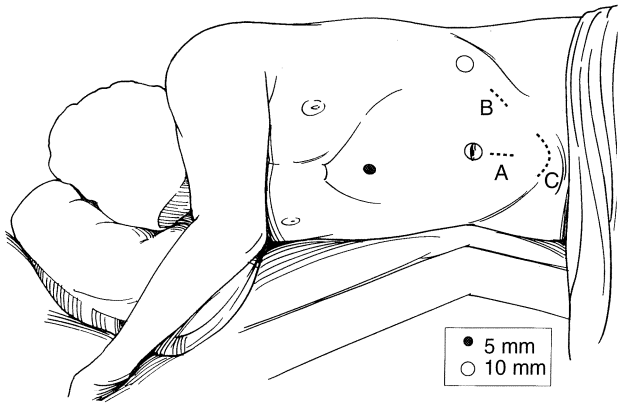


Fig. 80-8. Configuración del acceso para la nefroureterectomía asistida por laparoscopia. Generalmente se utilizan tres accesos para la disección del riñón y del uréter superior. Si es necesario, puede colocarse un cuarto acceso entre el ombligo y la sínfisis para la disección del uréter distal y la extirpación de la muestra. La elección de la incisión depende en gran medida de los factores relacionados con el paciente y el nivel de disección alcanzado durante la parte laparoscópica del procedimiento. Se recomienda una incisión en el abdomen inferior (de Pfannenstiel o en la línea media) si la disección se realiza por debajo de los vasos ilíacos. Una incisión de tipo Gibson logrará una mayor exposición del uréter proximal en caso de ser necesario.

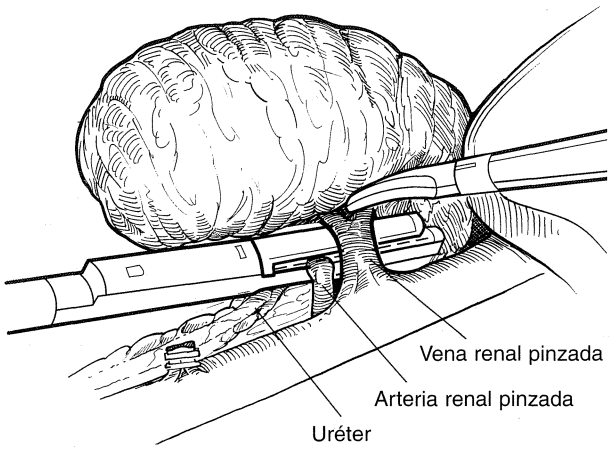


Fig. 80-9. Se disecan cuidadosamente los vasos del hilio renal y simultáneamente se emplea un dispositivo de grapa intravascular con carga vascular, para ligar y reparar los vasos en un sector apartado. (De Jarrett TW: Laparoscopic nephroureterectomy. In Bishoff JT, Kavoussi LR [eds]: Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000, pág. 112.)

vasos ilíacos. La descripción de la ureterectomía abierta distal se encuentra en la sección de técnicas a cielo abierto.

Nefroureterectomía laparoscópica total

Uno puede escoger realizar el procedimiento mediante una técnica completamente laparoscópica. Este método es técnicamente más difícil, pero evita realizar una incisión para la disección del uréter distal. Este abordaje es el preferido para las lesiones de la pelvis renal o del uréter superior de estadio bajo y de grado bajo en las que el riesgo de enfermedad invasiva es mínimo. Si uno intenta practicar una incisión para la extirpación de la muestra, debe pensar en emplear esta incisión para la disección del uréter.

Cistoscopia con fulguración del orificio ureteral. En los casos completamente laparoscópicos se posiciona al paciente como se describió. No obstante, se realiza la fibroscopia flexible antes de comenzar la parte laparoscópica y se utiliza un electrodo de Bugbee para cauterizar por completo el orificio y el uréter intramural. La cauterización de la porción intramural del uréter es importante para identificar los límites distales de la disección durante la parte laparoscópica del procedimiento. Antes de comenzar con la parte laparoscópica se coloca una sonda de Foley 20 o 22 Fr.

Disección del riñón y el uréter. El abordaje inicial para el riñón, el uréter proximal y el uréter medio es el mismo que el mencionado con anterioridad; la diferencia que presenta con respecto a la nefroureterectomía asistida por laparoscopia es que se continúa la disección del uréter por debajo de los vasos ilíacos hasta el orificio ureteral. Se coloca al paciente en posición de Trendelenburg para movilizar los contenidos del intestino fuera de la pelvis. La incisión peritoneal se extiende desde el nivel de los vasos ilíacos hasta la pelvis, lateral a la vejiga y medial al ligamento umbilical medio (fig. 80-10). En los pacientes masculinos se liga y se retrae el conducto deferente y en las mujeres ocurre lo mismo con el ligamento redondo. En este momento se coloca el uréter entre la vejiga y el ligamento umbilical medio hacia abajo, hasta su origen en la vejiga. La bóveda vesical puede ser disecada extravesicalmente, liberando al uréter del músculo detrusor circundante. Debe visualizarse la quemadura causada previamente por la cauterización en el uréter, que indica el límite distal de la disección.

Retracción del uréter y cierre de la cistostomía. Se aplica una tracción sobre el uréter, evertiendo el orificio fuera de la vejiga, y se coloca una grapa intravascular tan distalmente como sea posible (fig. 80-11). Si existe alguna duda sobre la conveniencia de la muestra o alguna preocupación sobre alteraciones del orificio ureteral contralateral, en este momento puede colocarse un cistoscopio flexible. Luego se despliega la grapa intravascular y se aplican dos filas de grapas en la vejiga y en los laterales de la muestra. Esto permite crear un sistema cerrado luego de la retracción del uréter.

Extirpación de la muestra. La muestra puede extirparse intacta a través de una pequeña incisión en el abdomen inferior o a través de un trocar con ayuda de morcelación. Para la morcelación se coloca toda la muestra en una bolsa de recuperación especial y la morcelación se realiza bajo visión laparoscópica directa.

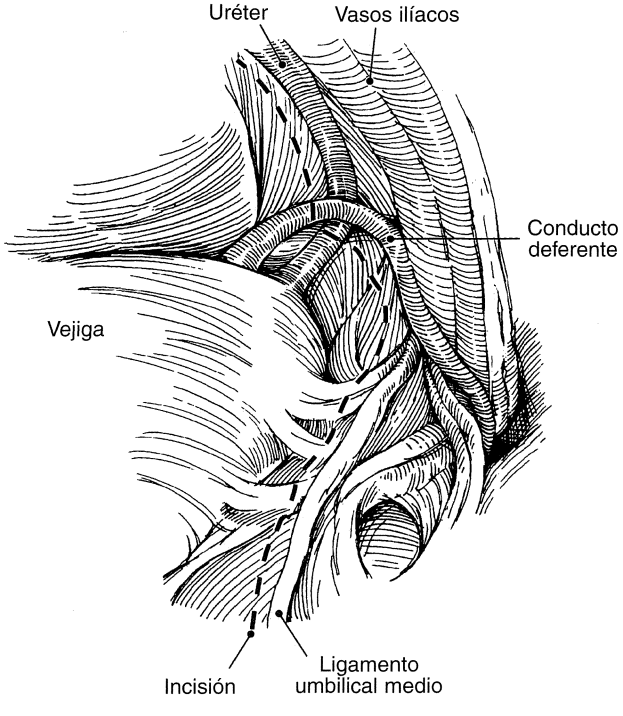


Fig. 80-10. Se continúa la incisión peritoneal por debajo de los vasos ilíacos, en posición medial al ligamento umbilical medio y lateral a la vejiga. En el paciente masculino se separa el conducto deferente con clips. En la mujer se separa el ligamento redondo, para exponer por completo el uréter distal de la vejiga.

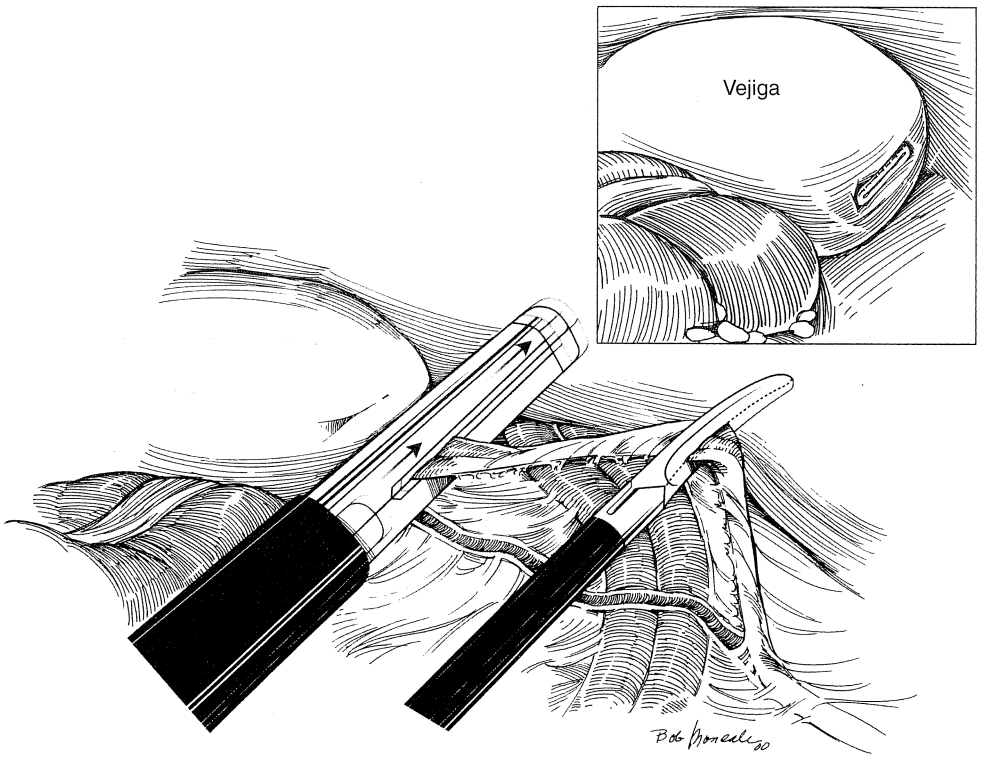


Fig. 80-11. El uréter es disecado distalmente al orificio ureteral, que puede identificarse por cauterización antes de la parte laparoscópica del procedimiento. Se coloca una tracción lateral en el uréter, evirtiendo el orificio, y se colocan grapas intravasculares en el margen distal, ligando y separando en forma simultánea el uréter a nivel de la vejiga. Puede colocarse un cistoscopio para garantizar que se extirpe todo el uréter.

Resultados

La primera nefroureterectomía laparoscópica fue realizada en 1991 por Clayman y col. Desde ese momento se han definido los aspectos técnicos y la seguridad de los procedimientos. Existen otras cuatro series publicadas sobre nefroureterectomía laparoscópica (Chung, 1996; Keeley y Tolley, 1998; Salomon, 1999; Shalhav y col., 2000). Cada una de éstas varía con respecto al abordaje (transperitoneal frente a retroperitoneal), manejo del uréter distal por extirpación a cielo abierto, resección transureteral (técnica por tracción) y manejo completamente laparoscópico. Como ocurre con otros procedimientos laparoscópicos renales, ninguno de los abordajes presenta un beneficio claro con respecto a la morbilidad, la estética y el retorno a la actividad.

No es posible extraer conclusiones rápidas y contundentes con respecto a la evolución relacionada con el cáncer porque solo existe un estudio (Shalhav y col., 2000) con un seguimiento mayor de 2 años. La tasa global de recurrencia vesical en los estudios combinados es del 16%, comparable con la de la nefroureterectomía a cielo abierto. En las series más grandes Shalhav y col. (2000) hallaron que, si bien el procedimiento llevaba mucho más tiempo que la nefroureterectomía abierta, muchos pacientes presentaban un tiempo de recuperación más corto y evoluciones similares con respecto a la recurrencia vesical, la enfermedad metastásica y la supervivencia específica de cáncer. No existen comunicaciones sobre la presencia de cuerpos extraños que corroan la vejiga cuando se emplean los dispositivos de grapas.

Existe gran preocupación sobre la recurrencia local y la siembra en los sitios de acceso. Se han comunicado casos de siembra en los sitios de acceso en caso de carcinoma celular del tracto urinario superior. Dos de estos casos se descubrieron luego de una nefrectomía simple para enfermedad presuntamente benigna en la cual no se habían respetado los principios de oncología quirúrgica (Ahmed, 1998; Otami y col., 1999). El otro caso se observó en una nefroureterectomía para enfermedad avanzada (Barrett, comunicación verbal, setiembre 1998). Si bien existe probabilidad de siembra, no parece ser mucho mayor que la existente en el caso de la contraparte de cirugía a cielo abierto en tanto y en cuanto se respeten los principios quirúrgicos correspondientes.

URETERECTOMÍA SEGMENTARIA A CIELO ABIERTO

Ureteroureterostomía

Indicaciones

La ureterectomía segmentaria y la ureteroureterostomía están indicadas para los tumores no invasivos grado 1 y 2 del uréter proximal o el uréter medio que son demasiados grandes para una ablación completamente endoscópica y para los tumores de grado 3 o invasivos cuando el objetivo es conservar la nefrona para preservar la función renal.

Técnica

El paciente es colocado en decúbito lateral modificado para las lesiones del uréter proximal o en decúbito dorsal con un rodillo bajo el espacio lumbar homolateral para

los tumores del uréter medio. Se realiza una incisión extraperitoneal desde el extremo de la 12ª costilla hacia la pelvis que permite una buena exposición al uréter medio. Se identifica, inmoviliza y asegura el uréter con lazos vasculares proximales y distales. La localización aproximada de la lesión se establece con los estudios por imágenes preoperatorios y la ureteroscopia. Se palpa el tumor y se liga el uréter a 1 a 2 cm proximales y distales al tumor (fig. 80-12A). Se extirpa el segmento ureteral comprometido y se lo envía para sección congelada con el objeto de confirmar el diagnóstico, el grado y el estadio y para verificar que ambos extremos del uréter se encuentran libres de tumor. Se realiza una linfadenectomía regional. Se repara el uréter y se movilizan ambos extremos para permitir una anastomosis libre de tensión. En la mayoría de los casos un defecto de hasta 4 cm es indicación de ureteroureterostomía. El riñón puede movilizarse por completo hacia abajo para proporcionar una longitud mayor al uréter proximal en caso de ser necesario. A medida que el uréter se moviliza, se preserva la irrigación arterial periureteral. Los extremos del uréter son cortados en forma de espátula y anastomosados con puntos separados reabsorbibles 4-0 (fig. 80-12B y 12C). Se coloca un tutor ureteral a medida que progresa la anastomosis y se coloca un drenaje con aspiración continua en el espacio retroperitoneal, cerca de pero sin tocar la reparación (fig. 80-12D).

Ureterectomía distal y neocistostomía directa o ureteroneocistostomía con fijación de la vejiga al músculo psoas o un colgajo de Boari

Indicaciones

La ureterectomía distal completa está indicada en los tumores del uréter distal que no es posible extirpar completamente por endoscopia (Bloom, 1970; Johnson, 1979, Babian, 1980; Johnson y col., 1984; Pagano, 1984; Anderstrom, 1989; Williams, 1991; Messing y Catalona, 1998). Casi todos estos tumores son grandes, de alto grado, confinados al órgano y lesiones invasoras.

Técnica

El paciente es colocado en decúbito dorsal. Se recomienda incluir lo genitales dentro del campo quirúrgico

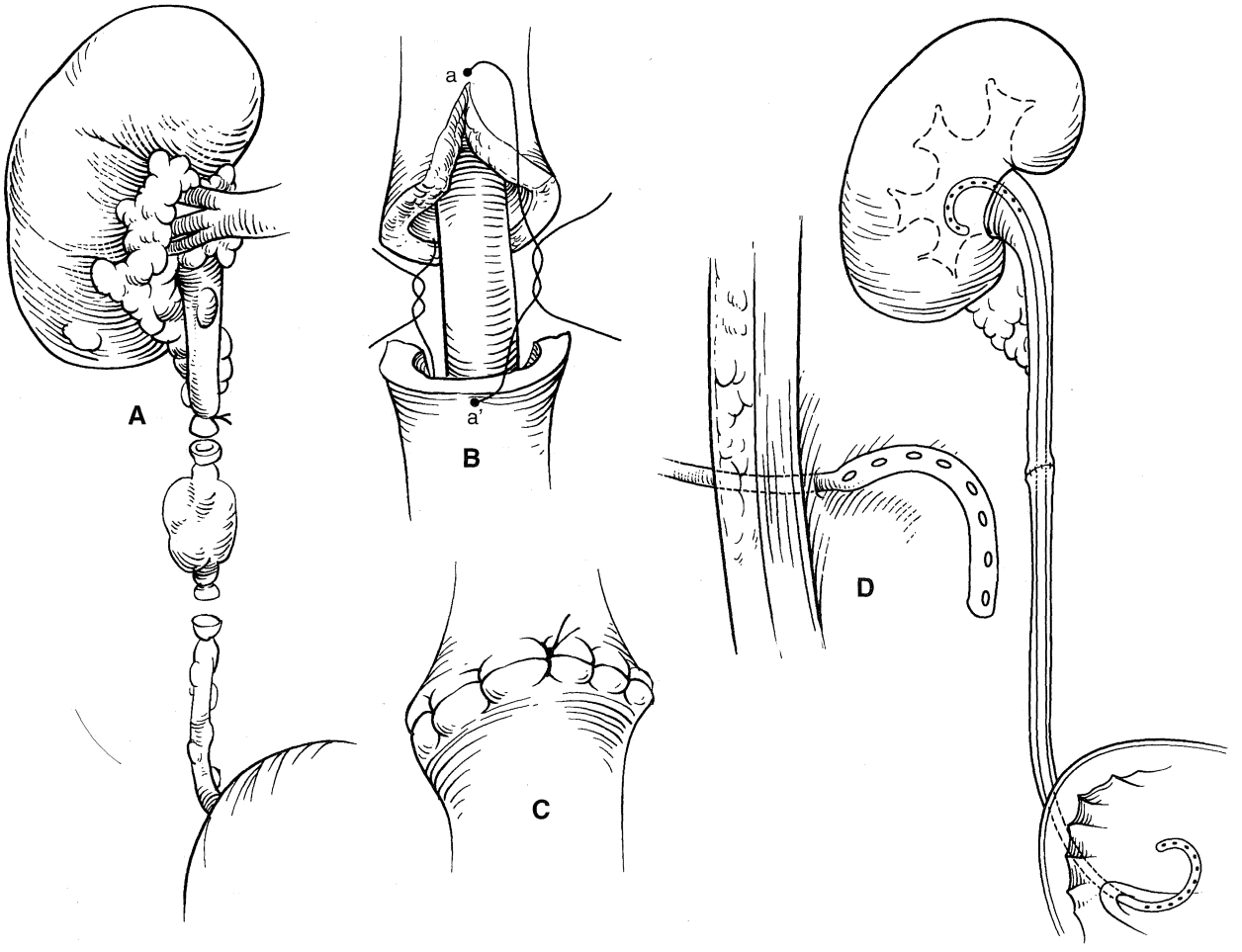


Fig. 80-12. A. Ureterectomía segmentaria entre ligaduras para un tumor grande e invasivo en la porción media del uréter. **B.** y **C.** Ureteroureterostomía de los extremos espatulados del uréter. La reparación se realiza sobre un stent interno. **D.** Reparación completa con un drenaje de aspiración continua en el espacio retroperitoneal.

de manera que sea posible colocar una sonda vesical accesible durante el procedimiento. Una incisión de Gibson, Pfannenstiel o en la parte inferior de la línea media permite la exposición adecuada del uréter distal y de la vejiga para la escisión ureteral y la reparación. Se realiza la ureterectomía distal como se describió previamente en la sección sobre nefroureterectomía radical. Se recomienda especial cuidado para evitar la diseminación del tumor detectado en el segmento distal del uréter.

La elección de una anastomosis con reflujo o sin reflujo es controversial (Pagano, 1984): la primera limita las infecciones y la siembra del tracto superior con tumores de la vejiga; la segunda facilita el seguimiento y la vigilancia del tracto superior con estudios por imágenes y ureteroscopia.

Solo es posible realizar la ureteroneocistostomía directa si se extirpa un pequeño segmento del uréter intramural y yuxtavesical. Se requieren otras técnicas cuando se extirpa todo el uréter distal. La primera elección consiste en la fijación de la vejiga al músculo psoas. Se liberan las ligaduras vesicales superiores del lado opuesto. Se realiza una cistostomía anterior y se moviliza la vejiga hacia arriba, por encima de los vasos ilíacos hacia el músculo psoas a nivel de la cresta ilíaca (fig. 80-13A y 80-13B). Se fija la vejiga al músculo y el tendón del psoas con una hilera de suturas crómicas 2-0 no continuas. Se evita el atrapamiento del nervio genitofemoral. El extremo del uréter es cortado en forma de espátula y trasladado a través de un orificio en la porción más superior de la vejiga. Debe evitarse la angulación en el hiato ureteral. Se efectúa una anastomosis sin reflujo colocando el uréter dentro de un canal o túnel mucoso si la longitud ureteral es suficiente (fig. 80-13C). Se completa la anastomosis con puntos cromados 4-0 separados. En todos los casos se colocan un tutor ureteral, una sonda uretral y un drenaje de aspiración continua (fig. 80-13D). La cistostomía anterior se cierra en dos planos con sutura 3-0 reabsorbible. La inserción de un catéter suprapúbico es opcional.

La fijación de la vejiga al músculo psoas proporciona una longitud considerable si la vejiga tiene un tamaño y distensibilidad normales. No obstante, si la brecha que debe cerrarse es aun mayor, una forma de aproximar el uréter consiste en agregar un colgajo de Boari desde la pared vesical anterior junto con la fijación al músculo psoas (figs. 80-14 y 80-15). Si se sabe previamente que se requerirá un colgajo de Boari, deben marcarse las incisiones para el colgajo antes de realizar la cistostomía y la fijación al psoas. El extremo cortado en forma de espátula del uréter se anastomosa al extremo cefálico del colgajo vesical como se describió previamente. Se dobla y se cierra el tubo vesical en dos planos con sutura continua 3-0 reabsorbible.

Ureterectomía subtotal

Indicaciones

Algunos tumores requieren la extirpación de segmentos grandes del uréter debido a que son multifocales o numerosos. No obstante, el grado y el estadio del tumor no justifican la nefroureterectomía. Además, es necesario conservar la nefrona debido a que el riñón contralateral presenta su función comprometida.

Técnica

En el capítulo 106 se describe cómo puede realizarse la sustitución completa íleo-ureteral. El segmento ileal proximal se anastomosa a la pelvis renal y el íleon distal se conecta a la vejiga. Cuando no es posible realizar la ureteroureterostomía ni la movilización vesical puede realizarse la interposición ileal para reparar un defecto largo en el uréter medio. Para cerrar la brecha se escoge un segmento lo suficientemente largo de íleon. Se estrecha el íleon sobre un catéter 14 Fr colocado a lo largo del borde mesentérico para aproximar el uréter. La eliminación del exceso de intestino del borde antimesentérico disminuye los problemas por taponamiento con moco, preserva la irrigación sanguínea del intestino y permite una mejor peristalsis de la orina a través del segmento ileal. Para la sustitución segmentaria del uréter también se ha empleado el apéndice (Goldwasser, 1994). Se indica la preparación preoperatoria de la vesícula cuando se planea la utilización del intestino.

En última instancia la ureterectomía total, el autotrasplante renal a la fosa ilíaca y la pielocistostomía constituyen opciones cuando todo el uréter se encuentra comprometido con múltiples tumores (Pettersson, 1984). No obstante, las técnicas endoscópicas modernas proporcionan medios de control tumoral menos invasivos con menor morbilidad en la mayoría de los casos.

Resultados

En el pasado algunos autores recomendaban la nefroureterectomía radical para todos los pacientes con tumores uroteliales del tracto superior (Skinner, 1978); otros sugerían la ureterectomía segmentaria solo para los pacientes con tumores de grado bajo, no invasivos del uréter distal (Babian, 1980). Los resultados acumulativos de las series en el cuadro 80-2 en el caso de los pacientes con tumores del tracto superior de la pelvis renal o del úreter revelan que **la evolución se correlaciona en gran medida con el estadio y el grado tumorales. Además, los resultados son similares para la cirugía radical o con preservación de la nefrona.** En el cuadro 80-3 se muestran las evoluciones de los tumores solo ureterales en tres series. Una vez más, la supervivencia global se correlaciona en gran medida con el grado y el estadio sin tener en cuenta la extensión del tratamiento quirúrgico. En el caso de los pacientes con tumores ureterales no invasores de grados 1 y 2 la supervivencia global a 5 años es excelente. En el caso de los pacientes con enfermedad en estadio T2 la supervivencia a 5 años se mantiene en cerca del 50%, no obstante disminuye de manera notable en el caso del estadio T3. McCarron y col. comunicaron una supervivencia a 5 años del 64% en el caso de los pacientes con tumores en estadio Ta tratados tanto con ureterectomía segmentaria como con ablación tumoral por endoscopia (McCarron y col., 1983). En las mismas series la tasa de supervivencia libre de tumor a los 5 años

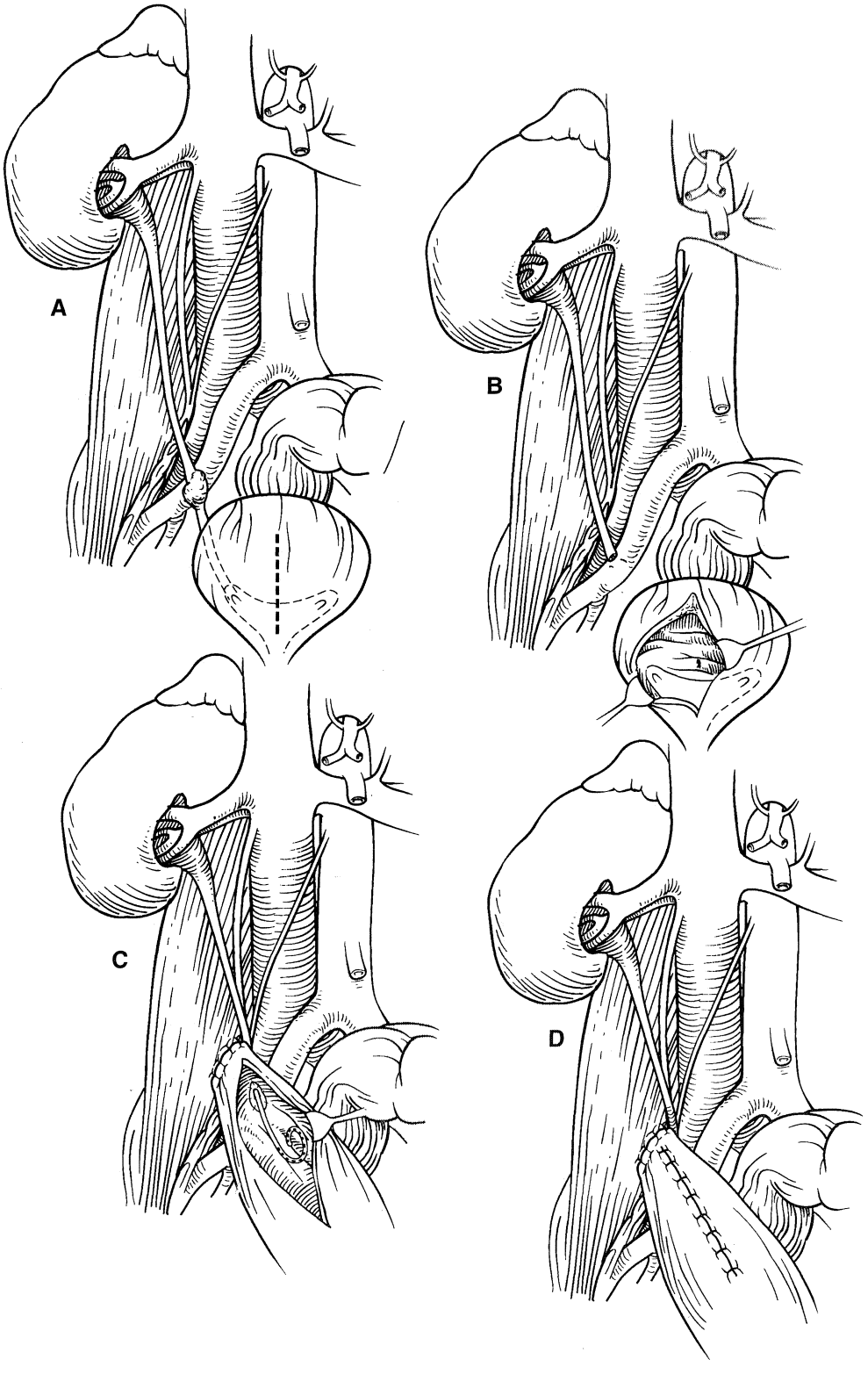


Fig. 80-13. **A.** y **B.** Ureterectomía distal para tumor invasivo del uréter distal. **C.** Se adelanta y se fija la vejiga al músculo psoas. Se anastomosa el uréter a la cara posterior y superior de la fijación vesical. **D.** Se cierra la cistostomía anterior. Se coloca un drenaje de aspiración continua, un tutor ureteral y una sonda vesical (no se observan en la figura).

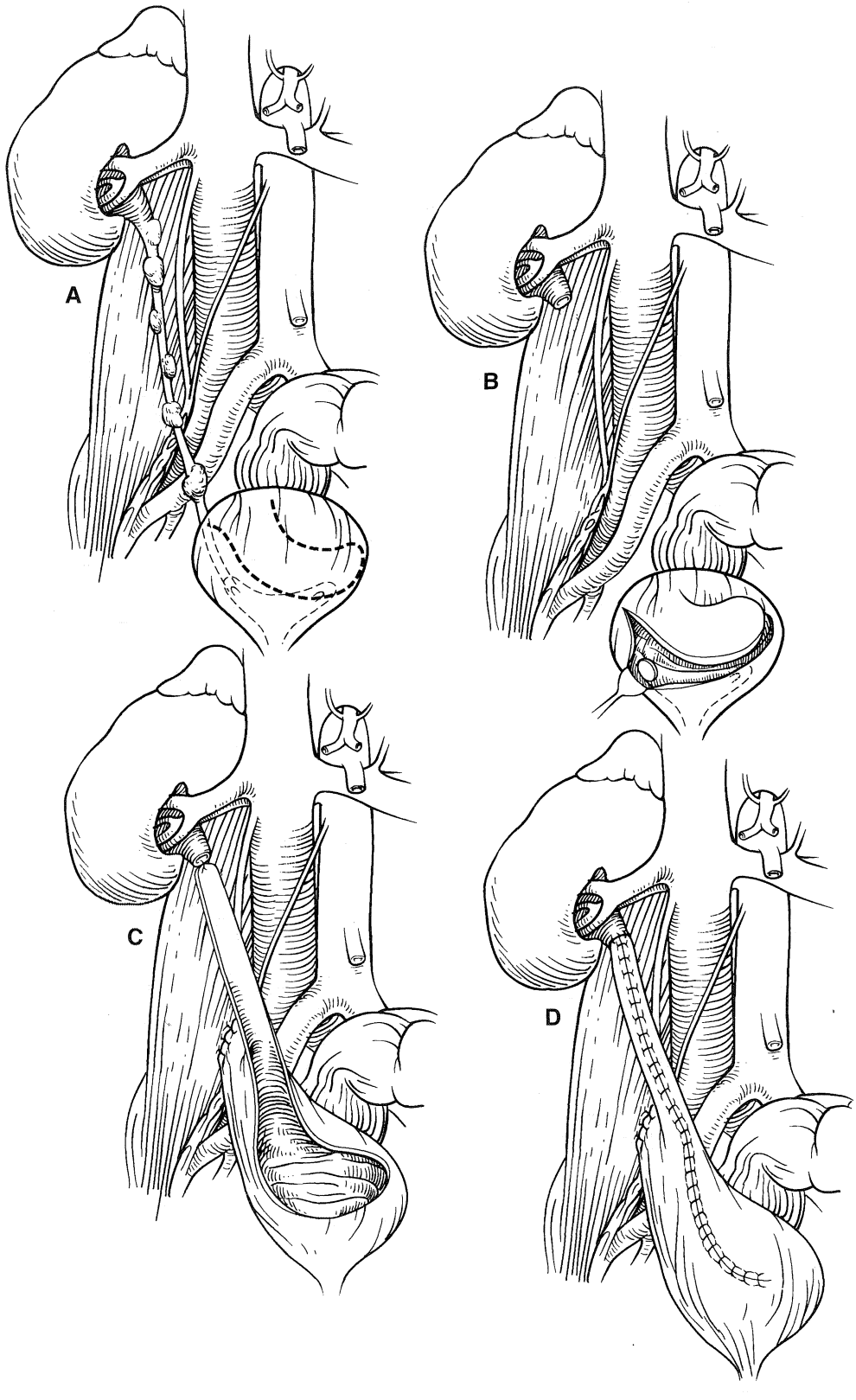


Fig. 80-14. **A.** Ureterectomía subtotal requerida para la preservación de la nefrona en un paciente con múltiples tumores ureterales difusos. **B.** Se obtiene un colgajo espiralado a partir de la pared vesical anterior. **C.** La fijación al músculo psoas más el colgajo de Boari alcanzan el resto del uréter proximal. **D.** Anastomosis completa y cierre vesical. No se observan en la figura el tutor ureteral, la sonda vesical ni el drenaje de aspiración continua.

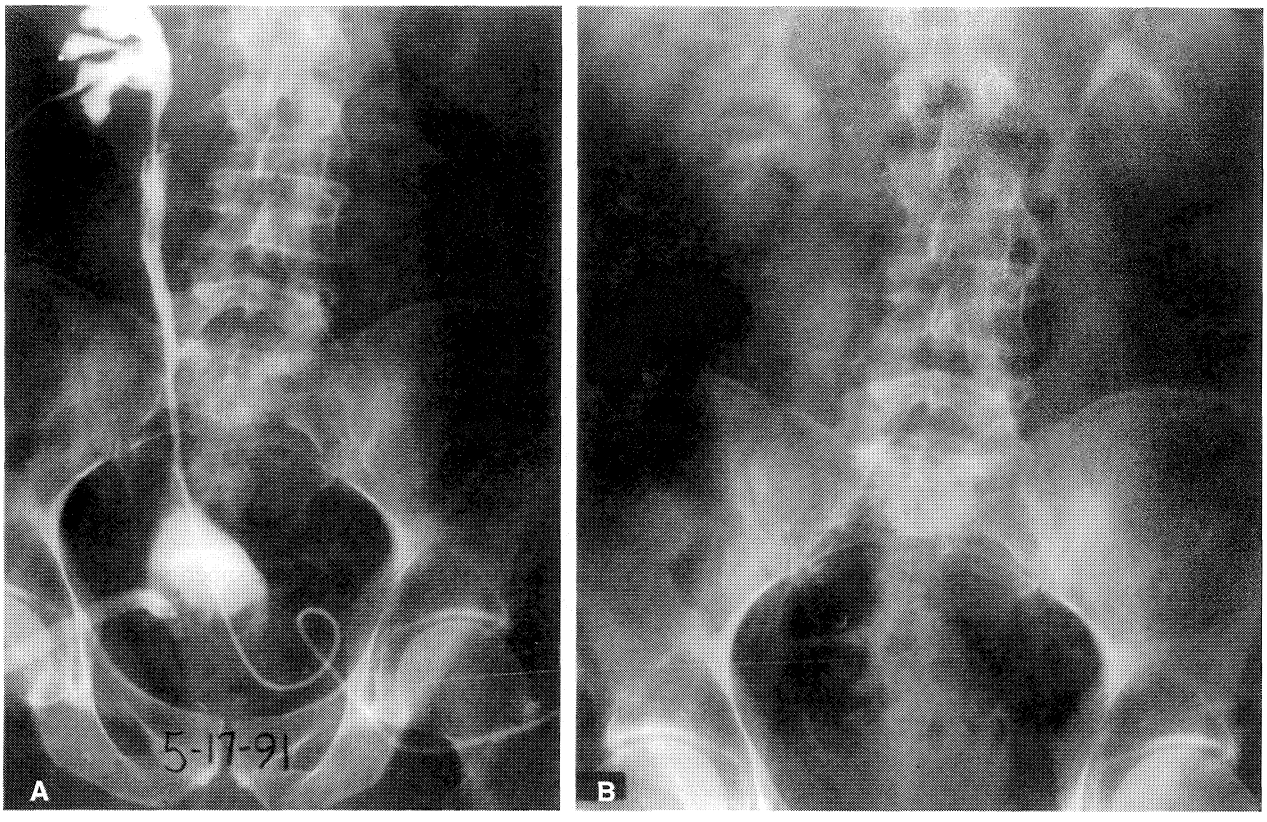


Fig. 80-15. Paciente con ureterectomía subtotal y reparación por fijación al psoas y colgajo de Boari. **A.** Urograma intravenoso posoperatorio precoz con tutor externo. **B**. Película de urograma intravenoso a los 10 minutos dos años después de la operación que muestra función y drenaje renal adecuados a través de la reparación ureteral.

fue del 66 y del 50% para los tumores en estadio T1 y T2 respectivamente, tratados con ureterectomía segmentaria o distal. Anderstrom (1989) comunicó muertes no relacionadas con tumores y una sola recurrencia entre 21 pacientes tratados con ureterectomía segmentaria para los tumores ureterales de grado bajo no invasivos, quienes fueron seguidos durante un promedio de 83 meses.

Booth y col. (1980) comunicaron una supervivencia a 5 años del 72 frente al 31% entre 144 pacientes con tumores ureterales que presentaban invasión superficial o profunda, respectivamente, del músculo ureteral. En ninguna otra serie se ha comunicado una duplicación de estos datos. El concepto es de una validez dudosa debido a la delgadez de la pared ureteral.

Grabstald y col. (1971) han elaborado uno de los pocos informes sobre la supervivencia a 5 años específica de cáncer por estadios en el caso de los pacientes con tumores ureterales. La supervivencia específica de enfermedad fue del 64 y del 100% en el caso de enfermedad en estadios Ta a T1 y estadio T2, respectivamente. Todas las defunciones se debieron a causas no relacionadas con la enfermedad. En contraste, en el caso de los pacientes con enfermedad en estadio T3 la supervivencia específica de cáncer fue de solo el 7% y la tasa de mortalidad debido a tumor fue del 87%.

El riesgo de recurrencia homolateral luego del tratamiento conservador de los tumores ureterales es del 33 al 55% (Mazeman, 1976; Johnson, 1979; Babian,

Cuadro 80-3. *Supervivencia a 5 años en el caso de pacientes con tumores ureterales (%)*

Tumor	*Bloom y col., 1970 (n=102)*	*Batata y Grabstald, 1976 (n=77)*	*McCarron y col., 1983*
Grado			
1-2	56-83	50-80	60-87
3-4	16	0-20	15
Estadio T			
a, 1, cis	62	60-90	64-81
2	50	43	46
3	33	16	22
4	-	-	-
N+	0	0	4
M+	0	0	-

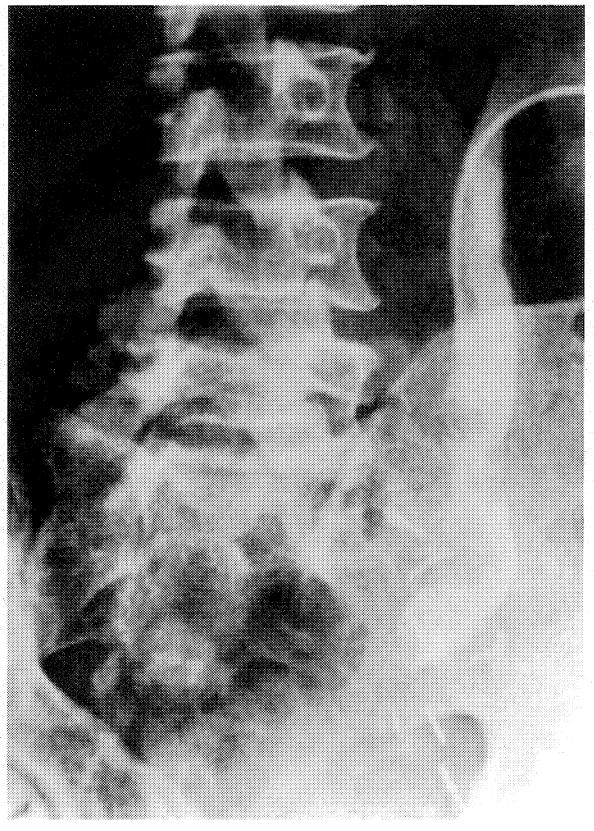


Fig. 80-16. Pielograma retrógrado de un paciente con riñón único y tumores multifocales de bajo grado, que requirieron abordajes anterógrados y retrógrados.

1980; McCarron y col., 1983; Williams, 1991). **La mayoría de las recurrencias son distantes a la lesión original**, pero también se observan recurrencias cercanas (Strong, 1976). **El riesgo de recurrencia y la necesidad de seguimiento son durante toda la vida** (Herr, 1998). Grossman informó una recurrencia local en estadio T2 en un paciente 16 años después de una ureterectomía segmentaria y ureteroureterestomía para un tumor del uréter medio de grado 1 y estadio Ta (Grossman, 1978). Los autores han observado la recurrencia de un tumor en estadio Ta en el uréter distal 18 años después de una ureterectomía segmentaria para un tumor de grado 1 y estadio Ta del uréter proximal (Sagalowsky, datos inéditos, 1999).

A continuación se detallan las recomendaciones para el tratamiento de los tumores ureterales en los pacientes con función adecuada del riñón contraletral. **La ureterectomía segmentaria está indicada en los tumores de grados 1 y 2, estadio Ta a T1 del uréter proximal o medio que no son pasibles de ser extirpados completamente por endoscopia debido a su tamaño o multiplicidad. La escisión segmentaria también está indicada en los tumores ureterales del sector proximal o medio, de grado 1 a 2 y estadio T2. La ureterectomía distal y la neocistostomía están indicadas en los tumores de grado y estadio bajos que no pueden controlarse con técnicas endoscópicas. La escisión ureteral también puede ser útil para algunos tumores del uréter distal de alto grado y localmente invasivos.**

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Características principales

Hugh Hampton Young describió en 1912 la primera evaluación endoscópica del tracto urinario superior. Los avances tecnológicos posteriores permiten que podamos acceder a todos los segmentos del tracto urinario con una morbilidad mínima mediante abordajes anterógrados y retrógrados. Con estos adelantos ha sido posible mejorar el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma de células del epitelio de transición del tracto superior porque la biopsia y la ablación del tumor pueden realizarse empleando varias fuentes de energía aun con instrumentos pequeños. Además, la miniaturización le ha otorgado practicidad al seguimiento de vigilancia del tracto superior con el uso de ureteroscopios más pequeños, que no suelen requerir la colocación previa de un tutor ni la dilatación activa del uréter distal.

Los tumores del tracto urinario superior pueden abordarse por vía anterógrada o retrógrada. El abordaje elegido depende en gran parte de la localización y el tamaño del tumor. Por lo general el abordaje por ureteroscopia retrógrada se emplea con los tumores ureterales y renales de escaso volumen. El abordaje percutáneo anterógrado es el preferido para los tumores más grandes del uréter superior o del riñón o para los que no es posible manipular en forma adecuada por abordaje retrógrado debido a su localización (p. ej., cáliz del polo inferior) y por una derivación urinaria previa. En los casos con compromiso multifocal puede emplearse una combinación de los abordajes anterógrado y retrógrado (figs. 80-16 y 80-17).

Los principios básicos del tratamiento del carcinoma de células del epitelio de transición del tracto urinario superior son los mismos que los de su contraparte vesical (fig. 80-18). Se practica la biopsia y se extirpa el tumor con electrocauterización o láser como fuentes de energía. En la lesión de gran volumen o en la que se cree que presenta un grado o estadio histológico altos, debe realizarse un procedimiento por etapas. En estos casos, en los cuales lo más probable es que se requiera una nefroureterectomía posterior para lograr la curación, se efectúan solo la biopsia y la ablación parcial para minimizar el riesgo de perforación o complicaciones mayores. El manejo endoscópico se completa solo después de que la anatomía patológica muestre que el paciente es un candidato adecuado para continuar con el manejo endoscópico mínimamente invasivo. Si la histología muestra que el tumor no es resecable, que es de alto grado o invasivo, en este paciente debe realizarse inmediatamente la nefroureterectomía siempre y cuando se encuentre en buenas condiciones físicas. Los pacientes que reciben tratamiento con preservación de la nefrona deben cumplir con un seguimiento de por vida con radiografías y endoscopias.

Ureteroscopia y ureteropieloscopia

El abordaje ureteroscópico para los tumores fue descrito por primera vez por Goodman en 1981 y por

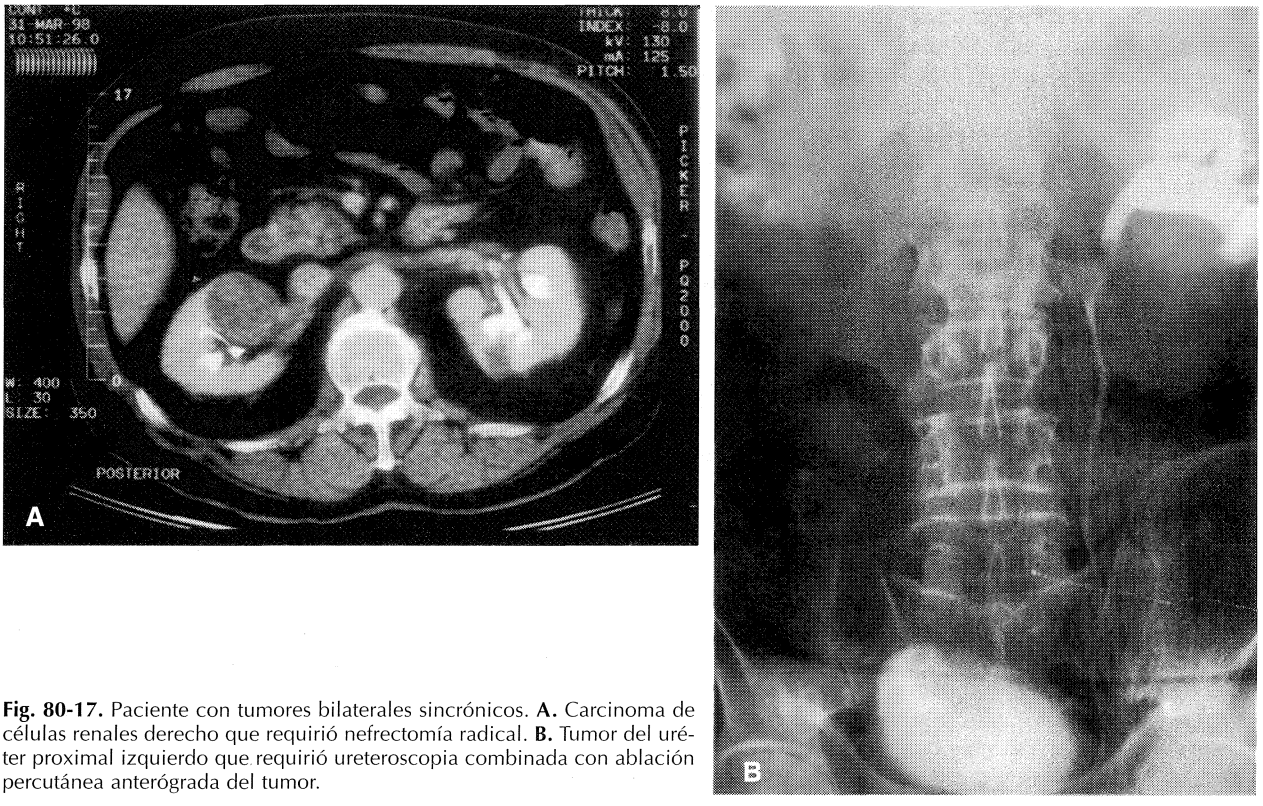


Fig. 80-17. Paciente con tumores bilaterales sincrónicos. **A.** Carcinoma de células renales derecho que requirió nefrectomía radical. **B.** Tumor del uréter proximal izquierdo que requirió ureteroscopia combinada con ablación percutánea anterógrada del tumor.

lo general está indicado para los tumores ureterales y renales más pequeños. Con el advenimiento de los ureterosocopios flexibles y rígidos de pequeño diámetro la localización del tumor ya no constituye un factor limitante. La ventaja del abordaje con ureteroscopio es la menor morbilidad en comparación con la de los procedimientos percutáneos y la cirugía abierta, con el mantenimiento de un sistema cerrado. Con un sistema cerrado se resguardan las superficies no uroteliales de la posibilidad de una siembra tumoral.

Las principales desventajas de un abordaje retrógrado se relacionan con el hecho de que se emplean instrumentos más pequeños. Los endoscopios más pequeños tienen un campo visual más limitado y un menor campo de acción. Esto limita la cantidad de volumen tumoral que puede alcanzarse en forma retrógrada. Además, algunas porciones del tracto urinario superior, como los cálices del polo inferior, no pueden ser alcanzadas en forma confiable con estos instrumentos. Los instrumentos más pequeños limitan la capacidad para extirpar tumores grandes y para obtener muestras profundas para una estadificación confiable. En los pacientes con derivación urinaria previa la ureteroscopia retrógrada es difícil.

Técnica e instrumentación

Existe una amplia variedad disponible de instrumentos ureteroscópicos, cada uno de ellos con sus ventajas y desventajas. En general los ureteroscopios rígidos se utilizan sobre todo para las porciones distal y media del uréter. El acceso a la porción ureteral superior y al riñón con un endoscopio rígido es poco confiable, sobre todo en el paciente masculino. Los ureteroscopios más grandes y rígidos permiten una mejor visualización porque su campo visual e irrigación son mayores. Los ureteroscopios rígidos más pequeños (8 F) no suelen requerir una dilatación activa del orificio ureteral (fig. 80-19A).

Actualmente se encuentra disponible una nueva generación de ureteroscopios flexibles, más pequeños que los 8 F, y que permiten un pasaje simple y confiable hacia la

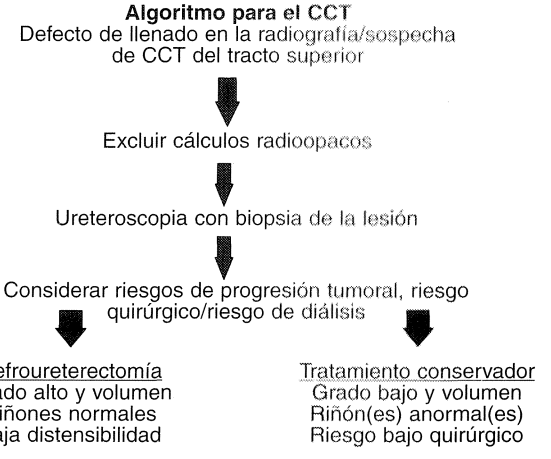


Fig. 80-18. Algoritmo para el abordaje endoscópico del carcinoma de células del epitelio de transición.

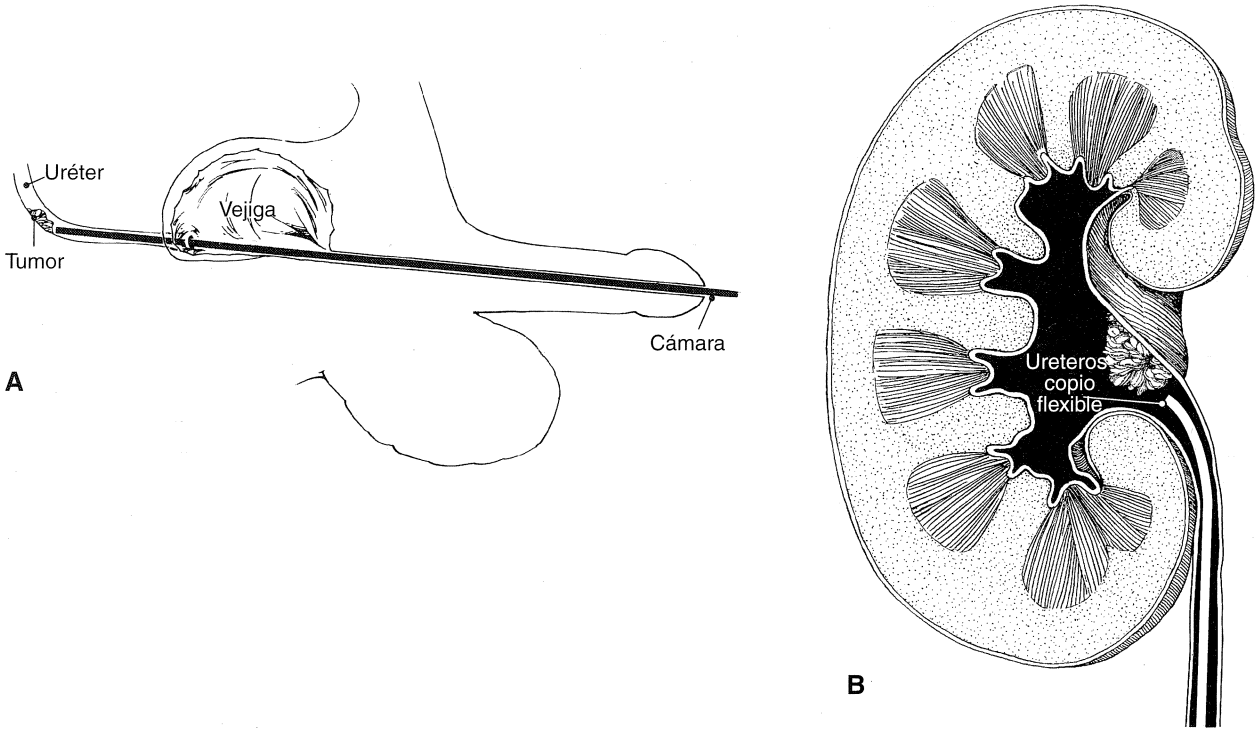


Fig. 80-19. **A.** Uretereoscopia rígida. **B.** Abordajes con ureteroscopia flexible.

mayoría de las porciones del tracto urinario (Abdel-Razzak y Bagley, 1993; Grasso y Bagley, 1994). Estos ureteroscopios suelen emplearse en el uréter superior y el riñón, hacia donde el ureteroscopio rígido no puede pasar. **No obstante, los ureteroscopios flexibles presentan limitaciones técnicas como un pequeño campo de acción, que limita el flujo de irrigación y el diámetro de los instrumentos de trabajo. Las otras limitaciones del ureteroscopio flexible son el acceso reducido a determinadas áreas del riñón, como el polo inferior, donde el ángulo infundibulopelviano limita el pasaje de la cámara o una derivación urinaria previa** (fig. 80-19B).

Etapas

Evaluación endoscópica y toma de muestra citológica urinaria. Se realiza la cistoscopia y se inspecciona la vejiga en procura de patología vesical concomitante. Se identifica y se inspecciona el orificio ureteral en busca de hematuria lateralizada. Se pasa directamente un ureteroscopio de pequeño diámetro (6,9 o 7,5F) en el orificio ureteral y se inspecciona el uréter distal en busca de cualquier lesión traumática por la colocación previa de un alambre guía o dilatación. Se coloca un alambre guía a través del ureteroscopio y del uréter hasta el nivel de la pelvis renal bajo guía fluroscópica. Se emplea el ureteroscopio flexible para visualizar el resto del urotelio. Cuando se observa una lesión o un área sospechosa, se efectúa un lavado con solución salina del área antes de la biopsia o de la intervención (Bian, 1995). **Si el uréter no acepta el ureteroscopio más pequeño, se requiere una dilatación activa del uréter.**

La presencia de una derivación urinaria previa y de un tumor confinado a la porción intramural del uréter constituyen circunstancias especiales. En lo casos de derivación urinaria previa resulta difícil identificar la anastomosis ureteroentérica y en ocasiones se requiere pasar por un alambre guía por vía percutánea anterógrada por el uréter antes de la endoscopia. Puede retirarse el alambre de la desviación y pasar el ureteroscopio vía retrógrada. El tracto de nefrostomía no necesita ser completamente dilatado en este caso. Otra instancia es la del tumor en el uréter intramural. Cuando un tumor protruye del orificio ureteral, puede realizarse la ablación ureteroscópica completa del tumor o una resección agresiva transuretral de casi todo el uréter distal, con lo que se obtienen resultados aceptables (Palou y col., 2000).

Biopsia y tratamiento definitivo

En la ablación tumoral pueden emplearse cualquiera de los siguientes tres abordajes: la escisión completa con ablación de la base, la resección del tumor hasta su base o la biopsia diagnóstica seguida por electrocauterización o láser como fuentes de energía. Cualquiera sea la técnica utilizada debe prestarse especial atención a las muestras de biopsia. Las muestras suelen ser pequeñas y deben fijarse inmediatamente y rotularse especialmente para evaluación histológica o citológica (Tawfiek y col., 1997).

Técnicas ureteroscópicas

El tumor es extirpado empleando pinzas de prensión o una cesta de alambre plana inserta cerca del tumor (fig. 80-20A). A continuación se trata la base del tumor con electrocauterización o láser. Esta técnica es especialmente útil para los tumores papilomatosos de grado bajo con un pedículo angosto. La muestra es enviada para evaluación histológica.

Se emplea un resectoscopio ureteroscópico para extirpar el tumor (fig. 80-20B). Se reseca solo el tumor intraluminal y no se realiza ningún intento de efectuar una resección más profunda (más allá de la lámina propia). En las porciones media y superior del uréter debe tenerse especial cuidado porque la pared es muy delgada y proclive a la perforación. Los resectoscopios ureterales suelen ser 12 F y requieren una mayor dilatación del orificio ureteral. Jarrett y col. (1995a) describieron la dilatación extensa del uréter seguida por la resección con un resectoscopio más largo que el estándar en presencia de enfermedad más extensa del uréter distal.

Es posible biopsiar en forma adecuada el tumor con pinzas y enviarlo al laboratorio de anatomía patológica para su evaluación diagnóstica. El tumor es extirpado hasta su base empleando láser o energía por electrocauterización (fig. 80-20C y D). Cuando se emplea una pinza para biopsia 3 F, pequeña y flexible, se requieren múltiples muestras de biopsia. Para fulgurar los tumores puede emplearse electrocauterización administrada vía un pequeño electrodo Bugbee (2 o 3F). No obstante, la profundidad variable de la penetración implica cierto peligro en el uréter y se debe evitar la fulguración circunferencial debido al alto riesgo de formación de estricturas. Recientemente se ha popularizado el uso de energía láser con fuentes de neodimio: itrio-argón-garnet (Nd:YAG) (Smith, 1984; Schmeller, 1989; Carson, 1993) **u holmio:YAG** (Bagley, 1995; Razvi, 1995). **Cada una de ellas posee sus ventajas (fig. 80-21) y puede administrarse a través de pequeñas fibras fexibles (200 o 365 μm) a través de ureteroscopios pequeños y flexibles sin alterar de manera significativa el flujo de irrigación o la deflexión de la cámara.**

El láser con holmio:YAG es adecuado para el uréter. La penetración del tejido es menor a 0,5 mm y permite la ablación tumoral con una hemostasis excelente y un riesgo mínimo de lesión de todo el grosor del uréter; no obstante, su escaso poder de penetración determina que no resulte útil en los tumores más grandes, especialmente los de la pelvis renal. Los parámetros que más a menudo se utilizan con el holmio:YAG son una energía de 0,6 a 1 joule con una frecuencia de 10 hertz. El láser con neodimio:YAG tiene una penetración tisular de hasta 5 a 6 mm, de acuerdo con los parámetros del láser y la duración del tratamiento. En contraste con el láser con holmio:YAG, que elimina el tumor, el láser con Nd:YAG actúa por necrosis coagulativa con el posterior desprendimiento del tumor necrótico; el margen de seguridad es significativamente más bajo y puede limitar su uso en el uréter, donde la pared ureteral es más delgada. Los parámetros que se emplean más a menudo con el láser con Nd:YAG son 15 watts para 2 segundos para eliminar el tumor y de 5 a 10 watts para 2 segundos para la coagulación.

Se coloca un tutor ureteral de duración variable para colaborar con el proceso de curación. Los tumores más grandes suelen requerir varias sesiones de tratamiento durante varios meses.

Resultados

Muchas series han mostrado la seguridad y la eficacia del tratamiento ureteroscópico del carcinoma de células del epitelio de transición del tracto superior (Elliot y col., 1996; Martínez-Piñeiro y col., 1996; Keeley y col., 1997a, 1997b). En una revisión de la literatura sobre 205 pacientes (Tawfiek y Bagley, 1997) las tasas globales de recurrencia en el caso de las lesiones de la pelvis renal y del uréter eran del 33 y el 31,2%, respectivamente, y el riesgo de recurrencia vesical era del 43%. En las dos series más importantes (Keeley y col., 1997a) se halló una sola muerte por cáncer atribuida directamente a enfermedad recurrente del tracto superior. Como ocurre con todos los carcinomas de células del epitelio de transición, el indicador pronóstico más importante de la recurrencia tumoral era el grado del tumor. Keeley y col. (1997b) mostraron una tasa de recurrencia del 26% en el caso de los tumores de grado 1 y del 44% en el caso de los tumores de grado 2, lo que se correlacionaba en gran medida con las tasas de recurrencia previamente establecidas para la cirugía conservadora a cielo abierto.

Las complicaciones eran infrecuentes y generalmente se relacionaban con la enfermedad asociada del paciente. Las complicaciones específicas de la terapia ureteroscópica eran la perforación ureteral, que podía manejarse con un tutor ureteral interno y la estrictura ureteral. La tasa de formación de estricturas varió entre el 5 y el 13% (Elliot y col., 1996; Martínez-Piñeiro, 1996; Keely y col., 1997a). Las tasas de complicaciones han descendido en series más actuales, probablemente por el uso de endoscopios más pequeños, mejorías de las fuentes de energía láser y avances en las técnicas endoscópicas.

Los dos problemas principales del abordaje endoscópico son la exactitud de las biopsias ureteroscópicas y sus limitaciones sobre todo con respecto a la estadificación (Huffman, 1988). Las revisiones retrospectivas de los pacientes que sufrieron biopsia ureteroscópica seguida por nefroureterectomía revelaron que la exactitud de las biopsias para el diagnóstico ureteroscópico era del 89 al 94% y que la clasificación anatomopatológica para compatibilizar con la técnica de cirugía a cielo abierto era del 78 al 92% (Keely y col., 1997a; Guarnizo y col., 2000). De acuerdo con estudios previos sabemos que existe una gran correlación entre el grado y el estadio de la lesión (Chasko, 1981; Heney, 1981). Esto se aplica al abordaje ureteroscópico (Keeley y col., 1997b) porque el 87% de los pacientes con tumores de grado 1 o 2 tenían enfermedad no invasiva (estadio T2 o T3). Esta información avala el concepto de que el grado tumoral es el factor pronóstico más importante y que, si bien no puede evaluarse el estadio en forma directa, es esperable hallar enfermedad no invasiva en la mayoría de los casos de tumores de grado bajo.

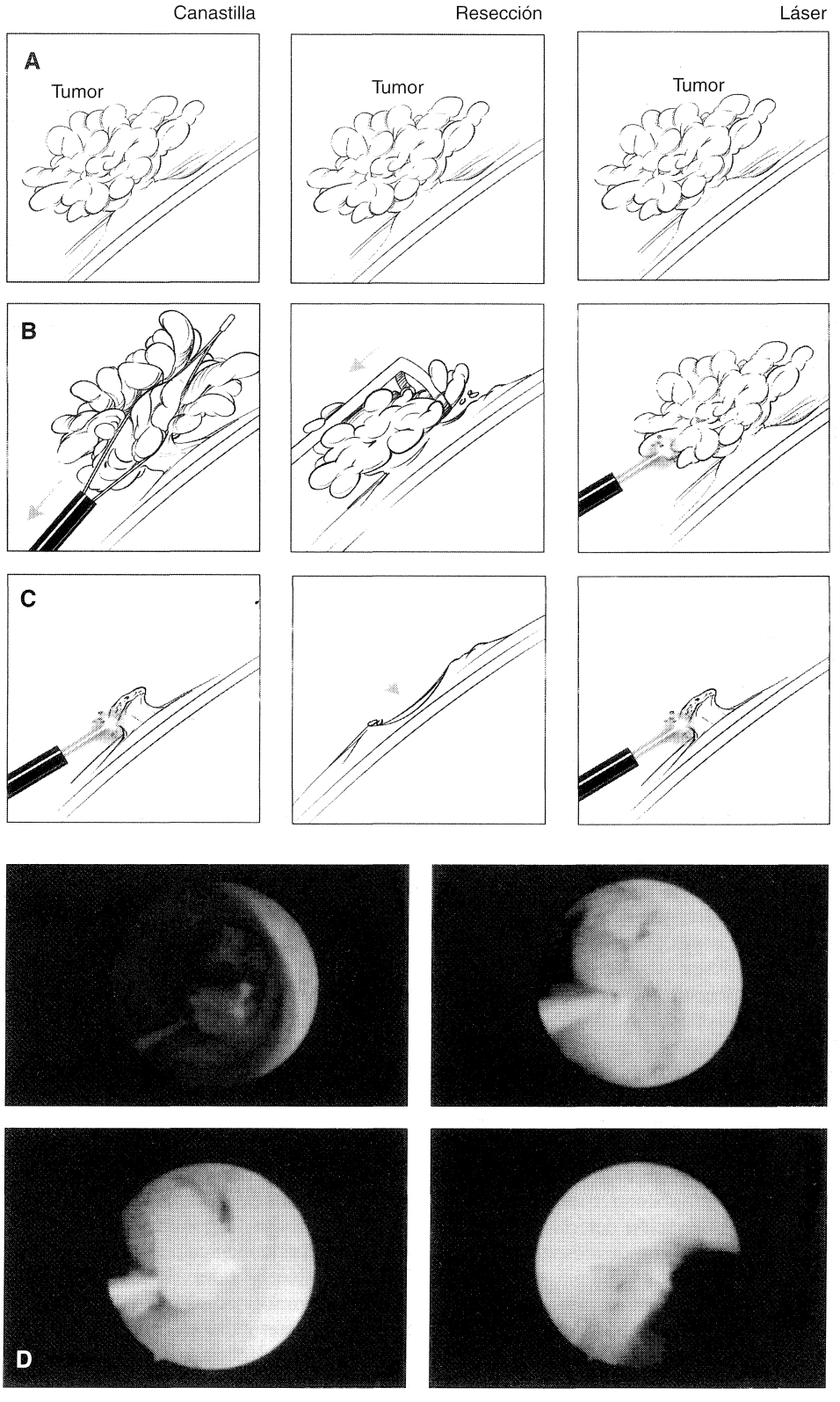


Fig. 80-20. Técnicas para el tratamiento ureteroscópico de los tumores renales y ureterales. **A.** Se identifica y se extirpa gradualmente el tumor sujetándolo con pinzas por la base. **B.** Como alternativa puede desplegarse una canastilla de alambre junto al tumor. Se toma el tumor y se lo remueve con cuidado para no avulsionar el uréter adyacente. Con cualquiera de estas técnicas el lecho es tratado con electrocauterización con fuente de energía láser. **C.** Se identifica y se extirpa el tumor empleando un resectoscopio ureteroscópico. La técnica difiere de la empleada para los tumores vesicales en que solo se extirpa el tumor intraluminal. No se intenta una resección más profunda, como ocurre con los tumores vesicales. No se introduce la cámara en el tejido. **D.** Se biopsia el tumor con fines diagnósticos. Luego se ablaciona el grueso del tumor con energía láser o electroquirúrgica. Se prefiere la modalidad láser porque suministra energía de un modo más confiable y por su capacidad de penetración. Las dos fuentes de energía más a menudo empleadas son el holmio:YAG y el neodimio:YAG. YAG, itrio-aluminio-granate.

Ho:YAG	
	Penetración mínima (<0,5mm)
	Ablación tumoral eficiente
	Corte preciso
	Parámetros 0,6-1,2 joules y 8-10 Hz
Nd:YAG	
	Penetración profunda (5-6 mm)
	Hemostasis excelente
	Ablación tumoral por necrosis coagulativa
	Parámetros 20-30 watts

Fig. 80-21. Características de las fuentes de energía láser holmio:YAG y neodimio:YAG. YAG, itrio-aluminio-granate.

Otro interrogante es si la ureteroscopia favorece la progresión o la extensión de la enfermedad a otras superficies uroteliales o sitios metastásicos. Existen informes sobre un aumento en la aparición de tumores en los uréteres con reflujo de pacientes con tumores vesicales (Detorres y col., 1987) y en el tracto urinario homolateral y la vejiga de pacientes luego del tratamiento ureteroscópico. No obstante, Kulp y Bagley (1994) informaron que en las muestras de 13 pacientes con múltiples tratamientos ureteroscópicos seguidos por nefroureterectomía no hallaron ninguna propagación inusual de carcinoma de células del epitelio de transición. Los interrogantes sobre el hecho de que la ureteroscopia puede favorecer la extensión metastásica fueron introducidos por Lim y col. (1993), quienes encontraron células tumorales en los ganglios linfáticos renales luego de la ureteroscopia. Sin embargo, Hendin y col. (1999) no hallaron un riesgo mayor de enfermedad metastásica en un grupo de pacientes en quienes se había realizado una ureteroscopia antes de la nefroureterectomía en comparación con un grupo que había sufrido solo la nefroureterectomía.

Abordaje percutáneo

El abordaje percutáneo fue descrito por primera vez por Tomera en 1982 y suele estar indicado en tumores más grandes localizados cerca de la pelvis renal, el uréter proximal o ambos.

La principal ventaja del abordaje percutáneo es la capacidad para emplear instrumentos más grandes mediante los cuales sea posible extirpar un volumen tumoral mayor en cualquier porción del sistema colector renal. Dado que se obtienen muestras para biopsias más profundas es posible establecer el grado y el estadio tumorales. Además, un abordaje percutáneo puede evitar las limitaciones de la ureteroscopia flexible especialmente en sistemas caliciales complicados o áreas de difícil acceso, como el cáliz del polo inferior o el tracto urinario superior en los pacientes con desviación urinaria. Con el abordaje percutáneo es posible mantener el tracto de nefrostomía establecido para la nefroscopia posoperatoria inmediata y la administración de tratamiento tópico adyuvante.

Las principales desventajas son la mayor morbilidad en comparación con la ureteroscopia y el potencial para la siembra tumoral fuera del tracto urinario. El establecimiento del tracto de nefrostomía tiene sus riesgos y el procedimiento suele requerir la internación del paciente. Otros riesgos relacionados con un abordaje percutáneo son la pérdida de la integridad urotelial y la exposición de las superficies no uroteliales a las células tumorales. Este sistema abierto ofrece la posibilidad de implantación tumoral en el tracto de nefrostomía.

Técnica e instrumentación

Establecimiento del tracto de nefrostomía. Se realiza una cistoscopia y se coloca un catéter ureteral abierto en la pelvis. Se inyecta contraste para definir la anatomía calicial y se establece un tracto de nefrostomía a través del cáliz escogido (fig. 80-22). La punción directa lejos del tumor permite un mejor acceso a los tumores de los cálices periféricos (fig. 80-23). Cuando el área afectada se encuentra en la pelvis renal y la porción superior del

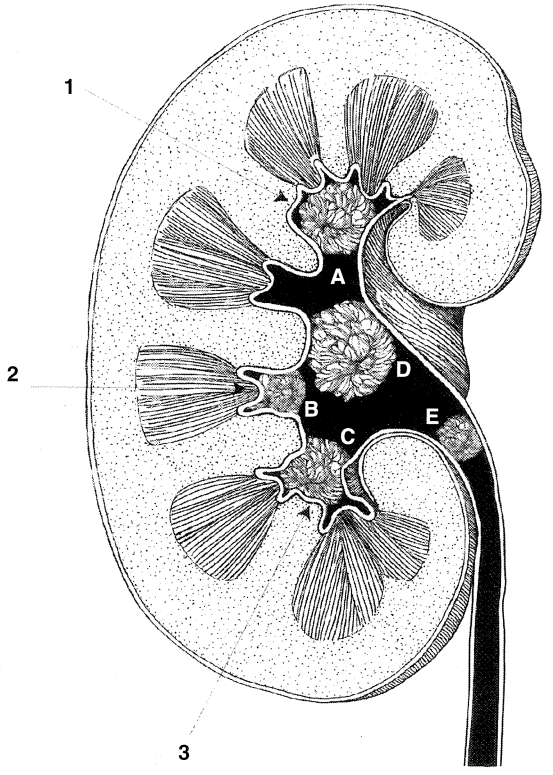


Fig. 80-22. Sitio de punción del tracto de nefrostomía. La posición de la nefrostomía es importantísima para la resección exitosa percutánea del carcinoma de células del epitelio de transición del sistema colector renal y el uréter superior y requiere una evaluación preoperatoria detallada de las radiografías para determinar la localización tumoral. Los tumores localizados en los cálices periféricos **(A-C)** pueden ser mejor abordados con una punción directa tan lejos del cáliz como sea posible. Los tumores localizados en la pelvis renal **(D)** y el uréter superior **(E)** son mejor abordados por punción en un cáliz superior (1) o medio (2), que permite maniobrar la cámara en la pelvis renal y hacia el uréter. Punción del cáliz inferior (3) para tumores en el cáliz inferior.

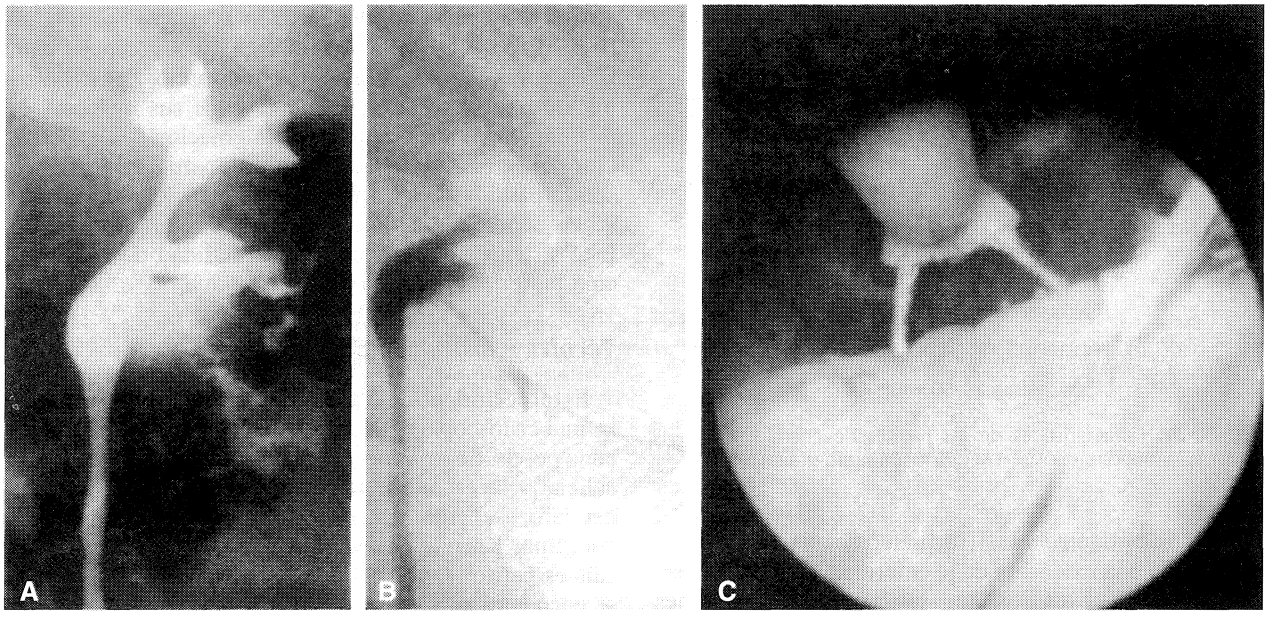


Fig. 80-23. **A.** Pielograma retrógrado de un hombre con un tumor de células del epitelio de transición en el cáliz inferior en un riñón único. **B.** Acceso distal en el cáliz que permite una clara visualización del tumor. **C.** Resección posterior.

uréter, lo mejor es establecer un acceso en la porción superior o media del polo para permitir el manejo de la cámara a través del sistema colector y hasta la unión ureteropelviana. Se dilata el tracto empleando una dilatación secuencial (Amplatz®) o con balón para acomodar una sonda 30 F. Es fundamental colocar correctamente el tracto de nefrostomía para que el procedimiento resulte exitoso y pueda ser realizado por el urólogo o por el radiólogo luego de la consulta directa con el cirujano que operará al paciente.

Se introduce un nefroscopio, se toma el catéter ureteral, se lo extrae del tracto y se lo cambia por un alambre guía para proporcionar de esta manera un control tanto anterógrado como retrógrado. La nefroscopia completa se realiza empleando endoscopios rígido y flexible según necesidad. Cualquier sospecha de compromiso de la porción superior del uréter implica la realización de una ureteroscopia anterógrada.

Biopsia y tratamiento definitivo

Luego de ser identificados, los tumores son extirpados mediante una de las siguientes tres técnicas (fig. 80-24A a D). En la primera técnica se emplea un pinza de biopsia fría a través de un nefroscopio estándar. Se extirpa el grueso del tumor con las pinzas y se lo elimina de modo gradual hasta llegar a la base (véase fig. 80-24A). Se realiza una biopsia de la base por separado para estadificar la lesión y se cauteriza la base utilizando un electrodo Bugbee. De esta forma pueden tratarse fácilmente las lesiones con grado bajo de papilomatosis y pedículo estrecho con riesgo bajo de sangrado.

Una alternativa consiste en la utilización de un asa recortada de un resectoscopio estándar para eliminar el tumor hasta su base (véase fig. 80-24B). Una vez más, debe resecarse la base y ser enviada por separado para su estadificación. Este abordaje puede ser más efectivo en los tumores más grandes, con base más ancha en los cuales no es factible una simple extirpación hasta el pedículo.

En la tercera técnica se utiliza un endoscopio rígido o flexible, se biopsia el tumor y se trata con láser holmio:YAG o Nd:YAG a 25 a 30 watts (véanse fig. 80-24C y D).

Cualquiera sea el abordaje empleado, se deja colocado un tubo de nefrostomía. Este acceso puede utilizarse para una segunda visualización por nefroscopia durante el seguimiento para garantizar la extirpación completa del tumor (fig. 80-25). La nefroureterectomía está indicada si la anatomía patológica muestra enfermedad invasiva o de grado alto.

Segunda visualización por nefroscopia

Durante el seguimiento la nefroscopia se realiza 4 a 14 días después para permitir una adecuada curación. Se identifica el sitio de resección del tumor y se elimina todo resto tumoral. Si no se identifican restos tumorales, debe realizarse una biopsia de la base y tratarla con cauterización o el láser Nd:YAG (exposiciones de 15 a 20 watts durante 3 segundos). El tubo de nefrostomía puede extraerse varios días después si se han resecado todos los tumores. Si el paciente es candidato a recibir tratamiento tópico adyuvante, se deja un pequeño tubo de nefrostomía 8 F para proporcionar un acceso para las instilaciones. Algunos autores sugieren una tercera visualización por nefroscopia antes de retirar de manera definitiva el tubo de nefrostomía (Jarrett y col., 1995b).

Resultados

Es debido a la rareza de esta enfermedad que existen solo unas pocas series retrospectivas con cifras y segui-

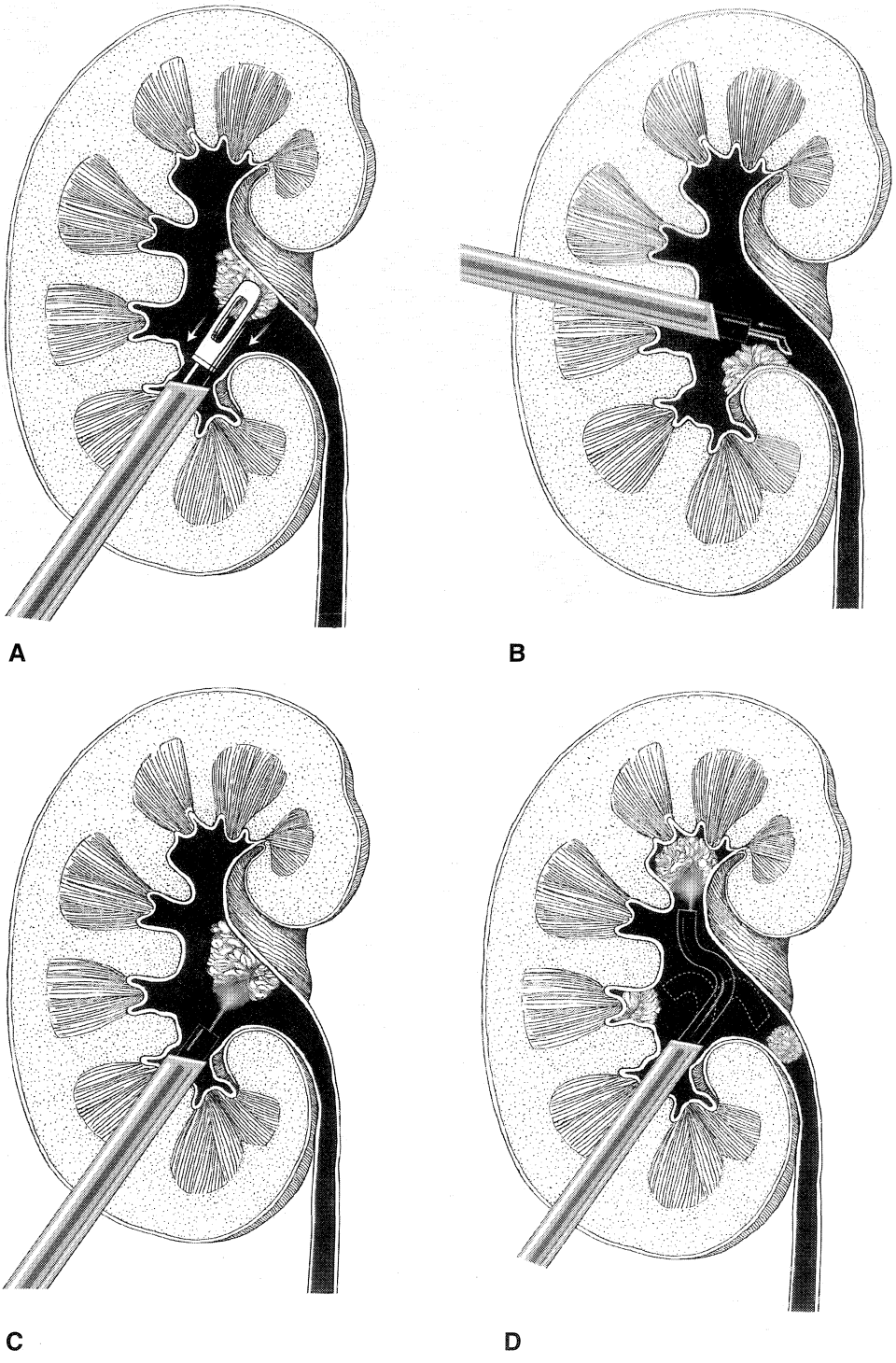


Fig. 80-24. Técnicas para la extirpación vía percutánea de un carcinoma de células del epitelio de transición del sistema colector renal. **A.** Se identifica y se extirpa el tumor empleando pinzas hasta el lecho. Se biopsia el lecho y se envía por separado para su evaluación. Esta técnica es adecuada en los tumores papilamatosos con pedículo estrecho. Los tumores de base ancha pueden causar sangrado excesivo y en estos casos es mejor utilizar la resección o la terapia con láser. **B.** Se identifica y se reseca el tumor hasta su base empleando un resectoscopio estándar. Se debe ser muy cuidadoso y evitar la resección de la vasculatura renal mayor. Se identifica el tumor, se biopsia con fines diagnósticos y es tratado con fuentes de láser de holmio o neodimio. Ello puede realizarse a través de un nefroscopio estándar (**C**) y empleando un cistoscopio flexible (**D**).

miento adecuadas para arribar a conclusiones razonables (Jarrett y col., 1995b; Patel, 1996; Clark y col., 1999). En una revisión sobre la literatura sobre 84 pacientes Okada y col. (1997) hallaron una tasa global de recurrencia del 27%. El grado del tumor estaba estrechamente relacionado con la evolución; Jarrett y col. mostraron una tasa de recurrencia para los grados 1, 2 y 3 del 18, el 33 y el 50%, respectivamente. En estas series las únicas defunciones relacionadas con cáncer habían ocurrido en pacientes con enfermedad avanzada. Lee y col. (1999) revisaron su experiencia de 13 años con manejo percutáneo, con la comparación de 50 pacientes con manejo percutáneo con 60 a quienes se les había realizado una nefroureterectomía, y no hallaron diferencias significati-

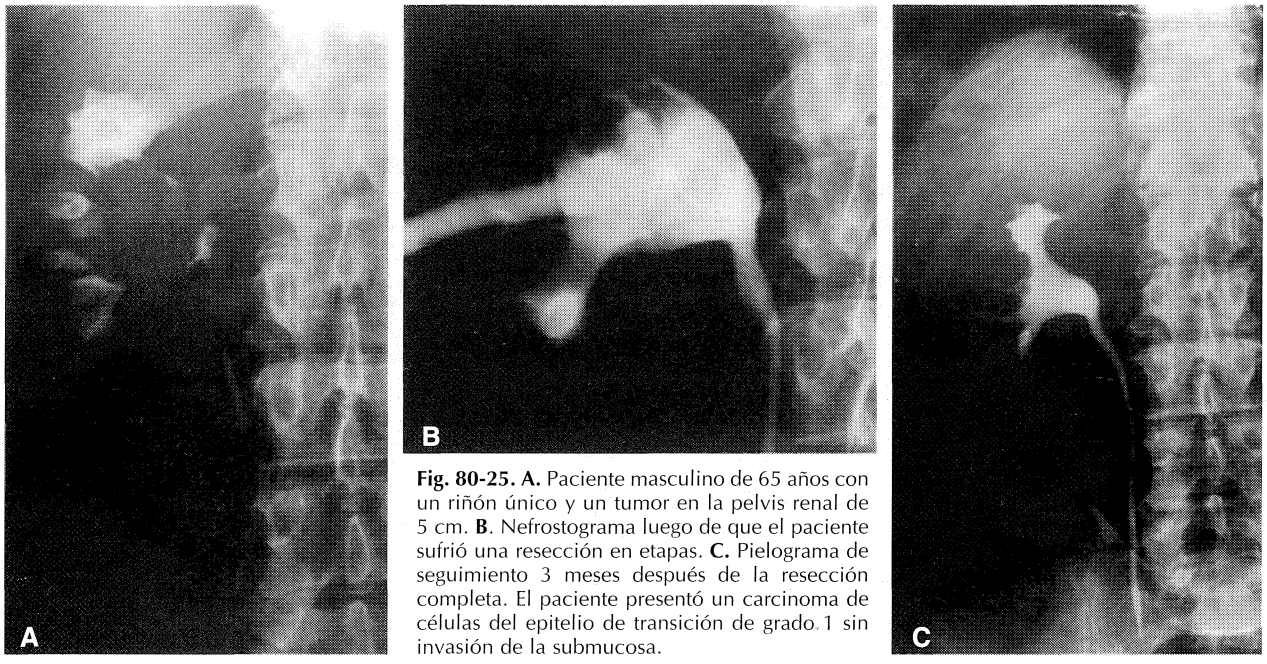


Fig. 80-25. A. Paciente masculino de 65 años con un riñón único y un tumor en la pelvis renal de 5 cm. **B.** Nefrostograma luego de que el paciente sufrió una resección en etapas. **C.** Pielograma de seguimiento 3 meses después de la resección completa. El paciente presentó un carcinoma de células del epitelio de transición de grado 1 sin invasión de la submucosa.

vas con respecto a la supervivencia global. Como era de esperarse, los pacientes con enfermedad de bajo grado presentaron una buena evolución con cualquiera de las modalidades de manejo y los pacientes con enfermedad de grado alto presentaron una mala evolución con todas las opciones terapéuticas.

La mayoría de los autores coincidiría con la literatura en que el manejo percutáneo es aceptable en pacientes con enfermedad de grado bajo (grado 1), cualquiera sea el estado del riñón contralateral, teniendo en cuenta que el paciente se compromete de por vida a un seguimiento endoscópico. Si bien los pacientes con enfermedad de grado 3 presentan una mala evolución cualquiera sea la modalidad escogida, probablemente deban sufrir una nefroureterectomía para optimizar el tratamiento del cáncer (con la condición de que se encuentren clínicamente aptos). La mayor área de controversia es la que rodea al empleo del manejo percutáneo para los pacientes con enfermedad de grado 2 y un riñón contralateral normal. Jabbour y col. (2000) evaluaron de manera retrospectiva a 24 pacientes y hallaron una supervivencia específica de la enfermedad del 95% global y del 100 y el 80% en el caso de las lesiones en estadio Ta y T1, respectivamente. Este estudio muestra un resultado aceptable con tratamiento conservador para la enfermedad de grado 2 no invasiva. En el caso de lesiones más invasivas el potencial de progresión de la lesión y la enfermedad metastásica son importantes y debe pensarse en la posibilidad de una nefroureterectomía.

Las complicaciones que surgen con el manejo percutáneo de los tumores son similares a las que se observan con los procesos renales benignos y son el sangrado, la perforación del sistema colector y la obstrucción secundaria de la unión ureteropelviana. Las complicaciones aumentan en número y severidad a medida que aumenta el grado del tumor (Jarrett y col., 1995b). Este hallazgo se debería a una lesión más extensa y a los tratamientos requeridos para erradicar el tumor. Al contrario de lo que ocurre con la resección ureteroscópica, con el método percutáneo puede estadificar tumores y, como es de esperar, el estadio aumenta con el grado tumoral.

Una de las preocupaciones mayores sobre el abordaje percutáneo es la siembra potencial de superficies no uroteliales con células tumorales. Se informaron muchos casos de infiltración del tracto de nefrostomía con tumores de grado alto (Tomera, 1982; Slywotzky y col., 1994; Haung, 1995), pero no se informaron casos similares en las tres series más importantes (Jarrett y col., 1995b; Patel, 1996, Clark y col., 1999). La siembra del tracto es posible, pero muy infrecuente.

CITOLOGÍA POSITIVA AISLADA DEL TRACTO SUPERIOR

En ocasiones uno se encuentra frente a un paciente que presenta citología positiva aislada del tracto urinario. **Por definición el paciente debe presentar un urograma intravenoso y un pielograma retrógrado negativos, cistoscopia negativa y biopsia vesical y uretral negativas. La nefroureterectomía radical** era realizada en el pasado en los casos de citología positiva unilateral del tracto superior para excluir un supuesto carcinoma in situ. **No se recomienda esta práctica** (Gittes, 1980; McCarron y col., 1983; Williams, 1991; Messing y Catalona, 1998). La citología del tracto superior tiene las mismas limitaciones que la citología vesical en cuanto a su especificidad. Además, las muestras del tracto superior recolectadas en forma adecuada tienen un volumen y recuento celular limitados en comparación con los lavados vesicales. Cualquier fuente de inflamación, como una infección urinaria o un cálculo, puede producir un resultado falso positivo. La citología positiva del tracto superior posterior del lado contralateral durante el segui-

miento no es rara en los casos de verdaderos positivos de un carcinoma in situ precoz (Murphy y col., 1974; Khan y col., 1979).

La ureteropieloscopia está indicada en estos casos porque el campo para la visualización directa de las lesiones pequeñas es superior al de la pielografía retrógrada. Se debe intentar obtener una muestra para biopsia y la confirmación del diagnóstico antes de considerar el tratamiento a seguir. **Una citología del tracto superior invariablemente positiva puede significar la presencia de un carcinoma in situ. Las opciones terapéuticas actuales son limitadas.** Puede realizarse la instilación de inmunoterapia tópica o quimioterapia a través de catéteres ureterales o a través de una pequeña nefrostomía percutánea. No obstante, el tiempo de contacto del agente con el urotelio es mínimo. Los informes sobre la eficacia son no controlados y anecdóticos.

Durante 1 o 2 años están indicados la revaluación a intervalos frecuentes con uroanálisis, citología vesical, cistoscopia cada 3 meses y pielografía retrógrada y ureteropieloscopia cada 6 meses, juntos o por separado. Sin embargo, uno debe evitar el sobretratamiento y la evaluación e instrumentación excesivas en un paciente que pudo haber tenido solo un resultado falso positivo.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Después del tratamiento con preservación del órgano

Todo procedimiento fuera de la nefroureterectomía tiene una mayor recurrencia local debido al riesgo establecido de recurrencia homolateral. Existen varias formas de minimizar estos riesgos. Éstas pueden clasificarse en dos categorías básicas: instilación de agentes inmunoterapéuticos o quimioterapéuticos y braquiterapia del tracto de nefrostomía.

Terapia con instilación

La terapia con instilación puede realizarse de varias maneras. Las técnicas aceptadas son la instilación anterógrada a través de un tubo de nefrostomía (fig. 80-26) y la instilación retrógrada directamente dentro de un catéter ureteral o por reflujo en un paciente con un tutor ureteral interno o reflujo vesicoureteral creado iatrogénicamente. Patel y Fuchs (1996) describieron una técnica adecuada de instilación externa a través de un catéter ureteral de localización suprapúbica. Cualquiera sea la técnica escogida la administración en el tracto urinario superior debe efectuarse bajo presión baja y en ausencia de infección activa para minimizar el riesgo de sepsis bacteriana o absorción sistémica del agente.

Resultados. Los mismos agentes empleados para tratar el carcinoma urotelial de la vejiga son utilizados para tratar los tractos superiores. En muchos estudios se han descrito series pequeñas, retrospectivas y no controladas de pacientes tratados con tiotepa (Elliot y col., 1996; Patel y col., 1997), **mitomicina** (Eastham, 1993; Weston, 1993; Martínez-Piñeiro, 1996; Keeley y col., 1997a) **y BCG** (Smith, 1987; Studer, 1989; Eastham, 1993; Sharpe, 1993; Jarrett, 1995b). **Si bien la experiencia acumulada es alentadora, ningún estudio individual ha mostrado una mejoría estadística en relación con las tasas de supervivencia y recurrencia. Las posibles razones de ello pueden ser 1) cifras insuficientes que muestren la importancia clínica debido a la relativa poca frecuencia de la enfermedad; 2) los tumores del tracto urinario superior que tienen una biología tumoral diferente de la de sus contrapartes vesicales y 3) un método de administración inadecuado que, al contrario de la vejiga, no permite la administración uniforme del agente con un tiempo de exposición adecuado para permitir una respuesta clínica. No existe duda de que se requieren más estudios sobre este tema. El intento de disminuir las recurrencias múltiples en el tracto superior es válido en determinados pacientes.**

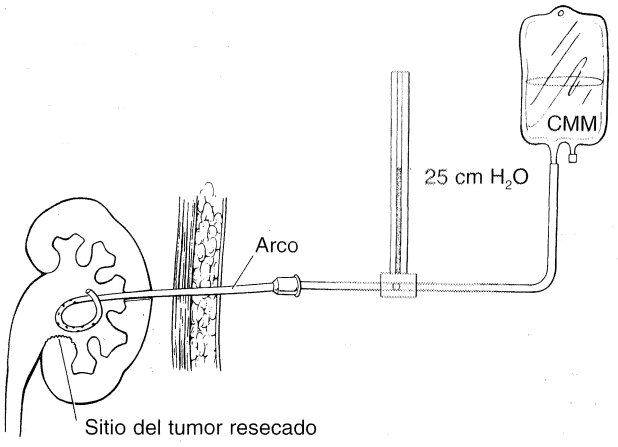


Fig. 80-26. Disposición para la administración de inmunoterapia o quimioterapia tópica en el tracto urinario superior a través de un tubo de nefrostomía previamente colocado. El fármaco se infunde por gravedad con un mecanismo que impide el aumento excesivo de las presiones intrarrenales. Las altas presiones se relacionaron con complicaciones de la absorción sistémica y la sepsis bacteriana.

La complicación más frecuente de la terapia con instilación es la sepsis bacteriana. Para minimizar este problema debe evaluarse a los pacientes antes de cada tratamiento en procura de infección activa y debe emplearse un método de administración de presión baja. Las complicaciones de algunos tratamientos relacionadas con los agentes incluyen la ramificación de la absorción sistémica del agente. Bellman y col. (1994) describieron complicaciones en el tracto urinario superior por instilación percutánea de BCG. La complicación más frecuente fue el compromiso granulomatoso del riñón en ausencia de signos sistémicos de infección por BCG. Mukamel y col. (1991) observaron una disminución importante en la función renal en los pacientes que recibían BCG y que tenían reflujo vesicoureteral.

Braquiterapia

Patel y col. (1995) y Nurse y col. (1989) describieron la braquiterapia del tracto de nefrostomía a través de

un alambre de iridio o sistema de administración. En estas series no se observaron recurrencias, aunque algunos autores reconocieron la rareza del suceso. La única complicación importante atribuida a la braquiterapia fue la formación de una fístula cutánea continua que requirió nefroureterectomía.

Después de la escisión completa

Terapia con radiación

El objetivo de la terapia con radiación focalizada es disminuir el riesgo de recidiva local luego de la cirugía radical para enfermedad avanzada localmente no confinada al órgano (estadio T3 a T4, N+). La mayor parte de las series que concluyen en que la radiación posoperatoria es beneficiosa son pequeñas y aun anecdóticas, no controladas y retrospectivas (Holtz, 1962; Brady y col., 1975; Leiber y Lupu, 1978). En una serie con 41 pacientes la radiación local disminuyó la recurrencia local pero no tuvo efecto sobre la recidiva mediata ni sobre la supervivencia (Brookland y Ritcher, 1985). Maulard-Durdux (1996) revisaron de manera retrospectiva a 26 pacientes que recibieron 46 Gy en el lecho quirúrgico luego de la cirugía radical para tumores del tracto superior. Los tumores eran de grado 2 en el 40% y de grado 3 en el 60% de los casos. El estadio tumoral era T2, T3 o N+ en el 42, el 58 y el 35% de los casos, respectivamente. En el cuadro 80-4 se muestra la supervivencia a 5 años. La supervivencia global a 5 años fue del 49%, con un 30% que quedó libre de enfermedad. Todos los pacientes con recidiva local también presentaron recidiva mediata, lo que condujo a los autores a la conclusión de que la radiación adyuvante no es beneficiosa.

La experiencia más importante sobre este tema es la comunicada por Hall y col. (1998b). Se realizó una revisión retrospectiva de 252 pacientes con tumores del tracto superior que fueron seguidos durante un promedio de 64 meses. La nefroureterectomía radical se realizó en el 77% de los casos. El estadio tumoral inicial era T3 o T4 en el 19 y el 10% de los casos, respectivamente. En el caso de los pacientes con estadio T3 y T4 el 50 y el 52%, respectivamente, recibieron 40 Gy en el lecho quirúrgico en el período posoperatorio. La tasa de supervivencia global fue del 28% y la específica de la enfermedad del 41% en los pacientes con estadio T3. La supervivencia actuarial a 5 años específica de la enfermedad en el caso del estadio T3 con radiación adyuvante o sin ella fue del 45 y el 40%, respectivamente. En el caso de la enfermedad en estadio T4 la supervivencia promedio fue de 6 meses. No hubo sobrevivientes a largo plazo en este grupo. La recidiva local se observó en solo el 9% de todas las series y se observó en pacientes en estadios T3 y T4. Entre los pacientes que recibieron radiación adyuvante, la recidiva local aislada sin metástasis a distancia ocurrió en solo el 10% de los casos en estadio T3 y en el 4% en estadio T4. Por lo tanto, **la nefroureterectomía radical sola proporciona una alta tasa de control local. La radiación adyuvante para la enfermedad en estadio avanzado no disminuye la recidiva local ni protege contra la alta tasa de falla mediata.**

Cuadro 80-4. *Supervivencia a 5 años luego de la radiación adyuvante posoperatoria para tumores uroteliales del tracto superior*

Tumor	*Supervivencia a 5 años (%)*
Grado	
2	90
3	0 P < 0,01
Estadio T	
2	60
3	19
N0	49 P = 0,04
N+	15

Datos de Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, y col.: Postoperative radiation therapy in 29 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: No impact on survival? J Urol 1996;155:115-117.

Quimioterapia sistémica

La limitación más importante de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con tumores del tracto superior localmente avanzados es la recaída mediata con enfermedad metastásica. La terapia sistémica adyuvante con agentes que se emplean para la enfermedad metastásica diagnosticada suele ser útil. No obstante, no existen estudios controlados que establezcan la eficacia de la quimioterapia adyuvante en este caso.

SEGUIMIENTO

Aspectos de la evaluación de la recurrencia

La propensión a recurrencia multifocal y extensión metastásica con lesiones más displásicas de los tumores del tracto superior determina que el seguimiento resulte complicado. La evaluación posoperatoria debe incluir en forma sistemática la evaluación de la vejiga, los tractos urinarios homolaterales (si se escogió el tratamiento con preservación del órgano) y contralaterales, y los sitios extraurinarios de siembra metastásica. Por lo tanto, un régimen de seguimiento depende del tiempo que ha transcurrido desde la cirugía, el abordaje escogido (con preservación del órgano versus radical) y el potencial para siembra metastásica.

En la figura 80-27 se enumeran las recomendaciones generales para los intervalos de tiempo.

Procedimientos generales

Todos los pacientes deben ser evaluados cada 3 meses durante el primer año luego de ser declarados libres de tumor por abordajes endoscópicos o por cirugía abierta (Keeley y col., 1997a). Este esquema se basa sobre todo en el trabajo con carcinoma de células del epitelio de transición de la vejiga que muestra que la mayor parte de las recurrencias tumorales luego de la resección de la vejiga ocurren durante el primer año (Varkarakis y col., 1974; Loening y col., 1980). El tracto urinario superior

- Examen físico, citología urinaria (solo para lesiones de alto grado) y cistoscopia
  - Cada 3 meses durante el 1er año
  - Cada 6 meses los dos años siguientes
  - Anualmente después
- Estudios por imágenes del tracto contralateral (UIV) o pielografía retrógrada) anualmente
- Endoscopia homolateral (pacientes con tratamiento con preservación del órgano)
  - Cada 6 meses los primeros años
  - Anualmente después

Evaluación metastásica: requerida en todos los pacientes con riesgo importante de progresión de la enfermedad (p. ej., grado alto o enfermedad invasiva) (adaptado de Slaton y col., 2000)

- Examen físico, radiografía de tórax, examen metabólico completo con enzimas hepáticas
  - – Cada 3 meses durante el primer año
  - – Cada 6 meses el segundo y el tercer años
  - – Anualmente los dos años siguientes
  - – Luego de los 5 años: evaluación solo del urotelio
- Tomografía computarizada o RM de abdomen y pelvis
  - – Cada 6 meses los dos primeros años
  - – Anualmente los dos años siguientes
- Centellografía ósea: solo en casos de fosfatasa alcalina alta o síntomas de dolor óseo

Fig. 80-27. El seguimiento comienza luego de la cirugía abierta o cuando el paciente es considerado libre de tumor por endoscopia. Puede modificarse el inicio del seguimiento de acuerdo con el potencial de progresión de la enfermedad.

es más difícil de monitorizar y la detección de tumores recurrentes del tracto superior puede demorarse y ello conduce a la progresión de la enfermedad y una mala evolución (Mazeman, 1976). La evaluación debe incluir los antecedentes, el examen físico, uroanálisis y cistoscopia sistemática debido al riesgo alto de recurrencias vesicales en los pacientes tratados de manera conservadora y con nefroureterectomía (Mazeman, 1976). Si el paciente requiere evaluación endoscópica del tracto urinario superior, la cistoscopia puede realizarse junto con ese procedimiento.

La citología urinaria puede ser útil para evaluar la recurrencia en el tracto superior, especialmente para los tumores de grado alto (Murphy, 1981). **No obstante, su utilidad disminuye con los tumores menos displásicos** (Grace, 1967; Sarnacki, 1971; Zincke y col., 1976). **Los mismos marcadores tumorales que se encuentran bajo estudio para el carcinoma vesical de células del epitelio de transición son prometedores para el carcinoma de células del epitelio de transición del tracto superior** (Brown, 2000). **Uno de los marcadores que quizás se encuentre más comprometido en el carcinoma de células de transición del tracto superior que en el mismo tipo de carcinoma en la vejiga es el gen de reparación de errores en el apareamiento *hMSH2*** (Leach y col., 2000).

Procedimientos específicos

La enfermedad bilateral, sea sincrónica o metacrónica, se observa en el 1 al 4% de los pacientes (Petroovi, 1975; Babian, 1980; Murphy, 1981). Es por ello que deben realizarse estudios por imágenes sistemáticos del riñón contralateral. El urograma intravenoso anual suele ser suficiente. No obstante, la pielografía retrógrada puede ser necesaria si el paciente no es candidato a una inyección de contraste o si el urograma intravenoso no es diagnóstico. La tomografía computarizada y la ecografía son útiles para distinguir los cálculos de las densidades de tejido blando. La evaluación de los defectos de llenado requiere la realización de una ureteroscopia.

Si se escoge un abordaje con preservación del órgano, deben evaluarse el tracto urinario homolateral y el resto del tracto urinario. La frecuencia y la duración de las evaluaciones durante el seguimiento dependen en gran medida del grado y el estadio de la lesión, pero suelen realizarse cada 6 meses durante varios años y después se efectúan anualmente. La evaluación radiográfica de los tractos superiores sola no es adecuada porque Keeley y col. (1997a) mostraron que el 75% de las recurrencias tumorales precoces eran visibles por endoscopia pero no radiográficamente. Cuando se abordan los tumores por vía percutánea puede realizarse una nefroscopia de

seguimiento inmediata a través del tracto de nefrostomía ya establecido.

En el pasado el hecho de tener que realizar en forma repetida una evaluación endoscópica de los tractos urinarios superiores era el mayor impedimento para el tratamiento conservador. El empleo de ureteroscopios 7,5 F, pequeños y flexibles han aliviado el seguimiento porque los ureteroscopios pueden pasarse con facilidad por el uréter sin necesidad de dilatación del orificio ureteral o colocación previa de un tutor. Otros autores han defendido la resección del orificio ureteral para facilitar la vigilancia ureteroscópica posterior en el consultorio (Kerbl y Clayman, 1993). Aunque la tecnología haya facilitado de alguna manera el seguimiento, tanto el médico como el paciente deben comprometerse con el tratamiento con preservación de la nefrona.

Reestadificación metastásica

La reestadificación de las metástasis debe realizarse en todos los pacientes que corren riesgo significativo de progresión de la enfermedad hacia sitios locales o remotos. En este grupo se encuentran quienes tienen enfermedad de grado alto, estadio alto o ambas cosas. La reestadificación de las metástasis no suele ser necesaria en caso de enfermedad de grado bajo, cuando los riesgos de enfermedad invasiva y posteriormente metastásica son mínimos. La reestadificación durante el seguimiento implica efectuar radiografía de tórax, pruebas de función renal, estudios por imágenes de corte transversales de todo el cuerpo y el empleo selectivo de la centellografía ósea de acuerdo con la evolución natural de la enfermedad y las vías de metástasis (Korman y col., 1996; Slaton y col., 2000).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los pacientes con tumores uroteliales metastásicos del tracto urinario superior presentan mala evolución. **Los regímenes de quimioterapia sistémica que se establecen para el tratamiento son los mismos que se emplean para el carcinoma de célula de transición de la vejiga.** Estos regímenes se discuten en el capítulo 78. **Se dispone de muy pocos datos sobre las tasas de respuesta a la quimioterapia de los tumores avanzados del tracto superior debido a la poca frecuencia de estas lesiones. Es por ello que no es factible realizar estudios prospectivos aleatorizados en los que se comparen los regímenes quimioterapéuticos para los tumores del tracto superior.** Los pacientes con tumores avanzados del tracto superior son excluidos de la mayoría de los estudios sobre el tratamiento del cáncer avanzado de vejiga. **Por lo tanto, uno debe extrapolar las probables tasas de respuesta a la quimioterapia para enfermedad del tracto superior a partir de las observaciones obtenidas en los estudios sobre cáncer vesical.** El régimen MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorrubicina, cisplatino) continúa siendo el que presenta la mayor tasa de respuesta (Sternberg, 1989a; 1989b). No obstante, es raro hallar respuestas completas y la duración de la respuesta es limitada, con una supervivencia global de aproximadamente 12 a 24 meses. En algunos pacientes la toxicidad es alta y limita la dosis. Todas éstas son razones por las cuales se está realizando en la actualidad mucha investigación con agentes nuevos, como el placlitaxel, la ifosfamida, el carboplatino y la gemcitabina, utilizados en varias secuencias y combinaciones (Roth y col., 1994; Bajorin y col., 1998; Redman y col.,

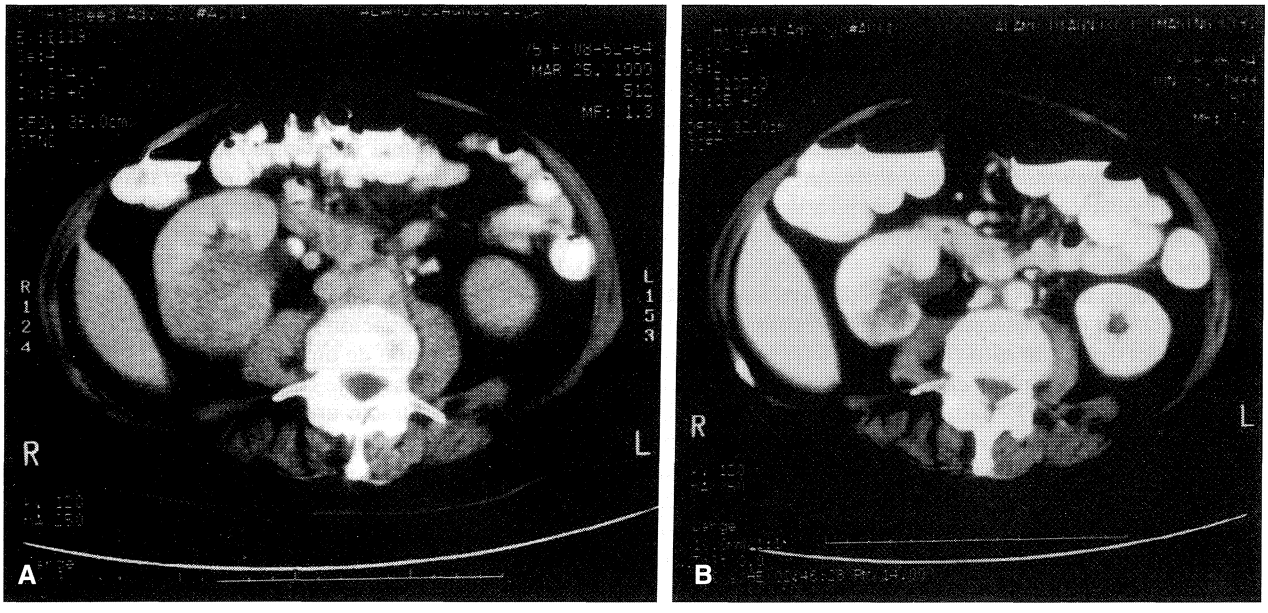


Fig. 80-28. Paciente con un carcinoma grande de células del epitelio transicional de riñón confirmado por biopsia, con metástasis pulmonares y axilares. **A.** Aspecto inicial del tumor renal. **B.** Notable reducción del tumor luego de cuatro series de paclitaxel y gemcitabina. Desaparecieron las metástasis pulmonares y axilares y se realizó una nefroureterectomía. Durante el año siguiente el paciente desarrolló una metástasis cerebral. (Cortesía del doctor Randall Singleton.)

1998; Vaughn y col., 1998; Kaufman y col., 2000; Lorusso y col., 2000). Muchos de ellos presentan una tasa de respuesta global inicial similar a las del MVAC y menor toxicidad. En ocasiones se observan respuestas mayores (fig. 80-28). Sin embargo, es raro observar respuestas completas y ni la duración de la respuesta ni la supervivencia son mejores que las observadas con el MVAC. En resumen el cáncer urotelial del tracto superior, como el cáncer vesical, es quimiosensible. Cabe esperar que se produzcan más adelantos en la eficacia y seguridad del tratamiento, con una mayor experiencia con nuevos regímenes terapéuticos. También deben explorarse estrategias alternativas como los modificadores de la respuesta biológica o la terapia génica.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Razzak O, Bagley DH: The 6.9 F semirigid ureteroscope in clinical use. Urology 1993;41:45-48.

Ahmed I, Shaikh NA, Kapadia CR: Track recurrence of renal pelvic transitional cell carcinoma after laparoscopic nephrectomy. Br J Urol 1998;81:319.

Anderstrom C, Johansson SL, Pettersson S, Wahlquist L: Carcinoma of the ureter: A clinicopathologic study of 49 cases. J Urol 1989;142:280-283.

Babaian RJ, Johnson DE: Primary carcinoma of the ureter. J Urol 1980;123:357-359.

Bagley D, Erhard M: Use of the holmium laser in the upper urinary tract. Tech Urol 1995;1:25-30.

Bajorin D, McCaffrey J, Hilton S, et al: Treatment of patients with transitional cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: A phase II trial. J Clin Oncol 1998;16: 2722-2727.

Batata MA, Grabstald H: Upper urinary tract urothelial tumors. Urol Clin North Am 1976;3:79-86.

Batata MA, Whitmore WF dr, Hilaris BS, Grabstald H: Primary carcinoma of the ureter: A prognostic study. Cancer 1975;35:1626-1632.

Bazeed MA, Schsarfe T, Becht E, et al: Local excision of urothelial cancer of the upper urinary tract. Eur Urol 1986;12:89-95.

Bellman GC, Sweetser P, Smith AD: Complications of intra-cavitary Bacillus Calmette-Guérin after percutaneous resection of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1994;51:13-15.

Bian Y, Ehya H, Bagley DH: Cytologic diagnosis of upper urinary tract neoplasms by ureteroscopic sampling. Acta Cytol 1995;39:733-740.

Bloom NA, Vidone RA, Lytton B: Primary carcinoma of the ureter: A report of 102 new cases. J Urol 1970,103:590-598.

Booth CM, Cameron KM, Pugh RCB: Urothelial carcinoma of the kidney and ureter. Br J Urol 1980;52:430-435.

Brady LW, Gislason GJ, Faust DS, et al: Radiation therapy: A valuable adjunct in the management of carcinoma of the ureter. JAMA 1968;206:2871-2874.

Brookland RK, Richter MP: The postoperative irradiation of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 1985;133:952-955.

Brown FM: Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? Urol Clin North Am 2000;27:25-37.

Carson CC: Endoscopic treatment of upper and lower urinary tract lesions using lasers. Semin Urol 1991;9:185-191.

Chasko SB, Gray GF, McCarron JP Jr: Urothelial neoplasia of the upper urinary tract. Pathol Annu 1981;16(pt 2):127-153.

Cheng G, Bostwick DG: World Health Organization and International Society of Urologic Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1513-1516.

Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG: Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential: Clinical and biological implications. Cancer 1999;86:2102-2108.

Chung HJ, Chiu AW, Chen KK, et al: Retroperitoneoscopic assisted nephroureterectomy for management of upper tract transitional cell carcinoma. Minim Invasive Ther 1996;5:266.

Clark PC, Streem SB, Geisinger MA: 13 year experience with percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1999;161:772-775.

Clayman RV, Garske GL, Lange PH: Total nephroureterectomy with ureteral intussusception and transurethral ureteral detachment and pull-through. Urology 1983;21:482-486.

Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, et al: Laparoscopic nephroureterectomy: Initial clinical case report. J Laparoendosc Surg 1991;1:343-349.

Cummings KB: Nephroureterectomy: Rationale in the management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1980;7:569-578.

De Torres Mateos JA, Banus Gassol JM, Palou Redota J, Morote Robles J: Vesicorenal reflux and upper urinary tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of recurrent superficial bladder carcinoma. J Urol 1987;138:49-51.

Eastham JA, Huffman JL: Technique of mitomycin C instillation in the treatment of upper urinary tract urothelial tumors. J Urol 1993;150(2 pt 1):324-325.

Elliott DS, Blute ML, Patterson DE, et al: Long-term follow-up of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology 1996;47:819-825.

Geiger J, Fong Q, Fay R: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis invasion of renal vein and thrombosis of subhepatic inferior vena cava. Urology 1986;28:52.

Gill IS, Soble JJ, Miller SD, Sung GT: A novel technique for management of the en bloc bladder cuff and distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy. J Urol 1999;161:430-434.

Gill WB, Lu CT, Thomsen S: Retrograde brushing: A new technique for obtaining histologic and cytologic material from ureteral, renal pelvic and renal caliceal lesions. J Urol 1973;109:573-578.

Gittes RF: Operative nephroscopy. J Urol 1966;116:148-152.

Gittes RF: Management of transitional cell carcinoma of the upper tract: Case for conservative local excision. Urol Clin North Am 1980;7: 559-568.

Goldwasser B, Leibovitch I, Avigad I: Ureteral substitution using the isolated interposed vermiform appendix in a patient with a single kidney and transitional cell carcinoma of the ureter. Urology 1994;44:437-440.

Goodman TM: Ureteroscopy with pediatric cystoscopes in adults. Urology 1977;9:394.

Grabstald H, Whitmore WF Jr, Melamed MR: Renal pelvic tumors. JAMA 1971;218:845-854.

Grace DA, Taylor WN, Taylor JN, Winter CC: Carcinoma of the renal pelvis: A 15-year review. J Urol 1967;98:566-569.

Grasso M, Bagley A: 7.5/8.2 F actively deflectable. flexible ureteroscope. A new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy. Urology 1994;43:435-441.

Grossman HB: The late recurrence of grade I transitional cell carcinoma of the ureter after conservative therapy. J Urol 1978;120:251-252.

Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, et al: Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: Improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 2000;163:52-55.

Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R, et al: Renal pelvic cancer: A review of 611 patients treated in Illinois 1975-1985. Urology 1992a;40:393-399.

Guinan P, Vogelzang NJ, Randazzo R, et al: Renal pelvic transitional cell carcinoma: The role of the kidney in tumor-node-metastasis staging. Cancer 1992b;69:1773-1775.

Hall MC, Womack S, Roehrborn CG, et al: Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. J Urol 1998a;160:703-706.

Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, et al: Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: A 30-year experience in 252 patients. Urology 1998b;52:594-601.

Harris AL, Neal DE: Bladder cancer-field versus clonal origin. N Engl J Med 1992;326:759-761.

Hendin BN, Streem SB, Levin HS, et al: Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1999;161:783-785.

Heney N, Nocks B, Daly J, et al: Prognostic factors in carcinoma of the ureter. J Urol 1981;125:632-636.

Herr HW: Long-term results of BCG therapy: Concern about upper tract tumors. Semin Urol Oncol 1998;16:13-16.
Herr HW, Cookson MS, Soloway SM: Upper tract tumors in patients with primary bladder cancer followed for 15 years. J Urol 1996;156:1286-1287.
Holtz F: Papillomas and primary carcinoma of the ureter: Report of 20 cases. J Urol 1962;88:380-385.
Huang A, Low RK, DeVere WR: Nephrostomy tract tumor seeding following percutaneous manipulation of a ureteral carcinoma. J Urol 1995;153:1041-1042.
Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP: Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988;62:2016-2020.
Huffman JL: Ureteroscopic management of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1988;15:419-424.
Huffman JL, Bagley DH, Lyon ES, et al: Endoscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial tumors. Cancer 1965;55:1422-1428.
Jabbour ME, Desgrandchamps F, Cazin S, et al: Percutaneous management of grade II upper urinary tract transitional cell carcinoma: The long-term outcome. J Urol 2000;163:1105-1107.
Jarrett TW, Lee CK, Pardalidis NP, Smith AD: Extensive dilation of distal ureter for endoscopic treatment of large volume ureteral disease. J Urol 1995a;153:1214-1217.
Jarrett TW, Sweetser PM, Weiss GH, Smith AD: Percutaneous management of transitional cell carcinoma of the renal collecting system: 9-year experience. J Urol 1995b;154:1629-1635.
Jitsukawa S, Nakamura K. Nakayama M, et al: Transitional cell carcinoma of kidney extending into renal vein and inferior vena cava. Urology 1985;25:310-312.
Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlquist L: Uroepithelial tumors of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Cancer 1974;33:743-753.
Johansson S, Angervall L, Bengtsson U, Wahlquist L: A clinicopathologic and prognostic study of epithelial tumors of the renal pelvis. Cancer 1976;37:1376-1383.
Johansson S, Wahlquist L: A prognostic study of urothelial renal pelvic tumors: Comparison between the prognosis of patients treated with intrafascial nephrectomy and perifascial nephroureterectomy. Cancer 1979;43:2525.
Johnson DE, Babaian RJ: Conservative surgical management for noninvasive distal ureteral carcinoma. Urology 1979;13:365-367.
Johnson DE, Swanson DA, Von Eschenbach AC: Tumors of the genitourinary tract. In Smith DR (ed): General Urology. Los Altos, CA, Lange Medical, 1988, pp 330-434.
Kakizoe T, Fujita J, Murase T, et al: Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. J Urol 1980;124:17-19.
Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, et al: Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol 2000;18:1921-1927.
Keeley FX, Bibbo M, Bagley DM: Ureteroscopic treatment and evaluation of the upper tract TCC. J Urol 1997a;157:1560.
Keeley FX, Kulp DA. Bibbo M, et al: Diagnostic accuracy of ureteroscopic biopsy in upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1997b;157:33-37.
Keeley FX, Tolley DA: Laparoscopic nephroureterectomy: Making management of upper-tract transitional-cell carcinoma entirely minimally invasive. J Endourol 1998;12:139-141.
Kerbl K, Clayman RV: Incision of the ureterovesical junction for endoscopic surveillance of transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1993;150:1440-1443.
Khan S, Farrow GM, Zincke H, et al: Primary carcinoma in situ of the ureter and renal pelvis. J Urol 1979;121:681-683.
Korman HJ, Watson R, Soloway MS: Bladder cancer: Clinical aspects and management. Monogr Urol 1996;16:83-110.
Kulp DA, Bagley DH: Does flexible uretero-pyeloscopy promote local recurrence of transitional cell carcinoma? J Endourol 1994;8:111-113.
Leach FS, Hsieh JT, Molberg K, et al: Expression of the human mismatch repair gene hMSH2: A potential marker for urothelial malignancy. Cancer 2000;88:2333-2341.
Leiber MM, Lupu AN: high-grade invasive ureteral transitional cell carcinoma with a congenital solitary kidney: long-term survival after ureterectomy and radiation therapy. J Urol 1978;120:368-369.
Lim DJ, Shattuck MC, Cook WA: Pyelovenous lymphatic migration of transitional cell carcinoma following flexible ureterorenoscopy. J Urol 1993;149:109-111 .
Loening S, Narayana A, Yoder L, et al: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. J Urol 1980;123:29-31.
Lorusso V, Manzione L, De Vita F, et al: Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: A phase II multicenter trial. J Urol 2000;164:53.
Mahadevia PA, Karwa GL, Koss LG: Mapping of urothelium in carcinomas of the renal pelvis and ureter: A report of nine cases. Cancer 1983;51:890-897.
Mahoney JF, Storey BG, Ibanez RC, et al: Analgesic abuse: Renal parenchymal disease and carcinoma of the kidney or ureter. Aust N Z J Med 1977;7:463-469.
Markovic B: Endemic nephritis and urinary tract cancer in Yugoslavia, Bulgaria, and Romania. J Urol 1972;107:212-219.
Martinez-Pineiro JA, Garcia Matres MJ, Martinez-Pineiro L: Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: Analysis of a series of 59 tumors. J Urol 1996;156:377-385.
Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, et al: Postoperative radiation therapy in 29 patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: No impact on survival? J Urol 1996;155:115-117.
Mazeman E: Tumors of the upper respiratory tract calyces, renal pelvis, and ureter. Eur Urol 1976;2:120-126.
McCarron JP Jr, Chasko SB, Gray GFJ: Systematic mapping of nephroureterectomy specimens removed for urothelial cancer: Pathological findings and clinical correlates. J Urol 1982;128:243-246.
McCarron JP Jr, Mills C, Vaughn EDJ: Tumors of the renal pelvis and ureter: Current concepts and management. Semin Urol 1983;1:75-81.
McDonald DF: Intussusception ureterectomy: A method of removal of the ureteral stump at time of nephrectomy without an additional incision. Surg Gynecol Obstet 1953;97:565.
Melamed MR, Reuter VE: Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. Urol Clin North Am 1993;20:333.
Messing EM, Catalona, W: Urothelial tumors of the urinary tract. In Walsh PC, Retik AD, Vaughan ED, et al (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 2327-2410.
Mufti GR, Gove JRW, Riddle R: Nephroureterectomy after radical cystectomy. J Urol 1988;139:588-589.
Mukamel E, Vilkovsky E, Hadar H, et al: The effect of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy on the upper urinary tract. J Urol 1991;146:980-981.
Mullen JB, Dovacs D: Primary carcinoma of the ureteral stump: A case report and a review of the literature. J Urol 1980;123:113-115.
Murphy DM, Zincke H, Furlow WL: Primary grade I transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. J Urol 1980;123:629-631.
Murphy DM, Zincke H, Furlow WL: Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1981;125:25-29.
Murphy WM, von Buiduigen RP, Poley RW: Primary carcinoma in situ of renal pelvis and ureter. Caneer 1974;34:1126-1130.
Noeks BN, Heney NM, Daly JJ, et al: Transitional cell carcinoma of renal pelvis. Urology 1982;14:472-477.
Nurse DE, Woodhouse CR, Kellett MJ, Dearnley DP: Percutaneous removal of upper tract tumors. World J Urol 1989;7:131.
Okada H, Eto H, Hara I, et al: Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Int J Urol 1997;4:130-133.
Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, et al: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: Frequency risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989;41:1311-1313.
Oyasu R: World Health Organization and International Society of Urologic Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1509-1512.
Pagano F: Conservative treatment of lower ureteral tumor: Modified ureteroneocystostomy for upper urinary tract endoscopic control. J Urol 1984;132:555-557.
Palou J, Salvador J, Millan F, et al: Management of superficial transitional cell carcinoma in the intramural ureter: What to do? J Urol 2000;163:744-747.
Patel A, Soonawalla P, Shepherd SF, et al: Long-term outcome after percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 1996;155:868-874.

Petkovic SD: A plea for conservative operation for ureteral tumors. J Urol 1972a;103:220-223.
Petkovic SD: Conservation of the kidney in operations for tumors of the renal pelvis and calyces: A report of 26 cases. Br J Urol 1972b; 44:1-8.
Petkovic SD: Epidemiology and treatment of renal pelvic and ureteral tumors. J Urol 1975;114:858-865.
Pettersson S, Brynger H, Henriksson C, et al: Treatment of urothelial tumors of the upper urinary tract by nephroureterectomy, renal autotransplantation, and pyelocystostomy. Cancer 1984;54:379-386.
Razvi HA, Chun SS, Denstedt ID, Sales JL: Soft-tissue applications of the holmium:YAG laser in urology. J Endourol 1995;9:387-390.
Redman B, Smith D, Flaherty L, et al: Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1844-1848.
Richie JP: Management of ureteral tumors. In Skinner DG, DeKemion JB (eds): Genitourinary Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1978, pp 150-165.
Richie JP: Carcinoma of the renal pelvis and ureter. In Skinner DG, Lieskovsky (eds): Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1988, pp 323-336.
Roth B, Dreicer R, Einhorn L, et al: Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:2264-2270.
Salomon L, Hoznek A, Cicco A, et al: Retroperitoneoscopic nephroureterectomy for renal pelvic tumors with a single iliac incision. J Urol 1999;161:541-544.
Sarnacki CT, McCormack LJ, Kiser WS, et al: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: A clinicopathologic study of 1400 patients. J Urol 1971:106:761-764.
Schmeller NT, Hofstetter AG: Laser treatment of ureteral tumors. J Urol 1989; 141 :840-843.
Shalhav AL, Dunn MD, Portis AJ, et al: Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: The Washington University experience. J Urol 2000;163:1100- 1104.
Sharpe JR, Duffy G, Chin JL: Intrarenal bacillus Calmette-Guérin therapy for upper urinary tract carcinoma in situ. J Urol 1993;149:457-460.
Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, et al: Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after initial diagnosis of bladder cancer. J Urol 1988;140:745-748.
Skinner D: Technique of nephroureterectomy with regional lymph node dissection. Urol Clin North Am 1978;5:253-260.
Slaton JW, Swanson DA, Grossman HB, Dinney CPN: A stage specific approach to surveillance after radial cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999;162:710-714.
Slywotzky C, Maya M: Needle tract seeding of transitional cell carcinoma following fine-needle aspiration of a renal mass. Abdom Imaging 1994;19:174-176.
Smith AY, Vitale PJ, Lowe BA, Woodside JR: Treatment of superficial papillary transitional cell carcinoma of the ureter by vesicoureteral reflux of mitomycin C. J Urol 1987;138:1231-1233.
Smith JA Jr, Lee RG, Dixon JA: Tissue effects of neodymium:YAG laser photoradiation of canine ureters. J Surg Oncol 1984;27:168-171.
Solsona E, Iborra I, Rirus JV, et al: Upper urinary tract involvement in patients with bladder carcinoma in situ (CIS): Its impact on management. Urology 1997;49:347-352.
Sternberg DW, Yagoda A, Scher HI, et al: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989a;64:2448-2458.
Sternberg DW, Yagoda A, Scher HI, et al: M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: Efficacy and patterns of response and relapse. Cancer 1989b;64:2448-2458.
Stewan JH, Hobbs JB, McCredie MRE: Morphologic evidence that analgesic-induced kidney pathology contributes to the progression of tumors of the renal pelvis. Cancer 1999;86:1576-1582.
Strong DW, Pearse HD, Tank ES, Hodges CV: The ureteral stump after nephroureterectomy. J Urol 1976;115:654-655.
Studer UE, Casanova G, Kraft R: Percutaneous bacillus Calmette-Guérin perfusion of the upper urinary tract for carcinoma in situ. J Urol 1989;142:975-977.
Tawfiek ER, Bagley D: Upper-tract transitional cell carcinoma. Urology 1997;50:321-329.
Tawfiek ER, Bibbo M, Bagley D: Ureteroscopic biopsy: Technique and specimen preparation. Urology 1997;50:117-119.
Terrell RB, Cheville JC, See WA, Cohen MB: Histopathologic features and p53 nuclear protein staining as predictors of survival and tumor recurrence in patients with transitional cell carcinoma of renal pelvis. J Urol 1995;154:1342-1347.
Tomera KM, Leary FJ, Kinke H: Pyeloscopy in urothelial tumors. J Urol 1982;127:1088-1089.
Trindade A, Samuels M, Logothetis CJ: Chemotherapy of carcinoma of renal pelvis: Preliminary report. Urology 1981;18:54-59.
Varkarakis MJ, Gaeta J, Moore RH, Murphy GP: Superficial bladder tumor: Aspects of clinical progression. Urology 1974;4:414-420.
Vaughn D, Malkowicz S, Zoltick B, et al: Paclitaxel plus carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium: An active and tolerable outpatient regimen. J Clin Oncol 1998;16:255-260.
Wagle DG, Moore R, Murphy GP: Secondary carcinomas of the kidney. J Urol 1975;114:30-32.
Wallace DMA, Wallace DM, Whitfield HN, et al: The late results of conservative surgery for upper tract urothelial carcinomas. Br J Urol 1981;53:537-541.
Weston PM, Greenland JE, Wallace DM: Role of topical mitomycin C in upper urinary tract transitional cell carcinoma. Br J Urol 1993;71:624-625.
Williams RD: Renal, perirenal, and ureteral neoplasms. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1991.
Young HH, McKay RW: Congenital valvular obstruction of the prostatic urethra. Surg Gynecol Obstet 1929;48:409.
Ziegelbaum M, Novick AC, Streem SB: Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 1987;138:1146-1149.
Zincke H, Aguilo JJ, Farrow GM, et al: Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. J Urol 1976;116:781-783.
Zincke H, Garbeff PJ, Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 1984;131:50-52.
Zincke H, Neves RJ: Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1984;11:717-724.
Zungri E, Chechile G, Algaba F, et al: Treatment of transitional cell carcinoma of the ureter: Is the controversy justified? Eur Urol 1990;17:276-280.

81
NEOPLASIAS DEL TESTÍCULO

Jerome P. Richie
y Graeme S. Steele

Tumores de células germinales
Clasificación histológica de los tumores de células germinales
Tumores de células germinales no seminomatosos
Neoplasia intratubular de células germinales: carcinoma in situ del testículo
Epidemiología de los tumores de células germinales
Etiología

Estadificación clínica
Sistemas de estadificación
Hallazgos en la orquiectomía
Estudios por imágenes
Marcadores tumorales
Tumores de células germinales: fundamentos del tratamiento
Tumores de células germinales extragonadales

Otras neoplasias testiculares
Tumores mesenquimatosos del cordón sexual
Gonadoblastoma
Neoplasias de origen mesenquimatoso
Otros tumores primarios no germinales
Tumores secundarios del testículo

Tumores de los anexos testiculares
Tumores epiteliales
Tumores adenomatoides
Tumores paratesticulares

El cáncer testicular es relativamente poco frecuente, pero es el más común en hombres de 15 a 35 años y despierta gran interés por varias razones. Esta afección se convirtió en una de las neoplasias sólidas más curables y es el paradigma del tratamiento polimodal de las neoplasias. Se observó un aumento notable de la supervivencia, debido a la combinación de técnicas diagnósticas efectivas, avances en los marcadores tumorales, regímenes terapéuticos con varios fármacos efectivos y modificaciones de la técnica quirúrgica. Todo esto condujo a una disminución de la mortalidad de los pacientes, que antes de 1970 era mayor que el 50% y en 1997 era menor que el 5% (Bosl y col., 1997). La disponibilidad de tratamiento efectivo, aun para los pacientes con enfermedad avanzada, hizo que la atención se centre en la reducción de la moribilidad modificando los protocolos terapéuticos en determinados subgrupos. Estos cambios en los fundamentos del tratamiento se basan en el conocimiento de terapéuticas de sostén efectivas que funcionan como alternativas cuando el tratamiento falla.

El cáncer testicular es una de las pocas neoplasias asociadas con marcadores séricos específicos: β-gonadotrofina coriónica humana (BHCG) y α–fetoproteína (AFP). Estos marcadores permiten un seguimiento adecuado, con una intervención más temprana en el curso de la enfermedad. Los tumores testiculares poseen otras características que favorecen un manejo terapéutico adecuado, como su origen en las células germinales, que suelen ser sensibles a la terapia con radiación y a una amplia variedad de agentes quimioterápicos; su capacidad para diferenciarse en equivalentes más benignos desde el punto de vista histológico; su tasa de crecimiento rápida; su patrón sistemático de extensión y su presencia en individuos jóvenes sin enfermedad asociada, que pueden tolerar tratamientos polimodales. Sin embargo, en los pacientes con neoplasia fuera del testículo (tumores de células germinales extragonadales [TCGE]), el pronóstico con tratamiento similar es alrededor de un 50% menos favorable en los que presentan tumores que se originan en las células germinales.

El campo incipiente de la biología molecular es promisorio en la identificación de modificaciones intracelulares que alteran las pautas de crecimiento de células testiculares normales. En la década de 1980 era posible evaluar los antígenos de superficie celular y las características morfológicas. En un futuro no muy lejano podrá conocerse más acerca del cáncer testicular, y quizá dilucidar su etiología.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Clasificación histológica de los tumores de células germinales

Las clasificaciones histológicas, el sistema de graduación y los estudios de estadificación proporcionaron una

base clínica importante para las decisiones terapéuticas. Las descripciones morfológicas proporcionan medios estandarizados para identificar determinado tumor y, junto con la experiencia clínica previa, estimar su potencial de crecimiento local, metástasis a distancia o ambos. La estadificación clínica y quirúrgica indica hasta qué punto llega el potencial de determinado tumor en el momento de la evaluación. Si bien los sistemas histológicos y de estadificación cumplen funciones importantes en la elección del tratamiento, el esquema de graduación no se empleó de manera uniforme.

Desde 1940 se efectuaron por lo menos seis intentos de clasificar los tumores germinales. **La Organización Mundial de la Salud (OMS) estandarizó criterios histológicos para el diagnóstico del cáncer de testículo, con la intención de evitar la confusión asociada a algunos sistemas de estadificación histológica** (cuadro 81-1) (Mostofi y col., 1998). **Los tumores de células germinales (TCG) están compuestos por cinco tipos celulares básicos: seminoma, carcinoma de células embrionarias, tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma.** Más de la mitad de los TCG presentan más de un tipo celular y por ello se los conoce como TCG mixtos. Como éstos surgen a partir de células pluripotenciales, en un tumor primario –y en sus sitios metastásicos secundarios– pueden convivir varios elementos. Ray y col. (1974) notaron que en la mayoría de los pacientes (71 de 75, o el 95%) un tumor primario con carcinoma embrionario y seminoma podía generar metástasis como un carcinoma embrionario puro o combinado con otros elementos, pero rara vez lo hacía como un seminoma puro (2 de 75, o el 3%). La heterogeneidad observada en las neoplasias de células germinales es una consecuencia lógica de su origen pluripotencial. Las

Cuadro 81-1. *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los tumores testiculares*

Tumores de células germinales
Lesiones precursoras: células germinales malignas intratubulares (carcinoma in situ)
Tumores de un solo tipo histológico (formas puras)
- Seminoma
  - Variante: seminoma con células sincitiotrofoblásticas
- Seminoma espermatocítico
  - Variante –seminoma espermatocítico con sarcoma
- Carcinoma embrionario
- Tumor del saco vitelino
- Poliembrioma
- Tumores trofoblásticos
  - Coriocarcinoma
  - Coriocarcinoma con otros tipos celulares
  - Tumor trofoblástico placentario
- Teratoma
  - Teratoma maduro
  - Quiste dermoide
  - Teratoma inmaduro
  - Teratoma con áreas malignas

Tumores con más de un tipo histológico (formas mixtas); especificar los tipos y calcular el porcentaje

Tumores del cordón sexual y el estroma gonadal
Formas puras
- Tumor de células de Leydig
- Tumor de células de Sertoli
  - Tumor de células de Sertoli de células grandes calcificante
  - Tumor de células de Sertoli rico en lípidos

Tumor de células granulosas
Tumor de células granulosas tipo adulto
Tumor de células granulosas tipo juvenil
Tumores del grupo de los tecomas y fibromas
Tumores del cordón sexual y el estroma gonadal con diferenciación incompleta
Formas mixtas

Formas no clasificadas
Tumores que contienen células germinales y componentes del cordón sexual y el estroma gonadal
Gonadoblastoma
Tumores mixtos de células germinales y el estroma gonadal, no clasificados

Otros tumores
Tumor carcinoide
Tumores de tipos epiteliales ováricos
Tumores linfoides y hematopoyéticos
Linfoma
Plasmocitoma
Leucemia

Tumores de los túbulos colectores y la red testicular
Adenoma
Carcinoma
Tumores de la túnica, el epidídimo, el cordón espermático, la estructuras de sostén y los apéndices
Tumor adenomatoide
Mesotelioma
- Benigno
- Maligno

Adenoma
Carcinoma
Melanótico neuroectodérmico
Tumor desmoplásico de células pequeñas

Tumores de tejido blando
Tumores no clasificados
Tumores secundarios
Lesiones similares a tumores
Nódulos de los túbulos inmaduros
Lesiones testiculares del síndrome adrenogenital
Lesiones testiculares del síndrome de insensibilidad androgénica
Maduración nodular temprana
Orquitis específica
Orquitis inespecífica
Orquitis granulomatosa
Malacoplaquia
Restos de corteza suprarrenal
Peritonitis fibromatosa
Funiculitis
Residuos de peritonitis meconial
Granuloma espermático
Vasitis nodosa
Lipogranuloma esclerosante
Fusión esplénica gonadal
Vestigios mesonéfricos
Endometriosis
Quiste epidérmico
Displasia quística
Quiste mesolítico
Otros

Datos de Vozelgang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.): Genitourinary Oncology, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

"sondas" con marcadores bioquímicos proporcionan una forma de determinar la heterogeneidad del tumor, y puede ser útil en el momento de escoger el tratamiento.

La clasificación de las neoplasias de células germinales basada en su aspecto morfológico carece de valor en la elección del tratamiento. La diferencia notable entre los seminomas y los no seminomas resultó en particular importante a la hora de determinar las estrategias de manejo para las metástasis de ganglios linfáticos retroperitoneales.

Seminoma

Se describieron tres subtipos de seminomas puros: clásico, anaplásico y espermatocítico. También se detallaron las características histológicas y bioquímicas, la evolución natural y la respuesta al tratamiento de los tres subtipos.

Se evaluaron algunas características histopatológicas del tumor primario con respecto a los signos pronósticos y al valor predictivo de compromiso metastásico (Hoeltl y col., 1987). En el pasado la mayoría de los pacientes con enfermedad de larga evolución eran tratados con radiación, por tanto, los factores pronósticos para el seminoma se ignoraban por completo. No obstante, recientemente se estableció que la vigilancia de estos tumores es una opción válida para la enfermedad de larga evolución y provocó un aumento del interés por los factores pronósticos del seminoma.

SEMINOMA TÍPICO

El seminoma típico o clásico constituye el 82% al 85% de todos los seminomas y se presenta con mayor frecuencia en hombres en la cuarta década de la vida, aunque también puede observarse en la quinta y la sexta décadas. Rara vez, si alguna, el seminoma se presenta en niños o adolescentes, pero puede estar presente en pacientes mayores de 60 años. Histológicamente está compuesto por islotes o capas de células relativamente grandes de citoplasma claro y núcleos densamente teñidos. **En el 10% al 15% se observan elementos sincitiotrofoblásticos y en alrededor del 20%, infiltración linfocítica La incidencia de los elementos sincitiotrofoblásticos se correlaciona con la producción de BhCG. La tasa de crecimiento más lenta que presentan los seminomas puede deducirse al observar que las fallas en el tratamiento se hacen evidentes 2 a 10 años después de una irradiación aparentemente adecuada de los sitios metastásicos.**

SEMINOMA ANAPLÁSICO

El seminoma anaplásico constituye el 5% al 10% de todos lo seminomas y su distribución por edad es similar a la del subtipo típico. A pesar de esta rareza, es notable la discriminación del seminoma anaplásico, porque hasta el 30% de los pacientes que muere por seminoma presenta una morfología anaplásica. **Hay varios signos que sugieren que el seminoma anaplásico es una variedad más agresiva y que puede ser más fatal. Estas características son: 1) mayor actividad mitótica, 2) una tasa superior de invasión local, 3) una tasa más alta de extensión metastásica y 4) una tasa más elevada de producción del marcador tumoral (BhCG).**

Histológicamente, el seminoma anaplásico se caracteriza por un aumento de la actividad mitótica (tres o más mitosis por campo de alta resolución), pleomorfismo nuclear y anaplasia celular (Mostofi y Price, 1973). Desde el punto de vista morfológico, recuerda al linfoma histiocítico y al carcinoma embrionario. Con respecto a la tasa de metástasis, en una serie de 77 pacientes con seminoma anaplásico, Percarpio y col. (1979) notaron que 19 de ellos (25%) presentaban evidencia clínica de enfermedad en estadio II. Shulman y col. (1983) comunicaron una incidencia similar de enfermedad metastásica (29%), una tasa de extensión extragonadal relativamente alta (46%) y una tasa de BhCG inesperadamente elevada (36%) en 14 pacientes con seminoma anaplásico.

El tratamiento revela resultados menos favorables, que pueden reflejar solo un potencial metastásico mayor; no existe diferencia con el seminoma clásico cuando los pacientes son tratados en forma adecuada y se comparan estadio por estadio. Los análisis de los resultados del tratamiento indican que la orquiectomía inguinal más la terapia con radiación es igualmente efectiva para controlar el seminoma anaplásico y el clásico.

SEMINOMA ESPERMATOCÍTICO

Esta lesión está compuesta por células de tamaño variable con citoplasma pigmentado y nucléolo esférico que contiene los filamentos de cromatina característicos. Las células son muy parecidas a las presentes en diferentes fases de la maduración de los espermatoblastos. El seminoma espermatocítico constituye el 2 al 12% de todos los seminomas, y cerca de la mitad se presenta en hombres mayores de 50 años. Se comunicaron tumores bilaterales, pero no se describieron casos asociados a criptorquidia. Es rara la asociación entre el seminoma espermatocítico y otros tumores no seminomatosos.

El potencial metastásico del seminoma espermatocítico es extremadamente bajo y se correlaciona con el pronóstico. En las revisiones efectuadas por Thackray y Crane (1976) y Weitzner (1979) no se hallaron casos de enfermedad metastásica. Cuando el diagnóstico se confirmó por el estudio histológico y de estadificación, y la enfermedad se encuentra confinada al testículo, el tratamiento indicado es más amplio que la orquiectomía inguinal.

Tumores de células germinales no seminomatosos

El **carcinoma embrionario** suele descubrirse como una lesión pequeña, redondeada pero irregular, que invade la túnica vaginalis del testículo, y compromete las estructuras contiguas al cordón. La superficie de corte revela un tumor veteado, blanco grisáceo, carnoso, a

menudo con áreas de necrosis o hemorragia, y una cápsula mal definida. El aspecto histológico típico es el de las células epiteliales malignas organizadas en glándulas o túbulos. Los márgenes celulares suelen ser indistinguibles, el citoplasma es pálido o vacuolado y el núcleo es esférico con cromatina gruesa y uno o más nucléolos grandes. Otras características frecuentes de estos tumores muy malignos son el pleomorfismo, las formas mitóticas y las células gigantes.

El **coriocarcinoma** puede presentarse como un nódulo palpable; el tamaño depende de la extensión de la hemorragia local. **Los pacientes con coriocarcinoma puro pueden presentarse con metástasis a distancia avanzadas y lo que parece ser una lesión intratesticular pequeña, que paradójicamente no altera el tamaño y forma del testículo.** En la superficie de corte puede observarse la presencia macroscópica de hemorragia central con zonas de tumor viable, blanco grisáceo en la periferia. **Para confirmar el diagnóstico histológico de coriocarcinoma-sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos, debe demostrarse la presencia microscópica de dos tipos celulares diferentes, orientados de manera apropiada. Los sincitiotrofoblastos son células grandes, multinucleadas que contienen citoplasma eosinofílico abundante, con frecuencia vacuolado, con núcleos grandes, hipercromáticos e irregulares. Con menos asiduidad los elementos sincitiales son fusiformes y contienen un solo núcleo grande con tinción oscura. Los citotrofoblastos son células estrechamente ligadas entre sí, de tamaño intermedio, uniformes, con un margen bien definido, citoplasma claro y un solo núcleo vesicular.**

El **teratoma** contiene más de una capa de células germinales en varios estadios de maduración y diferenciación. **Los elementos *maduros* parecen estructuras benignas derivadas del ectodermo, el endodermo y el mesodermo normales. El teratoma *inmaduro* está compuesto por tejidos primitivos indiferenciados de cada una de las tres capas de células germinales.** En términos macroscópicos los tumores son grandes, lobulados y de consistencia no homogénea. La superficie de corte revela quistes de tamaño variable que contienen material gelatinoso, mucinoso o hialinizado con islotes de tejido sólido que en ocasiones contienen cartílago o hueso. Desde el punto de vista histológico, los quistes pueden estar dispuestos como epitelio escamoso, cúbico, cilíndrico o de transición, y el componente sólido contiene una combinación de tejido cartilaginoso, óseo, intestinal, pancreático o hepático; músculo esquéletico o liso, y componentes del tejido conectivo o neurológico. En raras ocasiones pueden observarse alteraciones malignas en estos tejidos diferenciados, que justifican su designación como *teratoma maligno*.

El tumor de saco vitelino es el cáncer de testículo más frecuente en lactantes y niños. En los adultos se presenta combinado con otros tipos histológicos y es probable que sea responsable por la producción de AFP. Los términos *tumor del seno endodérmico*, *adenocarcinoma del testículo infantil*, *carcinoma embrionario juvenil* y *orquioblastoma* se emplean de manera indistinta. En su forma pura, la lesión tiene un aspecto homogéneo, amarillento y mucinoso. Microscópicamente el tumor está compuesto por células epitelioides que forman estructuras glandulares y tubulares organizadas en columnas, proyecciones papilares o islotes sólidos dentro de un estroma mesenquimatoso primitivo. El epitelio de las células tumorales puede ser cilíndrico, cúbico o plano, con bordes celulares mal definidos y citoplasma vacuolado que contiene glucógeno y grasa. El núcleo grande y de forma irregular contiene uno o más nucléolos prominentes y cantidades variables de cromatina. **Los cuerpos embrioides son un hallazgo frecuente en los tumores de saco vitelino, parecidos a embriones de 1 a 2 semanas. Estas estructuras ovoides, que suelen medir menos que 1 mm de diámetro, presentan una cavidad rodeada por mesénquima libre que contiene sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos.**

Tumores mixtos

Mostofi (1973) clasificó más de 6.000 tumores testiculares, y halló que en el 60% había más de un patrón histológico. La combinación más frecuente era carcinoma embrionario, tumor de saco vitelino, teratoma y sincitiotrofoblastos.

Las metástasis asociadas con teratomas suelen contener carcinoma embrionario (80%) y con menor frecuencia, teratoma o coriocarcinoma. El tumor disecado presenta quistes, típicos del teratoma, dentro del estroma sólido y en ocasiones hemorrágico, que contiene componentes embrionarios.

El origen pluripotencial de los TCG y, en especial, los tumores no seminomatosos, se hace evidente con los diferentes patrones histológicos que presentan las metástasis, de las cuales más de la mitad pueden exhibir diferentes morfologías en los sitios primarios comparados con los metastásicos, aunque el corciocarcinoma puro siempre se disemina con su patrón original. Mientras los estudios posmortem indican que el 30 al 45% de los pacientes que fallecen por seminoma tiene metástasis no seminomatosas, rara vez pudo documentarse esa conversión (Ray y col., 1974). Si bien la evidencia clínica de las metástasis no seminomatosas de un seminoma que parece puro es menor que el 10%, el 30 al 45% de los pacientes que fallecen por seminoma aparentemente puro presenta metástasis no seminomatosas (Breadel y col., 1982).

Neoplasia intratubular de células germinales: carcinoma in situ del testículo

La detección temprana de las lesiones preneoplásicas podría mejorar la supervivencia de los pacientes con muchos tipos de tumores, como cáncer testicular. **El carcinoma testicular in situ (CIS) se conoce como el precursor preinvasivo de todos los TCG testiculares, excepto el seminoma espermatocítico** (Skakkebaek y col., 1987). **No obstante, hay controversia sobre la importancia clínica, la necesidad de detección y el manejo del CIS testicular.**

Skakkebaek (1972) describió la presencia de células germinales atípicas intratubulares en la biopsia testicular de hombres infértiles. **En algunos estudios previos en**

hombres infértiles y pacientes con TCG testiculares se observó que el 50% de los hombres que presentaban CIS en la biopsia desarrollaban enfermedad "invasiva" dentro de los 5 años si no se trataban (Berthelsen y col., 1982; Skakkebaek y col., 1982). **En una serie, 4 de 6 pacientes con neoplasia intratubular de células germinales desarrollaron "tumor invasivo" dentro de los primeros 5 años luego de la primera biopsia** (Skakkebaek, 1978). **No obstante, la enfermedad invasiva se definió como la invasión a través de la membrana basal, un cuadro muy diferente del TCG francamente maligno observado en pacientes con una masa testicular palpable.**

Para estudiar la fase preinvasiva del TCG adulto detectado en la infancia, Parkinson y col. (1994) evaluaron 70 muestras de biopsias testiculares obtenidas durante la orquidopexia con datos de seguimiento disponibles. El CIS se observó solo en una de las 70 muestras, en la que precedió a la aparición de un teratoma a los 4 años. No se observó CIS en las muestras de biopsias 11 a 22 años antes del diagnóstico del tumor, lo que plantea interrogantes sobre la función de la biopsia testicular en el momento de la orquidopexia. **No obstante, la incidencia de CIS en la población masculina es el 0,8%, que se correlaciona con el riesgo de por vida de desarrollo de cáncer testicular en los hombres daneses. Además, en los pacientes con cáncer testicular, el riesgo acumulativo de desarrollar un TCG era del 5,2%, similar al de la prevalencia de CIS en el testículo contralateral** (von der Maase y col., 1986b; Giwercan y col., 1993).

El CIS testicular se desarrolla a partir de gonocitos fetales y al estudio histológico presenta túbulos seminíferos que contienen solo células de Sertoli y germinales malignas localizadas en una sola hilera a lo largo de la membrana tubular, que se caracterizan por su pleomorfismo nuclear. Se identificaron muchos antígenos de superficie celulares glucoproteicos, que establecen la diferencia entre las células del CIS y las germinales normales en el testículo pospuberal. Estas proteínas también se expresan en gran medida en las células germinativas primodiales y las células germinativas fetales testiculares, entre las 8 y las 12 semanas del desarrollo (Jorgensen y col., 1995). **Es por ello que se postula que la malignización de las células germinales tiene lugar en el útero y que es probable que también esté influida por factores externos, como la exposición a niveles elevados de estrógenos** (Sharpe y col., 1993).

Si bien la prevalencia de CIS testicular en la población masculina general es baja, algunos hombres se encuentran dentro del grupo de riesgo, que se caracteriza por presentar una tasa significativamente más alta de CIS. Los factores de riesgo para el desarrollo de CIS testicular son: antecedente de carcinoma testicular (5% al 6%), TCGE (40%), criptorquidia (3%), testículo contralateral con cáncer testicular unilateral (5% al 6%), testículo contralteral atrófico con cáncer testicular unilateral (30%), ambigüedad somatosexual (25% al 100%) e infertilidad (0,4% a 1,1%) (Harland y col., 1998).

El CIS se distribuye de manera uniforme en todo el testículo; por lo tanto, la biopsia por cirugía abierta (3 mm^3) suele ser positiva (Giwercan y col., 1993). Si bien se demostró que la biopsia con aguja fina del testículo aporta menos túbulos seminíferos que la biopsia abierta, en un estudio, la prevalencia de CIS mostró igualdad para ambos procedimientos. **En la actualidad no hay un marcador tumoral específico para CIS, y se demostró que la ecografía testicular es poco confiable para diagnosticar CIS. Por lo tanto, la biopsia testicular todavía es el estándar de oro para el diagnóstico de CIS.** En el futuro podrá disponerse de análisis de semen, aspiración por aguja fina o marcadores séricos para el screening de pacientes de alto riesgo para CIS.

El manejo de CIS testicular depende de una serie de factores, como la edad, la presencia del CIS unilateral o bilateral, la atrofia testicular asociada y las opiniones del médico con respecto al tratamiento. En los TCG el 5% de los pacientes presenta CIS del testículo contralateral que es probable que con el tiempo evolucione a cáncer invasivo en la mayoría de los casos. Si bien el CIS responde a la radiación, esta terapia presenta efectos adversos indeseables sobre la fertilidad y la producción de andrógenos. Además, la incidencia de CIS en la población general es baja, por lo tanto, los programas de screening no se recomiendan (von der Masse y col., 1987; Herr y col., 1997). Por otro lado, algunos médicos sugirieron el screening en los grupos de alto riesgo, sobre todo para los pacientes con tumores extragonadales y trastornos intersexuales, dado que en ambos casos el riesgo para CIS es elevado.

Entre las opciones terapéuticas para CIS se incluyen la observación, la radioterapia, la quimioterapia y la orquiectomía. En 1985 Skakkebaek introdujo la radioterapia para los pacientes con CIS en el testículo remanente luego de la orquiectomía contralateral para TCG (von der Masse y col., 1986a). Al inicio los pacientes recibían 20 Gy de radioterapia, pero la experiencia obtenida con dosis menores, de 14 Gy, reveló un patrón de células de Sertoli sólo en la biopsia de testículo efectuada durante el seguimiento, similar al hallado en los pacientes tratados con dosis más altas. Todos los hombres que recibieron radioterapia para CIS de un solo testículo quedaron infértiles. Sin embargo, estas inquietudes deben atenuarse en función de que en los pacientes con cáncer testicular la fertilidad puede estar muy comprometida antes de la administración de cualquier terapia coadyuvante (Fordham y col., 1990). Se demostró que la quimioterapia basada en cisplatino es capaz de erradicar el CIS; sin embargo, la respuesta es algo impredecible. Se describieron la persistencia de CIS y el desarrollo de TCG secundarios luego de la quimioterapia basada en cisplatino (Christensen y col., 1998). En un estudio con 33 pacientes con CIS en el testículo contralateral tratado con quimioterapia, en 30 no se detectó CIS en la biopsia durante el seguimiento. Éste se registró más tarde en 6 casos, y el riesgo acumulativo estimado de desarrollar CIS durante los 5 a 10 años posteriores a la quimioterapia fue del 21% y al 42%, respectivamente. Por lo tanto, no se recomienda quimioterapia en pacientes con CIS del testículo contralateral a menos que se la incorpore como terapia coadyuvante para el tumor primario.

En resumen, nosotros no recomendamos la biopsia del testículo contralateral en pacientes con TCG, debido al curso prolongado del CIS, los efectos colaterales de la terapia y la observación de que los TCG secundarios responden bien al tratamiento. A pesar del argumento que indica que el diagnóstico y el tratamiento tempranos del CIS permiten la preservación del testículo, mientras que el desarrollo de un TCG secundario suele provocar anorquia, creemos que a pesar de todo es preferible un tratamiento conservador en virtud del bajo riesgo observado. Los pacientes de alto riesgo (los que presentan infertilidad, criptorquidia, atrofia testicular, TCGE y trastornos intersexuales) requieren observación estrecha y algunos pueden optar por la biopsia y el tratamiento del CIS luego de comprender con claridad todos los riesgos y los beneficios.

Epidemiología de los tumores de células germinales

Incidencia

En los Estados Unidos se comunican alrededor de 6.900 casos nuevos relacionados con cáncer testicular cada año (Greenlee y col., 2000). Los cálculos indican que en los hombres de raza blanca de los EE.UU., la probabilidad de desarrollar cáncer testicular a lo largo de su vida es de alrededor del 0,2% o de 1 en 500 (Zdeb, 1977). **La tasa de incidencia promedio anual ajustada por edad para los hombres de los EE.UU. era de 3,7 por cada 100.000 entre 1969 y 1971 –casi el doble de la tasa de 2 por 100.000 entre 1937 y 1939–.** Desde la década de 1960, la tasa promedio entre los hombres de raza negra de los EE.UU. es de 0,9 por cada 100.000.

En Dinamarca se observaron tendencias similares, donde la incidencia ajustada para la edad aumentó de 3,4 a 6,4 por cada 100.000 entre 1945 y 1970 (Clemmesen, 1974). Los datos compilados por Muir y Nectoux (1979) indicaron que había una variabilidad considerable en la incidencia mundial de TCG en el adulto. La tasa promedio anual ajustada para la edad es más alta en la península escandinava (Dinamarca y Noruega), Suiza, Alemania y Nueva Zelanda; es intermedia en los Estados Unidos y Gran Bretaña, y baja en África y Asia. Según los datos recogidos por Clemmesen (1974), la tasa ajustada para la edad subió de 3,2 a 6,7 por cada 100.000 en Copenhague entre 1943 y 1967. Las tasas de prevalencia en Copenhague eran el doble de las halladas en las áreas rurales de Dinamarca durante el mismo período.

Edad

Los picos de incidencia de tumores testiculares se producen en la adolescencia tardía y las primeras etapas de la adultez (20 a 40 años), en la adultez tardía (luego de los 60 años) y en la infancia (0 a 10 años). **En términos globales, la incidencia más elevada se observa en los adultos jóvenes, lo que hace que estas neoplasias sean los tumores sólidos más frecuentes en los hombres de 20 a 34 años y los segundos en frecuencia en los hombres de 35 a 40 años en los Estados Unidos y Gran Bretaña. El seminoma es raro antes de los 10 años y luego de los 60, pero es el tipo histológico más común, con un pico de incidencia entre los 35 y 39 años.** El seminoma espermatocítico (alrededor del 10% de todos los seminomas) se observa con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años. El carcinoma embrionario y el teratocarcinoma se observan sobre todo entre los 25 y los 35 años. El coriocarcinoma (1 al 2% de todos los TCG) es más frecuente en el grupo de entre 20 y 30 años. Los tumores del saco vitelino predominan en la primera y la segunda infancias, pero con frecuencia se los encuentra combinados con otros componentes de células germintavias en adultos jóvenes. El teratoma puro es benigno en términos histológicos, y se lo observa más a menudo en niños, pero en ocasiones aparece combinado con otros componentes en la adultez. Los linfomas testiculares malignos son tumores que se presentan sobre todo en hombres mayores de 50 años.

Factores raciales

Se observan tasas de incidencia variables entre diferentes grupos étnicos dentro de una misma región. En los EE.UU. la incidencia de tumores testiculares en hombres negros es de alrededor de un tercio de la observada en hombres blancos, pero 10 veces mayor que en los negros africanos. En Israel las personas judías presentan una incidencia por lo menos ochos veces mayor de tumores testiculares que la población no judía. En Hawai la incidencia en los grupos filipinos y japoneses es cerca de una décima parte de la observada en las poblaciones china, blanca y de nativos de la isla.

Graham y Gibon (1972) presentaron datos que indicaban una incidencia mayor entre los profesionales. Mack y Henderson (1980) notaron tasas de incidencia mayores en las clases socioeconómicas media y alta en el condado de Los Ángeles. Si bien se observaron tendencias similares en los hombres negros de los EE.UU. (Ross y col., 1979), la tasa aún es menor que un tercio de la observada entre los blancos de status social similar.

Factores genéticos

Si bien se observó una mayor incidencia de tumores testiculares en mellizos, hermanos y miembros de una misma familia, no hay demasiada evidencia sobre una influencia en mayor medida genética (Johnson, 1976). En alrededor de 7.000 pares de mellizos del registro de mellizos danés, Harvald y Hauge (1963) no encontraron una incidencia mayor de cáncer entre los mellizos que la esperada para la población general . Dicholson y Harland (1995) comunicaron que un tercio de todos los pacientes con cáncer de testículo presentaba predisposición genética a la enfermedad, quizás una herencia homocigótica (recesiva) de un solo gen predisponente. La incidencia del 2% al 3% de tumores bilaterales sugiere la importancia de los factores genéticos (o congénitos).

Lateralidad y bilateralidad

Las neoplasias testiculares son apenas más frecuentes en el testículo derecho que en el izquierdo, al igual que

lo observado con la criptorquidia del lado derecho. **Alrededor del 2 al 3% de los tumores testiculares es bilateral, y pueden presentarse en forma simultánea o sucesiva.** Si se excluyen los tumores testiculares secundarios, la incidencia de tumores bilaterales oscila entre el 1 y el 2,8% de todos los casos de neoplasias germinales (Sokal y col., 1980). De manera similar, más que diferente, las alteraciones histológicas testiculares predominan en los tumores bilaterales. Bach y col. (1983) realizaron una clasificación histológica de 337 casos de tumores testiculares bilaterales. El seminoma bilateral era el tipo histológico más común (48%); se hallaron no seminomas similares en el 15%; en otro 15% se observaron tumores con diferente histología y en el 22% se hallaron tumores no germinales con histología similar. En casi la mitad de estos pacientes había antecedentes de criptorquidia (unilateral o bilateral), lo que coincide con las observaciones acerca de que la disgenesia bilateral es frecuente en la falta de descenso unilateral (Sohval, 1956). Es obligatoria la vigilancia a largo plazo para TCG de los pacientes con antecedentes de criptorquidia u orquiectomía previa.

Frecuencia de los tipos histológicos

Los tumores germinales constituyen entre el 90 y el 95% de todas las neoplasias testiculares primarias. La variabilidad en la frecuencia comunicada de los tipos histológicos refleja diferencias reales en la incidencia de estos tumores. No obstante, estas variaciones en realidad pueden reflejar diferencias demográficas, alteraciones de las interpretaciones histológicas o una cantidad indeterminada de factores de selección. **Las tasas de incidencia globales varían y se clasificaron de la siguiente manera: seminoma, 30 al 60%; carcinoma embrionario en su forma pura, 3 al 4% –aunque está presente en el 40% de los TCG no seminomatosos (TCGNS)–; teratoma, 5 al 10%; y coricarcinoma puro, 1%. Los tumores con más de un tipo hitológico se consideran una entidad aparte y también se los conoce como TCG mixtos; constituyen alrededor del 60% de todos los TCG** (Msotofi, 1973).

Etiología

La evidencia clínica y de experimentación avala la importancia de los factores congénitos en la etiología de los TCG. Durante el desarrollo, la célula germinativa primordial puede alterarse por factores ambientales, y provocar alteraciones en la diferenciación. La célula germinativa es pasible de detener su desarrollo normal por criptorquidia, disgenesia gonadal o predisposición hereditaria, o por carcinógenos químicos, trauma u orquitis. El modelo de tumor de teratocarcinoma (Stevens, 1968) sugiere la influencia importantísima de las relaciones temporales en la diferenciación normal frente a la diferenciación anormal.

Causas congénitas

Criptorquidia. A LeComete (1851) se le atribuye la primera observación de la relación entre la falta de descenso testicular y la formación de tumores (Grove, 1954). Los datos recogidos de varias series grandes indicaron que alrededor del 7 al 10% de los pacientes con tumores testiculares presenta antecedentes de criptorquidia (Whitaker, 1970). Mostofi (1973) enumeró cinco factores posibles que pueden ser causa de criptorquidia o neoplasia testicular: morfología anormal de la célula germinativa, temperatura elevada, interferencia con la irrigación sanguínea, disfunción endocrina y disgenesia gonadal.

Se desconoce la incidencia exacta de la criptorquidia, porque mucha de la información importante sobre la falta de descenso testicular incluye datos de pacientes con testículos retráctiles. A partir de series acumuladas, Scorer y Farrington (1971) estimaron que cerca del 4,3% de los neonatos, el 0,8% de los lactantes y niños, y el 0,7% de los adultos mayores de 18 años (reclutas militares) presentaban un testículo en realidad criptorquídico. Al revisar más de 7.000 casos de tumores testiculares, Gilbert y Hamilton (1940) hallaron antecedentes de criptorquidia en 840 hombres (12%). Sobre la base de la incidencia de criptorquidia observada en reclutas militares (0,23%, alrededor de 1 en 500), calcularon que el riesgo estimado de tumorigénesis en un hombre con antecedentes de falta de descenso es 48 veces mayor que el de un sujeto con descenso testicular normal. **En los estudios epidemiológicos más recientes se comunicó que el riesgo relativo de cáncer testicular en pacientes con criptorquidia era mucho más bajo: 3 a 14 veces la incidencia normal esperada** (Henderson y col., 1979; Schottenfeld y col., 1980; Farrer y col., 1985).

Entre el 5% y el 10% de los individuos con antecedentes de criptorquidia desarrolla neoplasias en la gónada contralateral, cuyo descenso fue normal. Esta observación se correlaciona con los hallazgos de Berthelsen y col. (1982). Ellos proporcionaron datos de biopsias de 250 pacientes con cáncer testicular del testículo contralateral. Se halló CIS en 13 pacientes (5,2%), lo que representa un tercio de los sujetos con atrofia del testículo remanente y un quinto de los que presentan antecedentes de criptorquidia. Dos de los pacientes (10%) con CIS contralateral desarrollaron más tarde cáncer testicular secundario. Campbell (1942) observó que un 25% de los pacientes con criptorquidia bilateral y antecedentes de cáncer testicular tenían riesgo de un TCG secundario.

Las alteraciones ultraestructurales del espermatoblasto y las células de Sertoli son evidentes en el testículo criptorquídico a los 3 años de edad. A la degeneración celular le sigue fibrosis progresiva, destrucción de la membrana basal y depósitos de mielina y lípidos (Mengel y col., 1982). La consideración hacia estas alteraciones histológicas y otros factores sociales favoreció la práctica de la orquipexia temprana. No obstante, este enfoque no permitió prevenir la formación de tumores en el testículo (Martin, 1979; Batata y col., 1982). **Es por ello que suele creerse que la orquipexia no previene la carcinogénesis, pero permite la vigilancia clínica de los pacientes con una gónada no palpable con anterioridad.**

Causas adquiridas

Trauma. Si bien se considera que el trauma contribuye con los teratomas inducidos por cinc o cobre en los pollos, no hay muchos datos que avalen una relación causa-efecto en los seres humanos (Carleton y col., 1953). La mayoría de los investigadores concluyó que el trauma en un testículo agrandado es un acontecimiento que precipita la evaluación médica más que un factor causal.

Hormonas. En animales de experimentación y en seres humanos las fluctuaciones de la hormona sexual contribuyen con el desarrollo de tumores testiculares. La administración de estrógenos a ratones grávidos causa falta de descenso y disgenesia del testículo en la cría (Nomura y Kanzak, 1977). Se observaron hallazgos similares en los hijos de mujeres expuestas al dietilbestrol (Cosgrove y col., 1977) o anticonceptivos orales (Rothman y Louik, 1978). La administración de estrógenos exógenos también se relacionó con la inducción de tumores de células de Leydig. En los estudios epidemiológicos se hallaron tasas de riesgo relativo del 2,8 al 5,3% para tumor testicular en los hijos de madres tratadas con dietilbestrol (Schottenfeld y col., 1980; Henderson y col., 1983).

Atrofia. Se sugirió que la atrofia inespecífica o asociada a paperas es un factor causal en el cáncer testicular. Gilbert (1944) halló 80 casos de tumores testicuares en pacientes con antecedentes de atrofia inespecífica y otros 24 relacionados con un antecedente de orquitis asociada a paperas entre 5.500 tumores testiculares. Si bien aún se especula con el carácter causal de la atrofia, resulta tentador considerar que el desequilibrio hormonal local es una causa posible de transformación a la malignidad.

Patogénesis y evolución natural de los tumores de células germinales

La observación clínica de los pacientes con tumores testiculares germinales permitió delinear en forma adecuada las caraterísticas de crecimiento local y patrones de diseminación. Luego de la transformación a la malignidad, el CIS intratubular se extiende más allá de la membrana basal y puede eventualmente reemplazar casi todo el parénquima testicular. La túnica albugínea impide el compromiso local del epidídimo o el cordón espermático y, lo que parece una consecuencia de ello, se produce primero la diseminación hemática o linfática. Alrededor de la mitad de los pacientes con tumores no seminomatosos se presenta con enfermedad diseminada (Bosl y col., 1981). **El compromiso del epidídimo o el cordón espermático puede provocar metástasis en los ganglios linfáticos inguinales y pelvianos, mientras que los tumores confinados al testículo suelen diseminarse a los ganglios retroperitoneales.** La diseminación hemática al pulmón, el hueso o el hígado se produce por invasión vascular directa o indirecta, mediante metástasis linfáticas previas, por el conducto torácico y las venas subclavias, o por otras comunicaciones linfaticovenosas. La evolución natural de los tumores testiculares germinales fue tema de numerosos tratados y se definió lo suficiente como para permitir las siguientes generalizaciones (Whitmore, 1968):

Las regresiones espontáneas completas son raras.

Todos los tumores testiculares germinales deben considerarse malignos. Si bien se puede indicar que el teratoma infantil es benigno, el teratoma del testículo adulto puede asociarse a invasión vascular microscópica y cierto riesgo de mortalidad en los pacientes tratados solo con orquiectomía (puede ser de hasta el 29%, según Mostofi y Price [1973]). La experiencia clínica mostró que en el adulto el teratoma retroperitoneal, ya sea resultado de la maduración de un carcinoma embrionario o por regresión del componente de carcinoma embrionario de un teratocarcinoma (espontáneo o inducido), puede estar acompañado por crecimiento local persistente y en casos eventuales la muerte (Hong y col., 1977).

La túnica albugínea actúa como una barrera natural al crecimiento expansivo local. La extensión a través de esta membrana densa se produce en el mediastino testicular, donde los vasos sanguíneos, linfáticos, los nervios y los conductos eferentes salen en forma adecuada del testículo. En el 10 al 15% de los casos se presenta compromiso local del epidídimo o el cordón espermático, que aumenta los riesgos de metástasis linfáticas y hemáticas.

La metástasis linfática es común a todas las formas de tumores testiculares germinativos, aunque el coricarcinoma puro se disemina de manera uniforme también por invasión vascular.

PATRONES DE DISEMINACIÓN DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los principios en los que se basa el tratamiento quirúrgico moderno del TCG de testículo se basan en que el cáncer de testículo se disemina de forma predecible y ordenada (como se describió), con la excepción del coriocarcinoma. En los estudios anatómicos que realizaron Most (1898) y Cuneo (1901) a comienzos del siglo, así como en los trabajos posteriores de Jamieson y Dobson (1910) y Rouviere (1938), se demostró el drenaje linfático del testículo, cuyo primer escalón de drenaje para los tumores del lado derecho son los ganglios interaortocavos y para los del lado izquierdo son los ganglios paraórticos y preaórticos. Allí hay cierto cruzamiento, en especial del derecho al izquierdo. **Estos estudios anatómicos proporcionaron la bases para el control regional luego de establecer el control local por orquiectomía.**

El cordón espermático contiene de 4 a 8 canales linfáticos que atraviesan el canal inguinal y el espacio retroperitoneal. A medida que los vasos espermáticos cruzan al uréter en su cara ventral, estos linfáticos se abren en dirección medial y drenan en la cadena de ganglios linfáticos retroperitoneales. **El primer escalón de drenaje del testículo derecho por lo general se localiza en el grupo de ganglios linfáticos de la región interaortocava a nivel del segundo cuerpo vertebral; el primer escalón de drenaje de los ganglios que drenan el testículo izquierdo se localiza en la región paraórtica en el compartimento limitado por el uréter izquierdo, la**

vena renal izquierda, la aorta y el origen de la arteria mesentérica inferior. Se demostró que el drenaje linfático cruza de derecha a izquierda, por lo que las metástasis cruzadas son más frecuentes en los pacientes con tumores del lado derecho. En una revisión sobre 104 casos consecutivos de TCGNS en estadio II, el grupo de Indiana realizó una serie de observaciones importantes en las que se confirmó la predictiblidad de la diseminación linfática del cáncer testicular (Donohue y col., 1982). **Se comunicó que la diseminación a través de los ganglios linfáticos suprahiliares era rara en el estadio N1; por otro lado, era frecuente en la enfermedad en estadio N2. Se observó que en la afección en estadio bajo no había compromiso de los ganglios contralaterales. Las metástasis cruzadas eran más frecuentes en pacientes con tumores del lado derecho a causa del drenaje linfático de derecha a izquierda. Resulta obvio que estas observaciones tienen consecuencias importantes en el manejo quirúrgico del cáncer testicular.**

El drenaje linfático cefálico posterior se realiza hacia la cisterna de Pecquet, el conducto torácico y los ganglios supraclaviculares (por lo general los izquierdos), pero puede haber diseminación retrógrada hacia los ganglios linfáticos inguinales, comunes y externos. Si bien la unión de la vena subclavia con el conducto torácico es el sitio principal de comunicación, hay otras comunicaciones linfaticovenosas que pueden producirse por depósitos masivos de ganglios linfáticos retroperitoneales. Además, por linfoangiografía espermática se demostró que los vasos linfáticos testiculares para vez pueden comunicarse en forma directa con el conducto torácico, evadiendo los ganglios retroperitoneales. **Los linfáticos del epidídimo drenan en la cadena ilíaca externa, lo que permite que los tumores testiculares con extensión local accedan a los ganglios linfáticos pelvianos. Las metástasis de los ganglios inguinales pueden provocar que el tumor primario comprometa el escroto, antes de la cirugía inguinal o escrotal, o la diseminación linfática retrógrada secundaria a los depósitos masivos en los ganglios linfáticos retroperitoneales.**

Las metástasis extraganglionares a distancia son resultado tanto de invasión vascular directa como de embolia tumoral desde las metástasis linfáticas a través de los canales toracoabdominales principales o las comunicaciones linfaticovenosas menores. La mayoría de las metástasis de origen hemático, aunque no todas, se produce luego del compromiso de los ganglios linfáticos. Esto tiene una importancia clínica obvia en el tratamiento y el pronóstico. **A pesar de la escisión quirúrgica de los ganglios retroperitoneales negativos, la tasa de falla remota es de alrededor del 5%** (Whitmore, 1973). **Es probable que esto se deba a que en contadas ocasiones los linfáticos testiculares pueden evitar todos los ganglios linfáticos retroperitoneales y comunicarse en forma directa con el conducto torácico.**

En los pacientes bajo vigilancia exclusiva luego de la orquiectomía inguinal para un no seminoma en estadio clínico A se observa una falla en alrededor del 30%, la mayoría de ellos con metástasis de los ganglios linfáticos retroperitoneales (80% de las fallas) y el resto con metástasis extralinfáticas a distancia (20% de las fallas), con independencia de los depósitos retroperitoneales (Duchesne y col., 1990).

Con excepción del seminoma, la tasa de crecimiento tiende a ser elevada entre los TCG. **El doble de los tiempos calculados de acuerdo con las radiografías de tórax seriadas suele variar entre los 10 y los 30 días.** Las alteraciones en la producción de las sustancias marcadoras tumorales (BhCG, AFP, ácido lático deshidrogenasa [LDH]) se corelacionan con actividad metabólica y crecimiento rápidos. El fallecimiento prematuro de los pacientes con fallas del tratamiento se confirmó con las observaciones clínicas: el 85% de los pacientes que fallecen por TCG muere dentro de los 2 años y la mayoría del resto dentro de los 3 años. Dado que a veces presenta un curso indolente, el seminoma puede recurrir 2 a 10 años después de un tratamiento inicial en apariencia exitoso.

Dado que la evolución natural de los tumores germinales es breve, lo habitual es considerar que una supervivencia a 2 años es el parámetro de definición para juzgar la eficacia del tratamiento. Con la evolución de la terapia polimodal, en realidad no es posible curar de su neoplasia a los pacientes que sobreviven, y el mejor parámetro para evaluar la curabilidad es la presencia de un intervalo de 5 años libre de enfermedad. No obstante, es obligatorio realizar un seguimiento más prolongado luego de la quimioterapia, porque se observó recidiva luego de 10 años del tratamiento.

En resumen, con la excepción exclusiva del coriocarcinoma, el cáncer testicular por lo general se disemina según un patrón predecible. Esto permitió desarrollar técnicas quirúrgicas nuevas, que proporcionan una estadificación anatomopatológica mejor y al mismo tiempo otorgan beneficio terapéutico. Estas técnicas también se asocian a una menor morbilidad cuando se las compara con la clásica disección completa de los ganglios linfáticos retroperitoneales (DGLRP).

Manifestaciones clínicas

En general, en los pacientes con TCG la supervivencia se relaciona con el estadio en el momento de la presentación, por lo tanto con el tamaño del tumor y la efectividad del tratamiento posterior. Los pacientes que presentan enfermedad avanzada (estadio III) suelen tener un pronóstico mucho peor que aquellos con enfermedad confinada al testículo o compromiso exclusivo de los ganglios regionales. En estos pacientes el diagnóstico suele demorarse 1 o 2 meses, lo que parece relacionarse en forma directa con factores del paciente –como ignorancia, negación y temor–, y del médico, como un diagnóstico erróneo. Casi la mitad de los pacientes se presenta con enfermedad metastásica (Bosl y col., 1981). **Hay una necesidad clara de educar al paciente por medio de programas como de autoexamen de los testículos. Solo mediante técnicas de salud pública muy difundidas se propiciará el conocimiento de los tumores testiculares, para permitir el diagnóstico temprano.** Las causas relacionadas con el médico aún son factores importantes en la demora del tratamiento, lo

que evidencia la necesidad de la educación continua. Resulta interesante destacar que la negación es muy fuerte en los pacientes con tumor testicular. Algunos se presentan con masas ocupantes del escroto tan grandes como una toronja.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

La presentación habitual del tumor testicular es un nódulo o una tumefación indolora de una gónada. El paciente o su pareja sexual pueden notar esto por accidente. La descripción clásica es la de un bulto, una tumefacción o una dureza del testículo. Alrededor del 30% al 40% de los pacientes se queja por un dolor sordo o sensación de pesadez en el hipogastrio, la región anal o el escroto. **En cerca del 10% de los pacientes, el síntoma de presentación es el dolor agudo.** A veces los pacientes con testículos antes atróficos y pequeños notan un agrandamiento. En contadas ocasiones el motivo de consulta puede ser la infertilidad (Skakkebaek, 1972). La evolución aguda del dolor es rara, a menos que se asocie a epididimitis o sangrado en el tumor.

En un 10% de los pacientes las manifestaciones iniciales se deben a metástasis, son una masa ocupante en el cuello (metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares); síntomas respiratorios como tos o disnea (metástasis pulmonar); alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos o hemorragia (metástasis retroduodenales); dolor lumbar (afectación retroperitoneal importante con compromiso del músculo psoas y raíces nerviosas); dolor óseo (metástasis óseas); manifestaciones del sistema nervioso central y periférico (compromiso cerebral, medular o de las raíces periféricas); o edema de las extremidades superiores o inferiores (obstrucción o trombosis ilíaca o de la vena cava).

En casi el 5% de los pacientes con TCG testiculares se observa ginecomastia y puede considerarse una manifestación endocrina sistémica de estas neoplasias. La ginecomastia puede asociarse o no a niveles elevados de hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG), somatotrofina coriónica humana, prolactina, estrógenos o andrógenos. Aún resta definir las relaciones entre la ginecomastia, las características morfológicas del tumor primario y las alteraciones endocrinas.

EXAMEN FÍSICO

El examen físico del testículo se realiza por análisis bimanual del contenido escrotal, comenzando con el testículo contralateral normal. Así se obtiene un parámetro basal y se permite que el examinador determine el tamaño relativo, el contorno y la consistencia del testículo normal y de la gónada bajo sospecha. Para realizar el examen físico se palpa el testículo con minuciosidad con el pulgar y los dos primeros dedos de la mano con la que se examina. El testículo normal tiene una consistencia homogénea, se mueve con libertad y puede separarse del epidídimo. Toda área de consistencia firme o dura, o fija, dentro de la sustancia de la tunica albugínea debe considerarse sospechosa hasta que se demuestre lo contrario. El examen del tumor en sospecha debe dirigirse hacia un posible compromiso del cordón, envolturas escrotales o la piel. En general, el seminoma tiende a expandirse dentro del testículo como un agrandamiento indoloro y de consistencia gomosa. El carcinoma embrionario o el teratocarcinoma forman una masa irregular, más que discreta, aunque no siempre es posible distinguirla.

Los tumores testiculares tienden a permanecer ovoides, limitados por la capa gruesa de la túnica albugínea. En el 10 al 15% de los pacientes, puede observarse diseminación hacia el epidídimo o el cordón espermático. Puede haber hidrocele que dificulte aun más la evaluación. **La ecografía del escroto es una técnica rápida y confiable que permite descartar el hidrocele o la epididimitis, y debe emplearse cuando se sospecha tumor testicular.**

El examen físico también debe incluir la palpación del abdomen en procura de compromiso ganglionar o visceral. La evaluación de rutina de los ganglios linfáticos supraclaviculares revela adenopatías en pacientes con enfermedad avanzada. El examen del tórax puede revelar la presencia de ginecomastia o compromiso del tracto respiratorio.

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial de un tumor testicular implica torsión testicular, epididimitis o epididimorquitis. Otros problemas menos frecuentes son hidrocele, hernia, hematoma, espermatocele o sifiloma. **En todo paciente con un tumor intratesticular sólido y firme, debe pensarse en cáncer testicular hasta que se demuestre lo contrario.** En los sujetos en quienes el diagnóstico no es claro o el hidrocele impide un examen adecuado, deben emplearse los estudios por imágenes como opción diagnóstica.

Ecografía escrotal

La ecografía del escroto es básicamente una extensión del examen físico. Toda área hipoecoica dentro de la túnica albugínea debe generar sospecha de cáncer testicular. Con el advenimiento de la ecografía escrotal y su amplia disponibilidad en todos los EE.UU., debería disminuir en grado considerable el retraso en el diagnóstico debido a una confusión con un cuadro de epididimitis (Friedrich y col., 1981; Richie y col., 1982). La colección líquida intraescrotal no constituye impedimento para el examen ecográfico del parénquima testicular subyacente. La ecografía es útil en la detección de neoplasias ocultas en los pacientes con genitales normales a la palpación y evidencia de neoplasia extragonadal de células germinales (Glazer y col., 1982).

En raras ocasiones los pacientes presentan enfermedad avanzada sin un tumor primario detectable en el testículo. Algunos de estos tumores pueden ser un TCG, con el consiguiente mal pronóstico, mientras que otros pueden corresponder a un tumor testicular primario pequeño con metástasis extragonadales

importantes. En este último subgrupo, la ecografía escrotal es importante para establecer el diagnóstico de TCG de origen testicular. Además, en los pacientes con diagnóstico de TCG es obligatorio efectuar una ecografía testicular para verificar que no se trate de un TCG primario. En el presente los tumores intratesticulares no palpables se detectan con mayor frecuencia debido al aumento en el empleo de la ecografía escrotal. Horstman y col. (1994) comunicaron que en el 78% de los casos las lesiones no palpables eran tumores de Leydig y de células de Sertoli benignos. No obstante, en otro estudio se informó que se detectaron 15 masas no palpables ente 3.019 estudios ecográficos del escroto realizados a lo largo de un período de 10 años, de las cuales el 73% era maligno. La ecografía intraoperatoria puede ser útil en estos pacientes para localizar el tumor, lo que permite realizar la cirugía con preservación del testículo.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Los hallazgos observados en la orquiectomía, sobre todo las manifestaciones histológicas en el tumor primario, los procedimientos radiológicos y los estudios de laboratorio son fundamentales en la evaluación del estadio clínico de la enfermedad. No debe sobreestimarse la importancia de la estadificación clínica, porque conduce a tomar decisiones automáticas con respecto a la terapéutica adecuada y proporciona datos pronósticos importantes con el advenimiento de protocolos de tratamiento para pacientes con cáncer testicular de bajo estadio clínico, el impacto y la eficacia de la estadificación son aun más importantes. La evaluación clínica debe ser la correcta si el profesional desea tomar una decisión adecuada sobre el tratamiento.

Es importante destacar que, en general, los sistemas de estadificación clínica se basan en análisis anatomopatológicos del tumor primario y estudios por imágenes del tórax y el retroperitoneo. Las técnicas modernas de estadificación disminuyeron en casi un 20% los errores falsos negativos en la estadificación de la enfermedad en los estadios clínicos T1-T3, N0, M0. En los pacientes con enfermedad en estadio clínico I sujetos a DGLRP, el 10% al 15% presenta metástasis ganglionares no detectadas, y otro 5% al 10% presenta recidiva luego de la cirugía, casi siempre en sitios extraganglionares. Estas cifras no reflejan cabalmente la necesidad de que estos pacientes bajo protocolos de vigilancia se adhieran a ellos con celeridad.

Para los sistemas de estadificación se clasifica a los pacientes en los que tienen seminomas y los que presentan tumores no seminomatosos. Los pacientes con seminoma puro por lo general se estadifican clínicamente, mientras que para estadificar a los pacientes con TCGNS a veces se emplean técnicas quirúrgicas como la DGLRP.

La extensión de la estadificación está determinada en parte por las decisiones con respecto al tratamiento; por ejemplo, si se van a considerar los protocolos de vigilancia, deben excluirse los pacientes con evidencia de enfermedad retroperitoneal. Si es probable que la linfadenectomía retroperitoneal sea el tratamiento principal de los tumores no seminomatosos de estadio bajo, deben delinearse las metástasis ganglionares regionales y locales frente a las distantes.

Sistemas de estadificación

La predictibilidad de las metástasis en los pacientes con TCG, junto con los avances tecnológicos en los estudios por imágenes y las pruebas con marcadores bioquímicos mejoraron la precisión de las evaluaciones clínicas iniciales, aún lejos de ser perfectas. Desde 1960 se postuló una serie de sistemas de estadificación clínica.

No obstante, los numerosos sistemas de estadificación para el seminoma y el TCGNS provocaron confusión debido a las diferencias entre los sistemas de estadificación clínica y anatomopatológica, lo que derivó en una gran dificultad para comparar los datos interinstitucionales.

En 1997 se publicó un consenso internacional sobre la clasificación aplicable a los seminomas y no seminomas. La estadificación para TCG del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es única porque por primera vez se emplea una categoría con marcador sérico tumoral (S) para complementar los estadios pronósticos definidos solo por la anatomía. Este sistema de estadificación de tumor, ganglios y metástasis (ETGM) debería reemplazar a todos los anteriores y debería estandarizar la comunicación del paciente (cuadro 81-2).

El sistema TGM AJCC subclasifica la enfermedad en estadio I en estadios Ia y Ib en función del estadio T y en estadio Is de acuerdo con los niveles séricos del marcador tumoral; el estadio II se subclasifica en IIa, IIb y IIc, según el volumen de los ganglios linfáticos retroperitoneales comprometidos, y el estadio III se subclasifica en IIIa, IIIb y IIIc de acuerdo con el grado de compromiso metastásico y los niveles séricos del marcador tumoral (cuadro 81-3).

Hallazgos en la orquiectomía

La orquiectomía radical es la extirpación del testículo por medio del abordaje inguinal, y es el procedimiento definitivo para el diagnóstico anatomopatológico y el tratamiento de las neoplasias testiculares. La morbilidad es mínima, y la mortalidad debería ser prácticamente igual a cero, ya que permite controlar en un 100% la enfermedad local. **No debe realizarse la biopsia transescrotal.** El abordaje inguinal permite el control temprano de la irrigación vascular y linfática, y la extirpación conjunta del testículo y sus envolturas.

La decisión de practicar una orquiectomía radical inguinal se toma luego de considerar con cuidado todos los datos disponibles, como los hallazgos clínicos, los estudios por imágenes y los marcadores tumorales, que deben obtenerse siempre antes de la orquiectomía.

Cuadro 81-2. *Sistema de estadificación del cáncer testicular del Comité de la American Joint Committee y la Unión Internacional contra el cáncer*

Definición de TNM

Tumor primario (T)

pTX No puede evaluarse tumor primario (si no se realizó una orquiectomía, se emplea el TX)
pT0 Sin evidencia de tumor primario (p. ej., cicatriz histológica en testículo)
pTis Neoplasia intratubular de células germinales (carcinoma in situ)
pT1 Tumor limitado al testículo y el epidídimo sin invasión vascular ni linfática
pT2 Tumor limitado al testículo y el epidídimo con invasión vascular y linfática o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de la tunica vaginalis
pT3 Tumor que invade el cordón espermático con invasión vascular o linfática o sin ella
pT4 Tumor que invade el escroto con invasión vascular o linfática o sin ella

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínica
NX No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales
N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1 Lesión en ganglio linfático de 2 cm o menor en su diámetro mayor, o varias lesiones en ganglio linfático, ninguna mayor que 2 cm en su diámetro mayor
N2 Lesión en ganglio linfático, mayor que 2 cm pero que no supera los 5 cm en su diámetro mayor, o numerosas lesiones, cualquier lesión mayor que 2 cm pero que no supera los 5 cm en su diámetro mayor
N3 Lesión en ganglio linfático mayor que 5 cm en su diámetro mayor

Patológica
pN0 Sin evidencia de tumor en ganglios linfáticos
pN1 Lesión en ganglio linfático de 2 cm o menos en su diámetro mayor y ≤ 6 ganglios positivos, ninguno > 2 cm en su diámetro mayor
pN2 Lesión en ganglio linfático, más de 2 cm pero no más de 5 cm en su diámetro mayor, más de 5 ganglios positivos, ninguno > 5 cm; evidencia de extensión extraganglionar del tumor
pN3 Lesión en ganglio linfático mayor que 5 cm en su diámetro mayor
pN4 Lesión en ganglio linfático mayor que 5 cm en su diámetro mayor

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis ganglionar no regional o pulmonar
M2 Lesiones viscerales no pulmonares

Marcadores tumorales séricos (S)

	LDH	HCG (mUI/mL)	AFP (ng/mL)
S0	≤ N	≤ N	≤ N
S1	< 1,5 × N	< 5.000	< 1.000
S2	1,5-10 × N	5.000-50.000	1.000-10.000
S3	> 10 × N	> 50.000	> 10.000

AFP, a-fetoproteína, hCG, gonadotrofina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa; N, límite superior normal para la prueba de LDH.
Datos de Vozelgang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.): Genitourinary Oncology, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

Cuadro 81-3. *Estadios del cáncer testicular de acuerdo con el sistema de estadificación de AJCC*

Estadio	*T*	*N*	*M*	*S*
Estadio 0	PTis	N0	M0	S0
Estadio I	T1-T4	N0	M0	SX
Ia	T1	N0	M0	S0
Ib	T2	N0	M0	S0
	T3	N0	M0	S0
	T4	N0	M0	S0
Is	Cualquier T	N0	M0	S1-S3
Estadio II	Cualquier T	Cualquier N	M0	SX
IIa	Cualquier T	N1	M0	S0
	Cualquier T	N1	M0	S1
IIb	Cualquier T	N2	M0	S0
	Cualquier T	N2	M0	S1
IIc	Cualquier T	N3	M0	S0
	Cualquier T	N3	M0	S1
Estadio III	Cualquier T	Cualquier N	M1	SX
IIIa	Cualquier T	Cualquier N	M1	S0
	Cualquier T	Cualquier N	M1	S1
IIIb	Cualquier T	Cualquier N	M0	S2
	Cualquier T	Cualquier N	M1	S2
IIIc	Cualquier T	Cualquier N	M0	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier S

AJCC, American Joint Committee on Cancer; TNM, tumor, ganglios, metástasis.
Datos de Vozelgang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.): Genitourinary Oncology, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

Nosotros no demoramos la orquiectomía en pacientes con enfermedad clínicamente avanzada, porque se demostró que el testículo se encuentra en un lugar privilegiado con respecto a su capacidad para albergar un tumor viable a pesar de la quimioterapia.

La orquiectomía radical o inguinal, con el clampeo temprano del cordón espermático en el anillo inguinal profundo, elimina con eficacia el tumor primario y permite la estadificación en los pacientes con cáncer testicular. La muestra obtenida por orquiectomía debe procesarse con cuidado para asegurarse de que puedan reconocerse todos los componentes dentro del tumor y que el diagnóstico histológico sea razonablemente acertado. La extensión local de tumor tiene igual importancia. **Además de la naturaleza histológica y el porcentaje de subtipos tumorales, el anatomopatólogo debe registrar el estadio T del tumor primario y determinar si se observa invasión linfática o vascular en la masa tumoral.**

Estudios por imágenes

Estudio de radiografía de tórax

En primer lugar deben efectuarse radiografías de tórax anteroposterior y de perfil. Éstas proporcionan la evaluación mínima del parénquima pulmonar y las estructuras mediastínicas. En el Brigham and Women's Hospital y en el Dana Farber Cancer Institute no se realiza tomografía pulmonar total de rutina. En un estudio sobre 120 tomografías pulmonares totales este estudio modificó la decisión terapéutica en solo 4 de 120 pacientes (Jochelson y col., 1984).

Las tomografías computarizadas (TC) de tórax son más sensibles y aumentan la detección de metástasis pulmonares. No obstante, la TC de tórax detecta lesiones

pequeñas, de hasta 2 mm de tamaño. Alrededor del 70% de estas lesiones corresponde a procesos benignos. Por lo tanto, para realizar una TC debe haber un grado de sospecha suficiente, sabiendo que las lesiones pequeñas en realidad pueden ser benignas y no relacionarse con el cáncer testicular primario. See y Hoxie (1993) evaluaron el beneficio adicional de la TC de tórax. Estos autores hallaron que, en pacientes con TC abdominal negativa, la TC de tórax no tenía una sensibilidad diagnóstica mayor que la radiografía de tórax exclusiva. Sin embargo, en los pacientes con TC de abdomen anormal, la TC de tórax permitió detectar alteraciones que no habían sido detectadas en la radiografía de tórax de rutina exclusiva.

Tomografía computarizada

Las tomografías computarizadas de abdomen son el medio más efectivo para detectar compromiso de los ganglios linfáticos retroperitoneales. La TC reemplazó al urograma intravenoso y la linfoangiografía como procedimiento de elección para evaluar el retroperitoneo. La linfoangiografía presenta una tasa de error en los resultados de alrededor de un 25% de falsos negativos y un 10% de falsos positivos. La linfoangiografía no se utiliza más con fines de estadificación debido a su inexactitud general (BussarMaatz y Weissbach, 1993). La TC reemplazó con amplitud a la pielografía intravenosa para la visualización de los riñones y el recorrido de los uréteres, y es mucho más sensible en la detección de enfermedad extensiva retroperitoneal. Las TC abdominales, sobre todo con tomógrafos de tercera y cuarta generación, permiten detectar depósitos pequeños de ganglios linfáticos menores que 2 cm de diámetro en las regiones paraórticas superiores. La TC proporciona un cálculo tridimensional por lo general exacto del tamaño del tumor y el compromiso de las estructuras de tejido blando y vísceras regionales. **Además, la TC permite visualizar el espacio retrocrural en la región paraórtica por encima de la bóveda diafragmática, un sitio importante de metástasis. No obstante, la TC no logra distinguir con certeza entre fibrosis y teratomas o procesos malignos sólo en función de su tamaño** (Stomper y col., 1985).

Resonancia magnética

En la resonancia magnética (RM) el testículo normal es homogéneo en las señales T1 y T2. Con respecto al parénquima testicular normal, los tumores suelen ser hipointensos en las imágenes T2 y muestran una mejoría rápida y temprana luego de la administración intravenosa de gadolinio. Por lo general, la diferenciación de los tipos tumorales con la RM no es confiable. Además, esta modalidad no ofrece ventajas sobre la TC para mostrar y estadificar el retroperitoneo en los pacientes con cáncer testicular.

Tomografía con emisión de positrones

Se comunicó el empleo de la tomografía con emisión de positrones (TEP) en la evaluación de los ganglios linfáticos retroperitoneales y alteraciones radiológicas en pacientes con cáncer testicular. No se demostró ventaja alguna sobre los estudios por TC, sobre todo porque la TEP y la TC no permiten detectar enfermedad ganglionar microscópica (Cremerius y col., 1999; Ganjoo y col., 1999).

Marcadores tumorales

Los tumores germinales de testículo se encuentran dentro del grupo selecto de neoplasias identificadas como productoras de las llamadas proteínas marcadoras. Éstas son relativamente específicas y se miden en minutos mediante tecnología de radioinmunoensayo altamente sensible. Aplicados al estudio de los líquidos corporales y las secciones tisulares, estos marcadores bioquímicos en teoría son capaces de detectar pequeñas cantidades de tumor (10^5 células) que no son detectables con las técnicas por imágenes disponibles en la actualidad (Bagshawe y Searle, 1977). **El estudio de las sustancias bioquímicas marcadoras, sobre todo la AFP y la hCG, es útil para la clínica en el diagnóstico, la estadificación y el monitoreo de la respuesta al tratamiento en pacientes con neoplasias de células germinales, y puede ser útil como índice pronóstico.** Los marcadores de TCG pertencen a dos clases principales: 1) sustancias oncofetales asociadas con desarrollo embrionario (AFP y hCG) y 2) algunas enzimas celulares, como LDH y fosfatasa alcalina placentaria (FAP).

La producción de sustancias oncofetales por los TCG pone en evidencia que la oncogénesis y la ontogénesis están íntimamente relacionadas. La AFP es una proteína sérica dominante de las primeras etapas embrionarias, y la hCG es un producto de secreción de la placenta. Durante la maduración normal del feto, ninguno de estos productos presenta niveles detectables inmediatamente después del nacimiento. **La producción de AFP y hCG por las células trofoblásticas y sincitiotrofoblásticas, respectivamente, en las células germinales de las neoplasias implica la reexpresión de genes reprimidos (quizá perdidos durante la diferenciación) o la malignización de una célula pluripotencial que mantuvo su capacidad para diferenciarse en células capaces de producir proteínas oncofetales** (Abelev, 1974; Uriel, 1979).

α-Fetoproteína

La AFP es una glucoproteína de cadena simple (peso molecular de alrededor de 70.000) detectada en el suero humano fetal por primera vez por Bergstrand y Czar (1954). En el feto la AFP es una de las proteínas ligadoras séricas principales, producida por el saco vitelino fetal, el hígado y el tracto gastrointestinal. **Las concentraciones más altas se observan durante las semanas 12 a 14 de gestación, y disminuyen en forma gradual hasta que un año después del nacimiento solo es detectable en niveles bajos (menos de 40 ng/mL).** En 1963 Abelev y col. detectaron AFP en embriones y en el suero de ratones con tumores hepáticos inducidos químicamente. En otras investigaciones se descubrieron nive-

les elevados en seres humanos con hepatomas y tumores testiculares. **En los seres humanos la vida media metabólica de la AFP es de 5 a 7 días, dato útil a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento.**

Luego de las 6 primeras semanas de vida posnatal, puede detectarse AFP elevada asociada con algunas neoplasias (testículo, hígado, páncreas, estómago, pulmón), embarazo normal, enfermedad hepática benigna, ataxia telangiectasia y tirosinemia. En los tumores del seno endodérmico (o saco vitelino) los métodos de inmunofluorescencia indican que la AFP se sintetiza en el epitelio de los quistes y los túbulos (Teilum y col., 1975). **La AFP es producida por el carcinoma emrionario puro, el teratocarcinoma, el tumor de saco vitelino o por más de un tipo tumoral, pero no por el coriocarcinoma ni el seminoma puros** (Javadpour, 1980a, 1980b). Consideradas en conjunto, estas observaciones indican que los componentes del saco vitelino no siempre son reconocibles por microscopio óptico convencional en individuos con niveles séricos elevados de AFP por TCG. En los estudios de fijación con lectinas se demostró que la AFP por en el hígado fetal tiene una estructura molecular diferente de la producida en los tumores del saco vitelino, una característica sobre la base de la cual se puede discriminar entre enfermedad hepática benigna y maligna (Ruoslahti y col., 1978).

Gonadotrofina coriónica humana

Esta glucoproteína (peso molecular de 38.000) está compuesta por cadenas polipeptídicas α y β, y en condiciones normales es producida por el tejido trofoblástico. Las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, hormona tiroideoestimulante) poseen subunidades α muy semejantes a las de la hCG. La subunidad β de la hCG es diferente desde los puntos de vista estructural y antigénico de las de otras hormonas hipofisarias, y permite la producción de anticuerpos específicos contra la subunidad purificada BhCG empleada en técnicas de radioinmunoensayo (Vaitukaitis, 1979).

Durante el embarazo, la hCG es secretada por la placenta para el mantenimiento del cuerpo lúteo. Zondek (1930) fue el primero en demostrar que la hCG es detectable en el suero de algunos pacientes con TCG. También se detectan niveles elevados de hCG en pacientes con otras neoplasias (hígado, páncreas, estómago, pulmón, mama, riñón, vejiga) y, quizás, en fumadores de marihuana. **En los TCG, las células sincitiotrofoblásticas son las que producen hCG. Algunas de las técnicas de radioinmunoensayo para hCG presentan reacciones cruzadas con la hormona luteinizante y, por tanto, debe prestarse atención especial en los pacientes cuyos niveles de hormona luteinizante pueden estar fisiológicamente elevados (p. ej., luego de la castración).**

La vida media sérica de la hCG es de 24 a 36 horas, pero cada subunidad se elimina mucho más rápido (20 minutos para la subunidad α y 45 minutos para la subunidad β). Todos los pacientes con coriocarcinoma y el 40 al 60% de los que presentan carcinoma embrionario son pasibles de presentar niveles séricos elevados de hCG. **Alrededor del 5% al 10% de los pacientes con seminoma puro tienen niveles detectables de hCG (por lo general menores que 500 ng/mL), producida por las células gigantes similares a sincitiotrofoblastos que están presentes en algunos seminomas.**

Ácido láctico deshidrogenasa

La LDH es una enzima presente en todas las células (peso molecular de 134.000), con niveles elevados detectables sobre todo en los músculos liso, cardíaco y esquelético; hígado; riñón y cerebro. Se comunicó que la elevación de la LDH sérica o una de sus isoenzimas (LDH I-IV) constituye un hallazgo útil en el monitoreo del tratamiento de los TCG. **Dada su baja especificidad (alta tasa de falsos positivos), los niveles séricos de LDH deben correlacionarse con otros hallazgos clínicos al tomar decisiones terapéuticas.**

Al evaluar la experiencia con la LDH sérica como marcador tumoral para TCGNS, **Boyle y Samuels (1977) comunicaron una relación directa entre el tamaño del tumor y los niveles de LDH.** Se observaron valores elevados de LDH en 7 de 92 (8%) pacientes con enfermedad en estadio I, 15 de 42 (32%) en estadio II y 57 de 70 (81%) en estadio III. Las tasas de recurrencia en los pacientes con enfermedad en estadios I y II eran más altas –15 de 22 (77%) cuando los valores de LDH pretratamiento eran elevados– que las de los pacientes con niveles normales –42 de 112 (40%)–. Se determinó por electroforesis en agar gel que la primera fracción (LDH I) era responsable por la elevación de la LDH en 25 de 29 pacientes estudiados. Skinner y Scardino (1980) hallaron que la elevación de la LDH podía ser la única alteración bioquímica en el 10% de los pacientes con tumores no seminomatosos persistentes o recurrentes. La LDH sérica puede tener una utilidad aun mayor como sustancia marcadora en la vigilancia de los pacientes con seminoma avanzado. Al revisar su experiencia en pacientes con seminoma puro avanzado, Stanton y col. (1983) hallaron una elevación de la LDH en 21 de 26 pacientes (81%). La LDH parece ser más útil como marcadora de tejido "voluminoso".

Fosfatasa alcalina placentaria gammaglutamiltranspeptidasa

La FAP es una isoenzima fetal cuya estructura es diferente a la de la fosfatasa alcalina del adulto. **Se realizaron estudios pequeños con ensayos inmunoabsorbentes ligadas a enzimas que indican que casi el 40% de los pacientes con enfermedad avanzada presenta niveles elevados de FAP** (Javadpour, 1983). La gammaglutamiltranspeptidasa (GTP) es una enzima hepatocelular elevada con frecuencia en enfermedades benignas o neoplasias del hígado. En los seres humanos se documentó su presencia en la placenta de las primeras etapas del embarazo, en el testículo normal, el líquido seminal y el teratocarcinoma sacrococcígeo y el seminoma testicular (Krishnaswamy y col., 1977). Javadpour (1983) halló que un tercio de los pacientes con seminomas activos

presentaba niveles elevados de GTP. Si bien la sensibilidad para la FAP y la GTP es baja, determinaciones simultáneas revelaron la elevación de una o ambas en 25 de 30 pacientes (80%) con enfermedad activa. Se evaluó el antígeno CD30 como un marcador posible para carcinoma embrionario, con detección de moléculas solubles de CD30 en un porcentaje alto de pacientes con este trastorno pero no en pacientes con otros TCG testiculares (Latza y col., 1995).

Aplicaciones clínicas de los marcadores tumorales

Alrededor del 50% al 70% de los pacientes con tumores testiculares no seminomatosos presenta niveles elevados de FAP y cerca del 40% al 60%, niveles elevados de hCG cuando se emplean técnicas de radioinmunoensayo sensibles. Si se calculan ambos marcadores en forma simultánea, alrededor del 90% de los pacientes presenta elevaciones de una o ambas sustancias marcadoras (Barzell y Whitmore, 1979; Fraley y col., 1979; Javadpour, 1980b). **Estos valores se obtuvieron de pacientes con tumores en estadios clínicos I, II y III. En los pacientes con tumores en estadio clínico I exclusivamente, la incidencia de marcadores positivos era significativamente menor.**

La sensibilidad global de toda prueba o marcador varía con el tamaño del tumor. Las determinaciones de la FAP y la hCG, junto con otras modalidades de estadificación, ayudaron a disminuir errores por subestadificación en los TCG hasta en un 10 al 15%. **Expresado de otra manera, cerca del 10 al 15% de los pacientes con TCGNS puede presentar niveles normales de marcadores aun en estadios avanzados de la enfermedad.** Si bien en un gran número de pacientes con tumor no seminomatoso en estadio clínico I no se determinaron los marcadores antes de la orquiectomía, los datos obtenidos de la University of Minnesota sugieren que casi las dos terceras partes presentaban niveles elevados de FAP o hCG o ambas (Lange y Raghavan, 1983). Se sabe que casi el 90% de estos pacientes producirá sustancias marcadoras en presencia de enfermedad avanzada.

Antes de la orquiectomía deben evaluarse los niveles de marcadores tumorales, en especial cuando se piensa en un protocolo de vigilancia. Las elevaciones persistentes de marcadores tumorales séricos luego de la orquiectomía radical inguinal deben interpretarse con cautela para evitar un tratamiento adyuvante innecesario. La elevación de los niveles séricos de FAP en pacientes con TCG puede ser consecuencia de disfunción hepática, y en los pacientes hipogonadotróficos puede observarse una elevación de la hCG sérica. No obstante, en general la elevación persistente de los marcadores tumorales luego de la orquiectomía refleja la presencia de metástasis sistémicas más que un tumor confinado a los ganglios retroperitoneales. Es por ello que en este subgrupo se recomienda quimioterapia.

Control de la respuesta terapéutica

Se propuso como índice pronóstico la disminución de la tasa del marcador tumoral con respecto a su vida media luego del tratamiento. Es probable que los pacientes cuyos valores disminuyen de acuerdo con vidas medias negativas luego del tratamiento estén libres de enfermedad con respecto a los que representan una disminución del marcador menor o marcadores que no recuperan sus niveles normales (Lange y Raghavan, 1983). Las determinaciones seriadas de FAP y hCG reflejan en gran medida la efectividad de la terapia en pacientes con tumores testiculares. La tasa de descenso del marcador luego del tratamiento (cirugía, irradiación, quimioterapia) es proporcional al descenso en el volumen y la viabilidad tumorales. Luego de un tratamiento en apariencia eficaz, el descenso sérico precede a la detección clínica en un período considerable pero variable. El tratamiento alternativo puede iniciarse ni bien se detecta el tumor.

Luego del tratamiento de la enfermedad metastásica con irradiación, fármacos sistémicos o cirugía, la elevación persistente de los marcadores indica una respuesta incompleta.

Dado que la respuesta a la irradiación o la quimioterapia no es inmediata, la definición de tasa de descenso "esperada" y la normalización posterior de los marcadores aún es dudosa; no es posible identificar un parámetro de definición claro de destrucción tumoral. Este parámetro de definición es claro en el caso de la cirugía, en la que los marcadores séricos deben disminuir de inmediato, de acuerdo con su vida media, si el procedimiento implica la erradicación del tumor. No obstante, las determinaciones de los marcadores actúan como guías luego de la primera quimioterapia o la primera irradiación. La experiencia clínica mostró que si un paciente con enfermedad avanzada no logra la normalización de los marcadores tumorales luego de una combinación agresiva de quimioterapia, los intentos de extirpación quirúrgica fallan indefectiblemente.

La normalización de los niveles de marcadores luego del tratamiento no son marcadores de ausencia de enfermedad residual. Entre el 10 y el 20% de los pacientes que reciben quimioterapia sistémica combinada para enfermedad metastásica y a continuación son sometidos a DGLRP presentan tumor viable confirmado por histología a pesar de los niveles normales de marcadores tumorales preoperatorios. De manera similar, la imposibilidad de alcanzar niveles normales de AFP y hCG luego de la radiación definitiva indica tumor persistente. **No obstante, hay causas no malignas de niveles de elevación persistente de AFP y hCG. El daño hepático secundario a fármacos (quimioterapia, anestésicos o anticonvulsivantes), la hepatitis viral y el abuso de alcohol puede causar un aumento del nivel de AFP. Además, el hipogonadismo y el uso de marihuana también son causas no malignas de elevaciones persistentes de hCG. Deben descartarse todas las causas falsas positivas de elevación persistente del marcador tumoral antes de someter al paciente a tratamiento adyuvante.**

Predicción del subtipo histológico

Con respecto al seminoma, la detección de AFP elevada sugiere con firmeza la presencia de un compo-

nente no seminomatoso. Las secciones seriadas del tumor primario definen el por qué de la alteración del marcador. La enfermedad metastásica acompañada por una AFP sérica elevada por un seminoma puro indica la presencia de un componente no seminomatoso, y el plan de tratamiento debe reestructurarse en forma adecuada. **Por otro lado, el 30 al 45% de los pacientes que fallecen por seminoma presenta histología con componentes no seminomatosos en la autopsia. Por lo general se acepta que entre el 5 y el 10% de los pacientes con seminoma puro presenta un aumento leve de la hCG debido a la presencia de células gigantes sincitiotrofoblásticas.** Si con la sección seriada del tumor primario no se detectan componentes no seminomatosos, se justifica el tratamiento convencional. **Si la hCG se normaliza luego de la orquiectomía, los pacientes deben tratarse como si tuvieran un seminoma puro. La evidencia clínica actual indicó que, si bien en raras ocasiones, pueden hallarse niveles de hCG de hasta 500 ng/mL asociados con el seminoma puro.**

Valor pronóstico de los marcadores tumorales

El grado de elevación de la AFP o hCG es directamente proporcional al tamaño del tumor (estadio y número de sitios metastásicos). Aún no se logra apreciar la importancia relacionada con la elevación de uno u otro marcador tumoral, a menos que todas las variables potenciales se sometan a análisis multivariados. Al estudiar las relaciones entre la histología tumoral, los marcadores tumorales, el volumen del tumor y el número de sitios metastásicos, **Bosl y col. (1983) establecieron que la elevación de la hCG, LDH, o ambas, y el número de sitios metastásicos son los factores pronósticos más importantes para determinar la supervivencia en los pacientes con TCG.** La elevación de los marcadores séricos y los numerosos sitios de metástasis junto con el volumen de la lesión son los determinantes principales del pronóstico. **Es por ello que los marcadores tumorales se incluyeron en la clasificación de la AJCC para los tumores testiculares. Además, los niveles de marcadores tumorales se emplean junto con la presencia de enfermedad metastásica para clasificar la enfermedad como de bajo o alto riesgos.**

Tumores de células germinales: fundamentos del tratamiento

Las estrategias principales de tratamiento para los pacientes con TCG surgieron de conceptos sobre la evolución natural del tumor, la estadificación clínica (evaluación de la extensión de la enfermedad) y la eficacia del tratamiento (alteración de la evolución natural). El análisis de la histología tumoral y la frecuencia del patrón de diseminación revela algunas manifestaciones predecibles de la neoplasia de células germinales. El estadio histológico es una función de la progresión de la enfermedad y la estadificación clínica es una aplicación de los métodos disponibles para la evaluación del estadio histológico. La elección de tratamientos alternativos depende de las ventajas y las desventajas relativas de los diferentes regímenes. **Se atribuyó cierto éxito a las terapias polimodales, pero la exactitud de la estadificiación clínica, la capacidad para reconocer la falla en etapa temprana y la probabilidad alta de tratamiento exitoso propiciaron investigaciones que apuntan a reducir el tratamiento.**

Cada una de las alternativas terapéuticas principales –cirugía, irradiación y quimioterapia– tiene una función particular y bien definida en el manejo de los tumores testiculares. **Se prefiere claramente la orquiectomía inguinal o "radical" como método para establecer el control de la enfermedad local. Este procedimiento confiere información sobre el diagnóstico histológico y la estadificación local (categoría P). Controla la neoplasia a nivel local con una efectividad de casi el 100%; la iatrogenia es rara. Cura al paciente con tumor confinado al testículo y se realiza con morbilidad mínima y mortalidad prácticamente cero.** Se recomienda la escisión quirúrgica de un cordón espermático retenido o del escroto "contaminado" luego de la violación del escroto o la diseminación tumoral. Aun así, cuando se diagnostica un seminoma puro suele ser suficiente la irradiación adicional de la ingle o el hemiescroto homolateral. **Dado que más de la mitad de los pacientes con tumores testiculares presentan enfermedad metastásica, suele ser necesario tratamiento adyuvante luego de la orquiectomía.**

La estadificación clínica sumada al tratamiento de los ganglios linfáticos retroperitoneales es el paso lógico siguiente si no se evidencia enfermedad en los sitios supradiafragmático y extralinfático. En el presente se sabe que la mayoría de los pacientes con grandes depósitos retroperitoenales metastásicos responde mejor cuando se tratan al inicio con quimioterapia.

El diagnóstico histológico es el factor principal en la evolución natural de las neoplasias testiculares. Desde el punto de vista clínico entre el 65 y el 85% de todos los seminomas están confinados al testículo, mientras que el 60 al 70% de los no seminomas presentan enfermedad metastásica evidente. La tasa de diseminación relativamente baja y la radiosensibilidad de los seminomas hicieron que la radioterapia sea la forma de tratamiento más aceptada luego de la orquiectomía inguinal. La radioterapia se emplea sobre todo en Europa y la escisión quirúrgica, en América del Norte, y se utilizaron en el manejo de las metástasis de ganglios linfáticos regionales a partir de no seminomas.

Seminoma: fundamentos terapéuticos

Los seminomas constituyen el 30 al 60% de todos los TCG del testículo, en función de la población hospitalaria estudiada (Steele y col., 1999). Alrededor del 75% de los seminomas están confinados al testículo en el momento de la presentación clínica (Whitmore, 1968). Entre el 10 y el 15% presenta enfermedad metastásica en los ganglios linfáticos regionales retroperitoneales, y no más del 5 al 10% genera metástasis en los ganglios linfáticos yuxtarregionales o metástasis visceral, lo que representa un porcentaje más pequeño que el de los pacientes con TCGNS, en quienes la incidencia de enfer-

medad metastásica retroperitoneal oculta es significativamente más alta.

El tratamiento indicado para el seminoma de estadio bajo es la orquiectomía inguinal seguida por la radiación terapéutica o adyuvante (fig. 81-1). Este tratamiento es un método muy eficaz para el manejo de la enfermedad en estadio bajo con mínima morbilidad. Con el advenimiento de la quimioterapia con varios fármacos para curar a los pacientes con enfermedad más diseminada, la tasa de curación global para todos los estadios excede el 90%.

El tratamiento óptimo de los pacientes que presentan metástasis a distancia o enfermedad retroperitoneal de gran volumen es en un principio la quimioterapia. Aún es controversial la función que cumplen la quimioterapia de salvamento, la extirpación quirúrgica y la radioterapia para las lesiones radiográficas persistentes. También hay controversia sobre el tratamiento de la enfermedad en estadio II.

Los estudios de autopsia en pacientes que fallecieron por seminoma revelan que es frecuente el compromiso del hígado y el pulmón, observados en alrededor del 75% de los casos. Las metástasis óseas y cerebrales se observan en el 50% y el 25% de los casos, respectivamente. **Más importante aun es que casi un tercio de los pacientes con seminoma puro en términos histológicos de los testículos que fallecieron recientemente por esta enfermedad presentaba componentes no seminomatosos en los sitios de metástasis** (Bredael y col., 1982).

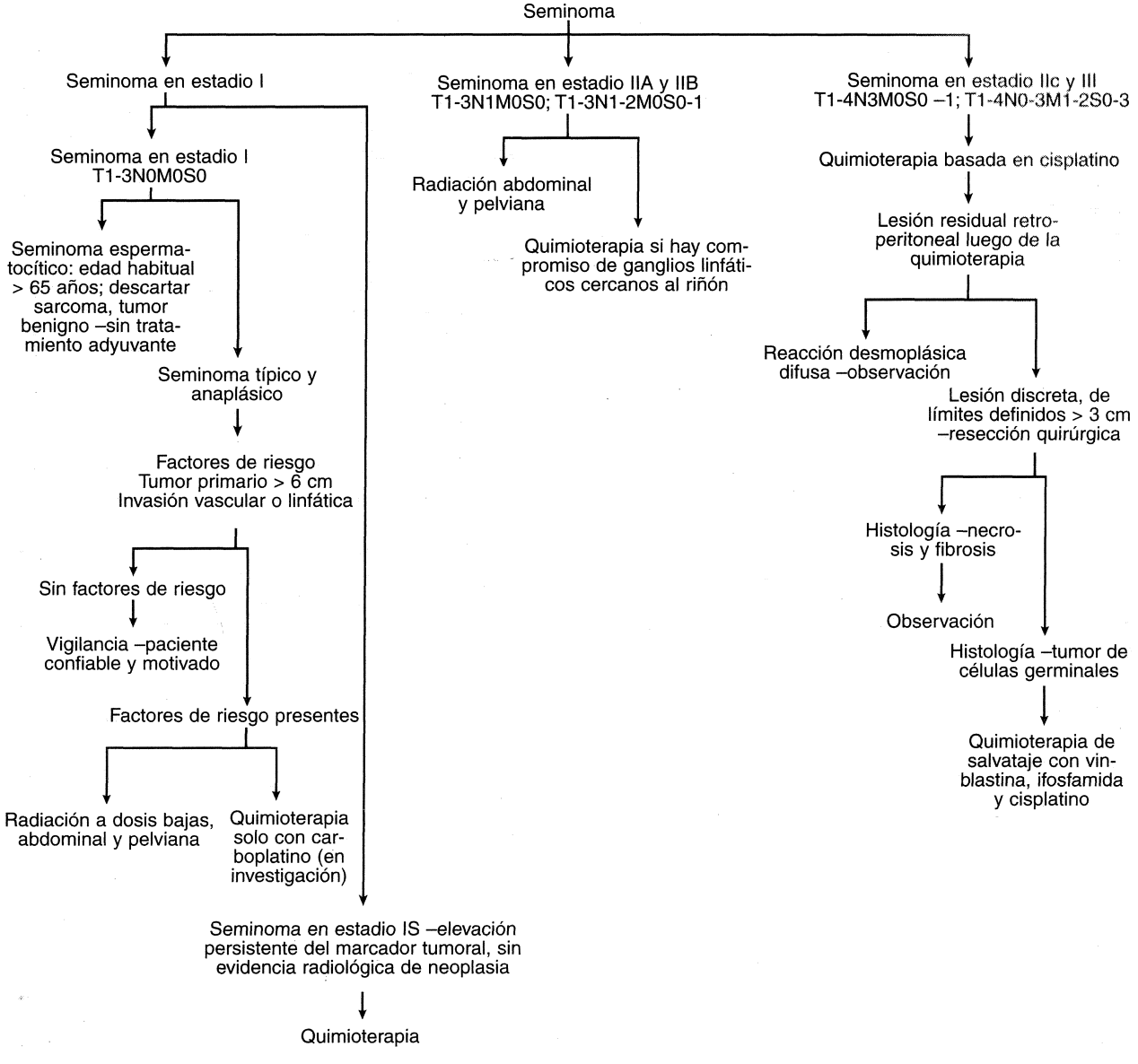


Fig. 81-1. Algoritmo de tratamiento para los pacientes con seminoma en estadio bajo y avanzado.

Dado que el seminoma se presenta en la población joven y la extirpación quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia con varios fármacos presentan beneficios evidentes, el tratamiento debe dirigirse a considerar no solo la curación, sino a mantener la fertilidad y evitar secuelas que pueden ser nocivas a largo plazo.

SEMINOMA EN ESTADIO I

En los pacientes con enfermedad clínicamente localizada, las opciones terapéuticas luego de la orquiectomía son radioterapia adyuvante a los ganglios linfáticos retroperitoneales y tratamiento con un solo agente y vigilancia quimioterápica. **En la actualidad el tratamiento de elección es la radioterapia adyuvante; no obstante, el éxito de los protocolos de vigilancia para TCGNS de estadio bajo alentó su uso también en pacientes con seminomas en estadio I (T1-T3, N0, M0, S0).** Si bien la moribilidad aguda de la radioterapia adyuvante en dosis bajas es mínima, se comunicaron efectos colaterales a largo plazo, como infertilidad, complicaciones gastrointestinales e inducción probable de neoplasias secundarias. Esto obligó a una revisión sobre el enfoque estándar, según el cual se somete a radioterapia adyuvante a todos los pacientes con seminoma en estadio I. En el momento de analizar el seminoma confinado al testículo, desde el punto de vista clínico, debe recordarse que el error en la estadificación puede ser del 15 al 25%, por lo tanto, toda terapia adyuvante (o la falta de ella) debe permitir la curación en el 75% de los pacientes o más.

RADIOTERAPIA PRIMARIA

La evolución natural y la radiosensibilidad del seminoma favorece la irradiación con megavoltaje en cantidades relativamente moderadas como tratamiento de elección en la gran mayoría de los pacientes luego de la orquiectomía inguinal. **En el pasado se administraban 35 Gy en los ganglios linfáticos paraórticos e ilíacos homolaterales. En muchas instituciones también se irradiaba en forma preventiva el mediastino. No obstante, la irradiación del mediastino podía comprometer la capacidad del paciente para recibir terapia efectiva que por lo general fue discontinua para el seminoma de estadio bajo** (Loehrer y col., 1987). **En el presente, la mayoría de los centros irradia 25 Gy sólo a los ganglios paraórticos, lo que se demostró que se asocia con una disminución de la toxicidad hemática, gastrointestinal y gonadal** (Thomas y col., 1982; Fiveash y col., 1998).

La eficacia global de la radioterapia para el seminoma en estadio I (T1-T3) se confirmó en varios estudios en los que se comunicaron tasas de supervivencia a 5 años mayores que el 95% (cuadro 81-4). El Medical Research Council (MRC) Testicular Tumor Working Group comunicó tasas de supervivencia a 3 años de alrededor del 100% (Fossa y col., 1999). Las tasas de supervivencia a 5 años libre de enfermedad son casi iguales a las de curación, con respecto a que las recidivas con muerte son en extremo raras más allá de ese período. En el cuadro 81-4 se presentan los resultados para la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con terapia con radiación posorquiectomía con seminomas en estadios clínicos I y II. **Los pacientes con seminoma en estadio clínico I presentan tasas de supervivencia de rutina por encima del 95%.**

QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

El éxito de la quimioterapia para los seminomas en estadio avanzado llevó a los investigadores a analizar su eficacia en la enfermedad en estadio bajo. En varios estudios no aleatorizados (Krege y col., 1997) se evaluó al carboplatino como único agente para el seminoma en estadio I. Se halló que la eficacia de este régimen es comparable con la de la radioterapia adyuvante para la enfermedad en estadio bajo. Se realizó una comparación retrospectiva de la calidad de vida del paciente luego de la radioterapia adyuvante frente a la quimioterapia adyuvante, en la que se hallaron diferencias irrelevantes. Dieckmann y col. (2000) mostraron que si bien un solo ciclo adyuvante de carboplatino se asociaba a menor mielotoxicidad y menor toxicidad gonadal, la tasa de recurrencia era de casi el 9%. Sin embargo, dos ciclos de carboplatino se asociaban ausencia de recidivas y baja toxicidad.

Cuadro 81-4. *Radioterapia en los seminomas estadios clínicos I y II (supervivencia libre de enfermedad)*

	Estadio I		*Estadio II*		
Autor	*N° pacientes*	*Supervivencia (%)*	*N° pacientes*	*Supervivencia (%)*	*Años de seguimiento (A/B)*
Maier y Sulak (1973)	284	97	34	91	5 (A)
Earle y col. (1973)	71	100	27	85	5 (A)
Peckham y McElwain (1974)	78	98	27	93	4 (A)
Doornbos y col. (1975)	79	94	48	77	3 (B)
Blandy (1976)	98	93	35	71	5 (A)
van der WerfMessing (1976)	91	100	67	85	5 (A)
Batata y col. (1979)	227	88	53	62	5 (B)
Dosoretz y col. (1981)	135	97	18	92	5 (A)
Thomas y col. (1982)	338	94	86	74	5 (A)

A, supervivencia actuarial; B, supervivencia bruta.

No obstante, antes de adoptar este enfoque en forma generalizada, deben realizarse más estudios. A este respecto, en el presente la MRC coordina un estudio en fase III en el que se compara al carboplatino con la irradiación retroperitoneal estándar en el seminoma en estadio I.

VIGILANCIA

Los datos disponibles de las series sobre vigilancia y radioterapia adyuvante sugieren que casi el 100% de los pacientes con seminoma en estadio I se curan, cualquiera sea el tratamiento elegido luego de la orquiectomía. Antes se informó que los efectos clínicos a largo plazo de la irradiación eran mínimos. En los Estados Unidos se considera que la morbilidad de la radioterapia es baja; por ello que rara vez se ofreció vigilancia a los pacientes con seminoma en estadio clínico I. En un estudio realizado con 104 pacientes seguidos durante más de 10 años no se observaron efectos tóxicos agudos importantes o complicaciones tardías. Seis pacientes desarrollaron neoplasias secundarias en un promedio de 10 años luego del tratamiento, ninguna de las cuales se consideró inducida por radiación (van Rooy y Sagerman, 1994). **No obstante, más recientemente surgieron datos convincentes de estudios a largo plazo que indicaron que los pacientes con seminoma tratados con radioterapia presentaban un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia secundaria** (Travis y col., 1997). **Es por ello que en la actualidad se recomienda la vigilancia en algunos pacientes con seminoma en estadio I.**

Los protocolos de vigilancia demandan un seguimiento cuidadoso y a largo plazo, y los pacientes con seminoma se encuentran en desventaja porque no hay un marcador sérico tumoral confiable para esta enfermedad. Además, se desconoce cuál es el mejor régimen de vigilancia posorquiectomía para el seminoma, y por lo tanto tampoco se estimó su impacto económico. A pesar de estas dificultades, se comunicaron solo 4 muertes entre 826 pacientes con seminoma en estadio I en estudios de vigilancia (Warde y col., 1998).

Hay pocos estudios clínicos en los que se evalúe la función de la vigilancia para el seminoma en estadio I. No obstante, los datos publicados indicaron que sin radioterapia el 17% de los pacientes presentan recidivas en un tiempo promedio de 15 meses (2 a 108). La supervivencia global es del 98%, similar a la de los pacientes sometidos a radioterapia primaria de rutina (cuadro 81-5).

Las series de vigilancia con la mayor cantidad de datos sobre recurrencia luego de la cirugía se encuentran en un estudio danés de alcance nacional con 261 pacientes (von der Maase y col., 1993). El análisis univariado mostró que el tamaño del tumor, el subtipo histológico, la presencia de necrosis y la invasión de la red testicular eran predictivos para recurrencia, pero en un análisis multivariado sólo el tamaño del tumor era un factor pronóstico estadísticamente significativo. La tasa de supervivencia libre de recidiva a 4 años fue del 6% para los tumores menores que 3 cm, del 18% para los tumores de 3 a 6 cm y del 36% para los mayores que 6 cm. **En este estudio los tumores mayores que 6 cm constituían alrededor del 25% de la población estudiada. En otros estudios se informó que la invasión vascular aumenta el riesgo de falla en los pacientes con seminoma en estadio I.**

Por lo tanto, si bien aún no se desarrollaron factores pronósticos confiables para el seminoma, parece apropiado adoptar un régimen de vigilancia a los pacientes con tumores menores de 6 cm de diámetro, ausencia de invasión vascular y niveles normales de BhCG.

Seminoma en estadios IIa y IIb

Los pacientes con enfermedad retroperitoneal recibieron tradicionalmente irradiación adyuvante. No obstante, en época reciente se optó por la quimioterapia adyuvante más que por la irradiación retroperitoneal para la lesión retroperitoneal mayor que 5 cm de diámetro. En el Brigham and Women's Hospital y el Dana Faber Cancer Instititute se adhieren a esta política, y se administran 30 Gy para las lesiones en estadio N1 y 3 Gy para las que están en estadio N2.

RADIOTERAPIA

Durante el tratamiento con radiación del seminoma en estadio II se incluyen los ganglios linfáticos retroperitonales en el campo de radiación: el grupo ilíaco extreno homolateral, el ilíaco común bilateral, el paracavo y los ganglios paraaórticos en la zona superior, y se cubre también la cisterna de Pecquet. La TC es útil para planificar y estimular los campos de tratamiento. El campo exacto depende de la características de cada paciente y de cada tumor así como del equipamiento empleado. El límite superior del campo paraaórtico es el origen del conducto torácico, e implica la cara anterior de la 10ª u 11ª vértebras dorsales anteriores al anillo inguinal interno y la escisión inguinal hacia lateral para incluir el hilio renal homolateral –más amplia del lado izquierdo que del derecho–. Los ganglios paraaórticos contralaterales se tratan en forma individual. Se evita irradiar el riñón debido a la sensibilidad del parénquima renal a la irradiación. Por lo tanto, en los pacientes con lesión retroperitoneal cercana al riñón se prefiere la quimioterapia para no exponer el riñón. El segmento pelviano abarca desde la cuarta vértebra lumbar hasta el ligamento inguinal, e incluye la cicatriz de la orquiectomía. En los pacientes con retención del cordón espermático remanente o escroto afectado, puede ampliarse bastante el campo. Los campos se tratan con el fraccionamiento convencional de 150 Gy por día, 5 días por semana; los campos anterior y posterior se tratan a diario.

En los pacientes con antecedentes de herniorrafia u orquipexia, con posible alteración del drenaje linfático, la porción inferior del campo debe abarcar también la región inguinal contralateral. Debe protegerse el testículo contralateral.

Cuadro 81-5. *Estudios de vigilancia en seminoma en estadio clínico I*

Autor	*Año*	*N°*	*Recidiva ganglionar (%)*	*Recidivas (%)*	*Meses de seguimiento*	*Tiempo de recidiva en meses*	*RT y quimioterapia en la recidiva*	*Supervivencia libre de recidivas a 4-5 años (%)*	*Supervivencia global (%)*
Horwich y col.	1992	103	16 (15)	17 (16)	62 (14-41)	15 (6-56)	Carboplatino	82	97
Von der Maase y col.	1992	261	48 (18)	49 (19)	48 (6-67)	14 (2-37)	PVB/BEP	80	98
Warde y col.	1995	172	27 (16)	27 (16)	50 (7-20)	16 (3-108)	Etopósido y cisplatino	82	98
Allhof y col.	1991	33	3	3 (3)					
TOTAL		536	90 (17)	93 (17)	53 (6-141)	15 (2-108)			98

BEP, bleomicina, etopósido, cisplatino; PVB, cisplatino, vinblastina, bleomicina; RT, radioterapia.
Datos de Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25:435-449.

Los pacientes con seminoma en estadio II tratados con radioterapia posorquiectomía gozan de tasas de supervivencia a 5 años de alrededor del 80%, con un rango del 70 al 92% (véase el cuadro 81-4). En los pacientes con seminoma en estadio II, el uso de terapia de irradiación exclusiva solía ser motivo de controversia en el subgrupo de individuos con lesión retroperitoneal voluminosa (N3). Además, cuando se analizan los resultados del tratamiento del seminoma en estadio II se observa que dependen del sistema de estadificación empleado. Por ejemplo, algunos centros se refieren al estadio IIA cuando la lesión es menor que 10 cm de diámetro y estadio IIB cuando el diámetro supera los 10 cm. La estandarización de la estadificación evitará inconvenientes relacionados con este tema.

En un estudio efectuado por el Royal Marsden Hospital, se observaron recidivas en el 10% de los pacientes con enfermedad en estadio II (N1); en el 18% de los pacientes con enfermedad en estadio II (N2) y en el 38% de los que presentaban ganglios con un diámetro mayor que 5 cm (enfermedad en estadio N3) (Peckham y col., 1981). Por lo tanto, los pacientes con lesión retroperitoneal con un diámetro menor que 5 cm (N2) presentan una tasa de supervivencia a 5 años razonablemente buena con radioterapia exclusiva. **En realidad, los pacientes con enfermedad en estadio II (N1) tuvieron tasas de supervivencia por encima del 90%, que estadísticamente es igual que la de los pacientes con enfermedad en estadio I. Para los individuos con enfermedad en estadio II (N3) tratados con radioterapia exclusiva, aproximadamente la mitad desarrolla enfermedad metastásica fuera de los campos de tratamiento. En un estudio no aleatorizado Warde y col. (1998) comunicaron tasas de recidivas del 11 y el 56% cuando comparaban pacientes con enfermedad en N1-N2 y N3, respectivamente, que recibieron irradiación adyuvante.**

En resumen, la enfermedad en estadio II (N1-N2) suele responder de manera favorable a la radioterapia exclusiva, mientras que los pacientes con enfermedad en estadio II (N3) son candidatos para la quimioterapia con cisplatino, como se estableció con ulterioridad.

Enfermedad en estadios IIC y III: seminoma avanzado

Antes del advenimiento de la quimioterapa combinada basada en el platino, el tratamiento de elección para los pacientes con seminoma avanzado era la radioterapia. Los pacientes presentaban recidivas en el abdomen o en sitios distantes con la misma frecuencia, se hubiera empleado o no irradiación profiláctica mediastínica o supraclavicular. Aunque la tasa de respuesta no sea buena, los pacientes con recidivas podrían salvarse con radioterapia.

Se demostró que la quimioterapia basada en el cisplatino es muy eficaz contra el seminoma testicular diseminado y los tumores no seminomatosos. Más del 90% de los pacientes con enfermedad en estadio III (T1-T4, N0-N3, M1-M2, S0-S3) logra una respuesta completa a la quimioterapia exclusiva, y aproximadamente el 90% de los que responden permanecen libres de enfermedad durante los 4 años posteriores (cuadro 81-6). Horwich y col. (1996) aleatorizaron pacientes con seminoma avanzado para tratamiento con carboplatino o etopósido y cisplatino. Las tasas libres de progresión a 2 años mejoraron con el régimen combinado. De manera similar, Bosl y col. (1988) realizaron un estudio aleatorizado en el que compararon etópósido y cisplatino con vinblastina, bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida y dactiomicina, y hallaron que la primera combinación es la más recomendable.

Las tasas de respuesta parecen un poco mejores cuando se administra en primer lugar el régimen de quimioterapia basado en el cisplatino, sin radiación previa, pero es posible obtener buenos resultados en los casos de recidiva luego de la irradiación inicial. La irradiación previa excesiva puede tener un gran impacto sobre la quimioterapia recibida y sobre la tasa de respuesta. Por lo tanto, las tasas de respuesta parecen más altas en los pacientes tratados con quimioterapia que en los que reciben radioterapia primaria exclusiva.

Manejo del tumor residual posquimioterapia

Una de las dificultades que presentan los pacientes con seminoma avanzado tratado con quimioterapia combinada con cisplatino es la persistencia de las masas ocupantes en la TC. Hay cierta controversia sobre la necesidad de tratamiento adicional o simplemente mantener al paciente bajo observación. **El intento de extirpar la lesión residual voluminosa luego de la quimioterapia para seminoma se asocia a una serie de dificultades.**

Cuadro 81-6. *Quimoterapia primaria para seminoma avanzado*

Autor	Régimen	Pacientes	Irradiación previa N° (%)	Seguimiento RC + RP	SEE (%)	Meses
Einhorn y Williams (1980)	PVB (A)	19	13 (68)	12 + 7	11 (58)	19
Vugrin y col. (1981)*	DDP + Cy	9	6 (67)	5 + 4	7 (78)	19
Morse y col. (1983)*	VAB VI	22	8 (38)	9 + 10	17 (77)	17
Wajsman y col. (1983)	DDP + VBP/VP16	12	4 (33)	12 + 00	12 (100)	-
Crawford y col. (1983)†	VAC	16	1 (7)	15 + 00	15 (94)	48
Mencel y col. (1994)	VAB-V6/EP	140	N/A	105 + 25	120 (86)	43
Fossa y col. (1995)	VIP	42	N/A	26 + 11	36 (90)	36

*Series con pacientes con tumores primarios extragonadales y que recibieron cirugía adicional con radioterapia o sin ella.
†Quince de 16 pacientes recibieron radioterapia luego de la quimioterapia.
RC+RP, respuesta completa más respuesta parcial; DDP, cisplatino, EP, etopósido y cisplatino; SEE, sin evidencia de metástasis; PVB, cisplatino, vinblastina y bleomicina; VAB, vinblastina, actinimicina D y bleomicina; VAB-6, VAB más ciclofosfamida y cisplatino; VAC, vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida; VBP, vinblastina, bleomicina y cisplatino; VIP, vinblastina, ifosfamida y cisplatino.

Dado que el seminoma compromete el retroperitoneo como un proceso fibrótico similar al de la fibrosis retroperitoneal, rara vez se logra una disección retroperitoneal completa. En la mayoría de los pacientes explorados luego de la quimioterapia, solo es posible hallar necrosis o fibrosis. En una revisión efectuada por el Memorial Sloan-Kettering sobre pacientes con seminoma avanzado se detectó un tumor viable en el 30% de los pacientes en los que la masa residual posquimioterapia era de 3 cm o mayor (Herr y col., 1997).

No obstante, la experiencia en el Brigham and Women's Hospital y el Dana Faber Cancer Institute, indicó una incidencia mucho más baja de tumor viable en las masas retroperitoneales residuales luego de la quimioterapia.

Afortunadamente, la presencia de un tumor residual posquimioterapia del seminoma puro es rara. La experiencia clínica mostró que por lo general existen dos presentaciones con respecto a los tumores residuales en los pacientes con seminoma luego de la quimioterapia (Herr y col., 1997). **En primer lugar, la lesión residual puede tener el aspecto de una lámina de tejido alrededor de los grandes vasos, y obliterar los planos radiográficos. Esta forma de lesión residual se une a los grandes vasos, al músculo psoas y otras estructuras retroperitoneales; por lo general se trata de fibrosis y a menudo no es posible resecarla. En segundo lugar, la lesión residual puede estar bien delimitada y diferenciada de las estructuras circundantes y por lo tanto es resecable. Según el grupo del Memorial Sloan-Kettering, en este caso se justifica la cirugía, porque estas masas suelen ser tejido residual del seminoma** (Herr y col., 1997). **Las recomendaciones actuales de este grupo son que las lesiones posquimioterapia retroperitoneales bien delimitadas (detectadas por TC) en los pacientes con seminoma se extirpen si su diámetro es mayor que 3 cm. Por otro lado, el grupo de Indiana realiza el seguimiento de estos pacientes con TC abdominal cada 3 meses durante el primer año, cada 4 meses durante el segundo año y luego una o dos veces por año en los tres años siguientes** (Schultz y col., 1989). **Además, en un estudio del Royal Marsden, Horwich y col. (1997) mostraron que en el 73% de los casos las lesiones residuales persistían luego de la quimioterpia combinada con cisplatino para seminoma. No obstante, informaron que la recurrencia era poco frecuente y no había evidencia sobre que estuviera influida por el tamaño de la lesión residual o el empleo de terapia adyuvante.**

En resumen, la radioterapia y la quimioterapia son muy efectivas contra el seminoma puro. La evolución natural del seminoma por lo general requiere un tratamiento mínimo, que justifica la vigilancia o la radioterapia luego de la orquiectomía en la mayoría de los pacientes (véase la fig. 81-1). **Si bien la vigilancia puede estar justificada en los pacientes luego de la orquiectomía para seminoma en estadio I, debemos recordar que, a pesar de los informes sobre neoplasias inducidas por radiación, la irradiación retroperitoneal en dosis bajas aún es el tratamiento de elección en muchos centros, dados los excelentes resultados obtenidos y la morbilidad y la toxicidad mínima.**

Sin embargo, en los pacientes con enfermedad avanzada, el tratamiento inicial debe ser la quimioterapia basada en cisplatino, y reservar la cirugía o la radioterapia para los casos de falla terapeútica. Por lo general los pacientes con seminoma avanzado presentan tumores quimiosensibles y un potencial de curación con quimioterapia comparable al observado en pacientes con TCGNS. Más del 85% de los pacientes permaneció libre de enfermedad con la quimioterapia combinada basada en cisplatino. **Por lo tanto, la quimioterapia con varios fármacos basada en cisplatino debe emplearse en pacientes con seminoma avanzado, y no debe utilizarse otro tratamiento en los pacientes con resolución radiográfica completa de las lesiones. En el caso de lesiones residuales se recomienda observación estrecha en lugar de la consolidación con radioterapia o escisión quirúrgica** (Fossa y col., 1987), **a menos que la lesión esté bien definida, tenga un diámtero mayor que 3 cm y sea pasible de resección quirúrgica.**

Tumores de células germinales no seminomatosos: fundamentos terapéuticos

Por lo general, los pacientes con TCGNS se subdividen en los que presentan enfermedad en estadio

bajo y alto, o avanzado. Los pacientes con TCGNS de estadio bajo son candidatos para vigilancia, quimioterapia o DGLRP, en función de varios factores como el estadio clínico, los marcadores tumorales séricos y los hallazgos histológicos tumorales. Por otro lado, a los pacientes con enfermedad avanzada se los incluye en subcategorías de riesgo alto y bajo, y luego se los somete a quimioterapia primaria, según la natualeza de su enfermedad (fig. 81-2). Para los pacientes que se supone tendrán una mejor evolución (p. ej., riesgo bajo), el objetivo es mantener tasas de curación altas al tiempo que se disminuye la toxicidad relacionada con el tratamiento. No obstante, en los pacientes de alto riesgo, el objetivo del tratamiento fue mejorar la proporción de pacientes que presentan una respuesta completa y efectos colaterales tolerables.

Enfermedad en estadios I y II: tumores de células germinales no seminomatosos en estadio bajo

Fundamentos de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales

En 1948 Lewis estableció la DGLRP como tratamiento primario para los TCGNS. Kimborugh y Cook (1953) abogaban por la orquiectomía inguinal con linfadenectomía retroperitoneal en lugar del tratamiento local-regional para los pacientes con tumores testiculares. Por el contrario, en Europa la radioterapia se utilizó en primer término para esterilizar los depósitos ganglionares. Lewis informó una supervivencia a 5 años del 46% entre 28 pacientes tratados con linfadenectomía, radioterapia o ambas luego de la orquiectomía.

Las ventajas de la DGLRP en el tratamiento del cáncer testicular radicarían en que, por lo general, los depósitos retroperitoneales son el primer y el único sitio de diseminación extragonadal. Este tratamiento permite erradicar la enfermedad resecable en la mayoría de los pacientes con tumores en estadio N1-N2. Por lo tanto, la escisión completa de los ganglios linfáticos retroperitoneales aún es estándar de oro de la estadificación. Si bien se perfeccionaron las técnicas de estadificación no invasivas, el 20 al 25% de los pacientes con enfermedad en estadio clínico T1-T3, N0, M0 se subestadifica cuando se emplean métodos no quirúrgicos. La tasa de curación para los pacientes con enfermedad en estadio I confirmada por anatomía patológica es de casi el 95% con cirugía exclusiva. El 5 al 10% de los pacientes que presentan recidivas luego de una DGLRP negativa por enfermedad en estadio bajo presentan una mayor tasa de curación con la quimioterapia.

La DGLRP con abordaje transabdominal es un procedimiento por lo general bien tolerado, que dura 2 a 3 horas e implica una mortalidad insignificante (menor que 1%) y una morbilidad mínima. Los rangos de moribilidad varían entre el 5 y el 25%, y suelen relacionarse con atelectasia, neumonitis, íleo, linfocele o pancreatitis.

La DGLRP modificada tiene ventajas importantes. Mediante esta técnica es posible realizar una disección completa en el área que es probable que esté más comprometida con enfermedad ganglionar retroperitoneal, aún así la modificación en un área menos probable puede evitar alguna de las consecuencias que afectan la eyaculación (fig. 81-3 y 81-4). **Jewett y Torbey (1988), y Donohue y col. (1990) comunicaron un restablecimiento excelente de la eyaculación con la DGLRP con preservación nerviosa. Estas técnicas implican la extirpación del tejido de sostén ganglionar que se encuentra alrededor de las fibras posganglionares**; en cierta forma son más prolongadas y necesitan una curva de aprendizaje más pronunciada. No obstante, es posible preservar la eyacuación en el 100% de los pacientes y la fertilidad se mantiene en el 75% de los sometidos a este procedimiento (Foster y col., 1994).

RADIOTERAPIA PRIMARIA

La irradiación con megavoltaje está disponible desde la década de 1950 y su empleo se generalizó una década después. Para ese entonces, recién se había establecido la DGLRP, sobre todo en los Estados Unidos. La radioterapia del retroperitoneo en pacientes con TCGNS en estadio clínico I (T1-T3, N0, M0, S1) aún es la práctica aceptada en muchos centros de tratamiento fuera de los EE.UU.

Sin embargo, la eficacia de la irradiación de los ganglios linfáticos aún es controversial, aunque en el presente hay un estudio aleatorizado en vías de finalización. Entre 1980 y 1984, 153 pacientes con tumor no seminomatoso en estadio clínico T1-T3, N0, M0 se aleatorizaron para irradiación profiláctica u observación luego de la orquiectomía. Con un seguimiento mínimo de 5 años, 23 de los 85 (27%) bajo observación presentaron recidiva, y en 14 de las 23 (61%) ésta se halló sobre todo en el retroperitoneo. Solo 11 de 68 (16%) pacientes tratados con irradiación presentaron recidiva, y ninguno de los 11 (0%) la presentó en el retroperitoneo. Todos los pacientes de ambos grupos con recidivas se salvaron con quimioterapia, excepto un paciente en el grupo tratado con irradiación. Estos datos sugieren que la irradiación puede ser efectiva para el tumor no seminomatoso en estadio bajo, y la imposibilidad de demostrar su eficacia con anterioridad puede deberse a una proporción elevada de pacientes subestadificados en controles anteriores no evaluados por TC.

Las objeciones más importantes para el uso de irradiación de los ganglios linfáticos retroperitoneales fueron la inexactitud al estadificar clínicamente estos grupos ganglionares; la consiguiente falta de datos sobre la supervivencia que podrían haberse comparado con los datos quirúrgicos y la preocupación sobre que, en el caso de recidiva posirradiación, la irradiación previa podía evitar la quimioterapia o la escisión quirúrgica.

La dosis tumoricida para los TCGNS se encuentra entre los 4.000 y los 5.000 Gy, mucho más que la requerida para esterilizar el seminoma. La dosis de radiación

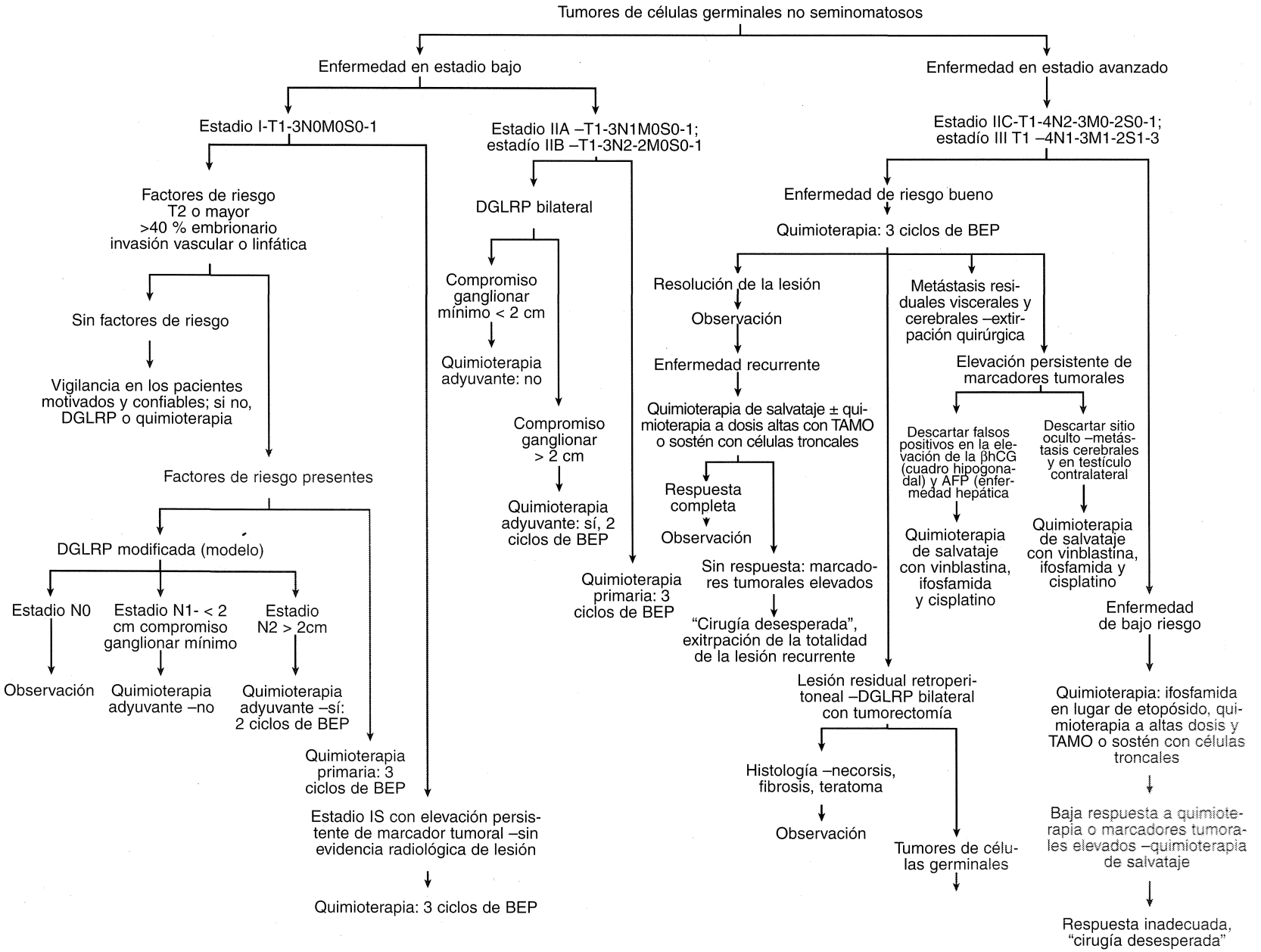


Fig. 81-2. Algoritmo de tratamiento para los pacientes con tumor de células germinales no seminomatoso en estadios bajos y avanzados.

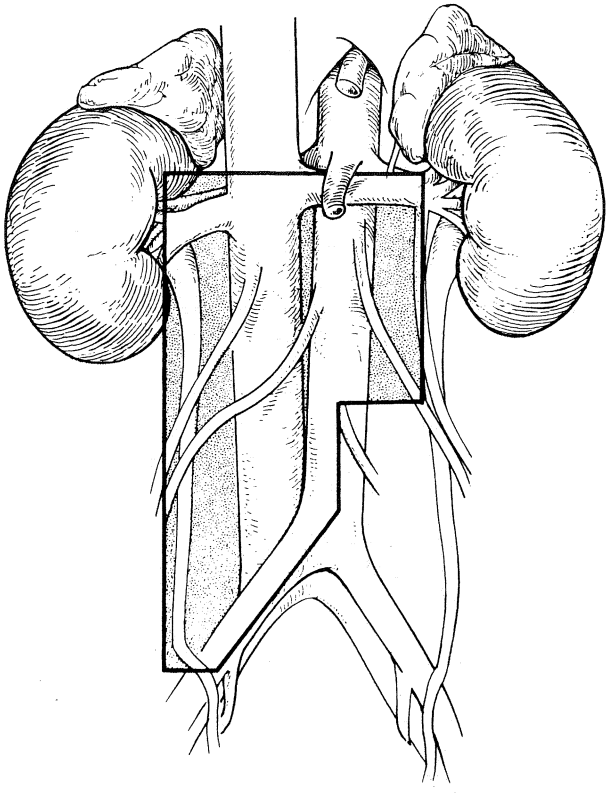


Fig. 81-3. Modelo para la disección, modificada, de ganglios linfáticos retroperitoneales del lado derecho.

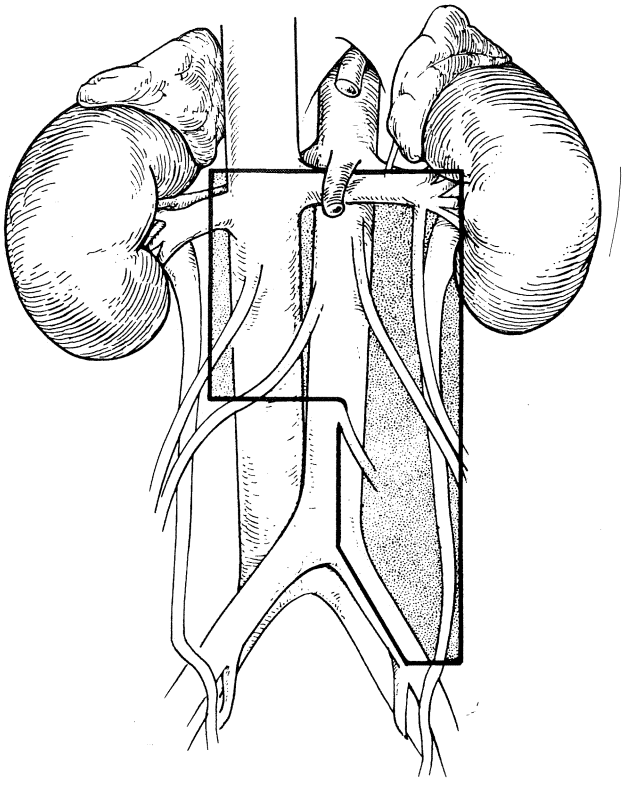


Fig. 81-4. Modelo para la disección, modificada, de ganglios linfáticos retroperitoneales del lado izquierdo.

estándar recomendada en el tumor no seminomatoso en estadio clínico I es de 4.000 a 4.500 Gy administrada en 4 a 5 semanas dirigida a los ganglios linfáticos paraórticos y pelvianos homolaterales. Las complicaciones a largo plazo de la irradiación paraórtica son enteritis, obstrucción intestinal y supresión de la médula ósea, con una frecuencia de entre el 5 y el 10%. **Travis y col. (1997) describieron el riesgo de una neoplasia secundaria entre los sobrevivintes a largo plazo del cáncer testicular. Se evaluaron más de 28.000 pacientes con cáncer de testículo; en términos globales se describieron 1.406 neoplasias secundarias con excepción del testículo contralateral. El riesgo actuarial de desarrollar una neoplasia secundaria aumentaba con el transcurso del tiempo y era del 18% a los 25 años. La neoplasia secundaria se asoció a radioterapia y quimioterapia, mientras que es probable que se hayan asociado demasiados tumores de estómago, vesícula y páncreas a radioterapia previa.**

La tasa de eficacia global de la radioterapia en el tratamiento de TCGNS en estadio clínico T1-T3, N0, M0 en términos de supervivencia a 5 años es del 80 al 95% cuando se emplea quimioterapia para tratar las recidivas. Las tasas de recidiva luego de la radioterapia para los TCGNS en estadio clínico I son de hasta el 24% (14 de 59) el 3% dentro del volumen irradiado y el 21% fuera de él (Rgahavan y col., 1982) (cuadro 81-7).

VIGILANCIA

Si los sistemas de estadificación tienen exactitud suficiente como para detectar a los pacientes con enfermedad realmente confinada al testículo, la orquiectomía exclusiva debería poseer tasas de supervivencia iguales a las de las estrategias terapéuticas que implican el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales. No obstante, dada la inexactitud de la estadificación, la DGLRP aún es la única forma de diferenciar en forma eficaz el cáncer testicular en estadio histológico I del estadio histológico II. Aun en las mejores series, la subestadificación clínica es de aproximadamente el 25%. No obstante, cerca del 70% de los pacientes sometidos a DGLRP presentan enfermedad en estadio histológico T1-T3, N0, M0 y, por ende, no reciben beneficio terapéutico alguno con la cirugía. Además, el 5 al 10% de los pacientes presentan recidivas fuera del campo de la DGLRP. Por lo tanto, se necesita un seguimiento cuidadoso durante los primeros 2 años, en general con radiografías de tórax y marcadores tumorales cada 2 meses durante el primer año y cada 4 en el segundo año. Dado que la recidiva es rara luego de los 2 años, en adelante estos pacientes pueden ser controlados una vez por año. Los pacientes que presentan recidivas por lo general ven afectados sus pulmones, lo que sugiere una diseminación hemática que precede a

Cuadro 81-7. *Supervivencia luego de la orquiectomía y la radioterapia para los tumores de células germinales no seminomatosos en estadios clínicos I y II (2-5 años)*

Autor	*Estadio I (%)*	*Estadio II (%)*	*Total (%)*
Battermann y col. (1973)	24/30 (80)	6/19 (32)	30/49 (61)
Tyrell y Peckham (1976)	73/88 (84)	14/29 (48)	87/117 (74)
Van der WerfMessing (1976)*	26/29 (90)	16/35 (46)	42/64 (66)
Maier y Mittemeyer (1977)	25/29 (86)	9/11 (82)	34/40 (85)
Peckham y col. (1981)†	37/39 (95)	17/21 (81)	54/60 (90)
Blandy y col. (1983)	125/162 (77)	-	125/162 (77)
Total	310/377 (82)	62/115 (54)	372/492 (76)

*Extrapolados de cuadros actuales.
†Se incluyen los pacientes tratados con éxito para recidiva y los casos en estadio II tratados en primer término con quimiotrapia preirradiación.

la linfática. En muy pocas ocasiones se observaron recurrencias en el retroperitoneo en pacientes con DGLRP previa negativa.

Con el advenimiento de la quimioterapia efectiva sugieren interrogantes acerca de la necesidad de DGLRP en todos los pacientes con cáncer testicular en estadio clínico T1-T3, N0, M0 y acerca también de las complicaciones de la pérdida de eyaculación e infertilidad, la observación o la vigilancia posorquiectomía ganó adeptos. Peckham y col. (1982) introdujeron este concepto en 1979. **Enseguida surgió una serie de programas de vigilancia en todo el mundo. En el cuadro 81-8 se detallan las series más grandes, en las que se observa que la tasa de recidiva era de alrededor del 28%, de las cuales más de la mitad (54%) eran en el retroperitoneo. Lamentablemente, la tasa de mortalidad en estos pacientes con recidiva era del 7%, o del 1,8% en toda la serie.** Aun con control, el 80% de las recidivas se observaba en estadios más avanzados en comparación con los pacientes sometidos a DGLRP, que tendían a presentar recidivas con metástasis pulmonares en un estadio más bajo de enfermedad avanzada (Rowland y col., 1982). Si se considera que la mayoría de estos pacientes presenta factores favorables para ingresar en un protocolo de vigilancia, las tasas de mortalidad deberían ser en extremo raras en este subgrupo.

Una preocupación lógica con respecto a las estrategias de vigilancia para el cáncer de testículo es el cumplimiento del protocolo por parte del paciente. Hao y col. (1998) definieron como falta de cumplimiento la pérdida de un turno para TC o dos consultas clínicas consecutivas, determinación de marcadores o radiografías. Estudiaron a 76 pacientes con enfermedad en estadio clínico T1-T3, N0, M0 incluidos en protocolos de vigilancia y comunicaron que había cumplimiento en el 61% durante el primer año, pero solo en el 35% en el segundo. La falta de cumplimiento era más evidente con respecto a las TC (cuadro 81-9).

En varias series se evaluaron los factores pronósticos para la enfermedad en estadio clínico T1-T3, N0, M0 que predicen ganglios positivos luego de la orquiectomía y recidiva después de la orquiectomía y la DGLRP (Freedman y col., 1987; Dunphy y col., 1988; Fung y col., 1988; Moul y col., 1994, Albers y col., 1995). En muchos de estos estudios se analizaron seis factores: estadio del tumor primario (pT ≥ 2), invasión vascular (inlcuida la linfática), presencia de carcinoma emrbionario, ausencia de componentes del saco vitelino y marcadores elevados preorquiectomía. En una serie de

Cuadro 81-8. *Estudios sobre vigilancia en el tumor de células germinales no seminomatoso en estadio clínico*

Autor	*Año*	*N°*	*Recidivas (%)*	*Recidivas en GLRP (%)*	*Meses hasta la recidiva*	*Seguimiento promedio en meses (rango)*	*Supervivencia global (%)*
Freedman y col.	1987	259	70 (27)	27 (10)	12 (3-48)	54	99
Pizzocaro y col.	1987	85	23 (27)	14 (17)	10 (4-36)	43 (24-64)	99
Dewar y col.	1987	28	9 (32)	3 (11)	7 (1-16)	36 (9-72)	96
Raghaven y col.	1988	46	13 (28)	2 (4)	4 (1-36)	40 (6-88)	96
Crawford y col.	1988	46	16 (35)	4 (9)	4 (16)	36	100
Thompson y col.	1988	36	12 (33)	4 (11)	7 (2-28)	36 (9-72)	97
Freiha y Torti	1989	23	3 (13)	2 (9)	6 (3-8)	44 (24-66)	100
Sogani	1991	105	27 (26)	17 (16)	5 (3-24)	82 (36-132)	97
Rorth y col.	1991	77	23 (30)	14 (18)	4 (2-62)	64 (33-103)	100
Sturgeon y col.	1992	105	37 (35)	24 (24)	6 (2-21)	60 (12-121)	99
Read y col.	1992	373	100 (27)	48 (13)	6 (0-42)	60 (4-60)	98
Colls y col.	1992	115	34 (30)		6 (6-28)	36 (3-119)	98
Swanson	1993	99	27 (27)	-	-	81	98
Ondrus y Hornak	1994	80	29 (36)	22 (28)	13* (3-58)	83* (61-110)	95
Gels y col.†	1995	154	42 (27)	38 (25)	4 (2-24)	84 (24-144)	98
Total		1691	500 (28)	191 (15)	6 (0-58)	54 (3-144)	98

*Seguimiento promedio
†No es estrictamente un protocolo de vigilancia porque 33 pacientes presentaron ganglios linfáticos retroperitoneales palpables durante la laparotomía exploratoria.
GLRP, ganglios linfáticos retroperitoneales.
Datos de Sternberg CN. The management of stage I tesstis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25:435-449.

Cuadro 81-9. *Protocolo para vigilancia en el seminoma en estadio I y tumor de células germinales no seminomatoso*

		Años 1 y 2		Años 3 y 4		Años 5	
	Basal	Bimestral	Cuatrimestral	Cuatrimestral	Semestral	Semestral	Anual
Antecedentes y examen físico	+	+	-	+	-	+	-
Marcadores tumorales séricos	+	+	-	+	-	+	-
Perfil metabólico	-	-	-	-	-	-	-
Pruebas de función hepática y	+	+	-	+	-	+	-
hemograma completo	-	-	-	-	-	-	-
Radiografía de tórax	+	+	-	-	-	-	-
TC	+	-	+	-	+	-	+

Datos de Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds.): Genitourinary Oncology, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.

MRC, Freedman y col. (1987) hallaron que cuatro de estas manifestaciones predecían de recidiva de manera independiente: la invasión de los linfáticos, la ausencia de componentes del saco vitelino y la presencia de carcinoma de células embrionarias. De los 259 pacientes estudiados en esta serie, 55 presentaban tres o cuatro factores y una tasa de recidiva del 58%, 89 presentaban dos factores y una tasa de recidiva del 24%, 81 presentaban un solo factor y una tasa de recidiva del 10% y 8 no presentaban factor alguno y la tasa de recidiva era del 0%.

Sobre la base del trabajo de Folkman y en una descripción de la angiogénesis como factor pronóstico, Olivarez y col. (1994) dirigieron una revisión a ciegas en 65 pacientes con cáncer testicular en estadio clínico A para evaluar la utilidad de la angiogénesis. Los autores hallaron que la angiogénesis calculada por la cuantificación de cuentas microvasculares mediante la tinción del factor VIII era significativamente predictiva de enfermedad metastásica ganglionar oculta mediante el análisis univariado. Este estudio necesita una evaluación prospectiva para su confirmación.

En general, se cree que los pacientes con un porcentaje significativo (más del 40%) de carcinoma embrionario en el tumor primario tienen un riesgo de recidiva mayor. El estadio local T o extensión de la enfermedad también es un factor pronóstico importante. Los pacientes con invasión del epidídimo o la túnica albugínea (estadio T2 o más alto) presentan una tasa elevada de recidiva. Por último, y lo más importante, la presencia de invasión vascular o linfática se asocia en grado significativo a recidiva.

Por lo tanto, las decisiones con respecto al tratamiento deben basarse en estos factores de riesgo; en otras palabras, los pacientes con riesgo bajo de enfermedad metastásica pueden someterse a vigilancia, mientras que los que presentan riesgo alto de metástasis oculta pueden tener la opción de someterse a quimioterapia o DGLRP.

No obstante, a pesar de los criterios pronósticos, aún no se posible establecer diferencias con validez suficiente entre los pacientes con riesgos bajo y alto con TCGNS en estadio clínico I. Además, los pacientes con enfermedad en estadio I de alto riesgo constituyen menos del 25% de los pacientes con cáncer testicular y conforman menos de la mitad de quienes sufren recidivas. Por lo tanto, los investigadores se abocan a encontrar formas más precisas de predecir la presencia de enfermedad metastásica oculta. A este respecto, el grupo de la Indiana University comunicó que el porcentaje de carcinoma embrionario y la fracción de fase S en células aneuploides eran predictivos de metástasis ocultas. Además, este grupo propuso un modelo que empleó el volumen de las células embrionarias, el porcentaje de células que se tiñen con anticuerpos monoclonales MIB-1 contra Ki-67, y el diámetro de los ganglios linfáticos retroperitoneales en la TC (Studer y col., 2000). La especificidad y la eficacia global del modelo fueron del 61% y el 70%, respectivamente. Las ventajas de un modelo predictivo altamente eficaz son evidentes, y se espera alcanzar este objetivo en el futuro.

Por lo tanto, la vigilancia solo es apropiada en los pacientes con enfermedad en estadio clínico T1-T3, N0, M0, sin factores de riesgo para recidiva, altamente motivados para adherirse en forma estricta al protocolo de vigilancia y que comprenden cabalmente los riesgos de falla que conlleva el plan de seguimiento. Estos pacientes deben evaluarse con cuidado antes de ingresar en un protocolo de vigilancia diseñado y manejado en forma inadecuada. La estadificación del tumor es obligatoria en este grupo especial de pacientes sin evidencia de ganglios sospechosos o tumores pulmonares.

Otra preocupación sobre la vigilancia es el período en extremo prolongado necesario para el seguimiento de los pacientes. En por lo menos dos estudios se observaron recidivas a los 6 y 9 años de pacientes con TCGNS en protocolos de vigilancia (Hurley y Libertino, 1995; McCrystal y col., 1995). Además de los problemas con un seguimiento inadecuado, las dificultades de los estudios por imágenes y la mayor mortalidad asociada a recidivas, deben tenerse en cuenta los costos más elevados y el mayor trabajo para períodos de vigilancia más prolongados. **Lashley y Lowe (1998) compararon las consecuencias económicas de la terapia de vigilancia, de la DGLRP modificada y de la quimioterapia para la enfermedad en estadio T1-T3, N0, M0. Los costos no fueron muy diferentes y por lo tanto no había una ventaja significativa desde el punto de vista económico en ninguna de las tres opciones terapéuticas.**

La terapia de vigilancia debe considerarse como una forma activa de tratamiento, por lo que es obligatorio un

seguimiento cuidadoso. **El examen físico, las radiografías de tórax y los estudios de marcadores tumorales se realizan cada mes durante el primer año, cada 2 meses en el segundo año y cada 3 y 6 meses después. Dado que resulta difícil evaluar el retroperitoneo debe realizarse una TC aproximadamente cada 2 o 3 meses durante los dos primeros años y por lo menos cada 6 meses después. Por último, es necesario establecer vigilancia durante un mínimo de 5 años, tal vez 10, luego de la orquiectomía.**

Quimioterapia primaria

El fundamento de la quimioterapia primaria en los pacientes con enfermedad en estadio T1-T3, N0, M0 es que si bien ésta es menos invasiva que la DGLRP, es igualmente eficaz y elimina en forma simultánea las dudas que se establecen con un protocolo de vigilancia. En una serie de estudios publicados se indicó que la supervivencia en los pacientes que recibieron dos ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino para TCGNS en estadio T1-T3, N0, M0 se encuentra entre el 95 y el 100% (cuadro 81-10). **La quimioterapia primaria tiene la ventaja extra de tratar la enfermedad metastásica fuera del retroperitoneo, que no puede alcanzarse con la DGLRP y constituye el 5 al 10% de la tasa de recidiva luego de la DGLRP. No obstante, los estudios en los que se evaluó la eficacia de la quimioterapia primaria en TCGNS en estadio I, no se aleatorizaron para DGLRP y la selección de los criterios no se estandarizó en términos de factores de riesgo pronósticos (estadio T, invasión vascular y volumen del carcinoma embrionario).** Sin embargo, la supervivencia es comparable con la de la DGLRP, y algunos pacientes eligen la quimioterapia adyuvante antes que la DGLRP, sobre todo en los centros en los que no se dispone de un experto para realizar la DGLRP. **No obstante, aún se desconocen los efectos en el largo plazo en los adultos jóvenes que reciben quimioterapia, y esto ese motivo de preocupación. Los que proponen la quimioterapia adyuvante para enfermedad en estadio T1-T3, N0, M0 destacan que si bien la administración de dos ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino adyuvantes puede ser demasiado para algunos pacientes, los beneficios más claros son las bajas tasas de recidivas y el seguimiento menos intensivo. Además, la quimioterapia adyuvante evita las recidivas que requerirían una dosis total mayor de quimioterapia** (Studer y col., 2000).

Tumores de células germinales no seminomatosos en estadio IIB: fundamentos del tratamiento

Manejo quirúrgico

La experiencia clínica mostró que la exploración quirúrgica exclusiva tiene una eficacia mayor que el 90% para evaluar la presencia o la ausencia de metástasis en ganglios linfáticos. Cuando se hallan ganglios linfáticos sospechosos durante la laparotomía, se recomienda realizar una linfadenectomía bilateral completa, si bien en algunos casos pueden emplearse técnicas con preservación de nervios. Las metástasis ganglionares suprarrenales son raras en ausencia de enfermedad infrarrenal avanzada. No se demostró que la disección de ganglios linfáticos suprahiliares de rutina en esta región mejore las tasas de control de la enfermedad local. Se efectuaron numerosos estudios sobre TCGNS en estadio II tratados con DGLRP bilateral seguidos por vigilancia, en los que se confirmó la eficacia de este régimen (cuadro 81-11). Williams y col. (1987) no lograron hallar asociaciones significativas entre la recurrencia, las manifestaciones anatomopatológicas y el volumen de la lesión, pero en otras series se observaron tasas de recidivas más bajas con lesiones de menor volumen (Richie y col., 1982; Hartlapp y col., 1987).

Cuadro 81-10. *Quimioterapia primaria en el tumor de células germinales no seminomatoso en estadio I*

Autor	*Año*	*N°*	*Características de los pacientes*	*Quimiovigilancia*	*Recidivas (%)*	*Seguimiento promedio, meses*	*Supervivencia global*
Madej y Pawinski	1991	30	Invasión vascular y linfática pT = 2	Vigilancia con PVB	0	31 (12-60)	100
			(= 1 de 3)		1 (2)	31 (12-60)	100
		42	Bajo riesgo	Vigilancia con EBCi3	1 (5)	43	95
Oliver y col.	1992	22	Riesgo intermedio o alto según el		3 (16)	44	100
			MRC	Vigilancia con PEB	4 (5)	62	98
		19	Bajo riesgo según el MRC		16 (14)	62	97
Kratzik y col.	1996	87	Invasión vascular	BEP	2 (2)	48 (7-48)	98
		114	Sin invasión vascular	BEP y PVB	1 (2)	65	100
Cullen y col.	1996	114	MRC (≥ 3 de 4)				
Böhlen y col.	1997	59	Carcinoma embrionario	BEP y PVB	0	36 (2-114)	100
			Invasión vascular pT ≥ 2				
Chevreau y col.	1997	38	Carcinoma embrionario				
			Invasión vascular				

EBCi, etopósido, bleomicina, cisplatino (3 días); MRC, Medical Research Council; PEB/BEP, bleomicina, etopósido, cisplatino; PVB, cisplatino, vinblastina, bleomicina.
Datos de Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. Urol Clin North Am 1998; 25:435-449.

Cuadro 81-11. *Observación luego de la DGLRP en pacientes con TCGNS en estadio II*

Autor	*Extensión de la enfermedad ganglionar*	*N° pacientes*	*Recidivas (%)*
Richie, 1991	Ganglios ≥ 2 cm, < 6 ganglios, sin compromiso extraganglionar	39	3 (8)
Hartlapp y col., 1987	Único ganglio < 2 cm, sin compromiso extranganglionar	49	1 (2)
Williams y col., 1987	Ganglios positivos al microscopio	30	12 (40)
	Ganglios < 2 cm, sin compromiso extraganglionar	17	9 (53)
	Ganglios > 2 cm, sin compromiso extraganglionar	43	26 (60)
	Compromiso extraganglionar	5	1 (20)
Fraley y col., 1985	Estadio IIa (no definido por los autores)	12	5 (42)
	Estadio IIb, "pequeñas metástasis retroperitoneales"	14	13 (93)
	Estadio IIc, "metástasis grandes pero resecables"	3	3 (100)
Pizzocaro y col., 1984	Ganglios ≤ 2 cm., ≤ 5 ganglios, sin compromiso extraganglionar	2	0 (0)
	Ganglios ≤ 5 cm o > 5 ganglios o compromiso extraganglionar microscópico	7	2 (28)
	Ganglios > 5 cm o compromiso extraganglionar macroscópico, o invasión venosa extraperitoneal	7	6 (86)
			4 (36)
Pizzocaro y col., 1984	Ganglios ≤ 2 cm, ≤ 5 ganglios	6	
	Ganglios 2-5 cm o > 5 ganglios, compromiso extraganglionar microscópico	5	5 (33)
Vogelzang y col., 1983	Metástasis microscópicas en < 5 ganglios	6	2 (33)
	Ganglios < 2 cm o > 5 ganglios con compromiso microscópico	5	3 (60)
Total		265	95 (36)

TCGNS, tumor de células germinales no seminomatoso; DGLRP, disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.

Quimioterapia adyuvante luego de la DGLRP

La escisión quirúrgica fue el tratamiento estándar para los pacientes con TCGNS en estadio clínico IIa (T1-T3, N0-N1, M0, S0-S1). **Se analiza si es necesaria la quimioterapia adyuvante en los pacientes con lesión retroperitoneal resecada por completo.** En los pacientes con TCGNS en estadio histológico IIa y IIb (T1-T3, N2, M0, S0-S1) hay controversia con respecto a la eficacia de la quimioterapia adyuvante. En estos pacientes la tasa de supervivencia a 2 años libre de enfermedad es del 60% al 80%, lo que indica que el 20% al 40% de estos pacientes presenta recurrencias, por lo general en los pulmones. Estos pacientes pueden salvarse con tres o cuatro ciclos de un régimen combinado de quimioterapia.

En un estudio nacional multicéntrico publicado por Williams y col. (1987) se comunicó una tasa de recidiva del 48% para los pacientes bajo observación con ganglios positivos luego de la linfadenectomía retroperitoneal. Esta tasa de recidiva se comparó con una tasa de recidiva del 2% en pacientes que recibieron dos ciclos posoperatorios de quimioterapia adyuvante, ya fuera con vinblastina, actinomicina D, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino, o con cisplatino, vinblastina y bleomicina. En este estudio se incluyeron todos los pacientes con ganglios linfáticos retroperitoneales positivos disecados, desde el estadio N1 hasta el N3. No se observó una diferencia significativa en la tasa de recidiva entre los pacientes con diferentes estadios ganglionares: 40% para N1, 53% para N2 y 60% para N3.

En una revisión sobre 39 pacientes sometidos a DGLRP para enfermedad en estadio histológico T1-T3, N1-N2, M0 en el Brigham y Women's Hospital, con menos de seis ganglios positivos y ningún ganglio mayor que 2 cm, sólo 3 de 39 pacientes presentaron recidiva con un seguimiento promedio de 3,5 años (Richie y Kantoff, 1991). En consecuencia, para los pacientes con enfermedad retroperitoneal mínima y resecada por completo se recomienda un seguimiento cuidadoso. Para los pacientes con enfermedad más extensa puede comenzarse con dos ciclos de quimioterapia adyuvante inmediatamente después de la DGLRP, para evitar así la recidiva casi siempre. La desventaja de la quimioterapia adyuvante para todos los pacientes con enfermedad ganglionar positiva es que el 50% de los pacientes (los que se curaron con la DGLRP exclusiva) reciben tratamiento innecesario, asociado con complicaciones en el corto y el largo plazos. La otra alternativa es un seguimiento cuidadoso, con tres o cuatro ciclos de quimioterapia en el momento de la recidiva. La desventaja de este régimen es que requiere que los pacientes se adhieran a protocolos estrictos de vigilancia con la consiguiente ansiedad y la posibilidad siempre latente de incumplimiento.

Quimioterapia primaria

En la década de 1970 las tasas altas de recidiva y faltade resecabilidad en los pacientes con enfermedad retroperitoneal voluminosa en estadio N3, junto con la eficacia demostrada de los régimenes combinados para el tratamiento del cáncer diseminado, promovieron el empleo de la quimioterapia como tratamiento inicial para los pacientes con metástasis ganglionares o pulmonares. En forma casi simultánea, los avances logrados en la estadificación permitieron detectar pacientes que podrían beneficiarse con esta estrategia. **Dado que la quimioterapia era tan efectiva en el tratamiento de la enfermedad diseminada, pareció prudente redefinir la función de la cirugía luego de la quimioterapia primaria** (cuadro 81-12).

En algunos centros de los Estados Unidos, la DGLRP primaria aún es el tratamiento estándar para la enfermedad en estadio clínico IIa y IIb. No obstante, en muchas series se pregona el empleo de la quimioterapia primaria para este subgrupo (Peckham y col., 1981; Vugrin y col.,

Cuadro 81-12. *Quimioterapia estándar para los tumores de células germinales no seminomatosos*

Quimioterapia	*Dosis*	*Días*	*Toxicidad*
BEP (por ciclo)			
Bleomicina	30 unidades	2, 9, 16	Fibrosis pulmonar
Etopósido	100 mg/m2	1-5	Mielosupresión Alopecia Insuficiencia renal (leve) Leucemia secundaria
Cisplatino	20 mg/m2	1-5	Insuficiencia renal Náuseas, vómitos Neuropatía
VIP (por ciclo)			
Etopósido	75 mg/m2	1-5	Mielosupresión Alopecia Insuficiencia renal (leve) Leucemia secundaria
Ifosfamida	1,2 mg/m2	1-5	Cistitis hemorrágica
Cisplatino	20 mg/m2	1-5	Insuficiencia renal Náuseas, vómitos Neuropatía
Mesna	240 mg/m2 cada 4 horas		

1981; Logothetis y col., 1982; Horwich y col., 1997). En una serie de Horwich y col. (1994), el 17% de los pacientes con enfermedad en estadio IIa y el 39% de los que presentaban enfermedad en estadio IIb precisaron DGLRP luego de la quimioterapia por tumor residual detectado por radiología. En consecuencia, si bien este régimen evita la DGLRP bilateral en la mayoría de los pacientes, y por lo tanto evita también la insuficiencia eyaculatoria, la quimioterapia primaria se asocia a complicaciones relacionadas con ella. Se observa azoospermia posquimioterapia en un subgrupo importante de pacientes, y también se describió el riesgo de neoplasias secundarias (Wanderas y col., 1997).

Por lo tanto, aun hay controversia acerca de la importancia de la linfadenectomía retroperitoneal frente a la quimioterapia primaria en los pacientes con cáncer testicular en estadio clínico T1-T3, N1-N2, M0. Si bien es evidente que tanto la DGLRP como la quimioterapia son efectivas por igual para los TCGNS de poco volumen en estadio clínico T1-T3, N1-N2, M0, en el Brigham y Women's Hospital y el Dana Faber Cancer Center se optó por la quimioterapia como tratamiento primario para los pacientes con ganglios mayores fue 3 cm de diámetro. En una revisión efectuada por Donohue y col. (1995), se estadificó a 174 pacientes en estadio clínico T1-T3, N1-N2, M0 que se sometieron a DGLRP. El 23% presentaba en realidad enfermedad en estadio patológico T1-T3, N0, M0. El 65% de los pacientes con cáncer en estadio patológico T1-T3, N1-N2, M0 se curaron con DGLRP exclusiva, lo que indica que la cirugía tiene importancia diagnóstica y terapéutica. Todos los pacientes que tuvieron recidivas se salvaron con quimioterapia. El grupo de la Indiana University analizó los costos para 100 pacientes sometidos a DGLRP primaria y los comparó con los costos directos para 100 pacientes que recibieron quimioterapia primaria para enfermedad de bajo volumen en estadio II (Baniel y col., 1995b). **Los costos totales a 5 años de la DGLRP eran mucho más bajos que los de la quimioterapia primaria, aunque las dos opciones eran similares en términos de supervivencia o calidad de vida.**

Radioterapia

Un enfoque alternativo en los pacientes con TCGNS en estadio clínico T1-T3, N1-N2, M0, es la irradiación de los ganglios linfáticos, cuya práctica era de rutina fuera de los Estados Unidos antes del desarrollo de la quimioterapia eficaz y TC de rutina. Sin embargo, este régimen cayó en desuso con el desarrollo de quimioterapia efectiva.

Como ocurre con la DGLRP, es probable que la irradiación profiláctica erradique la enfermedad del retroperitoneo; no obstante, en muchos pacientes con tumores en estadio clínico T1-T3, N3, M0, la enfermedad coexiste fuera de esta región. Al contrario de lo que sucede con la DGLRP, la irradiación no proporciona información alguna sobre la necesidad de quimioterapia adyuvante y, para los pacientes que presentan recidivas, hay una probabilidad mayor de que la quimioterapia traiga consecuencias mórbidas.

La evolución de los regímenes con varios fármacos modificó la actitud de los oncólogos partidarios de la irradiación y la cirugía. En el presente muchos radioterapistas recomiendan el uso de la quimioterapia como tratamiento inicial de la enfermedad en estadio clínico T1-T3, N2-N3, M1-M2. Puede administrarse entonces irradiación suplementaria a los depósitos ganglionares que son voluminosos al inicio, y reservar la escisión quirúrgica para determinados pacientes con tumores residuales (Peckham y col., 1981).

Por último, debemos destacar que si se produce una recidiva luego de la radioterapia para una lesión de volumen pequeño o luego de un esquema integral, la efectividad de la quimioterapia puede verse alterada por la mielosupresión acumulada. Además, el tratamiento quirúrgico de la enfermedad focal persistente puede presentar complicaciones por la irradiación previa.

Tumores de células germinales no seminomatosos en estadios IIc y III: fundamentos del tratamiento

Enfermedad de riesgo bueno frente a enfermedad de riesgo malo

Mientras se efectuaban pruebas quimioterápicas, se supo que el pronóstico variaba y los pacientes deberían clasificarse en las categorías de bajo riesgo (riesgo bueno) y alto riesgo (riesgo malo). Se desarrollaron varios esquemas, que dificultaron la comparación entre las pruebas (Einhorn y col., 1989). **En 1997 se llevó a cabo una conferencia con el objeto de establecer la multiplicidad de los sistemas pronósticos. Como resultado de este encuentro se publicó una clasificación pronóstica nueva, la del Consenso Internacional de Células Germinales** (cuadro 81-13). **Este modelo**

Cuadro 81-13. *Sistema de clasificación pronóstica para el cáncer testicular del consenso internacional de células germinales*

Buen pronóstico
No seminoma
Testículo o retroperitoneal primario
Sin metástasis viscerales no pulmonares
AFP < 1.000 ng/mL, hCG < 5.000 UI/L y LDH < 1,5 veces por encima del límte superior normal
Seminoma
Cualquier sitio primario
Sin metástasis viscerales no pulmonares
AFP normal, GCH o LDH
Pronóstico intermedio
No seminoma
Sitio primario testicular o retroperitoneal
Sin metástasis viscerales no pulmonares
Cualquiera de: AFP 1.000-10.000 ng/mL; hCG 5.000-50.000 UI/L o LDH 1,5-10 veces por encima del límite superior normal
Seminoma
Sitio primario testicular o retroperitoneal
AFP normal; hCG o LDH
Metástasis viscerales no pulmonares
Mal pronóstico
Sólo no seminoma
Cualquiera de los siguientes criterios
Sitio primario mediastínico
Metástasis viscerales no pulmonares
AFP > 10.000 ng/mL; hCG > 50.000 UI/L o LDH > 10 veces por encima del límite superior normal

AFP, a-fetoproteína; hCG, gonadotrofina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa.

validado facilita la colaboración de los estudios clínicos y proporciona una herramienta para compararlos en los diferentes análisis. Esta colaboración proporcionó un acuerdo con respecto al empleo de los niveles séricos de marcadores tumorales pretratamiento (AFP, BhCG y LDH) y a los factores pronóstico de riesgo malo de metástasis hacia otros órganos fuera del pulmón. La clasificación posee tres subclasificaciones de enfermedad de pronóstico malo, intermedio y bueno, pero con fines clínicos los pacientes se clasifican en los que presentan enfermedad con riesgo bueno (pronóstico bueno o intermedio) o enfermedad con riesgo malo (pronóstico malo).

La quimioterapia se planea de acuerdo con esta clasificación. Para los pacientes en quienes se espera una evolución más favorable (p. ej., riesgo bueno), los objetivos fueron mantener tasas elevadas de curación a la vez que se disminuye la toxicidad relacionada con el tratamiento. Los pacientes con enfermedad mínima o moderada responden bien a la quimioterapia estándar, con tasas de respuesta entre el 91% y el 95% (Birch y col., 1986). No obstante, los que presentan enfermedad avanzada tienen solo un 53% de respuesta terapéutica. Por lo tanto, de acuerdo con esta categoría, en los pacientes con enfermedad avanzada deberá emplearse quimioterapia más agresiva.

Einhorn y col. (1989) mostraron que tres ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino comparados con cuatro ciclos proporcionaron las mismas tasas de respuesta completa (97%) y cuadros libres de enfermedad (92%). En consecuencia, para los pacientes con riesgo bueno y enfermedad diseminada, los tres ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino se convirtieron en el tratamiento estándar. El grupo del Memorial Sloan-Kettering comparó el régimen con vinblastina, actinomicina D, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino con cuatro ciclos de etopósido y cisplatino, y demostró una equivalencia terapéutica. No obstante, se obtuvieron resultados inferiores cuando se empleó carboplatino en lugar de cisplatino o se desestimó la bleomicina. En un estudio del Eastern Cooperative Oncology Group se demostró una evolución regular con solo tres ciclos de etopósido y cisplatino en comparación con tres ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino (Loehrer y col., 1995). **Recientemente un estudio en el que se comparaban cuatro ciclos de etopósido y cisplatino con tres de bleomicina, etopósido y cisplatino, mostró resultados y toxicidad similares** (Culine y col.,1999).

Por otro lado, el objetivo del tratamiento en los pacientes con riesgo malo fue aumentar la proporción de pacientes que logran una respuesta completa y al mismo tiempo obtener efectos colaterales tolerables del tratamiento. Estos pacientes suelen estar enfermos en el momento del diagnóstico debido a determinados factores, como una lesión abdominal voluminosa, compresión de la vena cava y desnutrición.

Dado que la enfermedad de mal pronóstico puede progresar con rapidez, recomendamos comenzar con la quimioterapia tan pronto como sea posible. El manejo estándar de la enfermedad de riesgo malo fue tradicionalmente cuatro ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino, con tasas de curación de menos del 60 al 70%. Dado que resultó eficaz en las terapias de salvataje, la ifosfamida reemplazó al etopósido. En dos estudios se compararon el régimen con visblastina, ifosfamida y cisplatino con el de bleomicina, etopósido y cisplatino (de Wit y col., 1998; Nichols y col., 1998). **Luego de 2 años, la supervivencia global no era muy diferente en los dos grupos; no obstante, se demostró que la vinblastina, la ifosfamida y el cisplatino son los fármacos más tóxicos.**

Se llevan a cabo estudios en los que se comparan cuatro ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino con dos ciclos seguidos por otros dos de quimioterapia en altas dosis. Sin embargo, Nichols y col. (1991) mostraron antes que el cisplatino en altas dosis es muy tóxico, en comparación con la dosis estándar de bleomicina, etopósido y cisplatino con dosis altas de este último. Además, en este estudio no se observó ventaja alguna con respecto a la supervivencia. Otros regímenes terapéuticos para enfermedad de riesgo malo son quimioterapia cíclica alternante, que expone al tumor a una serie de agentes quimioterápicos en un intento por anticipar y evitar la resistencia al fármaco (Bower y col., 1997). Sin embargo, en los estudios aleatorizados no se validaron los ensayos realizados en un solo centro con regímenes quimioterapéuicos cíclicos.

En pacientes con tumores de mal pronóstico, pueden emplearse la quimioterapia a dosis altas y el trasplante autólogo de médula ósea, con una tasa de respuesta completa del 35% al 45% y una supervivencia a largo plazo

de cerca del 25% (Barnett y col., 1993; Lotz y col., 1995). **Si bien la mayoría de los pacientes con TCG de riesgo malo alcanzan una remisión completa perdurable con el tratamiento estándar de primera línea, el 20 al 30% de ellos presentan recidivas o no logran una respuesta inicial completa, y eventualmente fallecen. Es por ello que la estrategia de emplear quimioterapia a dosis altas con sostén de células troncales autólogas se estudió como tratamiento de primera línea para los pacientes con TCG de riesgo malo. Esta indicación de quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) proporcionó algunos resultados promisorios.** El grupo del Memorial Sloan-Kettering publicó resultados con respecto a la quimioterapia a altas dosis y TAMO en pacientes con TCG de riesgo malo que no se habían tratado antes (Motzer y col., 1997). Los pacientes incluidos en este estudio recibieron cuatro ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino y luego dos ciclos adicionales de etopósido y carboplatino con TAMO. Casi el 50% de los pacientes estaba libre de enfermedad en el seguimiento promedio a 31 meses. Para los TCG de riesgo malo, se comparó la supervivencia de una cohorte de 58 pacientes tratados con dosis altas con los que recibieron dosis convencionales de cisplatino solamente. Los pacientes tratados con quimioterapia a dosis altas, dependiente del marcador y con intervención temprana presentron una supervivencia mayor.

Además, en pacientes con enfermedd de riesgo malo se empleó el sostén de células troncales en sangre periférica combinado con la quimioterapia a altas dosis con resultados promisorios.

En resumen, no se demostró que que haya un régimen basado en la quimioterapia convencional que mejore en grado significativo la supervivencia de los pacientes con TCG de riesgo malo. Se aguardan con ansiedad los resultados de los que se emplean dos ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino seguidos por dos ciclos de quimioterapia en dosis altas con rescate de células troncales o TAMO (Schmoll y col., 1996).

Manejo de los tumores residuales posquimioterapia en los tumores avanzados de células germinales

A pesar de los riesgos descritos sobre la presencia de TCG residual viable en el retroperitoneo luego de la quimioterapia, las indicaciones de DGLRP para los pacientes con enfermedad residual posquimioerapia son controversiales y no hay recomendaciones claras. No obstante, la presencia de niveles elevados de marcadores tumorales aún es la única contraindicación para cirugía adyuvante luego de la quimioterapia.

El manejo de los pacientes cuyos marcadores tumorales se normalizaron luego de la quimioterapia varía desde la observación, más allá de los resultados de los estudios por imágenes, hasta la cirugía para todos los pacientes. Luego de la quimioterapia es posible detectar una lesión residual por TC; no obstante, la definición de una TC normal varía en cada institución. Las definiciones pueden ser: sin lesión visible, ganglios linfáticos menores que 1 cm, y ganglios linfáticos de menos de 1,5 cm a 2 cm de diámetro (Fossa y col., 1989).

En virtud de las complicaciones descritas para la DGLRP en los pacientes con enfermedad residual, la selección de los pacientes cumple un papel importante al excluir a los pacientes con enfermedad viable improbable. En series anteriores casi un tercio de los pacientes con TCGNS avanzados que presentaban niveles séricos normales de marcadores tumorales luego de la quimioterapia citorreductora preoperatoria presentaba un componente maligno dentro de los tejidos residuales extirpados (Einhorn y col., 1981; Vugrin y col., 1981). En 1995 alrededor del 10% de los pacientes presentó neoplasia residual. Si bien las técnicas histológicas varían, es poco probable que en la evaluación de todo el material resecado se realicen cortes seriados de rutina, lo que implica que el componente maligno puede obviarse por error en la toma de la muestra.

Debono y col. (1997) hallaron que en los casos en los que no se detectaban componentes teratomatosos en el tumor primario y se observaba una disminución mayor del 90% en el volumen de la lesión retroperitoneal, por TC secuencial, no se observaba TCG viable ni teratoma en la muestra extirpada. No obstante, en otros informes se indicó que no es posible vaticinar con exactitud la presencia o la ausencia de TCG residual viable o teratoma con la tecnología disponible en la actualidad (Toner y col., 1990). **Además, la DGLRP luego de la quimioterapia en los pacientes con TCG avanzado proporciona información esencial para el manejo posterior del paciente: evalúa la respuesta a la quimioterapia, elimina TCG viable y por lo tanto aumenta las posibilidades de curación y establece la necesidad de tratamiento adicional.**

En algunos estudios retrospectivos previos se reveló que la DGLRP define tres subgrupos de pacientes sobre la base del análisis histopatológico de la muestra extirpada: 40%, necrosis y fibrosis; 40%, teratoma adulto y 20%, TCGNS residual (Einhorn y col., 1981). Por ello, alrededordel 60% de los pacientes con evidencia de tumor residual en los estudios por imágenes posquimioterapia presenta cáncer viable o teratoma. No obstante, en época reciente el grupo del Memorial Sloan-Kettering informó que la probabilidad de neoplasia en el tumor resecado posquimioterapia era del 13%, el resto de los tumores presentaba teratoma o necrosis. Además, el grupo de Indiana comunicó que solo el 10% de 417 pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia para lesión residual presentaba TCG viable en las muestras histológicas (Fox y col., 1993).

El hallazgo de tejido necrótico y fibrótico exclusivo implica que no se necesita tratamiento adicional, mientras que los pacientes con TCG viable requieren quimioterapia adicional. Herr y col. (1997) mostraron que si el análisis de cortes congelados muestra solo necrosis en el momento de la DGLRP, la resección quirúrgica de los tumores residuales seguida solo por DGLRP limitada es segura, al contrario de lo que sucede con la resección de tumor residual seguida por DGLRP completa, considerada como el tratamiento estándar. Además, se demostró que los hallazgos histológicos de necrosis y fibrosis son altamente predictivos de necrosis y fibrosis en los pacientes con enfermedad pulmonar

simultánea. Esto es importante para evitar la exploración torácica en algunos pacientes. No obstante, en otros estudios se confirmó que todos los sitios de tumor residual requieren resección, cualquiera haya sido el resultado de la DGLRP (Shenifeld y col., 1993). En este caso puede considerarse la resección de las lesiones en tórax, cuello y retroperitoneo, y los procedimientos simultáneos o en etapas, en función del estado del paciente (Tiffany y col., 1986). En nuestra institución nosotros combinamos la DGLRP con resección de la lesión pulmonar o mediastínica, con atención especial en evitar una infusión excesiva de líquido intravenoso debido al peligro de hipoxemia causado por la toxicidad de la bleomicina. **Los cirujanos deben conocer las complicaciones relacionadas con la bleomicina, sobre todo la fibrosis pulmonar.** Barneveld y col. (1987) comunicaron que 8 de 93 pacientes presentaron neumonitis por bleomicina, uno de ellos falleció debido a los efectos tóxicos del fármaco. **La toxicidad puede minimizarse sise controla la reducción en la inspiración forzada de oxígeno (menor que 0,25) durante y después de la operación, y mediante la restricción de agua libre en el período intraoperatorio y posoperatorio inmediato.**

La detección del teratoma en los tumores extirpados mediante cirugía luego de la combinación con quimioterapia para enfermedad avanzada es un fenómeno relativamente reciente (Merrin y col., 1975; Hong y col., 1977; Logothetis y col., 1982). **El fundamento para la resección del teratoma residual es multifactorial. El crecimiento inadvertido del teratoma, conocido como síndrome del teratoma creciente, puede comprometer la función vital orgánica. Se describió la transformación del teratoma en sarcoma y adenocarcinoma maligno resistente a la quimioterapia. Esta última y la radioterapia son relativamente inefectivas contra el teratoma, benigno o maligno, y la expansión de los componentes teratomatosos benignos, sólidos y líquidos puede comprometer la función vital del órgano.**

La DGLRP posquimioterapia implica la resección del tumor residual y la disección ganglionar completa bilateral. Aun en manos del cirujano más experto, este procedimiento se asocia con un tasa de complicaciones del 18%, debido a la dificultad técnica que presenta la cirugía y a otros factores, como la disminución de la reserva pulmonar por el tratamiento con bleomicina (Baniel y col., 1995a; Steyerberg y col., 1997).

Quimioterapia de salvataje

La quimioterapia con régimen combinado con cisplatino permite la curación en alrededordel 70% de los pacientes con TCG diseminados. En los que normalizaron los niveles séricos de marcadores tumorales luego de tres ciclos de quimioterapia, los tumores residuales deben resecarse mediante cirugía.

Para los pacientes con cáncer residual que se extirpó posquimioterapia o, más a menudo, para los casos que no responden a los ciclos tradicionales de terapia inductora, se dispone de la terapia de salvataje con diferentes agentes (véase fig. 81-2). En los pacientes con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia combinada con cisplatino, no debe emplearse el procedimiento de salvataje con este fármaco. En los pacientes cuya enfermedad progresa luego del tratamiento con cisplatino, este agente puede ser útil y emplearse en los regímenes de salvataje.

La ifosfamida es un agente activo en los pacientes con cáncer testicular, con una tasa de respuesta a un solo agente del 22% (Wheeler y col., 1986). **Este fármaco combinado con vinblastina y cisplatino permitió que cerca del 30% de los pacientes que no respondieron a los regímenes iniciales de quimioterapia se encuentren libres de enfermedad** (véase el cuadro 81-12). **En los pacientes que reciben ifosfamida deben emplearse intermediarios antes del fármaco para evitar la complicación de cistitis hemorrágica.** En los pacientes que recibieron vinblastina al comienzo, debe emplearse etopósido en el régimen de vinblastina, ifosfamida y cisplatino. En los que reciben etopósido debe emplearse vinblastina.

La quimioterapia de tercera línea para los pacientes que no respondieron al tratamiento de primera y segunda líneas se implica el trasplante autólogo de médula ósea o terapia de apoyo con células troncales con regímenes quimioterápicos a altas dosis. El carboplatino es un agente con actividad similar a la del cisplatino, genera mielosupresión y toxicidad dependientes de la dosis. Por lo tanto, el carboplatino puede reemplazar al cisplatino en los pacientes sometidos a un trasplante autólogo de médula ósea. La terapia de salvataje temprana con trasplante autólogo de médula ósea y tratamiento de sostén, como el carboplatino, provocó una repuesta completa en 9 y respuesta parcial en 6 de 18 pacientes en una serie relativamente pequeña sobre la primera recidiva (Broun y col., 1994).

Por último, debe destacarse que la distribución de los hallazgos histológicos luego de la quimioterapia de salvataje es muy diferente, con TCG detectados en alrededor del 50% de las muestras, teratoma en el 40% y necrosis en solo el 10%. El grupo de Indiana analizó a pacientes sometidos a DGLRP luego de la quimioterapia de salvataje. En este estudio se reveló que no debe sobreestimarse la eficacia de la extirpación quirúrgica completa y adecuada en la DGLRP inicial posquimioterapia (Donohue y col., 1998).

Cirugía en los pacientes con marcadores séricos tumorales positivos

El tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad con marcadores positivos es la quimioterapia. Sin embargo, el grupo de Indiana confirmó la supervivencia en el largo plazo en los pacientes con marcadores positivos con enfermedad refractaria a la quimioterapia sometidos a la resección quirúrgica de salvataje. De los 48 pacientes con marcadores positivos sometidos a cirugía, el 79% se consideró libre de enfermedad macroscópica, mientras que el 60% normalizó sus marcadores (Murphy y col., 1993).

Tumores de células germinales extragonadales

Los tumores primarios de origen extragonadal son raros, con menos de 1.000 casos publicados en la literatura. La distinción entre un TCG primario y enfermedad metastásica a partir de un tumor testicular primario puede ser dificultosa, pero tiene consecuencias clínicas importantes. **Las series de cirugías y autopsias confirmaron la ausencia de una lesión testicular primaria "quemada" en algunos casos, dejando de lado parte del escepticismo que rodeaba el diagnóstico de TCGE en el pasado** (Luna y Valenzuela-Tamariz, 1976). Recientemente, la ecografía testicular resultó una técnica sensible para la detección de neoplasias pequeñas de pocos milímetros de diámetro dentro de un testículo clínicamente normal. **Si bien se desconoce la incidencia exacta de los TGCE, los datos clínicos sugieren que casi el 3% al 5% de los TCG es de origen extragonadal.**

Los sitios de origen más frecuentes son, en orden decreciente, el mediastino, el retroperitoneo, la región sacrococcígea y la hipófisis, aunque se comunicaron algunos sitios inusuales. Con respecto al origen de estas neoplasias hay dos líneas de pensamiento: 1) el desplazamiento de las células germinales primitivas durante la migración embrionaria en las primeras etapas del desarrollo desde el entodermo del saco vitelino y 2) la persistencia de células pluripotenciales en restos embrionarios atrapados durante las primeras etapas del desarrollo somático. La teoría del desplazamiento de las células germinales sostiene que, durante la ontogenia, la migración a través del retroperitoneo se dirige por error en dirección cefálica hacia el mediastino y la hipófisis, o en dirección caudal hacia la región sacrococcígea, más que hacia las crestas genitales. La hipótesis alternativa sostiene que las células pluripotenciales primitivas pueden desplazarse durante las primeras etapas de la embriogénesis (fase de blastema o mórula). Por ejemplo, un resto de células germinales en el tercer arco branquial puede originar un tumor mediastínico que desde el punto de vista histológico suele parecerse en grado notorio a un timoma.

Los hombres resultan más afectados, aunque se observó un predominio de las mujeres en las lesiones sacrococcígeas. Con excepción de los tumores sacrococcígeos en el recién nacido, estos tumores no suelen estar encapsulados, al contrario de sus equivalentes en testículo, y tienden a invadir o envolver las estructuras contiguas. **La mayoría de los adultos con TCGE se presenta con enfermedad avanzada local y metástasis a distancia.** Estos tumores suelen diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado y hueso. En términos histológicos **están respresentados todos los tipos celulares, el seminoma puro está presente en casi la mitad de los tumores en mediastino y retroperitoneo.** Por lo general los tumores sacrococcígeos del recién nacido y los adultos jóvenes son benignos desde los puntos de vista funcional e histológico, mientras que los tumores descubiertos durante la infancia son malignos en casi la mitad de los casos.

Los TCGE pueden alcanzar un gran tamaño sin síntomas o con muy pocos. El diagnóstico de los TCGE mediastínicos se establece con mayor frecuencia en los pacientes en la tercera década de vida, con signos y síntomas, como dolor de pecho, tos o disnea, o en forma asintomática. Los pacientes con tumores primarios retroperitoneales pueden presentarse con dolor abdominal o lumbar, un tumor palpable, obstrucción vascular u otros síntomas constitucionales inespecíficos. **Los tumores sacrococcígeos se diagnostican con mayor frecuencia en el período neonatal (1 por cada 40.000 nacimientos) y con menor asiduidad durante la infancia o la adultez, con el hallazgo de un tumor palpable, manchas en la piel o nevos pilosos u obstrucción urinaria o intestinal.** Los tumores de hipófisis se presentan en niños y adultos jóvenes, y provocan síntomas de hipertensión intracraneana (cefalea, alteración de la visión), disfunción oculomotora (diplopía, ptosis), pérdida de la audición, hipopituitarismo (menstruaciones anormales) y alteraciones hipotalámicas (diabetes insípida).

La escisión local completa de los tumores retroperitoneales o mediastínicos rara vez es posible debido al compromiso local frecuente y las tasas elevadas de enfermedad metastásica. En una revisión sobre 30 casos de tumores mediastínicos primarios, Martini y col. (1974) hallaron que solo 4 de los 30 pacientes se presentaron sin metástasis. Tres de estos 4 tenían seminoma puro. En los 10 con seminoma puro, solo 4 lograron una supervivencia a largo plazo luego de la cirugía o la radioterapia. De los 20 pacientes que presentaban componentes de carcinoma embrionario, solo 1 estaba vivo 20 meses después de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Sterchi y Cordell (1975) efectuaron una revisión sobre 108 pacientes con seminoma mediastínico, y hallaron una tasa de supervivencia a 5 años del 58% luego de la radioterapia primaria o la cirugía. Se realizó una revisión sobre la experiencia del grupo del Memorial Sloan-Kettering con 21 casos de seminoma extragonadal con quimioterapia primaria basada en el cisplatino; el resto estuvo libre de enfermedad luego de los 19 a 46 meses de seguimiento. **Los pacientes con seminoma retroperitoneal primario presentaban la misma respuesta a los regímenes quimioterápicos intensivos** (Stanton y col., 1983). **Por el contrario, los pacientes con TCGE no seminomatoso tienen una evolución pésima a pesar de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia** (Recondo y Libshitz, 1978; Reynolds y col., 1979). **Lamentablemente, solo 2 de 18 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering con protocolos de vinblastina, actinomicina D y bleomicina sucesivamente lograron la remisión completa.** Si bien Garnick y col. (1983) comunicaron resultados similares, los de Hainsworth y col. (1982) mediante el régimen con vinblastina, bleomicina y cisplatino fueron mejores. Aún se desconoce el porqué de estas diferencias.

El tratamiento de elección para los tumores sacrococcígeos es la escisión local amplia, porque son más benignos. La experiencia escasa hace que no sea aconsejable la irradiación o la quimioterapia adyuvante para los tumores malignos. Los resultados obtenidos con la escisión radical para los tumores hipofisarios fueron decepcionantes desde el punto de vista del control de la enfermedad local y la morbilidad operatoria. Estos

procedimientos se dejaron de lado y fueron reemplazados por la radioterapia primaria, aunque en ocasiones puede ser necesario realizar una derivación de líquido cefalorraquídeo (Cole, 1971).

OTRAS NEOPLASIAS TESTICULARES

Se conoce como "otras neoplasias testiculares" a un grupo heterogéneo de tumores relativamente infrecuentes. En conjunto constituyen el 5 al 10% de todos los tumores testiculares.

Tumores mesenquimatosos del cordón sexual

Las incertidumbres semánticas e histogenéticas contribuyeron para entorpecer la clasificación de estas lesiones. A estas difcultades en la clasificación se agregaron la diferenciación entre la hiperplasia y los tumores benignos y malignos. Teilum (1946, 1971) fue uno de los primeros en llamar la atención sobre este grupo de tumores y en destacar la analogía entre la histología de las neoplasias ováricas y las testiculares. **El tipo celular, la arquitectura y el grado de diferenciación de estos tumores pueden reproducir con bastante exactitud el tejido de sostén en las gónadas de ambos sexos. El aspecto microscópico del testículo puede ser compatible con estroma gonadal indiferenciado, un tumor de células de Sertoli en los túbulos seminíferos o un tumor de células de Leydig. Con menor frecuencia se presentan tumores compuestos por células granulosas o tecales.**

Lesiones de células intersticiales (tumores de células de Leydig)

Es posible observar varios grados de hiperplasia focal o difusa de las células intersticiales con una serie de trastornos asociados a atrofia de los túbulos seminíferos. Resulta difícil evaluar hasta qué punto representan aumentos absolutos o relativos de la cantidad de células intersticiales. **Los tumores de células intersticiales, la más frecuente de las lesiones mesenquimatosas del cordón sexual, representan entre el 1% y el 3% de todos los tumores testiculares.** Si bien la mayoría se describió en hombres entre los 20 y los 60 años, aproximadamente una cuarta parte se detectó en pacientes prepúberes.

Se desconoce la etiología de los tumores de células de Leydig. A diferencia de lo que ocurre con los TCG, no parece haber relación alguna con la criptorquidia. La producción expermiental de tumores de células de Leydig en ratones luego de la administración crónica de estrógenos o de un autoinjerto testicular intraesplénico favorece la teoría de una causa hormonal.

Las lesiones suelen ser pequeñas, amarillo-parduscas, bien delimitadas y rara vez presentan hemorragia o necrosis. En el microscopio, estos tumores están formados por células relativamente uniformes, poliédricas y apretadas con núcleos redondeados ligeramente excéntricos y citoplasma eosinofílico granular con vacuolas lipídicas, pigmentación pardusca y algunas inclusiones características conocidas como cristales de Reinke. Puede observarse pleomorfismo con formas celulares grandes y bizarras y pueden detectarse formas mitóticas o no. **Ninguna de estas características parece relacionarse con el potencial de malignidad.** Además, las escasas observaciones sugieren que las características estructurales no permiten una distinción categórica entre las células de Leydig normales y neoplásicas, benignas o malignas.

Cerca del 10% de los tumores de células intersticiales son malignos, pero no hay criterios histológicos confiables para esta aseveración. La presencia de metástasis suele considerarse el único criterio de malignidad confiable, pero hay otras manifestaciones que sugieren la posibilidad de malignidad, como el gran tamaño, la necrosis extensa, la evidencia microscópica o macroscópica de infiltración, la invasión de los vasos sanguíneos y la actividad mitótica excesiva. Como ocurre con otros tumores testiculares, las lesiones malignas pueden comprometer los ganglios linfáticos retroperitoneales, el pulmón y el hueso. Es importante observar que no hay lesiones malignas en pacientes prepúberes.

Presentación clínica. En los casos prepuberales (promedio de edad, 5 años), las manifestaciones de presentación son las pertenecientes a la precocidad isosexual con genitales externos prominentes, desarrollo de la voz masculina madura y crecimiento del vello pubiano. Se efectuaron pocos estudios hormonales en estos pacientes, por lo general son incompletos o llevados a cabo con técnicas obsoletas. **Es frecuente la presencia de un aumento en la producción de testosterona, y la excreción de 17-cetoesteroides urinarios puede estar aumentada o no. La hiperplasia suprarrenal congénita virilizante también puede producir signos y síntomas endocrinos de tumores de células intersticiales, por lo que deben efectuarse pruebas diferenciales para establecer el diagnóstico.** Estas pruebas son la determinación de los niveles de 17-hidroxiesteroides y 17-cetoesteroides urinarios y del cortisol plasmático antes y después de la estimulación con hormona adrenocorticotrófica y supresión con dexametasona.

Dado que se demostró que los carcinomas de células intersticiales tienen actividad 21-hidroxilasa y son capaces de formar cortisol y esteroides hidroxilantes en la posición 11-β, es evidente que los tumores de células intersticiales pueden tener las mismas actividades funcionales que el tejido adrenocortical. El origen embriológico similar de las células intersticiales y las adrenocorticales y la presencia de restos suprarrenales en el testículo complican la interpretación de estos hallazgos. La paradoja que implica un tumor originado en las células intersticiales de un testículo prepuberal que en términos metabólicos se comporta de manera similar a su equivalente en el adulto, junto con la presencia de células en el testículo normal que contienen enzimas capaces de producir testosterona, explica la presencia de espermatogénesis en los túbulos seminíferos más lejanos al tumor.

La mayoría de los casos comunicados en adultos presentó manifestaciones de desequilibrio hormonal. Las manifestaciones endocrinas pueden preceder la

aparición de la lesión palpable en el testículo, que es el signo de presentación más frecuente. En el resto de los casos en adultos pueden aparecer síntomas feminizantes como impotencia, ginecomastia y disminución de la libido. La duración prolongada de la ginecomastia, que precede la detección de la lesión testicular, sugiere que estas neoplasias presentan una progresión lenta. A diferencia del cuadro de TCG en adultos, la persistencia de la ginecomastia con tumores de células intersticiales adultas varía entre los 6 meses y los 10 años con promedios mayores a los 3 años. Es frecuente hallar niveles elevados de estrógenos plasmáticos y urinarios asociados con este tumor. Lockhart y col. (1976) comunicaron un tumor no funcionante de células intersticiales de tipo maligno en el testículo, sin observar manifestaciones clínicas o bioquímicas de endocrinopatía. Por ende, el desequilibrio hormonal no es una manifestación típica. Gabrilove y col. (1975) realizaron cateterismo venoso selectivo y calcularon el efluente venoso testicular en los casos en los que no se observaba tumefacción testicular, con el objetivo de estudiar la ginecomastia de etiología dudosa. La determinación de AFP y BhCG puede ser útil en el diagnóstico diferencial. **En ocasiones, la RM detecta un tumor de células de Leydig pequeño y no palpable que no se observa por ecografía** (Kauffman y col., 1990). Otros datos a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son los trastornos adrenocorticales feminizantes, el síndrome de Klinefelter y otros trastornos testiculares feminizantes.

Tratamiento. La orquiectomía radical inguinal es el procedimiento inicial de elección. Una vez confirmado el diagnóstico de tumor de células de Leydig, deben solicitarse estudios endocrinos y otros análisis de estadificación clínica. En caso de sospecha histopatológica de malignidad está indicada la TC de retroperitoneo en procura de adenopatía retroperitoneal. Como ocurre con los TCG del testículo adulto, es posible que se produzca diseminación hacia el pulmón, el hígado o los ganglios linfáticos supradiafragmáticos. Dado que el tumor metastásico puede producir hormonas, deben pesquisarse estas sustancias como marcadores para enfermedad metastásica, pero no se dispone de datos. Se demostrron alteraciones en los estrógenos urinarios, los andrógenos, los corticoides y el pregnanediol basadas en la actividad metabólica de diferentes tumores de células intersticiales. **Se recomendó la DGLRP como procedimiento de rutina en pacientes que presentan un tumor de células intersticiales con patrones histológicos o bioquímicos de malignidad. No obstante, la experiencia completa con cualquier foma de tratamiento está limitada por el pequeño número de pacientes tratados, aunque los datos existentes sugieren una radiorresistencia relativa del tumor.** Se empleó con cierto éxito el Ortho-para-DDD en algunos pacientes (Azer y Braumstein, 1981). Algunos agentes quimioterápicos, como cisplatino, vinblastina, bleomicina, ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina se emplearon en regímenes combinados sin otorgar beneficio alguno, pero la experiencia es muy escasa. La evidencia experimental sobre la presencia de receptores para estrógenos en varias líneas de tumores de células de Leydig de ratón proporcionó la base para los ensayos sobre el tratamiento hormonal (Sato y col., 1978). Además, se comunicó la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales con la detención simultánea del crecimiento in vivo de tumores sólidos de células de Leydig en ratas a causa de la oxitetraciclina (van der Bogert y col., 1983).

El pronóstico de los tumores de células de Leydig es bueno debido a su naturaleza en general benigna. La persistencia de manifestaciones virilizantes y feminizantes luego de la orquiectomía no siempre es un indicador de malignidad, debido a que estos cambios hasta cierto punto son irreversibles. Como puede deducirse por las características de la malignidad (p. ej., metástasis), el promedio de supervivencia desde la cirugía para los pacientes con un tumor maligno de células de Leydig es de aproximadamente 3 años.

Tumores de células de Sertoli: androblastoma, tumor de la estroma gonadal, tumor mesenquimatoso de las células de Sertoli

Con cierta frecuencia es posible observar nódulos en los túbulos seminíferos inmaduros con la luz tapizada por células indiferenciadas en los testículos criptorquídeos y en casi un cuarto de los pacientes con feminización testicular. Antes se consideraba que estas lesiones eran adenomas tubulares, pero es probable que no lo sean y no se comunicaron alteraciones malignas.

Los tumores mesenquimatosos verdaderos de las células de Sertoli constituyen menos del 1% de todos los tumores testiculares y pueden presentarse en cualquier grupo etario, incluso durante la infancia. Si bien son raros en los seres humanos, son los tumores testiculares más frecuentes en los perros. La mayoría son benignos, pero cerca del 10% fueron considerados malignos cuando se aplicaron los criterios actuales de malignidad –la evidencia de metástasis–. Como ocurre con los tumores de células de Leydig, aún resta establecer los criterios histológicos definitivos de malignidad.

No se determinó la etiología de estos tumores. La mayoría surgió en testículos intraescrotales de apariencia normal, aunque se comunicó su aparición en testículos no descendidos o criptorquídeos.

Desde el punto de vista macroscópico, estos tumores varían entre 1 y 20 cm. La superficie de corte suele ser blanco grisácea a amarillo cremoso, de consistencia uniforme interrumpida por formaciones quísticas que se hacen cada vez más evidentes a medida que aumenta el tamaño del tumor. Las lesiones benignas suelen estar bien delimitadas, mientras que las malignas son más grandes y sus límites son difusos. Puede observarse invasión de las estructuras paratesticulares, lo que sugiere malignidad.

El origen exacto de estos tumores aún es dudoso, aunque se sospecha que derivan del mesénquima gonadal primitivo. En el microscopio se observan varios patrones, no solo entre los diferentes tumores, sino también entre diferentes áreas dentro del mismo tumor. **Las características diagnósticas esenciales son los componentes epiteliales semejantes a las células de Sertoli y canti-**

dades variables de estroma. La cantidad y la organización de estos componentes desencadenaron varios intentos por subclasificar estos tumores. Por un lado, los componentes epiteliales pueden estar organizados en túbulos con espacios luminales o sin ellos y tapizados por células con una disposición radial en una o varias capas; por otro lado, las células epiteliales pueden formar columnas o láminas de trabéculas que crecen entre los componentes de la estroma. Estos últimos pueden ser escasos, pero en ocasiones el tumor puede estar compuesto en mayor medida por estroma semejante a un fibroma pero con bandas de células epiteliales. A veces puede observarse dentro de los túbulos material secretor que forma los cuerpos de Call-Exner, cuyo aspecto morfológico es semejante al de los tumores de células granulosas. Además, los componentes estromáticos pueden diferenciarse lo suficiente como para ser reconocidos como células de Leydig. **El enorme potencial de variabilidad en los componentes estromáticos y epiteliales, así como en los grados de diferenciación de estos tumores es responsable por el amplio rango de aspectos morfológicos descritos en estas lesiones, lo que dificulta su clasificación.**

Si bien, como sucede con los tumores de las células de Leydig, hay signos que sugieren malignidad, como el gran tamaño, los límites difusos, la invasión de estructuras adyacentes y un aumento de la actividad mitótica, sólo puede aseverarse que un tumor es maligno cuando se comprueba la presencia de metástasis.

Presentación clínica. Los signos y síntomas de presentación corresponden a los de una lesión ocupante testicular con dolor o sin él y con ginecomastia o no. Si bien se comunicaron en todos los grupos etarios casi un tercio de estas lesiones fueron observadas en pacientes de 12 años o menos. Casi un tercio de estos pacientes presentó ginecomastia. Cuando ésta se asocia a un tumor testicular en pacientes prepúberes es un hallazgo importante para el diagnóstico diferencial, dado que en los varones con tumores de células de Leydig la feminización siempre se superpone con la virilización.

Hay pocos estudios sobre la actividad endrocrina de estos tumores. Es probable que la ginecomastia sea una consecuencia de la producción de estrógeno, pero aún no se sabe con certeza si las células de Sertoli o los componentes estrómicos son responsables por la producción de estrógeno. Gabrilove y col. (1975) comunicaron niveles elevados de testosterona en plasma asociados con algunos rasgos virilizantes en un paciente joven con un tumor de células de Sertoli.

Tratamiento. La orquiectomía radical es el procedimiento inicial de elección y, por supuesto, es curativa en el 90% de los tumores benignos. En el pequeño porcentaje de pacientes en quienes se comprobó malignidad por la presencia de metástasis, es frecuente el compromiso retroperitoenal, y se efectuó la DGLRP con resultados exitosos (Rosvoll y Woodard, 1968). Aun en los pacientes con metástasis, el curso de la enfermedad puede ser prolongado comparado con el de los pacientes con TCG metastásico. Pueden presentarse metástasis pulmonares y óseas, que requieren la realización de radiografías de tórax y centellografías en los estudios de estadificación. No se conoce a ciencia cierta el valor de la radioterapia y la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad. Si bien la producción hormonal actúa como marcador para el seguimiento en los pacientes con tumores que parecen malignos, no se dispone de evidencia clínica sobre este tema.

Gonadoblastoma

Estos tumores son raros. La mayoría se observa casi con exclusividad en pacientes con alguna forma de disgenesia gonadal; conforman alrededor del 0,5% de todas las neoplasias testiculares y se presentan en todos los grupos etarios desde la infancia hasta pasados los 70 años, aunque en la mayoría de los casos los individuos son menores que 30 años.

En términos macroscópicos, las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales, y pueden variar en el tamaño, desde microscópico hasta mayores de 20 cm de diámetro. El crecimiento agresivo puede enmascarar las características de la gónada que le dio origen y se comunicaron lesiones con un peso mayor que 1.000 g. Los tumores suelen ser esféricos, con una superficie lisa, ligeramente lobulada y su consistencia puede ser blanda y carnosa, o firme y dura. Es frecuente encontrar áreas de calcificación, que probablemente reflejen las alteraciones espontáneas retrógradas extensas comunes a estas lesiones. La superficie de corte es blanco grisácea a amarilla pero puede variar en grado considerable según el patrón histológico del tumor.

Si bien los gonadoblastomas se consideran neoplasias, se sugirió la posibilidad de que representen hamartomas o hiperplasia nodular en respuesta a gonadotrofinas hipofisarias. **Scully (1953) los describió por primera vez y están compuestos por tres elementos: células de Sertoli, tejido intersticial y células germinales en proporciones variables.** En cerca de la mitad de estos tumores se puede observar hiperproliferación de células germinales, con la evolución de lo que rápidamente puede identificarse hacia un seminoma o componentes de células germinales con manifestaciones histológicas de carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma o tumor del saco vitelino. En los túbulos es posible hallar cuerpos de Call-Exner, compuestos por material positivo para el ácido peryódico similar al observado en la membrana basal de los túbulos.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con este tumor son consecuencia de tres factores: 1) la coexistencia frecuente de disgenesia gonadal con alteraciones que afectan los genitales externos y las gónadas, 2) la presencia de células germinales que pueden ser malignas y 3) la función endocrina de los componentes estrómicos gonadales del tumor, por lo general asociados con la producción de andrógenos. Si bien es posible que las células intersticiales no sean visibles por microscopio óptico, es probable que el tumor sea esteroidogénico. Además, la

confirmación de la presencia de células de Leydig en el tumor nosiempre indica virilización, porque los esteroides pueden ser inactivos en términos biológicos o los órganos efectores pueden ser defectuosos. El aspecto habitual es el de túbulos sólidos de tamaño variable que contienen células germinales estrechamente asociadas con células de Sertoli y células intersticiales maduras entre los túbulos.

Las células germinales del gonadoblastoma son similares a las del seminoma, y si se produce proliferación de las células germinales, pueden progresar desde el estadio in situ hasta el germinoma (o seminoma) invasivo, conocido como gonadoblastoma con germinoma.

Alrededor del 80% de los pacientes con gonadoblastoma tienen fenotipo femenino, suelen presentarse con amenorrea primaria y en ocasiones con una lesión de masa ocupante en el hipogastrio. El resto tiene fenotipo masculino, se presentan casi siempre con criptorquidia, hipospadias y algunos con genitales internos femeninos. No obstante, el gonadoblastoma sew describió en hombres con anatomía normal (Talerman, 1972). En los que presentan fenotipo femenino, las mamas son pequeñas, los genitales internos hiplopásicos y las gónadas acintadas. La cromatina sexual es negativa y el análisis cromosómico revela patrones XY o XO o XO/XY. En el fenotipo femenino, la virilización se manifiesta con hipertrofia del clítoris. **En el masculino, en ocasiones puede observarse ginecomastia y suelen hallarse hipospadias, algunos genitales internos femeninos y testículos disgénicos localizados por lo general en el abdomen o la región inguinal; la cromatina sexual es negativa y el patrón cromosómico es XY o XO/XY.**

Por lo general, el 90% de los pacientes con disgenesia gonadal y gonadoblastoma tiene cromatina negativa y más de la mitad, un cariotipo XY, el resto presenta mosaicismo. Los órganos sexuales externos de los pacientes con gonadoblastoma muestran un amplio rango de manifestaciones, desde normales hasta una ambigüedad completa. Los órganos sexuales secundarios son útero hipoplásico y dos trompas de Falopio normales o algo hipoplásicas. En ocasiones se encuentran órganos sexuales internos masculinos, como epidídimo, conducto deferente y próstata en mujeres con fenotipo masculino, pero siempre están presentes en seudohermafroditas con fenotipo masculino.

Tratamiento

El primer paso del tratamiento es la orquiectomía radical, y la incidencia elevada de bilateralidad (50%) constituye una indicación para la gonadectomía contralateral cuando se observa disgenesia gonadal. Los pacientes con gonadoblastoma o gonadoblastoma con germinoma tienen un pronóstico excelente. En presencia de seminoma u otros tipos de células germinales puede estar indicada la estadificación clínica mediante técnicas utilizadas para la estadificación del TCG del testículo adulto, aunque hay muy poca experiencia como para justificar recomendaciones definitivas. Como ocurre con los TCG del testículo adulto, el tratamiento lógicamente se basa en el patrón histológico del tumor y en la estadificación clínica.

Neoplasias de origen mesenquimatoso

Diversas neoplasias que derivan de los componentes mesenquimatosos, como fibroma benigno, angioma, neurofibroma y leiomioma, pueden surgir en la túnica albugínea o, más rara vez, en el testículo. Se presentan como tumores indoloros y su importancia radica en la posibilidad de su malignización. El diagnóstico diferencial debe realizarse con alteraciones de los anexos testiculares, seudotumores fibrosos, tumores adenomatoides y lesiones quísticas no neoplásicas. Su tamaño es variable, pueden presentarse como lesiones "emperdigonadas" en la superficie del testículo hasta lesiones ocupantes de varios centímetros. El tratamiento puede ser escisión local u orquiectomía.

El mesotelioma maligno puede surgir en cualquier lugar de la membrana pleural mesotelial, el peritoneo, el pericardio o la túnica vaginalis. Se comunicaron menos de 20 casos con compromiso de la túnica vaginalis. La lesión se presenta en pacientes de entre 21 y 78 años, por lo general como hidrocele. La orquiectomía radical está indicada para el control local, pero pueden producirse metástasis abdominales y pulmonares, así como recurrencia local. La experiencia limitada sugiere que la cirugía y la irradiación pueden ser útiles en el control de las metástasis intraabdominales. Aún resta definir la utilidad de la quimioterapia, aunque parecen responder a la doxorrubicina.

Otros tumores primarios no germinales

El testículo puede ser el sitio primario de una serie de tumores no relacionados desde el punto de vista de la histogénesis y de diferentes tipos histológicos.

Quiste epidermoide

Representa cerca del 1% de los tumores testiculares (Shah y col., 1981) **y aproximadamente la mitad se presenta en pacientes en la tercera década de vida, el resto se observa en la segunda y la cuarta décadas de la vida.** En términos macroscópicos estas lesiones se presentan como nódulos intratesticulares encapsulados de forma redondeada, de bordes bien delimitados; su superficie de corte muestra una masa amorfa, de consistencia caseosa y color blanco grisáceo a amarillento. En el microscopio se observa que la pared está compuesta por tejido fibroso denso tapizado por epitelio estratificado escamoso queratinizado, la descamación de este epitelio, junto con la degeneración y la microcalcificación, dan origen al aspecto amorfo del interior del tumor.

Si bien se desconoce la histogénesis, una teoría es que se trata de un teratoma de una sola capa. Esta teoría está avalada circunstancialmente por la incidencia etaria y racial, y por su asociación ocasional con la criptorquidia. A su vez, esta teoría justifica el empleo de la orquiectomía radical como tratamiento frecuente, ya que es posible que otros componentes germi-

nales se obvien si su examen es sólo microscópico. **Aun así, el comportamiento clínico de estos tumores siempre fue benigno; no se comunicó ningún caso de asociación con TCG no detectable en la clínica pero confirmado por microscopio.** Se informaron casos excepcionales de bilateralidad (como ocurre con los TCG) (Forrest y Whitmore, 1984). **La ecografía testicular puede revelar una lesión circunscrita bien delimitada con un núcleo sólido central, que en ocasiones permite diferenciarlo de un TCG. Aunque la mayoría se manejó con orquiectomía radical, en un pequeño número de pacientes la escisión local fue eficaz por igual.** Los riesgos inherentes a esta técnica se relacionan con un diagnóstico que no es de certeza y los riesgos de diseminación del TCG.

Adenocarcinoma de la red testicular

Estos tumores son raros pero muy malignos, y se presentan en adultos entre los 20 y los 80 años. Jacobellis y col. (1981) comunicaron el caso 19. **La presentación habitual es una masa ocupante indolora en el escroto, por lo general asociada con hidrocele.** El análisis anatomopatológico revela un adenocarcinoma papilar multiquístico compuesto por células cuboides pequeñas con núcleo elongado y citoplasma escaso, que quizá se originen en la red tubular del mediastino testicular. **La mitad de los pacientes fallece durante el primer año posterior al diagnóstico a pesar de la orquiectomía radical.** Las metástasis se producen en los ganglios linfáticos inguinales y retroperitoneales, en pulmón, hígado y hueso. El hecho de que el retroperitoneo pueda ser el único sitio de metástasis justifica la linfadenectomía retroperitoneal aun en ausencia de metástasis a distancia. La irradiación y la quimioterapia con metotrexato, fluorouracilo, actinomicina D o ciclofosfamida aportaron beneficios escasos o nulos en el tratamiento de las metástasis hepáticas.

Tumores de restos suprarrenales

La asociación de tumores testiculares bilaterales con hiperplasia suprarrenal congénita y remisión de las manifestaciones endocrinas y de los tumores luego de un tratamiento adecuado con corticoides hacen sospechar la presencia de estas lesiones raras. En algunos casos aún no se sabe con certeza si se trata de neoplasias o hiperplasia, y si derivan de restos suprarrenales "normales" o de células intersticiales anormales. Kirkland y col. (1977) sugirieron que las hormonas luteinizantes pueden contribuir con el crecimiento de estos tumores, dado que en ocasiones se observan niveles elevados de hormona luteinizante asociados con una supresión parcial de la secreción suprarrenal de esteroides. Además, hay evidencia de secreción de gonadotrofinas en los tumores testiculares de algunos pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita. **No obstante, el crecimiento y la secreción de esteroides de estos tumores dependen sobre todo de la hormona adrenocorticotrófica; lo más probable es que se originen a partir de restos suprarrenales que en condiciones normales se encuentran en el testículo pero que reciben un estímulo anormal en el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita.** La detección de la hiperplasia suprarrenal congénita y el tratamiento médico adecuado pueden evitar la cirugía de estos "tumores".

Tumores adenomatoides

Estas lesiones son tumores benignos pequeños que afectan el tracto genital de hombres y mujeres. Están compuestos por estroma fibroso con zonas dispersas de células epiteliales similares al endotelio, el epitelio o el mesotelio. No se confirmó su histogénesis, pero en el hombre las lesiones se observan sobre todo en el epidídimo y en algunas ocasiones el tumor está confinado al testículo.

Carcinoide

El carcinoide es poco común fuera del tracto gastrointestinal. Se documentaron casi 150 casos de carcinoide en ovario y 23 en testículo, 17 de los cuales eran primarios y 6 metastásicos (Talerman y col., 1978). Al examen patológico macroscópico se observa que son lesiones circunscritas y confinadas al testículo, con diámetros de hasta 8 cm.. En el microscopio estos tumores están compuestos por islotes, nidos o conglomerados de células esféricas, ovaladas o poligonales separadas por bandas fibrosas, con una estrucutra acinar sólida. Si bien la mayoría de los casos publicados fueron carcinomas puros, algunos eran teratomas. La mayoría de los carcinoides ováricos primarios aparecieron asociados a teratoma. Aún se desconoce la histogénesis de estos tumores, pero las alternativas son el desarrollo unilateral del teratoma y su origen en las células argentafines o enterocromafines. **La forma de presentación más frecuente es un agrandamiento lento, progresivo e indoloro del testículo.** Si bien en un paciente se observaron síntomas mínimos que sugerían síndrome carcinoide, no se realizaron determinaciones preoperatorias de serotonina sérica y ácido 5-hidroxindolacético. **El tratamiento fue la orquiectomía inguinal, que fue curativa en los pacientes con carcinoide testicular primario.** A diferencia de ellos, los que presentaban carcinoide metastásico en testículo tuvieron mal pronóstico.

Tumores secundarios del testículo

Linfoma

El compromiso testicular por linfoma puede ser 1) la manifestación de enfermedad extraganglionar primaria, 2) la manifestación inicial de enfermedad ganglionar clínicamente oculta o 3) la manifestación tardía de linfoma ganglionar diseminado. **Estas lesiones constituyen el 5% de todos los tumores testiculares, son la causa más frecuente de neoplasias secundarias del testículo y la más habitual de todos los tumores de testículo en pacientes mayores de 50 años. El promedio de edad de aparición es alrededorde los 60 años.** El linfoma primario del testículo puede presentarse en niños; Weitzer y

Gropp (1976) efectuaron una revisión sobre 8 casos en pacientes de 2 a 12 años.

En términos macroscópicos, el testículo presenta un agrandamiento difuso, con un diámetro de 4 a 5 cm o más, debido a la presencia de un tumor sólido granular grisáceo, marrón claro o rosado. Pueden observarse focos de hemorragia y necrosis, y puede haber una extensión visible hacia el epidídimo o el cordón espermático. **En el microscopio se describieron en el testículo todas las formas de neoplasias reticuloendoteliales, incluso la enfermedad de Hodgkin. No obstante, la gran mayoría son tumores difusos y de éstos, la mayoría son histiocíticos** (74%) de acuerdo con la clasificación de Rappaport, o grandes y no clivada (70%) en relación con la clasificación de Lukes y Collins. **Es típica la pérdida de la arquitectura normal, con preservación focal de los túbulos seminíferos.**

Lo más frecuente es que la lesión ocupante de la gónada se presente como la manifestación clínica inicial de enfermedad ganglionar oculta o aparente, aunque en ocasiones se halla un linfoma confinado al testículo en el momento de la presentación clínica. No obstante, cuando la enfermedad de los ganglios linfáticos se encuentra limitada a los ganglios regionales, es posible que la neoplasia haya surgido en la gónada y genere metástasis en los ganglios regionales. El patrón de diseminación de los linfomas testiculares es similar al de los TCG testiculares. En los casos de autopsia la presencia de un patrón de nódulos pulmonares no contiguos al mediastino o al hilio sugiere con firmeza que los linfomas testiculares tienden a diseminarse por vía hemática, junto con la invasión vascular que se observa con frecuencia en los pacientes con linfoma testicular.

Se sospecha un pronóstico ominoso cuando hay evidencia de enfermedad generalizada luego de un año del diagnóstico. **Como ocurre con los linfomas de otras localizaciones, los pacientes con tipos linfocíticos mal diferenciados tienden a presentar una supervivencia mayor que las que presentan tipos histiocíticos.** La tasa de supervivencia libre de enfermedad es de 60 meses o más en pacientes con linfoma testicular tratados con orquiectomía exclusiva, lo que pone en evidencia que en ocasiones se puede presentar un linfoma testicular primario verdadero. Aun en los pacientes en quienes de acuerdo con la estadificación clínica y quirúrgica la enfermedad parece limitarse a las gónadas, la supervivencia es corta. Los sujetos que no tienen evidencia clínica de diseminación sistémica luego de 1 año de tratamiento presentan una alta probabilidad de curación. Aún se discute si la supervivencia en el largo plazo posorquiectomía exclusiva refleja un tumor testicular primario curado, una regresión espontánea o la remisión prolongada de una enfermedad generalizada.

La presentación clínica más frecuente es un agrandamiento indoloro del testículo, si bien la cuarta parte de los pacientes se presenta con síntomas generales como pérdida de peso, debilidad y anorexia. Los tumores bilaterales se observan en casi la mitad de los pacientes –sincrónicos en el 10% y metacrónicos en el resto–.

Los estudios diagnósticos pueden incluir un hemograma completo, frotis periféricos, estudios de médula ósea, radiografía de tórax, centellografía, TC o pielograma intravenoso, linfograma y rastreos hepáticos y esplénicos. **Parece que si hay compromiso de los ganglios paraórticos, la probabilidad de enfermedad generalizada es elevada, lo que resalta la importancia de la estadificación retroperitoneal.** Si bien la orquiectomía radical proporciona el diagnóstico y el tratamiento inicial, una vez que se estableció el diagnóstico de linfoma debe efectuarse la derivación a un médico oncólogo para la estadificación y la toma de decisiones con respecto al futuro tratamiento.

La supervivencia no es buena en el caso de enfermedad bilateral ni en los pacientes que se presentan con linfoma en otros sitios y experimentan una recidiva testicular. No obstante Turner y col. (1981) hallaron que de 14 pacientes con enfermedad en apariencia confinada al testículo, 8 seguían vivos y con buen estado de salud durante 7 a 87 meses (media, 2,5 años).

Infiltración leucémica del testículo

El testículo parece ser un sitio importante de recidiva en niños con leucemia linfocítica aguda. Stoffel y col. (1975) comunicaron una incidencia del 8% de compromiso extramedular del testículo en los niños con leucemia aguda, cuando la mayoría de los pacientes se hallaba en remisión completa en el momento del comienzo del agrandamiento testicular. El intervalo desde el agrandamiento testicular hasta la muerte varía entre los 5 y los 27 meses, con una media de 9 meses. Kuo y col. (1976) comunicaron los casos de 7 niños que desarrollaron tumefacción testicular durante la remisión de la médula ósea, en quienes se empleó la biopsia con aguja fina para confirmar la infiltración leucémica.

Ésta se presenta en mayor medida en los espacios intersticiales con destrucción de los túbulos por infiltración en los casos avanzados. El agrandamiento es bilateral en el 50% de los casos y suele asociarse con cambios de color en el escroto. **La irradiación testicular con dosis de 1.200 Gy durante 6 a 8 días permite un control clínico adecuado de la enfermedad local. Dado que en el microscopio el compromiso bilateral es frecuente, la irradiación bilateral es aconsejable aun con compromiso en apariencia unilateral.** Casi todos los pacientes pueden desarrollar una recidiva medular posterior a pesar del control de la enfermedad testicular local con irradiación, a menos que se administre quimioterapia sistémica efectiva.

La biopsia es fundamental para el diagnóstico, es probable que la orquiectomía no sea necesaria y el tratamiento de elección es la irradiación testicular con 2.000 Gy en 10 fracciones con reinstauración de la quimioterapia adyuvante o reinducción de la terapia en niños con recidiva en el testículo mientras reciben quimioterapia. El pronóstico es reservado.

Tumores metastásicos

Se comunicaron alrededor de 200 casos de carcinoma metastásico en el testículo. En la gran mayoría se descu-

bren por accidente en la autopsia de pacientes que fallecen por enfermedad metastásica generalizada. Hay circunstancias raras en las que un foco metastásico en el testículo puede ser la manifestación inicial de una neoplasia oculta o la primera evidencia de una neoplasia recurrente, diagnosticada y tratada antes.

La manifestación anatomopatológica típica de los cánceres testiculares secundarios es la presencia de células neoplásicas en el intersticio, que respetan parcialmente los túbulos. La vía de diseminación hacia el testículo puede ser hemática, linfática, o por invasión directa desde tumores contiguos. El adenocarcinoma renal puede comprometer el testículo a través de los vasos espermáticos; rara vez se observan metástasis provenientes de una neoplasia abdominal difusa con compromiso del cordón espermático y el testículo por medio de un proceso vaginal permeable. Otra fuente puede ser la extensión retrógrada a través del conducto deferente. **Las fuentes primarias más comunes son, en orden decreciente de frecuencia, próstata, pulmón, tracto gastrointestinal, melanoma y riñón.** La incidencia relativamente elevada de lesiones prostáticas refleja, en parte, la frecuencia con la que se presenta el carcinoma de próstata y el empleo de la orquiectomía como tratamiento. Los tumores metastásicos en el testículo se observan en etapas más avanzadas, por lo general en la sexta y la séptima décdas de la vida, a diferencia de lo que ocurre con los tumores testiculares primarios. En una pequeña proporción de casos las metástasis fueron bilaterales. Alrededordel 2,5% de los linfomas afecta el testículo como metástasis.

TUMORES DE LOS ANEXOS TESTICULARES

Tumores epiteliales

Los tumores epiteliales de los anexos testiculares son raros, aunque el epidídimo y los tejidos paratesticulares puedan comprometerse por extensiones de neoplasias testiculares primarias de células germinales. Con la excepción de los cistoadenomas del epidídimo, la mayoría de los tumores que afectan los anexos testiculares es de origen mesenquimatoso.

Tumores adenomatoides

Los tumores adenomatoides son los más frecuentes de los tejidos paratesticulares, responsables por alrededor del 30% de todos los tumores paratesticulares. En el hombre se presentan solo en el epidídimo, las túnicas testiculares y, en raras ocasiones, el cordón espermático. En la mujer se describieron en el útero y las trompas de Falopio, y rara vez en el ovario. En el hombre la mayoría surge en el polo inferior o superior del epidídmo o en zonas adyacentes, con una incidencia ligeramente mayor en el polo inferior.

La mayoría de estos tumores se presenta en individuos en la tercera y la cuarta décadas de la vida, pero se describieron tumores en pacientes de 20 a 80 años. En la clínica, los tumores adenomatoides se presentan como neoplasias pequeñas, sólidas y asintomáticas que por lo general se descubren en el examen de rutina. Estas lesiones esféricas se encuentran en cualquier porción el epidídimo y pueden incluirse en las túnicas testiculares. En ocasiones el paciente manifiesta dolor leve o molestias asociadas con el nódulo. La mayoría de estos tumores estuvo presente durante varios años sin cambios notables en el tamaño y se comporta siempre como tumor benigno.

En el examen macroscópico los tumores son pequeños, de entre 0,5 y 5 cm de diámetro y suelen estar fijos a las túnicas testiculares. El corte revela una superficie blanca, amarilla o marrón con aspecto fibroso.

En el microscopio se observan dos componentes: células de tipo epitelial y estroma fibroso. Las células de tipo epitelial forman espacios mal delimitados, con células planas y cuboides.

Una manifestación frecuente de los tumores adenomatoides es la presencia de vacuolas en las células epiteliales (Mostofi y Price, 1973). **Las vacuolas pueden ser diminutas o grandes y, de hecho, es factible que ocupen la mayor parte del citoplasma celular.** Los núcleos presentan un tamaño y una distribución de la cromatina uniformes, en general son esféricos y centrales con un solo nucléolo presente. El citoplasma es acidofílico y finamente granular. La estroma puede estar compuesta por tejido laxo o denso de colágeno con hialinización, y está presente en cantidades variables.

Se desconoce el origen de este tumor. Algunos anatomopatólogos lo consideran una reacción a agresiones o a procesos inflamatorios. Jackson (1958) y otros autores sugirieron que el tumor adenomatoide puede ser de origen mesotelial, sobre todo por su histología. En ocasiones se clasificó a los tumores adenomatoides como mesoteliomas. Otros autores sugirieron que los tumores adenomatoides son de origen entotelial y pueden ser hemangiomas especializados o linfangiomas. Los hallazgos ultraestructurales de Marcus y Lyn (1970) no lograron confirmar similitud alguna con el hemangioma. Estos autores hallaron una morfología similar a la de los mesoteliomas pleurales.

Estos tumores se comportan como lesiones benignas y no se comunicó ningún caso de metástasis. En ocasiones se observó atipia celular e invasión local. **No obstante, la evolución prolongada de estos tumores y la ausencia de metástasis a distancia sugieren que son de naturaleza benigna. Por lo tanto, el tratamiento es la escisión quirúrgica** (Söderström y Leidberg, 1966).

Mesotelioma

El mesotelioma paratesticular es más frecuente en individuos mayores pero puede presentarse en cualquier grupo etario, inclusive en los niños. Por lo general el tumor se presenta como una masa ocupante escrotal firme e indolora asociada con hidrocele. En alrededor del 50% de los pacientes se observa el agrandamiento gradual del hidrocele o, en ocasiiones, de la masa en sí. La mayoría de estos pacientes son tratados con orquiectomía.

Al examen macroscópico se observa una lesión mal delimitada de color blanquecino o amarillento con áreas intermitentes de consistencia firme y friable. En el microscopio se observa un fondo de estructuras sólidas papilares insertas en tejido fibroconectivo denso. Esta estructura compleja tiene procesos papilares combinados con láminas sólidas de células. Las células tumorales tienden a presentar grandes cantidades de citoplasma y bordes mal definidos. Los núcleos suelen ser vesiculares con un solo nucléolo pequeño. En ocasiones no hay actividad mitótica. Pueden observarse calcificaciones dispersas a través de estas estructuras neoplásicas. Los mesoteliomas sólidos pueden tener áreas pequeñas o extensas de células fusiformes semejantes a las de los sarcomas. Esta característica no reviste importancia clínica, pero puede llevar a diagnosticar por error un sarcoma de tejido blando. En ocasiones se observan cuerpos de Psammoma en las áreas papilares del tumor. **Se comunicó que alrededor del 15% de los mesoteliomas testiculares se asocia con compromiso metastásico de los ganglios linfáticos inguinales o de estructuras abdominales** (Kasdon, 1969). Los tumores papilares puros casi siempre son benignos. Sin embargo, aquellos cuya estructura es más compleja pueden recidivar y desarrollar múltiples recurrencias o aun metástasis.

El tratamiento debe incluir una escisión quirúrgica adecuada con evaluación durante el seguimiento y biopsia local si se sospechan focos metastásicos (Hollands y col., 1982). Antman y col. (1984) comunicaron el caso de un paciente en el que el tratamiento conservador no dio resultado. En estos tumores la experiencia con quimioterapia y radioterapia es escasa, por lo que no se pudo arribar a una conclusión definitiva. La estadificación implica la realización de TC torácica y abdominal, y rara vez una laparotomía si hay sospecha clínica de enfermedad recurrente.

Cistoadenoma

El cistoadenoma del epidídimo es una hiperplasia epitelial benigna. Sherrick describió el primer caso en 1956 y luego se comunicaron otros 20 casos. **Alrededor de un tercio de los casos es bilateral y puede ser una manifestación de la enfermedad de von Hippel-Lindau.** El tumor se presenta con mayor frecuencia en los adultos jóvenes y es asintomático o provoca molestias mínimas locales. Cuando se presenta en pacientes mayores, su hallazgo es accidental, por lo general durante una orquiectomía.

Al examen macroscópico, la lesión es parcialmente quística y tiene entre 1,5 cm y 5 cm de diámetro. La superficie de corte puede ser multiquística, bien encapsulada o circunscripta. La pared está revestida por uno o varios nódulos de células epiteliales organizadas en pequeñas glándulas y estructuras papilares. Muchas de las glándulas están revestidas por células cilíndricas y ciliadas, algunas de ellas con citoplasma claro y vacuolado. La tinción muestra glucógeno abundante y lípidos en las células claras. Este patrón es similar al del carcinoma de células renales y en ocasiones es difícil distinguirlo de las metástasis del carcinoma de células renales.

Tumores paratesticulares

En ocasiones se detectan tumores mesenquimatosos puramente testiculares (teratomas unilaterales) (Davis, 1962), pero la mayoría de las neoplasias mesenquimatosas en esta área se origina en las estructuras paratesticulares, auque en ocasiones puede resultar difícil determinar si el sitio de origen es el cordón espermático, el epidídimo o la túnica vaginalis.

Casi todas las series concuerdan en que el rabdomiosarcoma en su forma juvenil es responsable por alrededor del 40% de todos los tumores paratesticulares, benignos y malignos. El leiomiosarcoma es la segunda lesión en frecuencia, seguida por casos aislados de fibrosarcoma, liposarcoma y tumores mesenquimatosos no diferenciados, que completan el espectro de este grupo de tumores. Los grupos de estudio cooperativos comunicaron algunos de sus resultados con estos tumores. Dependemos de este tipo de datos aislados porque la rareza de estos tumores no permite sacar conclusiones definitivas sobre el tratamiento. En un informe (Kingston y col., 1983), se describieron cuatro niños con tumores paratesticulares primarios. Se informaron recidivas tardías, definidas como la recurrencia o la persistencia del tumor 2 años después del diagnóstico y el tratamiento. Este dato debe tenerse en cuenta durante el seguimiento de estos tumores.

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma paratesticular afecta en mayor medida a niños y adolescentes, y casi siempre se observa durante las primeras 2 décadas de la vida. Desde el punto de vista clínico, el tumor suele presentarse como una lesión ocupante del escroto que comprime el testículo y el epidídimo, y en ocasiones llega hasta el anillo inguinal externo. La localización puede ser variable y depende del punto exacto de origen. Al examen macroscópico parece estar circunscripto, pero en el microscopio se observa que se extiende más allá de lo que se aprecia a simple vista. La superficie de corte es sólida, blanco grisácea y consistente, rara vez es hemorrágica. Es posible observar algunos parches de necrosis, sobre todo alrededor de la porción central de la lesión.

Las manifestaciones microscópicas del rabdomiosarcoma paratesticular se caracterizan sobre todo por una gran variación entre los distintos tumores e incluso dentro de un mismo tumor. La mayoría muesta más de un patrón histológico, desde componentes mesenquimatosos indiferenciados por completo hasta fibras musculares esqueléticas bien diferenciadas. Es típico hallar una combinación de varios patrones con componentes celulares mezclados, como lo describieron Patton y Horn (1962).

Algunos rabdomiosarcomas paratesticulares están organizados en parte o totalmente en forma "alveolar", idéntica a la observada en otros sitios. En 1956 Riopelle y Thériault denominaron a este patrón *rabdomiosarcoma alveolar*, y en la actualidad se lo considera una variante del rabdomiosarcoma embrionario.

Riehle y Venkatachalam (1982) señalaron un aspecto asociado con frecuencia a otros sarcomas: el diagnóstico por microscopio electrónico en muchas ocasiones fue útil para determinar la presencia de aberraciones, variaciones y sobre todo, la identificación del sarcoma en cuestión. El microscopio electrónico se empleó con éxito para identificar los miofilamentos citoplasmáticos y las bandas Z en el rabdomiosarcoma paratesticular. Esto se aplica también a los tumores paratesticulares.

Manejo de los tumores testiculares y paratesticulares

El tumor primario testicular o paratesticular debe extirparse por orquiectomía inguinal con ligadura alta del cordón. El drenaje linfático primario del testículo y del cordón corre paralelo a los vasos linfáticos testiculares, que se comunican con los ganglios paraórticos en el nivel de los vasos renales. Los ganglios linfáticos paraórticos inferiores y los inguinales actúan como vía de diseminación cuando los vasos linfáticos espermáticos primarios se obstruyeron por un proceso de fibrosis o un tumor. En varios artículos sobre estos tumores se recomendó la DGLRP de rutina (Ghavimi y col., 1973; Johnson, 1975). Se confirmó que el rabdomiosarcoma es el tumor del cordón espermático más frecuente. El objetivo principal aún es alcanzar una tasa de supervivencia a 5 años del 75% con tratamiento polimodal. El tratamiento adyuvante actual es el que se describe a continuación.

Radioterapia. Puede administrarse teleterapia con cobalto 60 en una dosis tumoral total de 4.000 a 6.000 cGy durante 5 a 8 semanas a través de campos de irradiación se extienden más allá de los límites conocidos del tumor. La dosis y el tamaño del campo de irradiación se determinan por el sitio primario y la extensión del tumor, por la edad del paciente. La radioterapia puede utilizarse en tumores locales aun cuando se trate de un tumor generalizado.

Quimioterapia. Se emplea quimioterapia con vincristina (1,5 mg/m^2), ciclofosfamida (300 mg/m^2) y dactinomicina (0,4 mg/m^2). En un informe de Ghavimi y col. (1973) se describió a un grupo de 29 pacientes menores de 15 años con rabdomiosarcoma embrionario que se trataron cumpliendo un protocolo multidisciplinario, que implicaba la extirpación quirúrgica del tumor seguida por quimioterapia y radioterapia en los pacientes con enfermedad residual macroscópica y microscópica cuando ello era posible. Se administró radioterapia con dosis de 4.500 a 7.000 cGy. Se realizaron otros ensayos con quimioterapia, con ciclos seriados de dactinomicina, doxorrubicina, vincristina y ciclofosfamida con períodos de descanso obligatorios. El tratamiento farmacológico continuó durante 2 años. Además, en algunos estudios aún en la fase II temprana se emplea un régimen de administración intravenosa de semustina.

En la actualidad se considera que el estadio tumoral y el sitio de localización son indicadores pronósticos importantes. Grosfeld y col. (1983) postularon que la quimioterapia mejora la supervivencia en los tumores en estadios I (91% y II (86%), y que puede reducir la carga tumoral de las lesiones en estadio III, para permitir así procedimientos quirúrgicos más conservadores en determinados sitios, sobre todo en el tracto urinario. Sin embargo, es cierto que la tasa de supervivencia es baja en los tumores en estadio III, con índices del 35%, y muy baja en el estadio IV, con un 5,2% a pesar del tratamiento combinado. Las recidivas en general son fatales a pesar de los intentos de una segunda resección quirúrgica, y tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos nuevos (Grosfeld y col., 1983).

Leiomiosarcoma

Los tumores del músculo liso del cordón espermático son raros y es difícil establecer su incidencia exacta: primero, porque las diferencias clínicas e histológicas entre los tumores de músculo liso benignos y malignos son muy sutiles y, segundo, porque algunos tumores adenomatoides se clasifican por error como leiomiomas, sobre todo los que presentan un componente importante de músculo liso (Wilson, 1994). **La mayoría de los tumores de músculo liso benignos y malignos descritos en la literatura se observa en pacientes en la quinta a la octava décadas de la vida.** El 90% de los tumores extratesticulares que se presentan en el escroto se encuentra en el cordón espermático. De estos últimos, el 30% son malignos y el 70%, benignos. Entre los tumores malignos, la mayoría son sarcomas mesenquimatosos (p. ej., fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, rabdomiosarcoma y leiomiosarcoma). Se informaron más de 25 casos de leiomiosarcoma en el cordón espermático. La invasión local de los tejidos adyacentes se observó en 5 de 13 casos. La primera recurrencia casi siempre fue local, en el escroto o el muñón distal del cordón espermático. Este hallazgo se describió en 6 casos.

La diseminación a distancia es en mayor medida hemática (p. ej., en tumores de húmero, hígado, íleon y pulmón). En muchos casos no se realizó autopsia, y el hallazgo clínico de tumores abdominales palpables es probable que correspondiera a metástasis en los ganglios linfáticos paraaórticos. La proporción de casos con diseminación hemática comprobada en relación con los casos con diseminación linfática es de 6:2. Estas observaciones sustentan la opinión de Strong (1942) y otros autores, que postularon que la diseminación hemática es tan frecuente como la linfática. Debe destacarse la importancia del microscopio electrónico para la detección de estos tumores, a diferencia del microscopio óptico (Gaffney y col., 1984).

La filosofía y las estrategias terapéuticas han sido afectadas en gran medida por el patrón de diseminación. Hay consenso acerca de que todos los tumores del cordón espermático deben explorarse y extirparse. Si se trata de un tumor benigno todo lo que se necesita es la escisión simple. El tratamiento estándar para el leiomiosarcoma es la orquiectomía radical con ligadura alta del cordón espermático. Debido a la incidencia elevada de diseminación hemática, el cirujano debe realizar un clampeo temprano del cordón para evitar la diseminación de células tumorales.

El microscopio electrónico es en extremo útil para diferenciar el ipo de sarcoma testicular. Si bien en la

actualidad esta diferenciación no modifica de manera radical el manejo, hay diferencias, de acuerdo con el tipo histológico, con respecto a la extensión de la disección de los ganglios. En niños y adolescentes las complicaciones de la disección ganglionar fueron mínimas, aunque deben tomarse en cuenta como en el caso de los adultos (Waters y col., 1982). En niños y adolescentes es muy importante discutir con los padres las dificultades que se presentarán en el futuro con respecto a la fertilidad. Este tema se estudió sobre todo en adultos (Lipchultz, 1982). En estos cuadros deberá analizarse el empleo de marcadores tumorales, pero la experiencia es limitada comparada con lo que llamamos tumores testiculares adultos (Vugrin y col., 1982).

Otros tumores mesenquimatosos del cordón espermático

Se registraron casos aislados de otros tumores mesenquimatosos del cordón espermático, como liposarcoma, lipoma, fibrosarcoma y mixocondrosarcoma. **El liposarcoma es tal vez el tumor más importante de este grupo, dado que es el más frecuente.** Samellas (1964) efectuó una revisión de 112 tumores del cordón espermático, e incluyó un caso a los 3 existentes. Gowing y Morgan (1964) hallaron dos casos en su revisión sobre tumores paratesticulares del tejido conectivo.

En el examen histológico, los liposarcomas del cordón espermático y el área del escroto tienen en esencia las mismas características que los tumores descritos en otros tejidos blandos, aunque la mayoría de los casos mencionados se caracterizaba por su alto grado de diferenciación. El Armed Forces Institute of Pathology recolectó datos sobre 14 liposarcomas paratesticulares que también tendían hacia un grado de diferenciación alto. En la mayoría de los casos se presentaban como un tumor nodular discreto, que alcanzaba con frecuencia un tamaño considerable y se localizaba cerca del cordón espermático, separado por completo del testículo.

En el examen histológico los tumores mesenquimatosos del cordón espermático se caracterizan por la presencia de un patrón bastante uniforme compuesto por una red de cordones de células fusiformes con núcleos de extremos romos y con miofibrillas filamentosas que se extienden a lo largo del eje longitudinal. El leiomioma se diferencia del leiomiosarcoma por la ausencia o escasez de actividad mitótica y su organización celular uniforme. Alrededor del 70% de los tumores considerados malignos en el examen histológico inicial presentan recurrencias o metástasis (o ambas), cualquiera sea su localización.

Las neoplasias malignas que se originan en el cordón espermático son raras, con 161 casos publicados en la literatura (Arlen y col., 1969). Continuaron apareciendo casos esporádicos, pero el número acumulado aún es muy pequeño. Si bien Banowsky y Shultz (1970) describieron 19 tipos histológicos de sarcoma originados en el cordón espermático y las túnicas, ninguno fue clasificado como neurofibrosarcoma. Johnson y col. (1975) describieron un caso.

REFERENCIAS

Clasificacióin

Artz K, Jacob R: Absence of serologically detectable H2 on primitive teratocarcinoma cells in culture. Transplantation 1974;17:632.

Berthelsen JG, Skakkebaek NE, von der Maase H, et al: Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. Br Med J 1982;285:1683-1686.

Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-253.

Christensen TB, Daugaard G, Geensen PF, von der Maase H: Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. Ann Oncol 1998;9:657-660.

Dixon FJ, Moore RA: Tumors of the Male Sex Organs. Fascicle 32. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1952.

Fordham MV, Mason MD, Blackmore C, et al: Management of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer. Br J Urol 1990;65:290-293.

Giwercan A, von der Maase H, Skakkebaek NE: Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. Eur Urol 1993;23:104-114.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50:7-33.

Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al: Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: Defining a high risk group. J Urol 1998;160:1353-1357.

Herr HW, Sheinfeld J: Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? J Urol 1997;158:1331-1334.

Jorgensen N, Rajpen-De Meyts E, Graem N, et al: Expression of immunohistochemical markers for testicular carcinoma in situ by normal human fetal germ cells. Lab Invest 1995;72:223-231.

Lewis DJ, Sesterhenn IA, McCarthy WF, Moul JW: Immunohistochemical expression of P53 tumor suppressor gene protein in adult germ cell testis tumors: Clinical correlation in stage I disease. J Urol 1994;152:418.

Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH: Histological typing of tetes tumors. In World Health Organization: International Histological Typing of Tumors, 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1998.

Parkinson MC, Swerdlow AJ, Pike MC: Carcinoma in situ in boys with cryptorchidism: When can it be detected? Br J Urol 1994;73:431.

Peng HQ, Hogg D, Malkin D, et al: Mutations of the p53 gene do not occur in testis cancer. Cancer Res 1993;53:3574.

Pierce GB: Teratocarcinoma: Introduction and perspectives. In Sherman MI, Solter D (eds): Teratomas and Differentiation. New York, Academic Press, 1975, pp 3-12.

Pugh RCB, Cameron K: Teratoma. In Pugh RCB (ed): Pathology of the Testis. Oxford, Blackwell Scientific, 1976, pp 199-244.

Schenkman NS, Sesterhenn IA, Washington L: Increased p53 protein does not correlate to p53 gene mutations in microdissected human testicular germ cell tumors. J Urol 1995;154:617.

Sharpe RM, Skakkebaek NE: Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993;341:1392-1395.

Shuin T, Misaki H, Kubota Y: Differential expression of protooncogenes in human germ cell tumors of the testis. Cancer 1994;73:1721.

Skakkebaek NE: Possible carcinoma in situ of the testis. Lancet 1972;2:516.

Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: Frequency in relationship to invasive germ cell tumors in infertile men. Histopathology 1978;2:516.

Skakkebaek NE Berthelsen JG, Giwercman A, Muller J: Carcinoma-in-situ of the testis: Possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. J Int J Androl 1987:10:19-28.

Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Muller J: Carcinoma-in-situ of the undescended testis. Urol Clin North Am 1982;9:377-385.

Strohmeyer T, Reese D, Press M: Expression of the ckit protooncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. J Urol 1995;153:511.

van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Kalscheuer V: Biallelic expression of the H19 and IGF2 genes in human testicular germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 1994;86:1070.

von der Maase H, Giwercman A, Muller J, et al: Management of carcinoma-in-situ of the testis. Int J Androl 1987;10:209-220.
von der Maase H, Giwercman A, Skakkebaek NE: Radiation treatment of carcinoma-in-situ of testis. Lancet 1986a;1:624-625.
von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al: Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: Study of 27 cases in 500 patients. Br Med J 1986b;293:1398-1401.

Neoplasias de células germinales

Bach DW, Weissbech L, Hartlapp JH: Bilateral testicular tumors. J Oncol 1983;129:989.
Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS, et al: Testicular cancer in cryptorchids. Cancer 1982;49:1023.
Berthelsen JG, Skakkebaek NE, Sorensen BC, Mogensen P: Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. Br Med J 1982;285:1683.
Bosl GJ, Vogelzang NJ, Goldman A, et al: Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. Lancet 1981;2:970.
Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. Cancer 1982;50:548.
Campbell HE: Incidence of malignant growth of the undescended testicle. Arch Surg 1942;44:353.
Carleton RL, Freidman NB, Bomge El: Experimental teratomas of the testis. Cancer 1953;6:464.
Clemmesen J: Statistical studies in malignant neoplasms. Microbiol Scand 1974;247:1.
Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, et al: Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. J Urol 1995;154:1367-1369.
Cosgrove MD, Benton B, Henderson BE: Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. J Urol 1977;117:220.
Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al: Orchidectomy alone for Stage I seminoma of the testis. Cancer 1990;65:1115.
Farrer JH, Walker AH, Rajfer J: Management of the postpuberal cryptorchid testis: A statistical review. J Urol 1985;134:1071.
Friedrich M, Claussen CD, Felix R: Immersion ultrasound of testicular pathology. Radiography 1981;141:235.
Gilbert JB: Tumors of the testis following mumps orchitis: Case report and review of 24 cases. J Urol 1944;51:296.
Gilbert JB, Hamilton JB: Studies in malignant testis tumors: Incidence and nature of tumors in ectopic testis. Surg Gynecol Obstet 1940;71:731.
Glazer HS, Lee JKT, Melson GL, McClennan BC: Sonographic detection of occult testicular neoplasms. Am J Radiol 1982;138:67.
Graham S, Gibson R: Social epidemiology of cancer of the testis. Cancer 1972;29:1324.
Grove JS: The cryptorchid problem. J Urol 1954;71:735.
Harvald B, Hauge M: Heredity of cancer elucidated by a study of unselected twins. JAMA 1963;186:749.
Henderson BE, Benton B, Jing J, et al: Risk factors for cancer of the testis in young men. J Cancer 1979;3:598.
Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Depue RH: Epidemiology of testis cancer. In Skinner DG (ed): Urological Cancer. New York, Grune & Stratton, 1983, pp 237-250.
Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, et al: The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. Cancer 1977;40:2987.
Horstman WG, Haluszka MM, Burkhard TK: Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound. J Urol 1994;151:1263-1265.
Johnson DE: Epidemiology of testicular tumors. In Johnson DE (ed): Testicular Tumors, 2nd ed. Flushing, NY, Medical Examination Publishing, 1976, pp 37-46.
Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31.
Mack TM, Henderson BE: Cancer Registries for Special and General Uses [US-USSR Monograph, NIH Pub. no. 80-2044 7-61]. Bethesda, Maryland, U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute, 1980.
Martin DC: Germinal cell tumors of the testis after orchiopexy. J Urol 1979;121:42.
Mengel W, Wronecki K, Schroeder J, Zimmermann FA: Histopathology of the cryptorchid testis. Urol Clin North Am 1982;9:331.
Mostofi FK: Testicular tumors: Epidemiologic, etiologic and pathologic features. Cancer 1973;32:1186.
Mostofi FK, Price EB: Tumors of the male genital system. In Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Fascicle 8. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1973.
Muir CS, Nectoux J: Epidemiology of cancer of the testis and penis. Natl Cancer Inst Monogr 1979;53:157.
Nicholson PW, Harland SJ: Inheritance and testicular cancer. Br J Cancer 1995;71 :421.
Nomura T, Kanzak T: Induction of urogenital anomalies and some tumor in the progeny of mice receiving diethylstilbestrol during pregnancy. Cancer Res 1977;37:1099.
Ray B, Hajou SI, Whitmore WF Jr: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. Cancer 1974;33:340-348.
Richie JP, Birnholz J, Garnick MB: Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. Surg Gynecol Obstet 1982; 154:695.
Ross RK, McCurtis JW, Henderson BF, et al: Descriptive epidemiology of testicular and prostatic cancer in Los Angeles. Br J Cancer 1979;39:284.
Rothman KJ, Louik C: Oral contraceptives and birth defects. N Engl J Med 1978:299:522.
Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, et al: The epidemiology of testicular cancer in young adults. Am J Epidemiol 1980;112:232.
Scorer CC, Farrington GH: Congenital Deformities of the Testis and Epididymis. New York, Appleton-Century-Crofts, 1971.
Skakkebaek NE: Possible carcinoma in situ of the testis. Lancet 1972;2:516.
Sohval AR: Tesicular dysgenesis in relation to neoplasm of the testicle. J Urol 1956;75:285.
Sokal M, Peckham W, Hendry WF: Bilateral germ cell tumours of the testis. Br J Urol 1980;5:158.
Stevens LC: The development of teratomas from intratesticular grafts of tubal mouse eggs. J Embryol Exp Morphol 1968;20:329.
Whitaker RH: Management of the undescended testis. Br J Hosp Med 1970;4:25.
Whitmore WF Jr: The treatment of germinal tumors of the testis. In Proceedings of the Sixth National Cancer Conference. Philadelphia, JB Lippincott, 1968, pp 347-355.
Whitmore WF Jr: Germinal tumors of the testis. In Proceedings of the Seventh National Cancer Conference. Philadelphia, JB Lippincott, 1973, pp 485-499.
Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. Cancer J Clin 1995:45:8-30.
Zdeb MS: The probability of developing cancer. Am J Epidemiol 1977;106:6.

Estadificación clínica

Abelev GI: Alphafetoprotein as a marker of embryo specific differentiation in normal and tumor tissue. Transplant Rev 1974;20:3.
Abelev GI, Perova SD, Kramkova NI, et al: Production of embryonal alpha I globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation 1963;1:174.
Albers P, Miller GA, Orazi A: Immunohistochemical assessment of tumor proliferation and volume of embryonal carcinoma identify patients with clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumor at low risk for occult metastasis. Cancer 1995;75:844.
American Joint Commission on Cancer: Cancer Staging Manual. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
Bagshawe KD, Searle F: Tumour markers. In Marks CN, Hales CN (eds): Essays in Medical Biochemistry, vol 3. London, Biochemical Society, 1977, pp 25-74.
Barzell WE, Whitmore WF Jr: Clinical significance of biological markers: Memorial Hospital experience. Semin Oncol 1979;6:48.
Bergstrand CG, Czar B: Demonstration of new protein from carcinoma of the colon. J Urol 1954;72:712.
Boden G, Gibb R: Radiotherapy and testicular neoplasms. Lancet 1951;2: 1195.
Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. Cancer Res 1983;43:3404.
Boyle LE, Samuels ML: Serum LDH activity and isoenzyme patterns in nonseminomatous germinal (NSG) testis tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 1977;18:278.

BussarMaatz R, Weissbach L: Retroperitoneal lymph node staging of testicular tumours: TNM Study Group. Br J Urol 1993;72:234.
Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, et al: Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. Urology 1999;54:900-904.
Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR: Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. J Urol 1982;128:315.
Fowler JE Jr, McLeod DG, Stutzman RE: Critical appraisal of routine supraclavicular lymph node biopsy in staging of testicular tumors. Urology 1979;14:230.
Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ: Germ cell testicular cancer in adults. N Engl J Med 1979;301:1370.
Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, Einhorn LH: Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. J Clin Oncol 1999;17:3457-3460.
Javadpour N: Significance of elevated serum alphafetoproteins (AFP) in seminoma. Cancer 1980a;45:2166.
Javadpour N: The role of biologic tumour markers in testicular cancer. Cancer 1980b;45:1755.
Javadpour N: Multiple biochemical tumour markers in testicular cancer. Cancer 1983;52:887.
Jochelson M, Garnick MB, Balikian J, Richie JP: The efficacy of routine whole lung tomography in germ cell tumors. Cancer 1984;54:1007.
Johnson DE, Appelt G, Samuels MC, Luna M: Metastases from testicular carcinoma. Urology 1976;8:234.
Krishnaswamy PR, Tate S, Meister A: Gammaglutamyl transpeptidase of human seminal fluid. Life Sci 1977;20:681,
Lange PH, Raghavan D: Clinical application of tumor markers in testicular cancer. In Donohue JP (ed): Testis Tumor. Baitimore, Williams & Wilkins, 1983, pp 111-130.
Latza U, Foss HD, Durkop H: CD30 antigen in embryonal carcinoma and embryogenesis and release of the soluble molecule. Am J Pathol 1995;146:463.
Lynch DF, Richie JP: Supraclavicular node biopsy in staging testis tumors. J Urol 1980;123:39.
Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB: Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. Cancer Res 1994;54:362.
Olivarez D, Ulbright T, De Riese W: Neovascularization in clinical stage A testicular germ cell tumor: Prediction of metastatic disease. Cancer Res 1994;54:2800.
Ray B, Hajou SI, Whitmore WF Jr: Distribution of retropentoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. Cancer 1974;33:340-348.
Ruoslahti E, Engvall E, Pakkala A, Seppala M: Developmental changes in carbohydrate moiety of human alphafetoprotein. Int J Cancer 1978;22:515.
See WA, Hoxie L: Chest staging in testis cancer patients: Imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. J Urol 1993;150:874.
Skinner DG: Nonseminomatous testis tumors: A pian of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. J Urol 1976,115:65.
Skinner DG, Scardino PT: Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of nonseminomatous testis tumors: Current perspective. J Urol 1980;123:378.
Stanton GF, Bosl GJ, Vugrin D, et al: Treatment of patients with advanced seminoma with cyclophosphamide, bleomycin, actinomycin D, vinblastine and cisplatin (VAB6). Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:1.
Stomper PC, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP: Residual abdominal masses following chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: Correlation of CT and histology. AJR Am J Roentgenol 1985;145:743.
Teilum G, Albrechtson R, Norgaard-Pederson B: The histogenetic embryologic basis for reappearance of alphafetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1975;83:80.
Uriel J: Retrodifferentiation and the fetal patterns of gene expression in cancer. Adv Cancer Res 1979;29:127.
Vaitukaitis JL: Human chorionic gonadotropin: A hormone secreted for many reasons. N Engl J Med 1979;301:324.
Zondek B: Versuch einer biologischen (Hormonalen) diagnostik beim malignen hodentumor. Chirug 1930;2:1072.

Seminoma

Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS, et al: Radiation therapy role in testicular germinomas. Adv Med Oncol 1979;6:279.
Blandy JP: Urology, vol 2. Oxford, Blackwell Scientific, 1976.
Boden G, Gibb R: Radiotherapy and testicular neoplasms. Lancet 1951;2:1195.
Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al: A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. J Clin Oncol 1988;6:1231-1238.
Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. Cancer 1982;50:548.
Crawford ED, Smith RB, deKernion JB: Treatment of advanced seminoma with preradiation therapy. J Urol 1983;19:75.
Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, et ai: Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? Urology 2000;55:102-106.
Doornbos JF, Hussey DH, Johnson DE: Radiotherapy for pure seminoma of the testis. Radiology 1975;116:401.
Dosoretz DE, Shipley WU, Blitzer PH, et al: Megavoltage irradiation for pure testicular seminoma: Results and patterns of failure. Cancer 1981;48:2184.
Duchesne GM, Horwich A, Dearnaley DP, et al: Orchidectomy alone for Stage I seminoma of the testis. Cancer 1990:65:1115.
Earle JD, Bagshaw MA, Kaplan HS: Supervoltage radiation therapy of the testicular tumors. AJR Am J Roentgenol 1973; 117:653.
Einhorn LH, Williams SD: Chemotherapy of disseminated seminoma. Cancer Clin Trials 1980;3:307.
Fiveash J, Sandler HM: Controversies in the management of stage I seminoma. Oncology 1998;12:1203-1221.
Fossa S, Borge L, Aass N, et al: The treatment of advanced metastatic seminoma: Experience in 55 cases. J Clin Oncol 1987;5:1071.
Fossa S, Droz JP, Stoter G: Cisplatin, vincristine and ifosfamide combination chemotherapy of metastatic seminoma: Results of EORTC trial 30874. EORTC GU Group. Br J Cancer 1995;71:619.
Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. J Clin Oncol 1999;17:1146.
Green N, Broth E, George FW, et al: Radiation therapy in bulky seminoma. Urology 1983;21:467.
Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol 1997;157:860-862.
Hoeltl W, Kosak D, Paunt J, et al: Testicular cancer: Prognostic implications of vascular invasion. J Urol 1987;137:683.
Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al: Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. Br J Cancer 1992;65:775-778.
Horwich A, Oliver T, Fossa S: A randomized MRC trial comparing single agent carboplatin with etoposide and cisplatin in patients with advanced metastatic seminoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:258.
Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al: Residual mass following chemotherapy of seminoma. Ann Oncol 1997;8:37-40.
Javadpour N, McIntire KR, Waldmann TA: Human chorionic gonadotropin (hCG) and alphafetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma. Cancer 1978;42:2768.
Krege S, Kalund G, Otto T, et al: Phase II study: Adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. Eur Urol 1997;31:405-407.
Loehrer PJ, Birch R, Williams SD, et al: Chemotherapy of metastatic seminoma: The Southeastern Cancer Study Group Experience. J Clin Oncol 1987;5:1212.
Maier JG, Sulak MH: Radiation therapy in malignant testis tumors: Part I. Seminoma. Cancer 1973;32:1212.
Mason M, Jones W: Treatment of stage I seminoma: More choices, more dilemmas. Clin Oncol 1997;9:210-212.
Mencel PJ, Motzer RJ, Mazumdar M: Advanced seminoma: Treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. J Clin Oncol 1994;12:120.

Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, et al: Surgical exploration of metastatic seminoma following VAB6 chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:143.

Mostofi FK, Price EB: Tumors of the male genital system. In Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Fascicle 8. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1973.

Motzer R, Bosl G, Heelen R, et al: Residual mass: An indication for surgery in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. J Clin Oncol 1987;5:1064.

Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY, et al: Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: Should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:3-8.

Oliver RT, Lore S, Ong J: Alternatives to radiotherapy in the management of seminoma. Br J Urol 1990;65:61.

Peckham MJ: Testicular tumours, investigation and staging: General aspects and staging classifications. In Peckham MJ (ed): The Management of Testicular Tumours. Chicago, Year Book Medical, 1982, pp 89-101.

Peckham MJ, Barrett A, McElwain TJ, et al: Nonseminoma germ cell tumours (malignant teratoma) of the testis: Results of treatment and an analysis of prognostic factors. Br J Urol 1981;53:162.

Peckham MJ, McElwain TJ: Radiotherapy of testicular tumors. Proc R Soc Med 1974;67:100.

Percarpio B, Clements JC, McLeod DG, et al: Anaplastic seminoma: An analysis of 77 patients. Cancer 1979;43:2510.

Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ Jr, et al: Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. J Clin Oncol 1989;7:1497-1503.

Shulman Y, Ware S, Al-Askari S, Morales P: Anaplastic seminoma. Urology 1983;21:379.

Smith RB: Management of testicular seminoma. In Skinner DG, deKernion JB (eds): Genitourinary Cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1978, pp 460-469.

Steele GS, Richie IP, Stewart AK, Menck HR: The National Cancer Data Base report on patterns of care for testicular carcinoma, 1985-1996. Cancer 1999;86:2171-2183.

Thackray AC, Crane WAI: Seminoma. In Pugh RCB (ed): Pathology of the Testis. Oxford, Blackwell Scientific, 1976.

Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, et al: Seminoma of the testis: Results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:165.

Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429-1439.

van der WerfMessing B: Radiotherapeutic treatment of testicular tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976;1:235.

van Rooy EM, Sagerman RH: Long-term evaluation of postorchiectomy irradiation for stage I seminoma. Radiology 1994;191:857.

von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al: Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. Eur J Cancer 1993;29:1931-1934.

Vugrin D, Whitmore WF Jr, Batata M: Chemotherapy of disseminated seminoma with combination of cisdiamminedichloroplatinum (II) and cyclophosphamide. Cancer Clin Trials 1981;4:42.

Wajsman Z, Beckley SA, Pontes JE: Changing concepts in the treatment of advanced seminomatous tumors. J Urol 1983;129:303.

Warde P, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, et al: Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:11-15.

Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al: Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998;16:290-294.

Warde P, Jewett MAS: Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? Urol Clin North Am 1998;25:425-433.

Weitzner S: Spermatocytic seminoma. Urology 1979;6:74.

Whitmore WF Jr: The treatment of germinal tumors of the testis. In Proceedings of the Sixth National Cancer Conference. Philadelphia, JB Lippincott, 1968, pp 347-355.

No seminoma

Bales GT, Gerber GS, Rukstalis DB: Laparoscopic post-chemotherapy retroperitoneal dissection of residual mass. Br J Urol 1997;80:349-350.

Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1995a; 153(3 pt 2):976-980.

Baniel J, Roth BJ, Foster RS: Cost and risk benefit in the management of clinical stage II nonseminomatous testicular tumors. Cancer 1995b;75:2897.

Barnett MJ, Coppin CM, Murray N: High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumours. Br J Cancer 1993;68:594.

Barneveld PW, Sleijfer DT, VanderMark TW, et al: Natural course of bleomycin-induced pneumonitis. Am Rev Respir Dis 1987;135:48.

Battetmann JJ, Delemarre JFM, Hart AAM, et al: Testicular tumors: A retrospective study. Arch Chir Neerl 1973;25:457.

Birch R, Williams SD, Cohn A, et al: Prognostic factors for a favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol 198;4:400.

Blandy JP, Oliver RTD, HopeStone HF: A British approach to the management of patients with testicular tumors. Testes Tumors 1983;7:207.

Bower M, Newlands ES, Holden L, et al: Treatment of men with metastatic non-seminomatous germ cell tumours with cyclical POMB/ACE chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:477-483.

Bradfield JS, Hagen RO, Ytredal DO: Carcinoma of the testis: An analysis of 104 cases with germinal tumors of the testis other than seminoma. Cancer 1973;31:633.

Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr: Recurrences in surgical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1983; 130:476.

Broun ER, Nichols CR, Tums M: Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. Cancer 1994;73:1716.

Cheng E, Cvitkovic E, Wittes RE, Golbey RB: Germ cell tumors: VAB II in metastatic testicular cancer. Cancer 1978;42:1262.

Chevraeu C, Soulie M, Rischmann P, et al: Adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:321.

Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, et al: Results of the surveillance policy of stage I non-seminomatous germ cell testicular tumours. Br J Urol 1992;70:423-428.

Cooper JF, Leadbetter WF, Chute R: The thoracoabdominal approach for retroperitoneal gland dissection: Its application to testis tumors. Surg Cynecol Obstet 1950;90:46.

Crawford SM, Rustin GJ, Begent RH, et al: Safety of surveillance in the management of stage I anaplastic germ cell tumours of the testis. Br J Urol 1988;61:250-253.

Culine S, Keibrat P, Boozy J: Are 3 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin or 4 cycles of etoposide and cisplatin equivalent for patients with good risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors? Preliminary results of a randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:309, abstract 1188.

Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al: Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. J Clin Oncol 1996;14:1106-1113.

Cuneo B: Note sur les lymphatiques du testicle. Bull Soc Anat (Paris) 1901;76:105.

de Riese WT, Albers P, Walker EB, et al: Predictive parameters of biologic behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. Cancer 1994;74:1335-1341.

de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al: Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular nonseminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998;78:828-832.

Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP: Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated non-seminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol 1997,15:1455-1464.

Dewar JM, Spagnolo DV, Jamrozik KD, et al: Predicting relapse in stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis. Lancet 1987;1:454.

Dodd PM, Motzer RJ, Bajorin DF: Poor-risk germ cell tumors. Recent developments. Urol Clin North Am 1998;25:485-493.

Donat SM, Levy DA: Bleomycin associated pulmonary toxicity: Is perioperative oxygen restriction necessary? J Urol 1998;160:1347-1352.

Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990;144:287.

Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, et al: Integration of surgery and systemic therapy: Results and principles of integration. Semin Urol Oncol 1998;16:65-71.

Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965-1989). J Urol 1995;153:85.

Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR: Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. J Urol 1982 128:315.

Dunphy CH, Ayala AG, Swanson DA, et al: Clinical stage I nonseminomatous and mixed germ cell tumors of the testis: A clinicopathologic study of 93 patients on a surveillance protocol after orchiectomy alone. Cancer 1988;62:1202-1206.

Einhorn LH, Donohue JP: Cisdiamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977;87:293.

Einhorn LH, Williams SD: Chemotherapy of disseminated seminoma. Cancer Clin Trials 1980;3:307.

Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 1989;7:387-391.

Einhorn LH, Williams SD, Troner M, et al: The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. N Engl J Med 1981;305:727.

Fossa SD, Ous S, Lien HH, Steinwig AE: Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1989;141:557.

Foster RS, McNulty A, Rubin LR: The fertility of patients with clinical suge I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1994;152:1139.

Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 1993;11:1294-1299.

Fraley EE, Lange PH, Kennedy BJ: Germ cell testicular cancer in adults. N Engl J Med 1979;301:1370.

Fraley EE, Narayan P, Vogelzang NJ, et al: Surgical treatment of patients with stages I and II nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1985;134:70-73.

Freedman LS, Jones WG, Peckham MJ, et al: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teraloma treated by orchidectomy alone. Lancet 1987;2:294.

Freiha F, Torti F: Orchiectomy only for clinical stage I nonseminomatous germ cell testis tumors: Comparison with pathologic stage I disease. Urology 1989;34:347-348.

Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, et al: Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: Prediction of metastatic potential by primary histopathology. J Clin Oncol 1988;6:1467-1473.

Gelderman WAH, Koops HS, Sleijfer DF, et al: Orchidectomy alone in stage I nonseminomatous testicular germ cell tumor. Cancer 1987;59:578.

Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al: Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: A single-center 10-year experience. J Clin Oncol 1995;13:1188-1194.

Group International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.

Hao D, Seidel J, Brant R, et al: Compliance of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor patients with surveillance. J Urol 1998;160(3 pt 1):768-771.

Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R: Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. Int J Androl 1987;10:277-284.

Herr HW: Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? Br J Urol 1997;80:653-657.

Hong WK, Wittes RE, Hajdu ST, et al: The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors. Cancer 1977;40:2987.

Hurley LJ, Libertino JA: Recurrence of a nonseminomatous germ cell tumor 9 years postoperatively: Is surveillance alone acceptable? J Urol 1995;153:1060.

International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997;15:594-603.

Jamieson JK, Dobson JF: The lymphatics of the testicle. Lancet 1910;1:493.

Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma: Long-term outcome. J Urol 2000;163:1793-1796.

Jewett MAS, Torbey C: Nerve sparing techniques in retroperitoneal lymphadenectomy in patients with low stage testicular cancer. Semin Urol 1988;6:233.

Johnson DE, Appelt G, Samuels MC, Luna M: Metastases from testicular carcinoma. Urology 1976;8:234.

Johnson DE, Lo RK, von Eschenbach AC, et al: Surveillance alone for patients with clinical stage I nonseminomatous gemm cell tumors of the testis: Preliminary results. J Urol 1984;131:491.

Kennedy BJ: Mithramycin therapy in advanced testicular neoplasms. Cancer 1970;26:755.

Kimbrough JC, Cook FE Jr: Carcinoma of the testis. JAMA 1953;153:1436.

Lashley DB, Lowe BA: A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. Urol Clin North Am 1998;25:405-423.

Lauer RL, Roth B, Loehrer PJ, et al: Cisplatinum plus ifosfamide plus either VP16 or vinblastine as thirdline therapy for metastatic testicular cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1987;6:99.

Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al: Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. Clin Oncol 1995,13:470-476.

Logothetis CJ, Samuels MC, Trindade A, Johnson DE: The growing teratoma syndrome. Cancer 1982;50:1629.

Lotz JP, Andre T, Donsimoni R: High dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor prognosis germ cell tumors and metastatic trophoblastic disease in adults. Cancer 1995;75:874.

MacKenzie AR: The chemotherapy of metastatic seminoma. J Urol 1966;96:790.

Madej G, Pawinski A: Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis. Clin Oncol 1991:3:270-272.

Maier IG, Mittemeyer BT: Carcinoma of the testis. Cancer 1977;39:981.

McCrystal MR, Zwi LJ, Harvey VJ: Late seminomatous relapse of a mixed germ cell tumor of the testis on intensive surveillance. J Urol 1995;153:1057.

Merrin C, Baumastner G, Wajsman Z: Benign transformation of testicular carcinoma by chemotherapy. Lancet 1975;2:43.

Most H: Uber malique loden ges chwulste und ihremetastatasin. Arch Pathol Anat 1898;54:235.

Mostofi FK: Testicular tumors: Epidemiologic, etiologic and pathologic features. Cancer 1973;32:1186.

Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al: High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 1997;15:2546-2552.

Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol 1993;11:324-329.

Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: An Easterm Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998;16:1287-1293.

Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al: Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. J Clin Oncol 1991;9:1163-1172.

Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ: Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. J Urol 1992;148:1453-1456.

Ondrus D, Hornak M: Orchiectomy alone for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis (NSGCTT): A minimum follow-up period of 5 years. Tumor 1994;80:362-364.

Peckham MJ, Barrett A, Husband JE, Hendry WF: Orchidectomy alone in testicular stage I non-seminomatous germ-cell tumours. Lancet 1982;2:678-680.
Peckham MJ, Barrett A, McElwain TJ, et al: Nonseminoma germ cell tumours (malignant teratoma) of the testis: Results of treatment and an analysis of prognostic factors. Br J Urol 1981;53:162.
Pizzocaro G, Monfardini S: No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1984;131:677-680.
Pizzocaro G, Zanoni F, Milani A, et al: Orchiectomy alone in clinical stage I nonseminomatous testis cancer: A critical appraisal. J Clin Oncol 1986;4:35.
Raghavan D, Colls B, Levi J, et al: Surveillance for stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: The optimal protocol has not yet been defined. Br J Urol 1988;61:522.
Raghavan D, Peckham MJ, Heyderman E, et al: Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. Br J Cancer 1982;45:167.
Read G, Johnson RJ, Wilkinson PM, et al: Prospective study on followup alone in stage I teratoma of the testis. Br Med J 1983;287:1503.
Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol 1992;10:1762-1768.
Richie JP: Modified retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I testicular cancer. J Urol 1990;144:1160.
Richie JP, Kantoff P: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B, testicular cancer? J Clin Oncol 1991;9:1393-1396.
Rorth M, von der Maase H, Nielsen ES, et al: Orchidectomy alone versus orchidectomy plus radiotherapy in stage I nonseminomatous testicular cancer: A randomized study by the Danish Carcinoma Study Group. Int J Androl 1987;10:255.
Rouviere H: Anatomy of the Human Lymphatic System. Ann Arbor, MI, Edwards Bros, 1938.
Rowland RG, Weisman D, Williams S, et al: Accuracy of preoperative staging in stage A and B nonseminomatous germ cell testis tumors. J Urol 1982;127:718.
Schmoll HJ, Bokemeyer C: Sequential intermediate high-dose chemotherapy in the primary treatment of poor risk testicular cancer. Bone Marrow Transplant 1996;18(suppl 1):48-49.
Shenifeld J, Bajorin D: Management of the postchemotherapy residual mass. Urol Clin North Am 1993;20:133-143.
Skinner DG: Nonseminomatous testis tumors: A plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. J Urol 1976; 115:65.
Sogani PC, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al: Long term experience with orchiectomy alone in treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour of the testis. J Urol 1988,133:246.
Staubitz WJ, Early KS, Magoss IV, Murphy GP: Surgical management of testis tumors. J Urol 1974;111:205.
Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemer JE, et al: Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. ReHiT Study Group. Cancer 1997;79:345-355.
Studer UE, Burkhard FC, Sonntag RWJ: Risk adapted management with adjuvant chemotherapy in patients with high risk clinical stage I non-seminomatous germ cell tumor. Urol 2000;163:1785-1787.
Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE, et al: Surveillance after orchidectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous testis tumors. J Clin Oncol 1992;10:564-568.
Swanson DA: The case for observation of patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. Semin Urol 1993,11:92-98.
Thompson PI, Nixon J, Harvey VJ: Disease relapse in patients with stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis on active surveillance. J Clin Oncol 1988;6:1597.
Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al: Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. Cancer 1986;57:978-983.
Toner G, Panicek DM, Heelan RT, et al: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. J Clin Oncol 1990;8:1638.
Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429-1439.
Tyrell CJ, Peckham MJ: The response of lymph node metastasis of testicular teratoma to radiation therapy. Br J Urol 1976;48:363.
van der WerfMessing B: Radiotherapeutic treatment of testicular tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976;1:235.
Vogelzang NJ, Fraley EE, Lange PH, et al: Stage II nonseminomatous testicular cancer: A 10-year experience. Clin Oncol 1983;1:171-178.
Vugrin D, Whitmore WF Jr, Batata M: Chemotherapy of disseminated seminoma with combination of cisdiamminedichloroplatinum (II) and cyclophosphamide. Cancer Clin Trials 1981;4:42.
Walsh PC, Kaufman JJ, Coulson WF, Goodwin WE: Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors. JAMA 1971;217:309.
Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S: Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. Eur J Cancer 1997;33:253-262.
Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al: Stage I testicular seminoma: Results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 1995;13:2255-2262.
Wheeler BM, Loehrer PJ, Williams SD, Einhom LH: Ifosfamide and refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 1986;4:28.
Whitmore WF Jr: Germinal tumors of the testis. In Proceedings of the Sixth National Cancer Conference. Philadelphia, JB Lippincott, 1970, pp 219-221.
Whitmore WF Jr: Surgical treatment of adult germinal testis tumors. Semin Oncol 1979;6:55.
Williams SD, Stablain DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathologic Stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987;317:1433.
Wittes RE, Yagoda A, Silvay O, et al: Chemotherapy of germ cell tumors of the testis. Cancer 1976;37:637.

Tumores extragonadales

Cole H: Tumours in the region of the pineal. Clin Radiol 1971,22:110.
Gamick MB, Canellos GP, Richie JP: Treatment and surgical staging of testicular and primary extragonadal germ cell cancer. JAMA 1983;250:1733-1741.
Hainsworth JD, Einhom LH, Williams SD, et al: Advanced extragonadal germ cell tumors: Successful treatment with combination chemotherapy. Ann Intern Med 1982;97:7.
Luna MA, Valenzuela-Tamariz J: Germ cell tumors of the mediastinum: Postmortem findings. Am J Clin Pathol 1976;65:450.
Martini N, Golbey RB, Hajdu SI, et al: Primary mediastinal germ cell tumors. Cancer 1974;33:763.
Recondo J, Libshitz HI: Mediastinal extragonadal germ cell tumors. Urology 1978;11:369.
Reynolds TF, Tagoda A, Vugrin D, Golbey RB: Chemotherapy of mediastinal germ cell tumors. Semin Oncol 1979;6:113.
Stanton GF, Bosl GJ, Vugrin D, et al: Treatment of patients with advanced seminoma with cyclophosphamide, bleomycin, actinomycin D, vinblastine and cisplatin (VAB6). Proc Am Soc Clin Oncol 1983;2:1.
Sterchi M, Cordell AR: Seminoma of the anterior mediastinum. Ann Thorac Surg 1975;19:371.

Otras neoplasias testiculares

Azer PC, Braumstein GD: Malignant Leydig cell tumor. Cancer 1981;47:1251.
Forrest JB, Whitmore WF Jr: Bilateral synchronous epidermoid cysts. World J Urol 1984:2:76.
Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR: Feminizing interstitial cell tumor of the testis: Personal observations and a review of the literature. Cancer 1975;35:1184.
Jacobellis U, Ricco R, Ruotolo G: Adenocarcinoma of the rete testis 21 years after orchiopexy: Case report and review of the literature. J Urol 1981;125:429.
Kaufman E, Akiya F, Foucar E, et al: Virilization due to Leydig cell tumor diagnosis by magnetic resonance imaging: Case management report. Clin Pediatr 1990;29:414.
Kirkland RT, Kirkland JL, Keenan BS, et al: Bilateral testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:367.

Kuo TT, Tschang TP, Chu JY: Testicular relapse in childhood acute lymphocytic leukemia during bone marrow remission. Cancer 1976;38:6204.
Lockhart JL, Dalton DL, Vollmer RT, Glenn JF: Nonfunctioning interstitial cell carcinoma of the testis. Urology 1976;8:392.
Muller K: Cancer Testis Thesis. Copenhagen, Denmark, Munksgaard, 1962.
Rosvoll RV, Woodard JR: Malignant Sertoli cell tumor of the testis. Cancer 1968;22:8.
Sato B, Huseby RA, Samuels LT: Characterization of estrogen receptors in vanous mouse Leydig cell tumor lines. Cancer Res 1978;38:2842.
Scully RE: Gonadoblastoma: A gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex hormone production. Cancer 1953;6:455.
Shah KH, Mated WC, Chun B: Epidermoid cysts of the testis. Cancer 1981:47:577.
Stoffel TJ, Nesbit ME, Levitt SH: Extramedullary involvement of the testis in childhood leukemia. Cancer 1975;35:1203.
Talerman A: A distinctive gonadal neoplasm related to gonadoblastoma. Cancer 1972;30:1219.
Talerman A, Gramata S, Miranda S, Okagaka T: Primary carcinoid tumor of the testis. Cancer 1978;42:2696.
Teilum G: Arrhenoblastoma androblastoma: Homologous ovarian and testicular tumors. Acta Pathol Microbiol Scand 1946;23;252.
Teilum G; Special Tumors of Ovary and Testis and Related Extragonadal Lesions. Philadelphia, IB Lippincott, 1971.
Tumer RR, Colby TV, MacKintosh FR: Testicular lymphomas. Cancer 1981;48:2095.
van der Bogert C, Dontje BHJ, Kroon AM: Arrest in in vivo growth of a solid Leydig cell tumor by prolonged inhibition of mitochondrial protein synthesis. Cancer Res 1983;43:2247.
Weitzner S, Gropp A: A primary reticulum cell sarcoma of the testis in a 12 year old. Cancer 1976;37:935.

Tumores de los anexos testiculares

Antman K, Cohen S, Dimitrov NV, et al: Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. J Clin Oncol 1984;2:447.
Arlen M, Grabstald H, Whitmore WF Jr: Malignant tumors of the spermatic cord. Cancer 1969;23:525.
Banowsky LH, Shultz GN: Sarcoma of the spermatic cord and tunics: Review of the literature, case report and discussion of the role of retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1970;103:628.
Davis AE Jr: Rhabdomyosarcoma of the testicle. J Urol 1962;87:148.
Gaffney EF, Harte PJ, Browne HJ: Paratesticular leiomyosarcoma: An ultrastructural study. J Urol 1984;133:13.
Ghavimi F, Exelby PR, D'Angio GJ, et al: Proceedings: Combination therapy of urogenital embryonal rhabdomyosarcoma in children. Cancer 1973;32:1178.
Gowing NF, Morgan AD: Paratesticular tumors of connective tissue and muscle. Br J Urol 1964;36:78.
Grosfeld JL, Weber TR, Weetman RM, Baener RL: Rhabdomyosarcoma in childhood: Analysis of survival in 98 cases. J Pediatr Surg 1983;18:141.
Hollands MJ, Dottori V, Nash AG: Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis. Eur Urol 1982;8:121.
Jackson JR: The histogenesis of the "adenomatoid" tumor of the genital tract. Cancer 1958;11:337.
Johnson DE: Trends in surgery for childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 1975;35:916.
Johnson DE, Kaesler KE, Mackay BM, Ayala AG: Neurofibrosarcoma of the spermatic cord. Urology 1975;5:680.
Kasdon EJ: Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis propria testis: Report of two cases. Cancer 1969;23:1144.
Kingston JE, MeElwain TJ, Malpas JS: Childhood rhabdomyosarcoma: Experience of the Children's Solid Tumor Group. Br J Cancer 1983;48:195.
Lipshultz LI: Management of infertility following treatment for testicular carcinoma. Cancer Bull 1982;34:31.
Mareus JB, Lynn JA: Ultra structural comparison of an adenomatoid tumor, lymphangioma, hemangioma and mesothelioma. Cancer 1970;25:171.
Mostofi FK, Price EB: Tumors of the male genital system. In Atlas of Tumor Pathology, Second Series. Fasciele 8. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1973.
Patton RB, Hom RC Jr: Rhabdomyosarcoma: Clinical and pathological features and comparison with human fetal and embryonal skeletal muscle. Surgery 1962;52:572.
Riehle RA, Venkataehalam H: Electron microscopy in diagnosis of adult paratesticular rhabdomyosarcoma. Urology 1982;19:658-661.
Riopelle JL, Thériault JP: Sur une forme meconnue de sarcoma des parties molles: Le rhabdomyosarcome alvjolaire. Ann Anat Pathol (Paris) 1956;1:88.
Samellas W: Malignant neoplasms of spermatic cord: Liposarcoma. N Y State J Med 1964;64: 1213.
Sherriek JC: Papillary eystadenoma of the epididymis. Cancer 1956;9:403.
Sóderström J, Leidberg CF: Malignant "adenomatoid" tumour of the epididymis. Acta Pathol Microbiol Scand 1966;67:165.
Strong GH: Lipomyxoma of the spermatic cord: Case report and review of literature. J Urol 1942;48:527.
Vugrin D, Whitmore WF Jr, Nisselbaum J, Watson RC; Correlation of serum tumor markers and lymphangiography with degrees of nodal involvement in surgical stage II testis cancer. J Urol 1982;127:683.
Waters WB, Garnick MB, Richie JP: Complications of retroperitoneal lymphadenectomy in the management of nonseminomatous tumors of the testis. Surg Gynecol Obstet 1982;154:501.
Wilson WW: Adenomatoid leiomyoma of the epididymis. Br J Surg 1949; 37:240.

82
CIRUGÍA DE LOS TUMORES TESTICULARES

Joel Sheinfeld, James McKiernan
y George J. Bosl

Manejo del tumor primario
Diagnóstico
Orquiectomía radical
Invasión del escroto
Orquiectomía parcial
Orquiectomía diferida

Estadificación

Retroperitoneo y tumor de células germinales
Evolución natural, patrones de metástasis y consideraciones anatómicas

Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales
Evolución de los modelos y técnicas quirúrgicas
Técnica quirúrgica de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales
Técnicas prospectivas con preservación de los nervios
Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales por laparoscopia

Opciones terapéuticas para el tumor de células germinales de estadio inicial
Estadio I
Estadio IS
Estadio II
Fertilidad en el tumor de células germinales de estadio inicial

Cirugía para el tumor de células germinales en estadio avanzado
Preparación prequirúgica y duración de la cirugía
Tumor de células germinales no seminomatoso
Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales posquimioterapia
Resecciones pulmonares y mediastínicas
Complicaciones
Seminoma
Fertilidad en pacientes con tumor de células germinales en estadio avanzado

En el año 2000, se esperaba la aparición de 6.900 nuevos casos y 300 muertes debidas a cáncer testicular (Greenlee y col., 2000). La incidencia de tumor de células germinales (TCG), el tumor sólido más frecuente en los hombres de entre 20 y 35 años de edad, está aumentando en los Estados Unidos y en Europa (Bergstrom y col., 1996; McKiernan y col., 1999).

Las tasas de supervivencia mejoraron notablemente: en la década de 1960 era de aproximadamente el 60 al 65% y en la década de 1990 era mayor del 90%. Es por ello que el cáncer de testículo se ha convertido en el modelo para un abordaje multidisciplinario eficaz en los tumores sólidos (Einhorn y col., 1981). Si bien el cáncer testicular es curable en una gran proporción, requiere un manejo apropiado en todos los estadios (Bosl y col., 2000). La tasa de curación y la morbilidad son muy sensibles a las variaciones en el tratamiento. El médico y sobre todo el paciente pagan un precio muy alto por los errores en el manejo. La cirugía continúa siendo una parte integral del tratamiento de los pacientes con TCG; sin embargo, su función se vio modificada desde la década de 1970 debido al advenimiento de regímenes eficaces de quimioterapia, avances en la estadificación clínica, en los estudios por imágenes sofisticados y en marcadores tumorales séricos confiables (Sheinfeld y Herr, 1998).

En este capítulo se resumen las principales indicaciones y controversias relacionadas con la cirugía en el tratamiento de las neoplasias testiculares, se describen las técnicas quirúrgicas más empleadas y sus complicaciones y se analizan las alternativas a la cirugía, las ya existentes y las que se encuentran en investigación para los TCG en estadios iniciales y avanzados.

MANEJO DEL TUMOR PRIMARIO

Diagnóstico

Lamentablemente, la demora en el diagnóstico preciso y a tiempo del cáncer testicular continúa siendo un problema importante. Moul (1994) efectuó una revisión de 4.948 pacientes con cáncer testicular y observó que los

síntomas precedían en promedio 26 semanas al diagnóstico. Los factores relacionados con el paciente y los inherentes al médico contribuyen a demorar el diagnóstico. Los tumores escrotales indoloros suelen ser ignorados, y las neoplasias testiculares que se presentan con dolor escrotal son tratadas como epididimitis hasta en un 18% al 30% de los casos (Bosl y col., 1981; Prout y col., 1984). Casi el 20% de los pacientes se presenta con signos y síntomas de enfermedad metastásica como dolor abdominal o lumbar, pérdida de peso, tumefacción en el cuello, ginecomastia o dolor a la palpación de las mamas (Bosl y col., 1981; Thornhill y col., 1987; Bosl y col., 2000). Algunos pacientes han sido sometidos a mastectomías, laparotomías y tratamientos prolongados innecesarios por dolor lumbar sin haber siquiera considerado un diagnóstico probable de cáncer testicular (Post y Belis, 1980; Moul y Moellman, 1992; 2000).

Para establecer un diagnóstico correcto es necesario efectuar una anamnesis detallada, examen físico, determinación de β-gonadotrofina coriónica humana (HCG), α-fetoproteína (AFP) y lactato deshidrogenasa (LDH). La ecografía escrotal es muy eficaz para detectar lesiones sólidas intratesticulares con una sensibilidad y especificidad mayores del 95%.

Orquiectomía radical

La orquiectomía radical con ligadura alta del cordón espermático a nivel del anillo interno es el primer paso en el tratamiento de los pacientes en quienes se sospecha neoplasia testicular. Este procedimiento proporciona el diagnóstico histopatológico y categorización del tumor (T), se asocia con una morbilidad mínima y cero mortalidad, y permite el control de la enfermedad local en la gran mayoría de los pacientes. Las excepciones son raras y suelen deberse a la diseminación del tumor, orquiectomía subóptima o cirugía transescrotal (Whitmore, 1982).

El procedimiento se realiza con anestesia general, epidural o local según el paciente. Éste es colocado en posición supina con el escroto expuesto sobre el campo estéril. Se realiza una incisión oblicua de 5 a 7 cm en la región inguinal, alrededor de 2 cm por encima de la sínfisis pubiana. Esta incisión puede extenderse hasta la parte superior del escroto para facilitar la extirpación de tumores grandes. Se cortan las fascias de Camper y Scarpa a nivel de la aponeurosis oblicua, que luego se corta siguiendo la dirección de sus fibras a nivel del anillo inguinal interno (fig. 82-1). Una vez identificado el nervio ilioinguinal, es disecado y liberado del cordón y preservado. Se separa el cordón espermático y se lo ocluye con una pinza sin prensión excesiva o un torniquete de Penrose de 0,5 pulgadas a nivel del anillo interno. A medida que se separan los componentes del gubernáculo, se colocan el testículo y sus túnicas en un campo cubierto. Si se planea realizar una biopsia diagnóstica o una orquiectomía subtotal, debe realizarse una cobertura cuidadosa antes de abrir la tunica vaginalis y de seccionar el

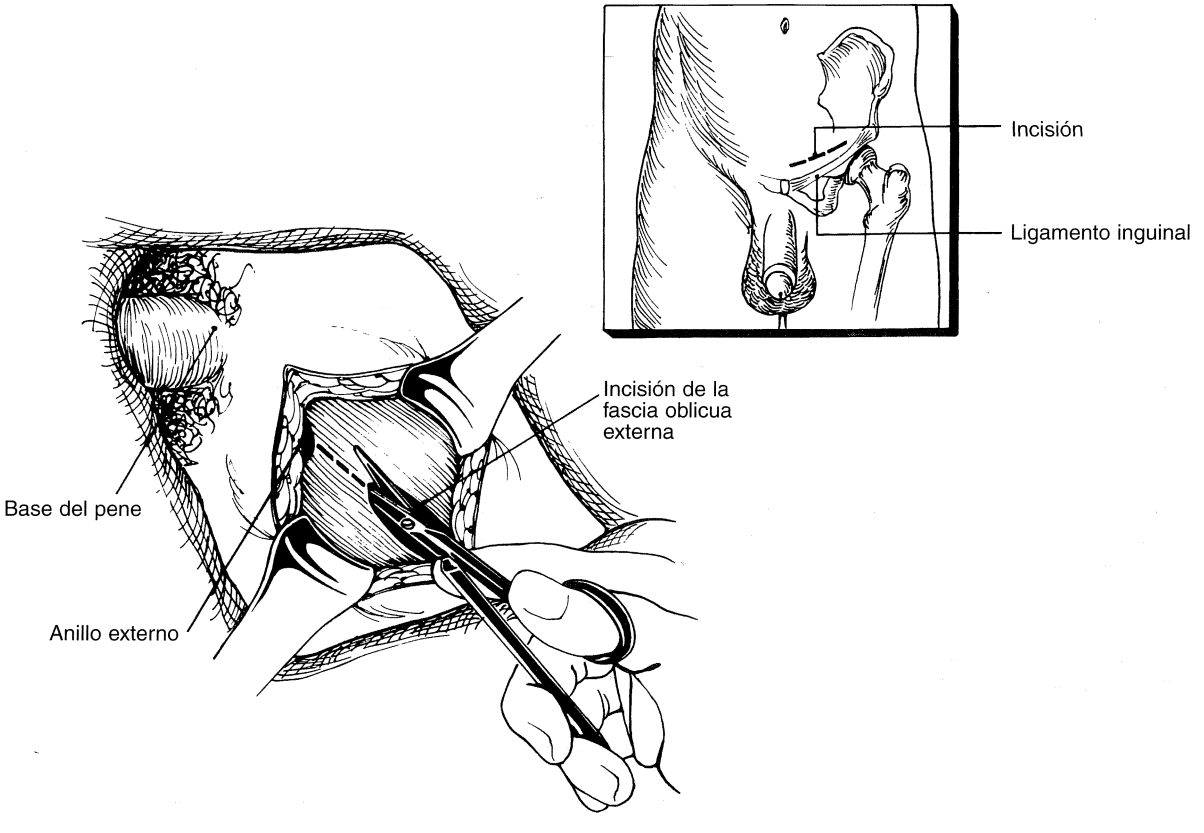


Fig. 82-1. Abordaje para la orquiectomía inguinal radical. En el recuadro se muestra la incisión. La fascia oblicua externa se separa según la dirección de las fibras hasta el anillo inguinal externo. (Adaptado de Crawford ED [ed]: Current Genitourinary Cancer Surgery. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, p 319.)

parénquima testicular. Se completa la orquiectomía radical desplazando el cordón a 1 o 2 cm por dentro del anillo interno y el conducto deferente y los vasos del cordón se ligan por separado, con pinzas diferentes (fig. 82-2). Se fijan los vasos del cordón con ligaduras de seda que pueden emplearse luego para identificar al muñón si se realiza una disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (DGLRP). Se irrigan la herida y el escroto y se realiza hemostasis. En este momento puede colocarse una prótesis testicular. Se cierra la aponeurosis oblicua externa con sutura continua 2-0 Prolene®. La fascia de Scarpa se cierra con puntos reabsorbibles y la piel con grapas cutáneas o sutura subcuticular. Los apósitos compresivos con sostén escrotal minimizan el edema posoperatorio.

La complicación más frecuente de la orquiectomía radical es el sangrado posoperatorio, que en ocasiones puede causar un hematoma escrotal o retroperitoneal. Además, los hematomas retroperitoneales importantes pueden interpretarse erróneamente como lesión metastásica y provocar tratamiento innecesario (Bochner y col., 1995).

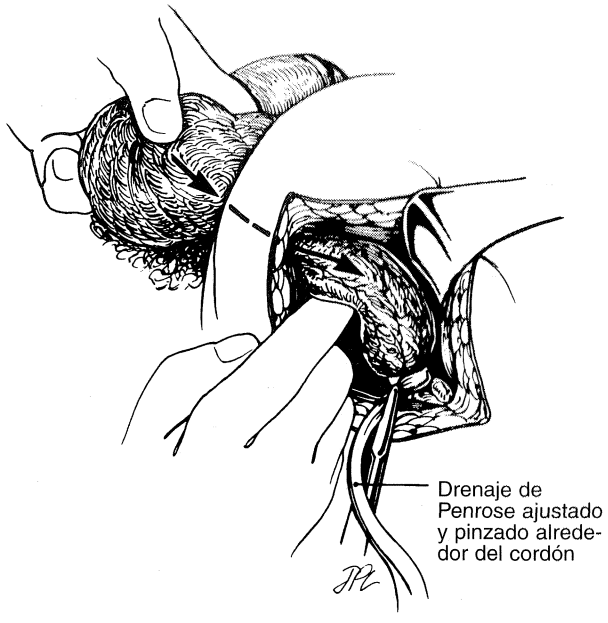


Fig. 82-2. Luego de sujetar el cordón con un drenaje de Penrose ajustado o un clamp de goma, se moviliza el testículo fuera del escroto mediante una disección roma. (Adaptado de Crawford ED [ed]: Current Genitourinary Cancer Surgery. Philadelphia, Lea & Febiger, 1990, p 319.)

Invasión del escroto

Sayegh y col. (1966) comunicaron que la cirugía previa inguinal o escrotal podía alterar el drenaje linfático normal del testículo posteriormente. Por lo tanto, muchos pacientes con invasión escrotal han sido sometidos a cirugía extensiva local y tratamiento adyuvante, o ambos, para evitar una evolución adversa.

Los abordajes subóptimos a las neoplasias testiculares, como la orquiectomía escrotal, la biopsia transescrotal o la aspiración con aguja fina tienen una incidencia del 4 al 17% (Capelouto y col., 1995; Leibovitch y col., 1995a, b).

Se realizó un metaanálisis de 206 casos de invasión escrotal en los cuales se comunicó una tasa de recurrencia local del 2,9%, comparada con el 0,4% de los pacientes tratados con orquiectomía inguinal, pero no se observaron diferencias en las tasas de recidiva sistémica o de supervivencia. No se observó que el tratamiento adyuvante proporcionara ventaja alguna (Capelouto y col., 1995). Otros autores han comunicado un aumento de la tasa de recurrencia local en los pacientes con compromiso del escroto (Giguere y col., 1988) y presencia del tumor en el 11% de muestras de hemiescrotomías de pacientes con invasión del escroto. Por lo tanto, parece prudente realizar las siguientes recomendaciones:

1. **En los pacientes con seminoma en estadio inicial, los portales de radiación deben incluir la ingle y el escroto homolaterales,** lo cual aumenta el riesgo de azoospermia (Amelar y col., 1971).

2. **En los pacientes con TCG no seminomatoso en estadio inicial debe extirparse ampliamente la cicatriz escrotal con el cordón espermático remanente en el momento de la DGLRP.** Los pacientes con TCG no seminomatoso (TCGNS) en estadio clínico I e invasión escrotal no son candidatos para seguir un protocolo de vigilancia.

3. **En los pacientes tratados con dosis plenas de regímenes basados en platino deben extirparse los muñones del cordón durante la DGLRP; sin embargo, dada la ausencia relativa de recidiva local luego del tratamiento sistémico, no es preciso realizar una disección inguinal amplia o una hemiescrotectomía.**

Orquiectomía parcial

Solo un pequeño subgrupo de pacientes seleccionados cuidadosamente con tumores testiculares únicos o bilaterales son candidatos para la cirugía con "preservación testicular". El German Testicular Cancer Intergroup comunicó los resultados obtenidos en 63 pacientes con un seguimiento promedio de 74 meses y hallaron solo cuatro recurrencias locales, todas ellas en pacientes con neoplasia germinal intratubular no tratada (van der Schyff y col., 2000). Casi el 90% de los pacientes presentaba niveles normales de testosterona. **Los criterios de selección favorables eran la enfermedad confinada al órgano con un tumor menor de 20 mm, biopsias posresección negativas del lecho tumoral y ausencia de neoplasia germinal intratubular en el parénquima del testículo remanente. El procedimiento se realiza con tejido isquémico por congelación, con sumo cuidado para evitar la diseminación tumoral o la contaminación.** Debe garantizarse el cumplimiento del paciente con el seguimiento riguroso.

Orquiectomía diferida

Un subgrupo de pacientes con cáncer germinal avanzado confirmado son sometidos a quimioterapia sistémica sin orquiectomía. En raras ocasiones las complicaciones posoperatorias luego de la orquiectomía han retrasa-

do el inicio de la quimioterapia. **El fundamento para realizar una orquiectomía diferida luego de la quimioterapia sistémica se basa en los resultados obtenidos de una revisión de 160 pacientes en la cual 40 (25%) pacientes presentaban cáncer viable y 50 (31%) presentaban teratoma en el testículo extirpado** (Simmonds y col., 1995).

ESTADIFICACIÓN

La evaluación para la estadificación debe incluir una anamnesis detallada y un examen físico, con especial atención al testículo contralateral. Debe repetirse la determinación de marcadores séricos tumorales (AFP, HCG y LDH) inmediatamente antes de la DGLRP. La tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis es el método más eficaz y más rentable para detectar enfermedad metastásica. La resonancia magnética (RM) suele reservarse para los casos de compromiso vascular importante para evaluar la permeabilidad de la vena cava inferior y de los vasos renales (Bosl y col. 2000).

En 1997, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre le Cancer (UCC) adoptaron un sistema de estadificación más abarcativo que en la actualidad incluye marcadores tumorales séricos (MTS). El estadio I corresponde a la lesión confinada al testículo; el estadio II, a metástasis retroperitoneales y la lesión en estadio III indica metástasis supradiafragmáticas o viscerales (cuadro 82-1). En el sistema MTS, la invasión vascular o linfática en el tumor primario se clasifica en la categoría T2 y se incluyen a los marcadores séricos tumorales por su importancia pronóstica independiente (AJCC, 1998).

RETROPERITONEO Y TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES

Evolución natural, patrones de metástasis y consideraciones anatómicas

La evolución natural del cáncer testicular proporciona el fundamento para su evaluación y tratamiento y a su vez se ve favorecida con un tratamiento eficaz (Whitmore, 1982). Los TCG comparten algunas características que han contribuido significativamente con su manejo eficaz. **Estas características son 1) su origen en las células germinales, que se asocia con capacidad de respuesta a la irradiación (seminoma) y a una serie de agentes quimioterapéuticos y con su potencial para diferenciarse a un teratoma histológicamente benigno; 2) tasa de crecimiento rápida; 3) producción frecuente de marcadores tumorales específicos como la AFP y la HCG; 4) su aparición habitual en individuos jóvenes sanos que pueden tolerar el tratamiento necesario y 5) un patrón de diseminación metastásica muy predecible y sistemático desde el sitio primario hacia los ganglios linfáticos retroperitoneales y luego al pulmón y al mediastino posterior** (Whitmore y col., 1982; Richie, 1992; Sheinfeld, 1994).

La diseminación linfática es habitual en todas las formas de TCG, aunque en el caso del coriocarcinoma la diseminación vascular es la manifestación clínica más frecuente. En 1899 Most describió por primera vez el drenaje linfático del testículo (Most, 1899; Skinner y Leadbetter, 1971). Otros estudios anatómicos realizados a principios del siglo XX confirmaron sus hallazgos y destacaron que el drenaje linfático primario del testículo correspondía al área de su origen embriológico (p. ej., los ganglios linfáticos retroperitoneales adyacentes a los grandes vasos) (Cuneo, 1901; Jamieson y Dobsin, 1910; Skinner y Leadbetter, 1971). **El drenaje testicular del lado derecho estaba constituido por los ganglios linfáticos intercavoaórticos seguidos por los ganglios precavos y paracavos, mientras que el drenaje izquierdo comprometía a los ganglios linfáticos paraórticos y preaórticos** (Weinstein, 1999).

Existen otros estudios anatómicos y estudios de mapeos detallados de disecciones de ganglios linfáticos retroperitoneales que ayudaron a esclarecer el drenaje linfático testicular y condujeron la atención hacia la estadificación clínica y el tratamiento al detectar los sitios más probables de metástasis (Busch y Sayegh, 1963; Chiappa y col., 1966; Sheinfeld, 1994). Hay de cuatro a ocho vasos linfáticos que acompañan a los cordones espermáticos a través del anillo interno hacia el retroperitoneo. Si bien la mayoría de los canales linfáticos acompañan a los vasos linfáticos hasta el punto en el cual esos vasos cruzan el uréter y hasta su origen, algunos pueden drenar directamente en un ganglio linfático en la superficie anterior del tercio proximal de la arteria ilíaca externa. En el punto en el cual los vasos espermáticos cruzan al uréter en su cara ventral, los canales linfáticos se irradian en dirección medial en relación con la aorta y la vena cava inferior y drenan en la cadena linfática retroperitoneal que se extiende desde aproximadamente L5 hasta R11 (Weinstein, 1999). Con frecuencia se observa flujo linfático contralateral, sobre todo en los linfáticos del lado derecho (Weinstein, 1999).

Los estudios de mapeo quirúrgico realizados por Donohue y col. (1982), Weissbach y Boedefeld (1987) y Ray y col. (1974) dividieron al retroperitoneo en regiones anatómicas específicas: suprahiliar derecha e izquierda, paracava derecha, precava, intracavoaórtica, preaórtica, paraórtica izquierda, ilíaca derecha e izquierda, interilíaca y vasos gonadales (derechos o izquierdos) (Weinstein 1999) (fig. 82-3).

La primera escala del drenaje de los ganglios linfáticos en el testículo derecho está localizada en el área intercavoaórtica, seguida por los ganglios precavos y preaórticos. Las zonas primarias de "arribo" primarias para los tumores del lado izquierdo son los ganglios linfáticos paraórticos y preaórticos, seguidos por los ganglios intercavoaórticos (Donohue y col., 1982). Los depósitos de lesiones metastásicas que se encuentran en posición más caudal por lo general reflejan una diseminación retrógrada secundaria a una lesión de gran tamaño y, en raras ocasiones, a aberraciones en el drenaje. **La diseminación contralateral es más frecuente en los tumores del lado derecho, es rara en los tumores del lado izquierdo y suele estar**

Cuadro 82-1. *Estadificación TNM de los tumores testiculares*

Definición de TNM

Tumor primario (T)

pTx No es posible evaluar tumor primario (si no se ha realizado orquiectomía radical, se emplea Tx).
pT0 Sin evidencia de tumor primario (p. ej., cicatriz histológica en testículo).
pTis Neoplasia intratubular germinal (carcinoma in situ).
pT1 Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular ni linfática. El tumor puede invadir la túnica albugínea pero no la túnica vaginalis.
pT2 Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática o tumor que se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de la túnica vaginalis.
pT3 El tumor invade el cordón espermático con invasión vascular o linfática o sin ella.
pT4 El tumor invade el escroto con invasión vascular o linfática o sin ella.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Compromiso clínico

Nx No es posible evaluar ganglios linfáticos regionales.
N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1 Lesión en ganglio linfático de 2 cm o menos en su diámetro mayor o múltiples ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm en su diámetro mayor.
N2 Lesión en ganglio linfático mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en su diámetro mayor o múltiples ganglios linfáticos, cualquier lesión > 2 cm pero no mayor de 5 cm en su diámetro mayor.
N3 Llesión en ganglio linfático mayor de 5 cm en su diámetro mayor.

Compromiso histológico

pN0 Sin evidencia de tumor en los ganglios linfáticos
pN1 Lesión en ganglio linfático de 2 cm o menor en su diámetro mayor y cinco ganglios o menos positivos, ninguno mayor de 2 cm en su diámetro mayor.
pN2 Lesión en ganglio linfático mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en su diámetro mayor; más de cinco ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm; evidencia de diseminación extraganglionar del tumor.
pN3 Lesión en ganglio linfático mayor de 5 cm en su diámetro mayor.

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia.
M1 Metástasis ganglionares no regionales o pulmonares.
M2 Metástasis visceral no pulmonar.

Marcadores tumorales séricos (S)

	LDH	*HCG (Uml/mL)*	*AFP (ng/mL)*
S1	<1,5 × N*	<5.000	<1.000
S2	1,5-10 × N	5.000-50.000	1.000-10.000
S3	>10 × N	>50.000	>10.000

Clasificación por estadio

Estadio I				
IA	T1	N0	M0	S0
IB	T2	N0	M0	S0
	T3	N0	M0	S0
	T4	N0	M0	S0
IS	TANY	N0	M0	SANY
Estadio II				
IIA	TANY	N1	M0	S0
	TANY	N1	M0	S1
IIB	TANY	N2	M0	S0
	TANY	N2	M0	S1
IIC	TANY	N3	M0	S0
	TANY	N3	M0	S1
Estadio III				
IIIA	TANY	NANY	M1	S0
IIIB	TANY	NANY	M0	S2
IIIC	TANY	NANY	M1	S3

*N indica el límite superior normal para la prueba de LDH.
AFP, α-fetoproteína; HCG, gonadotrofina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa.

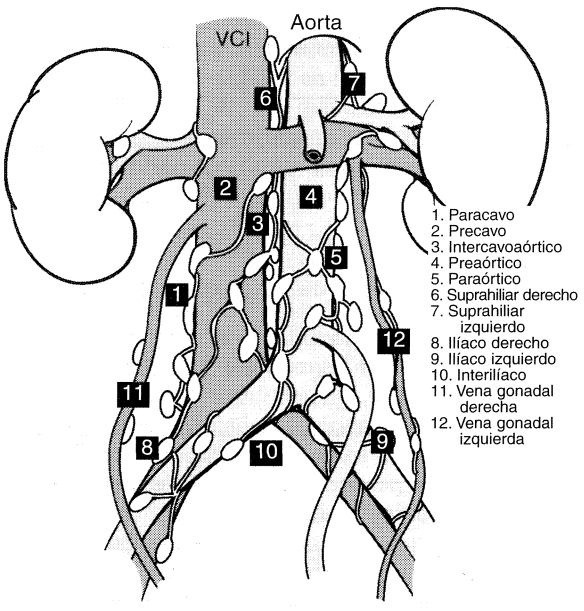


Fig. 82-3. Regiones anatómicas del retroperitoneo.

asociada con lesiones de gran tamaño (Sogani, 1991; Richie, 1992).

Los tumores testiculares tienen la capacidad para diseminarse por extensión directa y compromete al epidídimo, el escroto o a ambos. El drenaje linfático del epidídimo es hacia la cadena ilíaca externa, mientras que el del escroto es hacia los ganglios linfáticos inguinales (Osler, 1907; Weinstein, 1999).

El fundamento del tratamiento de los ganglios linfáticos retroperitoneales en pacientes con cáncer testicular se basa en varios factores. En primer lugar, hay evidencia que indica que el retroperitoneo suele ser el primer y único lugar de lesiones metastásicas (Whitmore, 1979). Una serie de observaciones clínicas avala esta información, como las tasas de supervivencia (mayores del 95%) en los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales tratados exclusivamente con DGLRP (Richie y Kantoff, 1991; Sheinfeld y col., 1999a, b). Además, los pacientes que presentan ganglios linfáticos regionales negativos al examen anatomopatológico luego de una adecuada DGLRP suelen curarse con la orquiectomía. En este grupo de pacientes, son raras las fallas en el tratamiento, y suelen ser resultado de metástasis pulmonares o marcadores tumorales séricos elevados. Las tasas de recidiva en promedio son del 10%, y las tasas de supervivencia libre de enfermedad varían entre el 96 y el 100% (Staubitz y col., 1973; Whitmore, 1979; Bredael y col., 1983).

En segundo lugar, si bien la estadificación clínica continúa mejorando con los avances en los estudios por imágenes radiológicos como la TC (Hilton y col., 1997), **el 15 al 40% de los pacientes son clínicamente subestadificados, sobre todo en el retroperitoneo.** Esto coincide con una incidencia del 20 al 30% de lesión en estadio II anatomopatológico en pacientes con estadio clínico I, con una tasa de recidiva de aproximadamente el 25% en retroperitoneo según los protocolos de vigilancia (Lashley y Lowe, 1998), y una incidencia del 20% de teratoma, carcinoma viable o ambos en lesiones resecadas en pacientes con rastreos tomográficos normales luego de la qumioterapia (Fossa y col.,1989; Toner y col., 1990; Sheinfeld y Bajorin, 1993).

En tercer lugar, las metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales no tratadas suelen ser fatales (Whitmore, 1979). **Los estudios de autopsias de pacientes con TCG del testículo indican que las metástasis cerebrales, hepáticas y óseas ocurrían en estadios avanzados de la enfermedad y que la mayoría de los pacientes presentaban simultáneamente metástasis importantes en retroperitoneo** (Johnson y col., 1976; Bredael y col., 1982). Cabe destacar que los datos obtenidos de las autopsias no revelan diferencias significativas en los sitios y frecuencia de metástasis entre aquellos tratados antes y aquellos tratados luego de la introducción de la quimioterapia basada en cisplatino (Bredael y col., 1982). **Además, el sitio más frecuente de recurrencia tardía del teratoma y el TCG viable es el retroperitoneo** (Baniel y col., 1995b). **Las recurrencias tardías son por lo general refractarias al tratamiento quimioterápico, y las tasas de supervivencia son bajas** (Borge y col., 1988; Baniel y col., 1995b).

DISECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS RETROPERITONEALES

Evolución de los modelos y técnicas quirúrgicas

Si bien la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales constituye, desde 1948, una indicación en el manejo de los TCG no seminomatosos, su función y el modelo quirúrgico han sufrido cambios importantes.

Para la disección de los ganglios linfáticos, pueden emplearse el abordaje transabdominal o toracoabdominal hacia el retroperitoneo (Whitmore, 1962; Skinner y Leadbetter, 1971; Donohue, 1977). Al principio, la DGLRP incluía las disecciones suprahiliares bilaterales y la disección de todo el tejido ganglionar entre ambos uréteres hasta la bifurcación de las arterias ilíacas comunes.

En ese momento la estadificación clínica presentaba grandes limitaciones, y no existían otras modalidades terapéuticas eficaces. Es por ello que se puso especial énfasis en la disección extensiva de todos los ganglios linfáticos. Si bien se ha confirmado su eficacia terapéutica (Skinner, 1976; Donohue, 1977; Donohue y col., 1993), la disección suprahiliar amplia puede provocar complicaciones pancreáticas y renovasculares. Con los avances logrados en la estadificación clínica y el descubrimiento de la distribución de las metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales, se han introducido modificaciones en los límites de la disección sin comprometer su eficacia terapéutica (Donohue y col., 1993; Heritz y Jewett, 1994). Existen varios estudios que han confirmado que las metástasis suprahiliares son raras en los TCGNS en estadio inicial y, en la actualidad, las disecciones suprahiliares suelen estar indicadas en las lesiones residuales hiliares o suprahiliares que persisten

luego de la quimioterapia citorreductora para los TCGNS de estadio avanzado (Ray y col., 1974; Donohue y col., 1982). En este caso, el sitio más frecuente de lesión suprahiliar es el espacio retrocrural (Schmeller y col., 1981).

En un esfuerzo por disminuir la morbilidad quirúrgica perioperatoria, la DGLRP infrahiliar bilateral ha reemplazado a las disecciones suprahiliares originales (véase la figura 82-2) (Donohue y col., 1982; 1993). El procedimiento se asoció con una mínima morbilidad y una tasa de mortalidad menor del 1% (Baniel y col., 1994).

La complicación a largo plazo más constante de la DGLRP bilateral estándar ha sido la pérdida de la eyaculación anterógrada y, en consecuencia, la posible infertilidad debido al daño sufrido por las fibras de los nervios simpáticos (Lange y col., 1983; 1984; Jewett y col., 1988). Por lo tanto, se sugiere a los pacientes almacenar semen en un banco de esperma antes de la cirugía. La incidencia de esta complicación está relacionada con el alcance de la disección retroperitoneal (Lange y col., 1984; Jewett y col., 1988).

La eyaculación anterógrada requiere la coordinación de tres circunstancias por separado: 1) cierre del cuello vesical, 2) emisión seminal y 3) eyaculación. Las fibras simpáticas que regulan la emisión de semen se originan principalmente en la médula espinal a nivel de D12 a L3. En la porción media del retroperitoneo y luego de abandonar el tronco simpático, las fibras convergen hacia la línea media y forman el plexo hipogástrico cerca de la salida de la arteria mesentérica inferior (AMI), justo por encima de la bifurcación de la aorta. Desde el plexo hipogástrico, las fibras simpáticas viajan a través del plexo pelviano para inervar las vesículas seminales, el conducto deferente, la próstata y el cuello vesical (fig. 82-4). La eyaculación está mediada por nervios que se originan a nivel de la médula espinal sacrolumbar. Las fibras simpáticas contraen el cuello vesical, mientras que la inervación somática pudenda desde S2 a S4 causa relajación del esfínter uretral externo y contracciones rítmicas de los músculos bulbouretrales y perineales (Lange y col., 1983; 1984; Sogani y col., 1991; Sheinfeld, 1994).

El hecho de comprender la neuroanatomía de la emisión de semen y la eyaculación, la realización de estudios anatómicos sobre la distribución de las metástasis retroperitoneales para los tumores del lado derecho y del lado izquierdo y los estudios de mapeo quirúrgico (Ray y col., 1974; Donohue y col., 1982; Weissbach y col., 1987) han provocado modificaciones en los modelos y técnicas quirúrgicos, en un intento por reducir la incidencia de disfunción eyaculatoria (Bosl y Motzer, 1997).

Como ya se mencionó, los ganglios simpáticos paravertebrales, las fibras simpáticas posganglionares D2-L4 y su convergencia en el plexo hipogástrico son cruciales en la preservación de la eyaculación anterógrada. Al minimizar el daño a estas estructuras, se han observado tasas de eyaculación más elevadas (Lange y col., 1984; Sheinfeld y Herr, 1998). Se han empleado dos abordajes para proteger estas estructuras: los modelos de DGLRP modificada y, más recientemente, las disecciones con "preservación de los nervios".

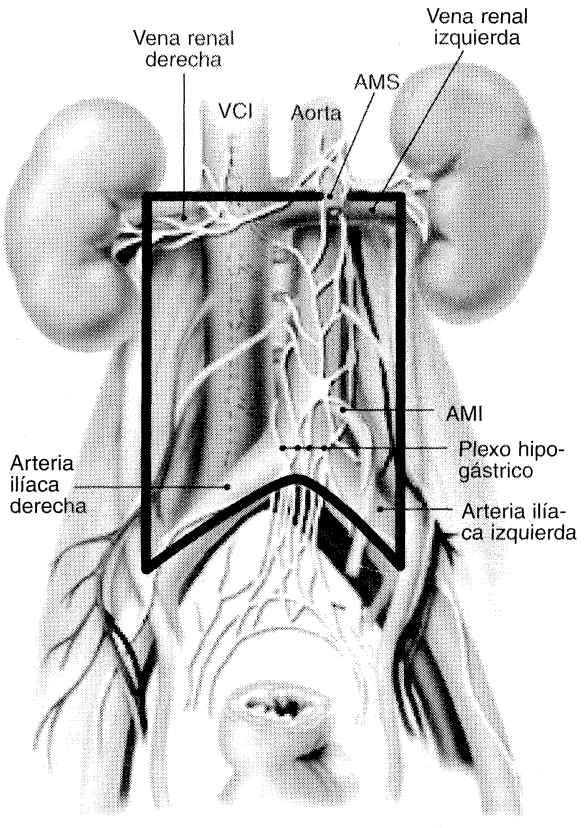


Fig. 82-4. Modelo quirúrgico de la disección bilateral de los ganglios linfáticos retroperitoneales.

Narayan y col. (1982) fueron los primeros en comunicar que la modificación de los límites quirúrgicos provocaron un restablecimiento espontáneo de la eyaculación, con 25 de 55 pacientes que recuperaron su eyaculación en el término de 3 meses. Después, algunos investigadores propusieron una serie de modelos de DGLRP modificada para los tumores primarios del lado derecho e izquierdo, con tasas de restablecimiento de la eyaculación de entre el 51 y el 88% (Fossa y col., 1984; Pizzocaro y col., 1985; Donohue y col., 1990; Richie, 1990). La preservación de la eyaculación es más elevada en las disecciones del lado derecho que en las del lado izquierdo. Para evitar la sección de los nervios simpáticos y el plexo hipogástrico, todos los modelos modificados comparten dos metas: 1) resecar por completo todos los ganglios linfáticos intercavoaórticos y homolaterales entre el nivel de los vasos renales y la bifurcación de la arteria ilíaca común y 2) minimizar la disección contralateral, sobre todo por debajo del nivel de la AMI (figs. 82-5 y 82-6) (Sheinfeld y Herr, 1998).

Las tasas más elevadas de preservación de la eyaculación fueron comunicadas con la DGLRP con preservación del nervio, por medio de la cual se identifican, se disecan cuidadosamente y se preservan las cadenas simpáticas, las fibras simpáticas posganglionares y el plexo hipogástrico (Jewett y col., 1988;

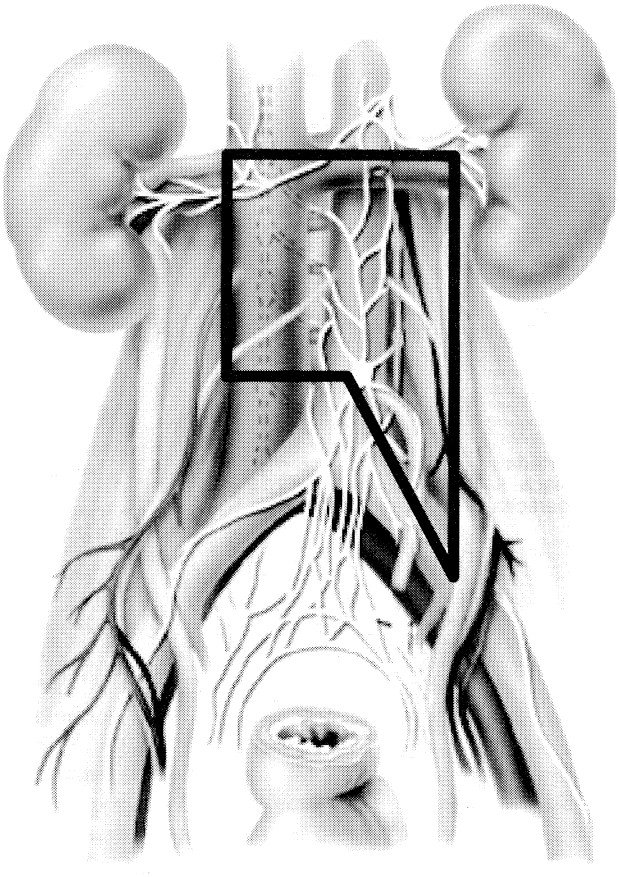


Fig. 82-5. Modelo quirúrgico modificado de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales izquierdos.

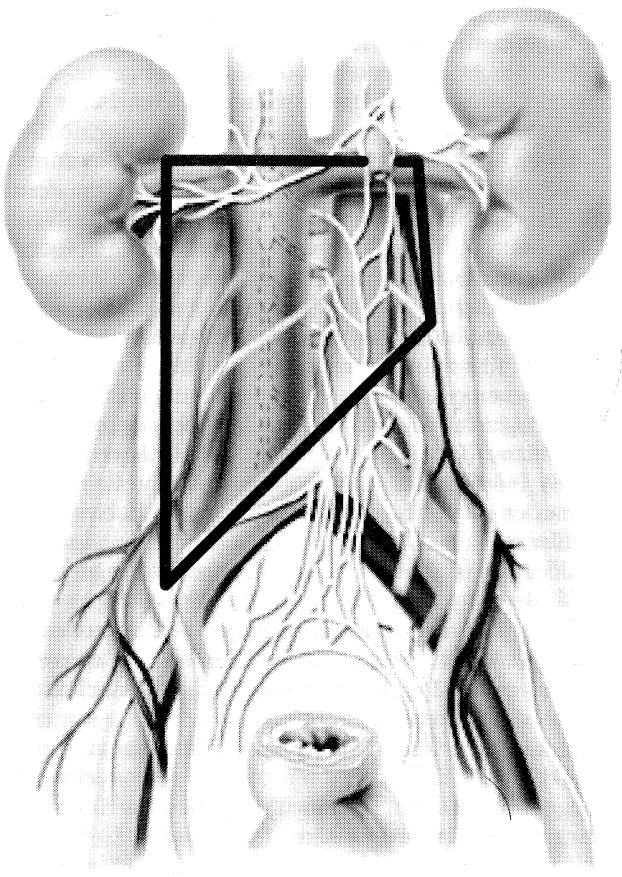


Fig. 82-6. Modelo quirúrgico modificado de la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales derechos.

Donohue y col., 1990). Las técnicas de preservación nerviosa pueden emplearse en los períodos previo o posterior a la quimioterapia y con los modelos bilaterales estándar o modificados; según las circunstancias clínicas y quirúrgicas. Sin embargo, los márgenes de resección nunca deben comprometerse para intentar mantener la función eyaculatoria (Bosl y col., 2000).

Técnica quirúrgica de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales

El cumplimiento estricto de los fundamentos quirúrgicos básicos es primordial para realizar una DGLRP con seguridad. En primer lugar, es obligatorio que el cirujano tenga un dominio completo de la anatomía retroperitoneal y que sepa reconocer las variaciones anatómicas más frecuentes y sus posibles consecuencias. En segundo lugar, se debe exponer el retroperitoneo en forma impecable para garantizar una DGLRP óptima y por último, debe realizarse una linfadenectomía completa mediante el uso correcto de la técnica de seccionar y enrollar.

Exposición del retroperitoneo

La exposición adecuada del retroperitoneo puede lograrse mediante un abordaje transabdominal o uno toracoabdominal. En el capítulo 104 se considera la posibilidad de abordar el retroperitoneo por vía laparoscópica.

ABORDAJE TORACOABDOMINAL

Cooper describió por primera vez el abordaje toracoabdominal extraperitoenal para la DGLRP y Skinner lo perfeccionó y popularizó más tarde (Cooper y col., 1950; Skinner y col., 1982). Las principales ventajas de este abordaje son: una mejor visualización y disección de los tejidos linfáticos suprahiliares, y un riesgo más bajo de obstrucción posperatoria del intestino delgado. Además, pueden realizarse procedimientos torácicos en forma simultánea a través de la misma incisión.

Se coloca al paciente rotado con las extremidades inferiores y la pelvis en decúbito dorsal y el tórax y las extremidades superiores rotadas en la línea media. Se hiperextiende la mesa de operaciones para permitir la exposición y retracción de la parrilla costal. La incisión comienza en dirección oblicua sobre la 8ª o 9ª costilla y se dirige hacia abajo como una paramediana hacia la rama púbica. Se efectúa una resección subperióstica de la costilla y se separa el músculo rectal homolateral. Se movilizan el retroperitoneo y sus contenidos desde la cara inferior de la lámina del recto, se separa el diafragma y se ingresa al espacio pleural. Puede inspeccionarse

el tórax y a través de la misma incisión pueden realizarse otros procedimientos pulmonares o mediastínicos. A nivel del uréter contralateral se expone el retroperitoneo. Puede efectuarse una DGLRP bilateral completa de la misma forma que la descrita para el abordaje transabdominal. En la DGLRP primaria no se recomienda la disección suprahiliar de rutina porque la incidencia de lesión suprahiliar o retrocrural es baja. En casos de enfermedad avanzada, la disección suprahiliar está dirigida por estudios por imágenes preoperatorios y palpación intraoperatoria. El sitio más frecuente de lesión residual suprahiliar es el espacio retrocrural (Schmeller y col., 1981).

La herida se cierra por reaproximación del diafragma con suturas de seda y del cartílago costal con Prolene. Se coloca un tubo de drenaje pleural y se cierra el flanco.

Las complicaciones específicas del abordaje toracoabdominal son pulmonares, como la atelectasia, tubo de drenaje pleural prolongado y aumento en los requerimientos analgésicos en el período posoperatorio. En 1982, Skinner y col. describieron las complicaciones que observaron con esta técnica en 149 pacientes antes y después de la quimioterapia. La mortalidad quirúrgica global fue del 1,3%, ambas muertes se debieron a falla hepática. La tasa global de complicaciones fue del 13%, y las complicaciones más graves fueron obstrucción del intestino delgado, linfocele y dehiscencia de la herida.

ABORDAJE TRANSABDOMINAL

Luego de una inducción eficaz con anestesia general endotraqueal y una vez que el paciente está colocado en decúbito dorsal, se preparan la piel de la pared torácica, abdomen, pubis, genitales y la porción superior de los muslos. Se colocan un catéter de Foley conectado a un sistema cerrado y una sonda nasogástrica conectada a aspiración intermitente.

Se realiza una incisión en la línea media desde la unión xifocostal hasta un punto a 2 cm por encima de la sínfisis pubiana. Se continúa a través de los tejidos subcutáneos y se abren la línea alba y el peritoneo. Se retrae el ligamento falciforme con sutura de seda o se lo extirpa en bloque junto con la grasa properitoneal. De esta forma se evita lesionar la cápsula hepática y así permitir el desplazamiento hacia arriba del hígado a medida que se abren los bordes de la herida con dos retractores de Balfour. A continuación se efectúa un examen meticuloso del abdomen, el retroperitoneo y la pelvis para evaluar la resecabilidad y la presencia de enfermedad metastásica. Luego se desplazan hacia arriba el epiplón mayor y el colon transverso, introduciéndolos en el tórax y protegiéndolos con apósitos tibios y húmedos.

Se desplaza el intestino delgado hacia la derecha, y se efectúa una incisión en el peritoneo posterior en posición medial a la vena mesentérica inferior (fig. 82-7). Se continúa esta incisión en dirección cefálica hacia el ligamento de Treitz y se extiende en dirección superior y medial hacia el ángulo duodenoyeyunal, esta maniobra permite desplazar hacia arriba la cuarta porción del duodeno y el páncreas. La hoja izquierda del peritoneo posterior cortado se extiende con el mesenterio colónico en posición anterior y el espacio retroperitoneal paraórtico en posición posterior (fig. 82-8). El plano adecuado de disección es el plano avascular entre la vena mesentérica inferior y la vena gonadal izquierda. Esta maniobra forma una condensación espesa de tejido fibrovascular (ligamento de Treitz) y una serie de troncos linfáticos grandes que deben separarse con suturas de seda, y con

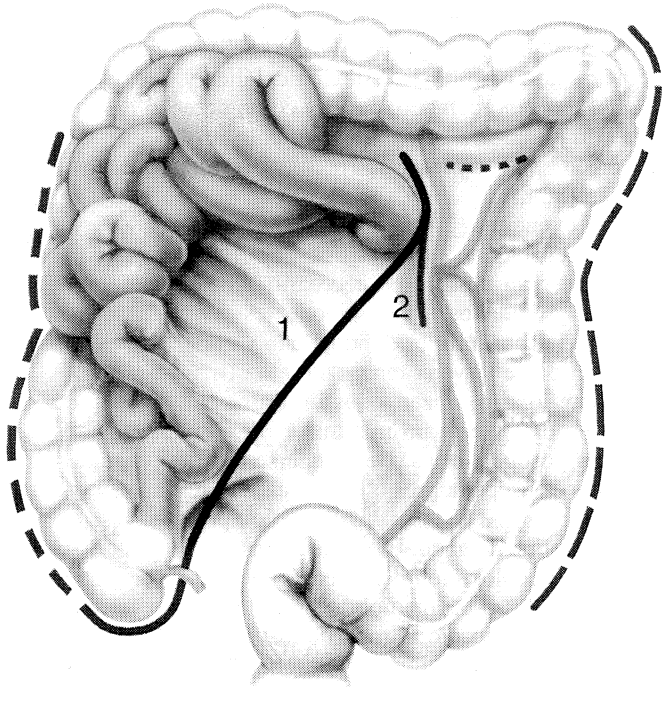


Fig. 82-7. Incisión del peritoneo parietal posterior. La incisión se extiende desde el ligamento de Treitz a lo largo del lado izquierdo de la raíz del mesenterio del intestino delgado hasta la región ileocecal *(1)*. Puede extenderse en dirección superior y medial hacia el ángulo duodenoyeyunal e ínferolateral alrededor del ciego y el colon ascendente. Se define la hoja izquierda del peritoneo posterior donde se realizó la incisión *(2)*.

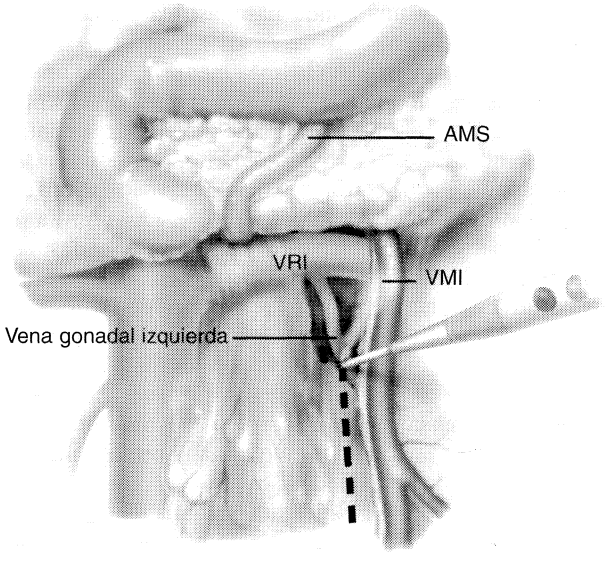


Fig. 82-8. Desarrollo de la hoja izquierda del peritoneo posterior cortado en el plano avascular entre la vena mesentérica inferior y la vena gonadal izquierda. El mesenterio colónico se encuentra por delante, y el espacio paraórtico y la fascia de Gerota por detrás.

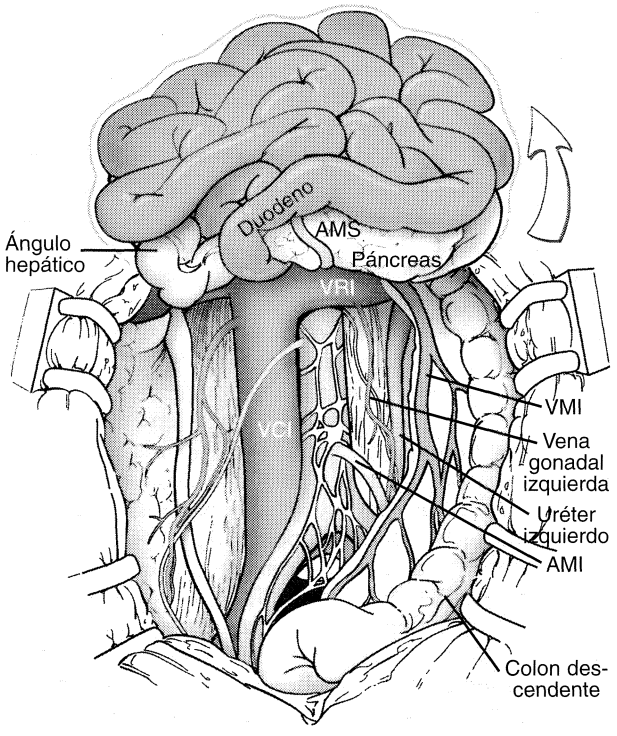


Fig. 82-9. Se ha expuesto el espacio retroperitoneal. El duodeno ha sido "kocherizado"; sus segunda, tercera y cuarta porciones han sido desplazadas hacia arriba junto con el páncreas y la arteria mesentérica superior. Se ha desplazado y expuesto todo el colon derecho. AMI, arteria mesentérica inferior; VMI, vena mesentérica inferior; VCI, vena cava inferior; VRI, vena renal izquierda; AMS, arteria mesentérica superior.

desplazamiento de la cola del páncreas. Una forma alternativa que permite la exposición adecuada del área del hilio renal izquierdo, sobre todo en el caso de lesiones grandes posquimioterapia, es reparar la vena mesentérica inferior con una ligadura doble.

Se continúa la incisión realizada en el peritoneo parietal posterior hacia abajo a lo largo de la cara medial del mesenterio del intestino delgado, lateral a la vena gonadal derecha y sus ramas y se extiende alrededor del ciego y por encima del surco paracólico derecho hacia el hiato de Winslow. Luego se procede a la "kocherización" del duodeno, para permitir la reflexión cefálica y la exposición del intestino delgado, ciego y colon derecho dentro de la pared torácica, donde pueden colocarse dentro de un saco de Lahey o protegerse por almohadillas húmedas de laparotomía (fig. 82-9). Para facilitar el reparo de las vísceras expuestas y minimizar la tracción cuando se colocan separadores autoestáticos de Gallagher y de Deaver de gran tamaño es necesario separar de forma completa y cuidadosa los componentes que se encuentran entre la cara inferior del duodeno y el páncreas y la cara anterior de la vena renal izquierda (fig. 82-10). Es importante ligar o pinzar todos los vasos linfáticos que existen en esta área para minimizar las complicaciones linfáticas posoperatorias. Debe tenerse especial cuidado al colocar los separadores e identificar la arteria mesentérica superior (AMS), para evitar el compromiso vascular del intestino delgado. Es prudente inspeccionar periódicamente la coloración del intestino delgado y los latidos de la AMS: estas maniobras permiten una excelente exposición del espacio retroperitoneal a nivel de ambos hilios hasta la bifurcación de la arteria ilíaca común. La exposición del espacio paraórtico izquierdo y del espacio

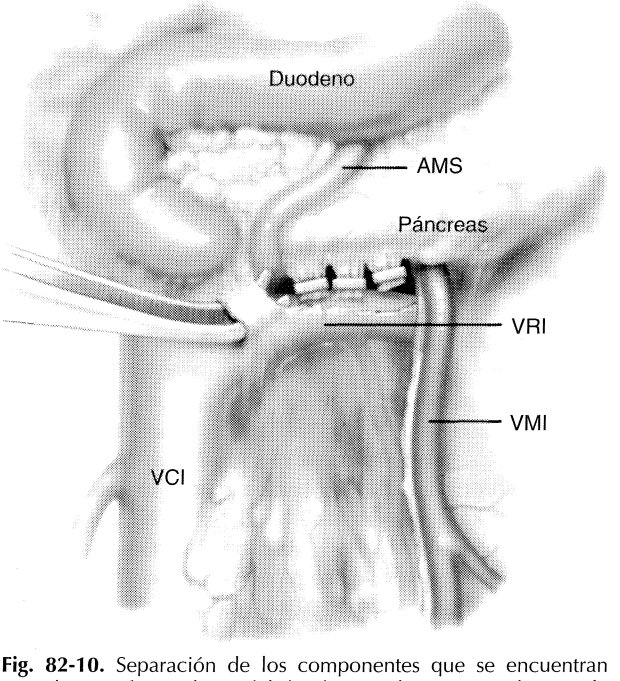


Fig. 82-10. Separación de los componentes que se encuentran entre la superficie inferior del duodeno y el páncreas y la superficie anterior de la vena renal izquierda. Es importante ligar o pinzar todos los canales linfáticos existentes en esta área. Con frecuencia se observan vasos quilíferos en la cercanía de la arteria mesentérica superior. VMI, vena mesénterica inferior, VCI, vena cava inferior; VRI, vena renal izquierda; AMS; arteria mesentérica superior.

parailíaco izquierdo puede lograrse al extender hacia abajo la incisión en la capa izquierda del peritoneo parietal y, de ser necesario, al sacrificar la AMI. Una alternativa es replegar el colon en posición medial con una incisión en la línea alba de Toldt y desarrollar el plano entre el mesenterio colónico y la cara anterior de la fascia de Gerota.

Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales

Debe evitarse la lesión de estructuras importantes. Para ello deben definirse los límites de la disección antes de realizar la linfadenectomía, teniendo en cuenta la presencia de las siguientes estructuras: las arterias mesentéricas superior e inferior, el páncreas, los vasos renales y los uréteres. Casi el 20% de los pacientes presenta arterias renales accesorias y cerca del 2 al 3% de los pacientes presentan una vena renal izquierda retroaórtica. Es muy importante reconocer la vena renal izquierda retroaórtica porque puede confundirse con una vena lumbar y ligarse o, a medida que el cirujano prolonga la disección en dirección cefálica en procura de la vena renal izquierda, puede dañar el páncreas y la AMS. Si la vena renal izquierda no se encuentra en su posición normal, los componentes situados en la cara inferior del páncreas y duodeno pueden descansar directamente sobre la aorta.

A medida que se retraen lateralmente los uréteres, se colocan lazos vasculares a su alrededor, y su cara medial define los márgenes laterales de la resección. La vena gonadal homolateral se desplaza desde su inserción en la vena cava inferior (derecha) o vena renal izquierda (izquierda) hasta el anillo interno. Es importante abarcar todas las ramas y el tejido fibroalveolar y linfático que rodean a los vasos gonadales para evitar recurrencias paracólicas debidas a la extirpación incompleta del cordón espermático (Chang y col., 2000).

Linfadenectomía

La atención está dirigida al comienzo hacia la vena renal izquierda y se desplaza el tejido renal linfático perivascular hacia abajo. A continuación se expone la cara anterior de la aorta. Luego se ligan y se reparan las ramas espermática, suprarrenal y lumbar con sutura de seda 3-0. La disección a lo largo de la cara anterior de la vena renal izquierda continúa hacia la derecha hasta encontrar la cara anterior de la vena cava inferior, y se realiza la primera sección anterior. En la figura 82-11 se muestra la técnica de seccionar y enrollar. La vena gonadal derecha se liga a la vena cava. El tejido linfático puede enrollarse por fuera de la vena cava inferior en dirección lateral y medial a medida que la disección se dirige hacia abajo. Se disecan las venas lumbares y se reparan con una ligadura doble con seda 3-0. Si existe una indicación clínica, en este punto pueden emplearse las técnicas de preservación nerviosa (a continuación, se detalla el análisis).

Cuando se obtiene el control de las fibras simpáticas posganglionares con lazos vasculares a medida que las fibras hacen su recorrido en posición medial por debajo de la vena cava inferior hacia la cara anterior de la aorta, se retraen lateralmente. El corte anterior en la cara de la aorta debe ser llevado hacia abajo hasta la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Se identifica el origen de la AMI. Si es necesario, esta arteria puede sacrificarse sin grandes consecuencias, siempre y cuando la arteria colónica marginal se encuentre intacta. Las arterias gonadales deben ligarse en forma precoz para evitar un probable hematoma subadventicio, que puede ocurrir con la avulsión de estas arterias. Se retrae el tejido linfático con un abordaje medial y lateral, siguiendo el corte aórtico anterior, y se disecan las arterias lumbares, y se reparan con una doble ligadura con seda 3-0. En este punto, la aorta y la vena cava inferior han sido separadas del tejido linfático retroperitoneal, que está fijo a la pared posterior del cuerpo y a las arterias renales. Se reparan las arterias

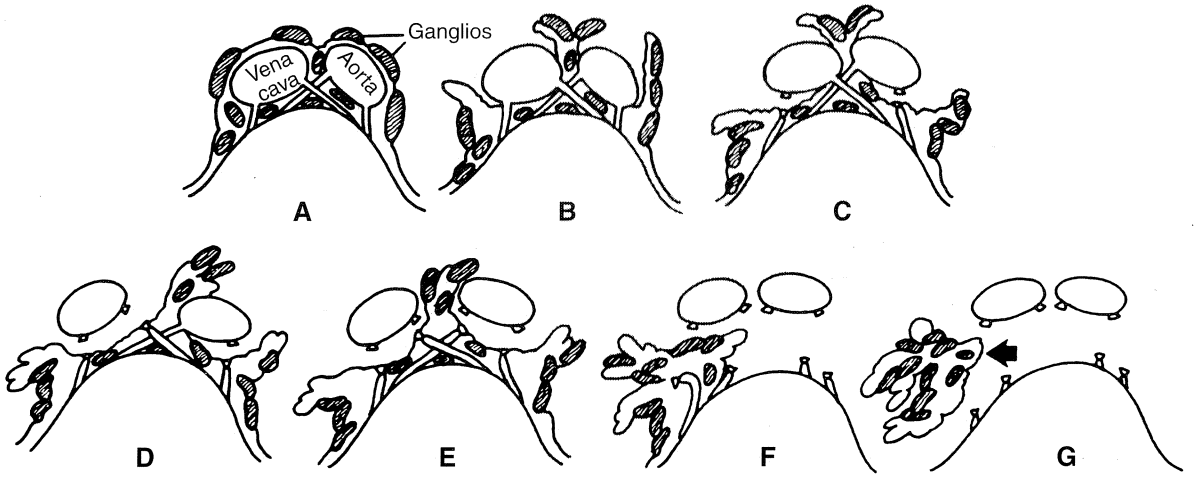


Fig. 82-11. Este diagrama muestra la técnica de "split and roll" que permite la remoción en bloque del paquete ganglionar. Los vasos lumbares deben ser separados dos veces, primero en la pared de los grandes vasos y una vez más cuando ingresan en el foramen a lo largo de los cuerpos vertebrales. (De Donohue JP: Urol Clin North Am 1977;4:509.)

renales derecha e izquierda y se separa el tejido linfático de la fascia del psoas y del ligamento espinoso anterior, que constituyen los límites posteriores de la disección. Debe tenerse un cuidado especial con la manipulación de los vasos lumbares a medida que ingresan en la pared posterior del cuerpo cerca de las cadenas simpáticas, para evitar un posible daño a la inervación simpática cuando se intenta controlar una hemorragia severa.

Durante todo el procedimiento es importante ligar o pinzar los extremos de los vasos linfáticos seccionados, sobre todo en la región de la arteria renal derecha, donde se localizan grandes tributarias de la cisterna de Pecquet.

Los modelos modificados de estas técnicas pueden emplearse siempre y cuando estén indicados clínicamente; sin embargo, nunca deben comprometerse los límites quirúrgicos cuando se intenta preservar la eyaculación. Además, en presencia de lesión metastásica en una DGLRP primaria, la disección completa bilateral continúa siendo el procedimiento estándar.

Luego de completar la disección bilateral, deben reducirse la aorta, la vena cava inferior y los vasos renales, debe estar visible el ligamento espinoso anterior junto con los muñones de los vasos gonadales izquierdos y derechos y la AMI.

El área de disección es irrgada por completo con agua tibia y debe realizarse hemostasis y linfostasis. Se inspeccionan el intestino y el mesenterio, y los riñones y uréteres en busca de lesiones. Si se sospecha lesión del uréter, puede administrarse carmín índigo para descartar filtración urinaria. El peritoneo parietal posterior se aproxima, sin tensarlo, con suturas de seda 3-0 para minimizar el riesgo de obstrucción del intestino delgado y evitar la adherencia directa del intestino a la cara anterior de uno de los grandes vasos. El abdomen se cierra en un solo plano con suturas de puntos separados 1-0 polidioxanona.

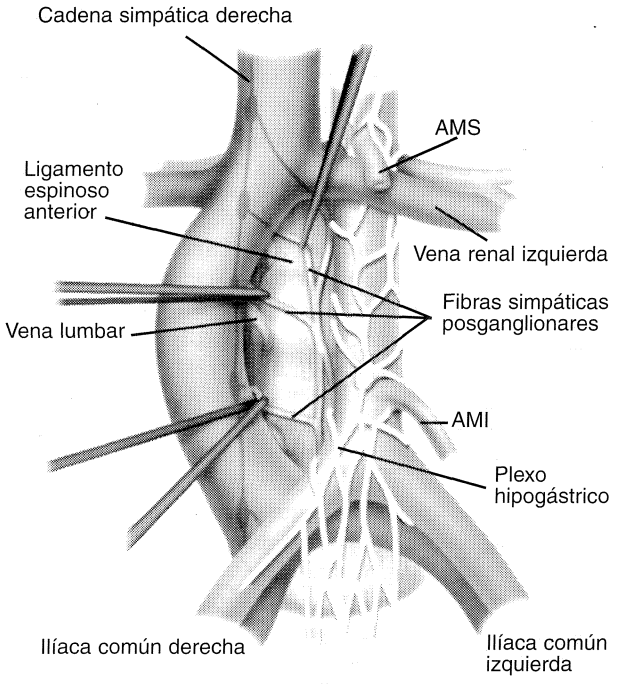


Figura 82-12. Técnica de preservación de nervios con lazos vasculares alrededor de las ramas posganglionares derechas de las cadenas simpáticas a medida que se dirigen oblicuas hacia el plexo hipogástrico. Se muestra su relación con los grandes vasos, las venas lumbares y la raíz de la arteria mesentérica inferior. AMI, arteria mesentérica inferior; AMS, arteria mesentérica superior.

La mayor parte de los pacientes pueden ser extubados inmediatamente después de la cirugía y manejados con sonda nasogástrica hasta la resolución del íleo. **Es frecuente observar taquicardia posoperatoria, debida a la descarga simpática.** Se realiza un control estricto de los requerimientos hídricos y se reponen las pérdidas de volumen por tercer espacio como se indicó. La dieta se reanuda cuando se restablece la actividad intestinal y se controla el volumen con pruebas pulmonares, balance hídrico neto y determinación diaria del peso corporal. El resto del cuidado posoperatorio es el de rutina, con un promedio de internación hospitalaria de 5 a 7 días.

Técnicas prospectivas con preservación de los nervios

Los candidatos ideales para las técnicas con preservación de los nervios son aquellos pacientes con TCGNS en estadio clínico I y estadio II de escaso volumen sometidos a DGLRP primaria, y un subgrupo de pacientes seleccionados rigurosamente sometidos a linfadenectomía posquimioterapia.

El aspecto más importante de la DGLRP con preservación de los nervios es la identificación y preservación prospectivas de los nervios simpáticos más importantes, en especial 1) las cadenas simpáticas bilaterales; 2) los nervios simpáticos posganglionares que se originan en las cadenas simpáticas y 3) el plexo hipogástrico, que es la red de anastomosis de las fibras nerviosas que se encuentra en la cara anterior de la aorta inferior (fig. 82-12).

Las cadenas simpáticas corren paralelas a los grandes vasos a cada lado de la columna. Del lado izquierdo, la cadena simpática es lateral y posterior al margen lateral de la aorta (véase fig. 82-10), y las fibras posganglionares surgen en ángulo oblicuo y atraviesan el tejido linfático posterolateral a la aorta a medida que se unen al plexo hipogástrico (Klein, 1995). Del lado derecho, la cadena simpática se ubica posterior a la vena cava inferior, y las fibras posganglionares emergen desde el borde medial de la vena cava y cursan en ángulo oblicuo anteriores a la aorta para unirse al plexo hipogástrico. **Por lo tanto, es importante destacar que la maniobra de corte anterior sobre la vena cava no lesiona estas fibras; no obstante, la disección a lo largo de la aorta antes de aislar y preservar cada uno de estos nervios secciona estas fibras** (Klein, 1995).

Los principales nervios que preservan la eyaculación anterógrada son los que se originan en los ganglios a nivel de L3 y L4. A menudo es posible preservar tres o cuatro troncos nerviosos por separado. Las fibras nerviosas suelen ser próximas a los vasos lumbares, y debe tenerse especial cuidado al ligarlos para evitar la lesión de estas fibras delicadas.

Estos nervios son disecados, se los libera de toda la

grasa y tejido linfático circundante, se los rodea con lazos vasculares y se los retrae suavemente fuera del área de lesión. Luego se procede con la linfadenectomía como se describió, según el modelo adecuado. Una vez más, cuando se realiza la DGLRP con preservación de los nervios, la disección de la aorta debe efectuarse solo luego de separar y proteger las fibras nerviosas. Las técnicas adecuadas de preservación de los nervios hacen que las tasas de eyaculación anterógrada aumenten por encima del 95%.

Neuroestimulación intraoperatoria

Muchos investigadores han comunicado el empleo de estimulación eléctrica intraoperatoria de las fibras simpáticas posganglionares por separado, para identificar los nervios más importantes en la emisión anterógrada (Recker y Tscholl, 1993; Kell y Jewett, 1999). El cierre del cuello vesical y la emisión de semen pueden documentarse mediante endoscopia.

Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales por laparoscopia

Algunos investigadores han evaluado el papel que cumplen las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas en el cáncer testicular (Rasweiller y col., 1996; Janetschek y col., 2000; Kavoussi y col., 2000). La DGLRP laparoscópica es técnicamente factible para los pacientes en estadio clínico I. Luego de una curva de aprendizaje prolongada y en etapas, la morbilidad posquirúrgica, la hemorragia intraoperatoria y la duración de la internación hospitalaria son reducidas cuando se las compara con las de la cirugía abierta en manos de expertos (Janetschek y col., 1996; Kavoussi y col., 2000). La gran mayoría de los pacientes en estadio II histológico recibieron quimioterapia adyuvante luego de la DGLRP laparoscópica cualquiera fuera el tamaño del tumor, inclusive dos pacientes con lesión microscópica recibieron tres ciclos de PEB (cisplatino, etopósido y bleomicina) (Bianchi y col., 1998; Nelson y col., 1999; Janetschek y col., 2000). Es por ello que resulta difícil evaluar la eficacia terapéutica de esta técnica, comparada con la DGLRP estándar. Además, la duración promedio del seguimiento es breve, y no es posible determinar el potencial de recidivas tardías con un retroperitoneo controlado de manera inadecuada, sobre todo cuando los modelos quirúrgicos han sufrido muchas modificaciones y la disección ha sido limitada al tejido anterior a los vasos lumbares (Janetschek y col., 2000). Por lo tanto, la DGLRP laparoscópica debe considerarse como un procedimiento de diagnóstico y bajo investigación más que una cirugía terapéutica para los pacientes con TCGNS en estadio clínico I.

Las tasas de conversión a cirugía abierta con TCGNS de estadio más avanzado y en el período posquimioterapia son elevadas, con una tasa de morbilidad considerable. Por lo tanto, en estos casos, la DGLRP laparoscópica no puede considerarse como un tratamiento seguro o estándar, sino un procedimiento que requiere formación específica de los cirujanos con experiencia en técnicas laparoscópicas.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES DE ESTADIO INICIAL

Estadio I

1. *Disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.* En los Estados Unidos y algunas partes de Europa, el abordaje convencional en los pacientes con TCGNS en estadio clínico I, ha sido la DGLRP, y permanece siendo la técnica estándar cuando se la compara con las alternativas diagnósticas y terapéuticas (Whitmore, 1983; Hesketh y Krane, 1990; Chang y Sheinfeld, 2000). **Como se describió antes, la DGLRP 1) proporciona la categorización ganglionar (N) más acertada de los ganglios linfáticos retroperitoneales que constituyen el primer sitio de diseminación metastásica en aproximadamente el 90% de los TCG y 2) es curativa en la mayoría de los pacientes con estadio I histológico (pN0) y lesión retroperitoneal de escaso volumen (pN1). Las recidivas en el retroperitoneo en manos de cirujanos expertos son raras luego de una DGLRP efectuada de forma correcta. La DGLRP primaria está asociada con tasas de mortalidad insignificantes y de morbilidad mínimas** (Baniel y col., 1994).

Las técnicas de preservación de los nervios deben considerarse como alternativas quirúrgicas, y los modelos quirúrgicos deben determinarse por los hallazgos clínicos e intraoperatorios. No deben comprometerse los márgenes quirúrgicos para preservar la eyaculación, y si se observan ganglios positivos durante la DGLRP, está indicada la disección bilateral, sobre todo para los tumores primarios del lado derecho, dado que el entrecruzamiento es más frecuente que en los tumores primarios del lado izquierdo.

2. *Vigilancia.* La estrategia de vigilancia posorquiectomía fue comunicada por primera vez por Peckhman y col. en 1979. El fundamento de los protocolos de vigilancia se basa en los adelantos logrados en la estadificación clínica, la capacidad de la quimioterapia basada en el cisplatino para erradicar las recidivas precoces y la probabilidad de lograr la curación con la cirugía luego de la orquiectomía radical exclusiva (Sheinfeld, 1994; Bosl y col., 2000).

Aproximadamente el 25% de los pacientes con tumor en estadio T1N0M0 y marcadores tumorales séricos normales presenta recidivas estando bajo protocolo de vigilancia (Hoskin y col., 1986; Swanson y col., 1993; Lashley y col., 1998; Sogani y col., 1998). **El retroperitoneo es el sitio con mayor frecuencia afectado por las recidivas: la afectación exclusiva de los pulmones o los marcadores es menos frecuente y las metástasis en otras vísceras son raras.** Las tasas de supervivencia luego del tratamiento por fallas en la vigilancia varían entre el 96% y el 100% (Hoskin y col., 1986; Swanson y col., 1993; Lashley y col., 1998; Sogani y col., 1998).

Se han identificado una serie de factores predictivos de compromiso retroperitoneal, sistémico o ambos. La presencia de invasión linfovascular en el tumor primario (ahora incluido como T2), un estadio T más avanzado (T2-T4) (p. ej., compromiso tumoral del cordón, de la cápsula o del escroto) y un alto por-

centaje de carcinoma embrionario se asocian con mayor probabilidad de recidiva (Read y col., 1992; Gels y col., 1995; Nicolai y Pizzocaro, 1995; Heidenreich y col., 1998; Sogani y col., 1998). En un estudio realizado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) se observó que casi el 80% de los pacientes con estadio clínico I y carcinoma embrionario puro que era sometido a DGLRP se encontraba en estadio histológico II (Sheinfeld y col., 2000).

El cumplimiento del paciente con las evaluaciones periódicas es fundamental. La mayoría de las recidivas ocurren durante los primeros dos años y son raras luego de 5 años (Bosl y col., 2000).

3. *Quimioterapia.* Algunos grupos europeos han estudiado la eficacia de dos ciclos de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en los TCGNS en estadio clínico I de alto riesgo para evitar la morbilidad potencial de una DGLRP (Oliver y col., 1992; Cullen y col., 1995; Studer y col., 2000). Si bien menos del 5% de estos pacientes presenta recidivas, está expuesto a los efectos tóxicos a corto y largo plazo de la quimioterapia, como la mielosupresión, neuropatía, fenómeno de Raynaud, ototoxicidad, nefrotoxicidad y riesgo de leucemia aguda. Además, dado que el seguimiento a largo plazo es breve, se desconoce el riesgo de recidiva tardía secundaria a teratoma no resecado.

Estadio IS

Los pacientes con marcadores tumorales séricos persistentemente elevados luego de una orquiectomía radical, pero con TC de tórax, abdomen y pelvis negativa deben someterse a quimioterapia primaria basada en cisplatino, porque suelen presentar enfermedad sistémica. Davis y col. (1994) comunicaron que la totalidad de 11 pacientes con enfermedad manifestada solo con aumento de marcadores sometidos a DGLRP primaria presentaba niveles persistentemente elevados de marcadores en el período posoperatorio. Saxman y col. (1996) también comunicaron una alta tasa de compromiso sistémico en pacientes con "enfermedad serológica" solo después de la cirugía inicial. Debe realizarse una DGLRP si existe evidencia radiográfica de enfermedad retroperitoneal luego de la quimioterapia.

Estadio II

La decisión de tratar pacientes con TCGNS en estadio clínico II al inicio con DGLRP o con quimioterapia primaria basada en cisplatino depende principalmente de 1) la extension de la lesión, 2) el nivel de los marcadores tumorales en suero y 3) la presencia o ausencia de dolor lumbar relacionado con el tumor (Bosl y Motzer, 1997).

Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales. Los pacientes ideales para la DGLRP son aquellos con lesión en estadio clínico IIA y algunos tumores IIB, con enfermedad homolateral limitada a la zona primaria de arribo y marcadores tumorales séricos normales (Bosl y Motzer, 1997; Bosl y col., 2000). **La presencia de linfadenopatía suprahiliar retrocrural, pelviana o inguinal, enfermedad contralateral o multifocal o de dolor lumbar implica la existencia de una lesión no resecable o de metástasis más allá de los ganglios linfáticos locorregionales. Estos pacientes deben recibir quimioterapia inicial basada en cisplatino** (Bosl y col., 2000).

Los pacientes con enfermedad en estadio clínico IIa o IIB y marcadores tumorales séricos elevados son candidatos para la quimioterapia primaria basada en cisplatino, porque por lo general suelen presentar compromiso sistémico. Los investigadores del MSKCC informaron que la presencia de marcadores tumorales séricos elevados antes de la DGLRP constituía el factor predictivo más importante para 1) recidiva sistémica en pacientes con lesión retroperitoneal de escaso volumen (pN1) que no recibieron quimioterapia adyuvante y 2) TCGNS persistente (por lo general con elevación permanente del marcador) a pesar de la resección completa de la lesión retroperitoneal de gran volumen (pN2, pN3) (Rabbani y col., 1999; Sheinfeld y col., 1999a, b; Bosl y col., 2000).

Quimioterapia adyuvante

Luego de la DGLRP es fundamental realizar una evaluación exhaustiva de los ganglios linfáticos retroperitoneales para evaluar el pronóstico y escoger el tratamiento (Motzer y Bosl, 1993). La mayoría de los investigadores (excepto el Testicular Cancer Intergroup Study) ha comunicado que el riesgo de recidiva está relacionado con el tamaño o el número de ganglios linfáticos comprometidos (Motzer y Bosl, 1993; Sheinfeld, 1994). A los pacientes que cumplen con los controles y que presentan lesión de escaso volumen resecada por completo (pN1) (p. ej., menos de cinco ganglios positivos y todos los ganglios menores de 2 cm sin evidencia de compromiso extraganglionar) es preferible mantenerlos en observación, porque el riesgo de presentar recidivas es bajo (cuadro 82-2) (Pizzocaro y col., 1985; Richie y Kantoff, 1991; Sheinfeld y col., 1999a, b). En el caso de recidiva será necesario administrar tres ciclos de PEB o cuatro ciclos de EP (etopósido y cisplatino).

Por el contrario, los pacientes con compromiso ganglionar de gran volumen presentan una tasa de recidiva de 50 a 90% (Fraley y col., 1985; Williams y col., 1987; Donohue y col., 1995). Por lo tanto, los pacientes con seis o más ganglios positivos, con al menos un ganglio mayor de 2 cm y compromiso extraganglionar son candidatos para recibir dos ciclos de quimioterapia adyuvante basada en cisplatino.

El Testicular Cancer Intergroup Study aleatorizado demostró que en los pacientes con TCGNS en estadio histológico II, la observación con tratamiento estándar en el momento de la recidiva y la administración de dos ciclos de quimioterapia adyuvante presentaban tasas de supervivencia similares (Williams y col., 1987). Existe una serie de regímenes basados en cisplatino (cuadro 82-3) que han resultado ser eficaces para evitar la recidiva luego de DGLRP (Williams y col., 1987; Weissbach y Hartlapp, 1991). El Grupo de Indiana aboga por el PEB, pero Motzer y col. (1995) demostraron que el EP era adecuado para evitar la recidiva en 50 pacientes con lesión de gran volumen resecada.

Cuadro 82-2. *TCGNS en estadio histológico II*

Observación para la lesión retroperitoneal de bajo volumen

Autor	*Volumen tumoral*	*Número de pacientes*	*Recidiva (%)*
Williams y col. (1987)	< 6 ganglios, ninguno > 2 cm, sin compromiso extranganglionar	47	21 (44)
Hartlapp y col. (1987)	Ganglio solitario ≤ 2 cm	16	1 (6)
Richie y Kantoff (1991)	< 6 ganglios, ninguno > 2 cm, sin compromiso extraganglionar	39	3 (8)
Sheinfeld y col. (1999a, b)	< 6 ganglios, ninguno > 2 cm, sin compromiso extraganglionar	50	11* (22)

Quimioterapia adyuvante sin platino

Autor	*Volumen tumoral*	*Número de pacientes*	*Recidiva (%)*
Skinner y Scardino (1980)	N2a-3	23	18
Samuels y Johnson (1980)	N1-3	32	10
Vugrin y col. (1981a, b)	N1, 2a	33	0
Pearse y Fuchs (1982)	N1-3	25	8

* Incluye cuatro pacientes con marcadores elevados en el momento de la DGLRP.
TCGNS, tumor de células germinales no seminomatoso; DGLRP, disección de ganglios linfáticos retroperitoneales.

Es importante destacar que solo los pacientes que son sometidos a una resección completa y que se encuentran clínicamente libres de enfermedad luego de la DGLRP son candidatos para recibir dos ciclos de quimioterapia basada en cispatino para evitar la recidiva. El tratamiento de los pacientes con adenopatía resecada en forma incompleta o sin evidencia clínica de lesión (AFP y HCG elevadas, nódulo pulmonar, adenopatía retrocrural) es el mismo que para los pacientes con metástasis sistémica (p. ej., tres o cuatro ciclos de quimioterapia basada en cisplatino) (Motzer y Bosl, 1993).

Fertilidad en el tumor de células germinales de estadio inicial

Casi el 60% de los pacientes con diagnóstico de cáncer testicular presenta parámetros subnormales en el análisis de semen pretratamiento (Nijman y col., 1988). Cuando se comparó a los pacientes con cáncer testicular con controles sanos o con hombres con linfoma, se halló que presentaban recuentos espermáticos totales más bajos y niveles séricos más elevados de hormona foliculoestimulante. También se han comunicado hallazgos similares en pacientes con carcinoma in situ (Petersen y col., 1999). La existencia de estos parámetros anormales antes del tratamiento sugieren la presencia de un defecto primario en la célula germinal en los testículos de pacientes con cáncer. Luego de la orquiectomía se observa cierta mejoría en los parámetros de esperma, lo cual implica la presencia de un defecto reversible en la fertilidad que puede deberse a la HCG circulante o a estrés sicológico. A pesar de esta incidencia alta de oligospermia en el momento del diagnóstico, el 65% de los hombres logra la inseminación luego de la orquiectomía durante el período de vigilancia (Herr y col., 1998).

Es posible preservar la eyaculación anterógrada en el 95 al 98% de los pacientes en estadio clínico I sometidos a la DGLRP con preservación de los nervios. Se han comunicado tasas de paternidad de hasta el 76% luego de la DGLRP para lesión en estadio I (Foster y col., 1994). En esta población subfértil, la DGLRP con preservación de los nervios no afecta la fertilidad en forma significativa.

CIRUGÍA PARA EL TUMOR DE CÉLULAS GERMINALES EN ESTADIO AVANZADO

El tratamiento inicial para los pacientes con TCG avanzado es la quimioterapia combinada basada en

Cuadro 82-3. *Estudios sobre quimioterapia adyuvante basada en cisplatino para TCGNS en estadio histológico II*

Autor	*Estadio*	*Régimen*	*Número de ciclos*	*Número de pacientes*	*Porcentaje (%) libre de recidiva*	*Seguimiento promedio (meses)*
Vugrin y col. (1981a, b)	N2b, 3	VAB-3	2	29	100	24
Williams y col. (1987)	N1-3	PVB o VAB-4 VAB-4	2	92*	99	>48
Weissbach y Hartlapp (1991)	N1-3	PVB	2	114	95	42
		PVB	4	111	99	44
Vugrin y col. (1983)	N2b, 3	VAB-6	2	42	98	24
Motzer y col. (1995)	N2b, 3	EP	2	50	100	35

*Cinco pacientes que recidivaron no habían recibido quimioterapia adyuvante.
EP, etopósido y cisplatino; TCGNS, tumor de células germinales no seminomatoso; PVB, cisplatino, vinblastina y bleomicina; VAB, vinblastina, actinomicina D y bleomicina.

cisplatino (Sheinfeld, 1994; Bosl y col., 2000) y se han empleado varios regímenes que demostraron ser eficaces (Einhorn y Donohue, 1977; Vugrin y col., 1981a, b; Bosl y col., 1988).

Preparación prequirúrgica y duración de la cirugía

Antes de la cirugía, debe reevaluarse al paciente para establecer cuál fue la respuesta al tratamiento con quimioterapia. Esta evaluación debe incluir determinaciones seriadas de marcadores tumorales séricos, hemograma completo y determinaciones bioquímicas, especialmente el recuento de plaquetas, de neutrófilos y de leucocitos. Durante la cirugía se realizan análisis de sangre, especialmente de creatinina sérica luego de la administración de quimioterapia basada en cisplatino. Se realizan TC seriadas del retroperitoneo y estudios por imágenes seriados de todos los sitios donde existía lesión previa a la quimioterapia. La intervención quirúrgica debe diferirse hasta que el recuento leucocitario (>3.500) y plaquetas (>100.000) se encuentren dentro de límites normales, lo cual suele suceder entre las 3 y 4 semanas posteriores al último ciclo de quimioterapia.

En todos los pacientes tratados con bleomicina, la evaluación prequirúrgica debe incluir pruebas de función pulmonar. Luego del tratamiento con bleomicina puede observarse fibrosis pulmonar restrictiva debida a edema alveolar y aumento de los depósitos de colágeno (Hay y col., 1991). Se cree que esta fibrosis pulmonar aumenta la susceptibilidad de estos pacientes a presentar edema alveolar cuando son expuestos a niveles elevados de concentraciones de oxígeno inspirado y sobrecarga hídrica (Goldiner y col., 1978; Zwikler y col., 1994). Donat y Levy (1998) efectuaron una revisión sobre las complicaciones pulmonares de 77 pacientes tratados con DGLRP luego de la quimioterapia con bleomicina y hallaron que la tasa de complicaciones pulmonares era del 57%. Lamentablemente, ni los síntomas en el período prequirúrgico, ni las pruebas de función pulmonar ni el antecedente de toxicidad aguda por bleomicina eran predictivos de complicaciones pulmonares posquirúrgicas. Los factores de riesgo más importantes para la aparición de complicaciones posquirúrgicas eran los requerimientos hídricos totales y las transfusiones sanguíneas (Donat y Levy, 1998). **En los pacientes tratados con regímenes quimioterápicos con bleomicina es imprescindible el manejo cuidadoso de los líquidos intravenosos en el período prequirúrgico** (Donat y Levy, 1998).

Tumor de células germinales no seminomatoso

Controversias sobre los hallazgos histológicos y sobre el manejo de estos tumores

La cirugía posquimioterapia ha evolucionado dentro de un manejo integrado de pacientes con TCG avanzado; sin embargo, ha sido constantemente perfeccionada desde la década de 1980 (Sheinfeld y col., 1997). Antes del desarrollo de la quimioterapia basada en cisplatino, la cirugía citorreductora *("debulking")* era seguida por la quimioterapia posquirúrgica, con tasas de recidivas altas, una importante morbilidad y tasas de supervivencia muy bajas (Merrin y col., 1976; Donohue y col., 1980).

Los adelantos en las técnicas de estadificación, como la TC y la RM, la confiabilidad de la AFP y HCG como marcadores tumorales séricos y el advenimiento de quimioterapia basada en cisplatino eficaz, han logrado integrar a la cirugía como parte del tratamiento luego de la quimioterapia citorreductora (Donohue y col., 1982; Sheinfeld y Bajorin, 1993; Donohue y col., 1998). La aplicación de este enfoque multidisciplinario ha logrado tasas de supervivencia de entre el 70 y el 80% para los pacientes con TCG avanzado (Einhorn, 1981; Bosl y col., 1986, 2000).

La presencia de concentraciones séricas elevadas de AFP y HCG luego de la quimioterapia primaria basada en cisplatino suele ser la manifestación de TCG viables y no resecables, y suele ser indicación para quimioterapia de salvataje de "segunda línea" en estos pacientes que no responden (Sheinfeld y Bajorin, 1993; Bosl y col., 2000). Por otro lado, en los pacientes sometidos a quimioterapia con una adecuada normalización de los niveles de marcadores tumorales séricos, las recomendaciones para cirugía adyuvante son variables y en ocasiones contradictorias (Bajorin y col., 1992). **Si bien la mayoría de los médicos concuerdan en que en los pacientes con marcadores tumorales normales y alteraciones radiográficas residuales está indicada la exploración quirúrgica, no existen recomendaciones estándares para la observación frente a la cirugía adyuvante** (Bajorin y col., 1992; Sheinfeld y col., 1997). Las variables informadas para los pacientes en quienes es posible omitir la cirugía sin consecuencias graves son los tumores residuales menores de 1,5 cm (Stomper y col., 1985; Carter y col., 1987), TC posquimioterapia "normal", ausencia de componentes teratomatosos en el tumor primario (Gelderman y col., 1988), reducción de volumen mayor del 90% de la lesión prequimioterapia y ausencia de teratoma en el tumor primario (Donohue y col., 1987).

Los informes publicados previamente demostraron que los hallazgos histológicos en la DGLRP luego de la quimioterapia basada en cisplatino y la normalización de los marcadores tumorales séricos eran necrosis y fibrosis, teratoma y carcinoma viable persistente, cada uno en aproximadamente un tercio de los casos (Donohue y col., 1980). Recientemente, algunos investigadores han comunicado un descenso de la proporción de pacientes con TCG viable (cuadro 82-4). Esto se atribuye con frecuencia al estadio migratorio y a los regímenes terapéuticos más eficaces (Bosl y col., 1988).

En la actualidad, la mayoría de los investigadores destacan que, en el retroperitoneo, la necrosis y fibrosis constituye aproximadamente el 40 a 45% de los hallazgos histológicos luego de la quimioterapia primaria, el teratoma constituye otro 40% y el TCG viable el 15 a 20% restante, aunque las variaciones observadas en las diferentes series probablemente reflejen el método de selección de los pacientes (véase cuadro 82-4). Luego de la quimioterapia de segunda línea o de "salvataje", la distribución de los hallazgos histológicos se modifica considerablemente, observándose TCG viable en aproximada-

Cuadro 82-4. *Hallagos histológicos posquimioterapia en pacientes con TCG en estadio avanzado*

Autor	*Número de pacientes*	*Necrosis*	*Teratoma*	*Carcinoma*
Donohue y col. (1982)	51	16 (31%)	16 (31%)	19 (38%)
Bracken y col. (1983)	23	9 (40%)	7 (30%)	7 (30%)
Tait y col. (1984)	73	25 (34%)	32 (44%)	16 (22%)
Freiha y col. (1984)	40	21 (53%)	18 (45%)	1 (2%)
Pizzocaro y col. (1985)	36	16 (44%)	10 (28%)	10 (28%)
Donohue y col. (1987)	80	35 (44%)	33 (41%)	12 (15%)
Gelderman y col. (1988)	24	17 (71%)	7 (29%)	-
Harding y col. (1989)	42	19 (45%)	14 (33%)	9 (22%)
Toner y col. (1990)	122	57 (47%)	48 (39%)	17 (14%)
Mulders y col. (1990)	55	31 (56%)	12 (22%)	12 (22%)
Aass y col. (1991)	173	85 (49%)	50 (29%)	38 (22%)
Fossa y col. (1992)	78	51 (65%)	22 (28%)	5 (7%)
Sonneveld y col. (1998)*	110	49 (45%)	51 (46%)	10 (9%)
Stenning y col. (1998)	153	45 (29%)	85 (56%)	23 (15%)
Donohue y col. (1998)	870	221 (26%)	452 (52%)	197 (22 %)
Steyerberg y col. (1998)	172	77 (45%)	72 (42%)	(13%)

*Otros tres pacientes fueron sometidos a laparotomía exploradora, pero no se extirpó muestra alguna.
TCG, tumor de células germinales.

mente el 50% de las muestras extirpadas, teratoma en el 40% de los casos y necrosis y fibrosis solo en el 10% de los casos (Fox y col., 1993).

El pronóstico del paciente está relacionado con el nivel de marcador sérico en el momento de la DGLRP, tratamiento previo de la lesión y hallazgos histológicos de la muestra extirpada (Donohue y col., 1988). La tasa de recidiva de los pacientes con necrosis y fibrosis o teratoma inmaduro o maduro es del 5 al 10% luego de la resección completa (Toner y col., 1990; Fossa y col., 1992; Donohue y col., 1998); por lo tanto, no se requiere quimioterapia adicional. **No obstante, si existe un TCG viable cualquiera sea su localización, pero la lesión ha sido completamente resecada, la administración de dos ciclos adicionles proporciona una mayor supervivencia en este subgrupo de pacientes** (Einhorn, 1981; Fox y col., 1993). Einhorn (1981) comunicó solo 2 (9%) sobrevivientes a largo plazo entre 22 pacientes con TCG viable resecado por completo luego de quimioterapia con PBV (cisplatino, bleomicina y vinblastina) cuando no se había administrado quimioterapia posquirúrgica adyuvante. **Recientemente, Fox y col. (1993) comunicaron que 19 de 27 (70%) pacientes con TCG viable resecado por completo permanecieron libres de enfermedad luego de la quimioterapia primaria seguida por dos ciclos de quimioterapia posquirúrgica, comparados con 0 de 7 pacientes que no recibieron quimioterapia adicional. Por el contrario, la quimioterapia posquirúrgica adicional *no* parece beneficiar a los pacientes luego de la resección completa de un TCG viable luego de la quimioterapia de salvataje; 9 de 25 (36%) de aquellos que recibieron quimioterapia adicional permanecieron libres de enfermedad, comparados con 12 de 28 (43%) que no recibieron quimioterapia adicional** (Fox y col., 1993).

A pesar de las características histológicas benignas del teratoma, la resección completa ofrece importantes ventajas. En primer lugar, el teratoma puede crecer, obstruir o invadir estructuras adyacentes y convertirse en una lesión no resecable (Logothetis y col., 1982; Logothetis y Samuels, 1984; Morgentaler y col., 1988; Sheinfeld y Bajorin, 1993).

En segundo lugar, hay riesgo de transformación maligna (p. ej., el desarrollo de componentes malignos de células no germinales, como el sarcoma o carcinoma) (Little y col., 1994; Comiter y col., 1998; Motzer y col., 1998). La incidencia global es de aproximadamente el 6 al 8% y los subtipos histológicos más frecuentes son el sarcoma, especialmente el rabdomiosarcoma y el carcinoma (Little y col., 1994; Motzer y col., 1998). Toner y col. (1990) comunicaron que 3 de 48 (6%) pacientes con teratoma resecado presentaban componentes no germinales, mientras que Little y col. (1994) observaron que 45 de 557 (8%) pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia presentaban transformación maligna del teratoma resecado. Trece de 19 pacientes con componentes sarcomatosos y 10 de 18 con componentes no sarcomatosos permanecieron libres de enfermedad luego de la cirugía (Little y col., 1994). La resección quirúrgica completa es el tratamiento de elección para este grupo de tumores quimiorresistentes y ofrece a los pacientes la mejor oportunidad de supervivencia (Little y col., 1994; Comiter y col., 1998; Motzer y col., 1998).

Motzer y col. (1998) emplearon técnicas de genética molecular o citogenéticas convencionales en 12 pacientes con diagnóstico de teratoma con transformación maligna. En 11 pacientes se identificó el isocromosoma 12p (i[12p]), lo que confirma la capacidad de clonación del TCG. Además, también se observaron alteraciones cromosómicas asociadas con alteraciones histológicas.

En tercer lugar, el teratoma puede provocar recurrencias tardías (Loehrer y col., 1986; Borge y col., 1988; Gelderman y col., 1988).

Loehrer y col. (1986) observaron que 10 de 51 (19%) pacientes con teratoma desarrollaron recurrencia tardía, con tasas similares para el teratoma maduro (17%) y teratoma inmaduro (23%). Borge y col. (1988) observaron que 6 de 9 pacientes con TCGNS y recidiva tardía

presentaban un teratoma en la muestra obtenida durante la orquiectomía. Roth y col. (1988) comunicaron que la totalidad de 7 pacientes con recidiva luego de 24 meses de lograda la remisión completa presentaban teratoma en la muestra primaria, retroperitoneal o ambas muestras. Además, la mayoría de las recurrencias era local, lo cual implica la resección incompleta y focalización de la lesión residual (Gerl y col., 1995; Gelderman y col., 1988).

Por último, existe riesgo de TCG recurrente. Jansen y col. (1991) comunicaron tres casos de recidivas en 27 pacientes con teratoma resecado luego de quimioterapia con PBV para TCGNS. Loehrer y col. (1986) observaron a 10 pacientes con TCG recurrente que habían sido sometidos a la resección del teratoma luego de la quimioterapia basada en cisplatino.

A pesar de que el hallazgo aislado de necrosis y fibrosis en la muestra resecada de retroperitoneo suele estar asociado con un buen pronóstico en el largo plazo, la cirugía no ofrece ninguna ventaja terapéutica como ocurre en los pacientes con TCG viable o teratoma (Sheinfeld y col., 1997; Foster y Donohue, 1998). Dado que casi el 50% de las lesiones residuales extirpadas del retroperitoneo presenta solo necrosis y fibrosis, algunos investigadores han intentado pronosticar en forma confiable la presencia de necrosis y fibrosis y de esta forma han evitado la aparición de morbilidad asociada con la cirugía posquimioterapia en este subgrupo de pacientes (Steyerberg y col., 1996; Foster y Donohue, 1998; Bosl y col., 2000).

Donohue y col. (1987) comunicaron los resultados de TC seriadas realizadas en 80 pacientes antes y después de la quimioterapia en la Universidad de Indiana. Se estudiaron 15 de estos pacientes, que no presentaban teratoma en el tumor primario y que sí presentaban una disminución del volumen de un tumor retroperitoneal de por lo menos el 90%, determinado por la fórmula $v = 0{,}52d^2$. Ninguno de estos pacientes presentaba TCG viable o teratoma. No obstante, en un análisis posterior realizado en la misma institución, Debono y col. (1997) hallaron que solo el 74% de los pacientes que presentaban estos mismos criterios permanecían libres de enfermedad en forma constante

Se ha recomendado la observación para los pacientes que han normalizado los marcadores tumorales y cuya TC posquimioterapia es "normal" (Debono y col., 1997; Foster y Donohue, 1998). La definición de una TC posquimioterapia normal es variable e incluye la presencia de ganglios linfáticos cuyos diámetros son $\leq$ 10 mm (Fossa y col., 1989a, b, c) y $\leq$ 20 mm (Mead y col., 1992). Una gran cantidad de muestras resecadas contiene teratoma, TCG viable o ambos aún con TC normal según criterios estrictos (Sheinfeld y col., 1997). Fossa y col. (1989) comunicaron que 12 de 37 (30%) pacientes con marcadores tumorales séricos y TC normales (ganglios linfáticos con diámetros de 10 mm o menos) luego de la quimioterapia presentaban teratoma y un paciente presentaba TCG viable. Toner y col. (1990) comunicaron que 8 de 39 (21%) pacientes con tumores residuales menores de 1,5 cm presentaban teratoma residual o TCG viable. Debono y col. (1997) comunicaron que en un grupo de 78 pacientes con TC posquimioterapia normal 5 (6%) presentaron recurrencia.

Se han estudiado otros criterios –además del tamaño– para diferenciar entre necrosis y fibrosis de un teratoma residual o TCG viable según la imagen tomográfica, con los valores de atenuación (Soo y col., 1981; Husband y col., 1982; Stomper y col., 1985). Husband y col. (1982) observaron que las lesiones persistentes luego de la quimioterapia con valores de atenuación bajos correspondían más probablemente a necrosis; sin embargo, Stomper y col. (1985) y Donohue y col. (1987) no lograron confirmar este hallazgo. Los criterios tomográficos no son lo suficientemente confiables por sí solos para diferenciar entre un tumor viable o teratoma de un foco de necrosis (Sheinfeld y col., 1997; Bosl y col., 2000).

La tomografía con emisión de positrones (PET) ha sido considerada para la evaluación de las lesiones residuales posquimioterapia por seminoma y TCGNS (Stephens y col., 1996; Ganjoo y col., 1999). En los TCGNS, la principal limitación es la incapacidad para distinguir entre un teratoma y un foco de necrosis (Stephens y col., 1996). En el caso de un seminoma, no se había detectado el TCG viable de manera confiable y por lo tanto, no está indicada como estudio de rutina (Ganjoo y col., 1999).

Si bien la presencia de teratoma en el tumor primario pronostica la presencia de teratoma y TCG viable en la resección posquimioterapia cualquiera sea la reducción del volumen de la lesión original (Donohue y col., 1987; Fossa y col., 1992; Debono y col., 1997), **es posible hallar teratoma en el retroperitoneo a pesar de su ausencia en la muestra obtenida durante la orquiectomía** (Toner y col., 1990). Toner y col. (1990) comunicaron que de 75 pacientes que no presentaban teratoma en la muestra obtenida durante la orquiectomía, 25 presentaban teratoma en la resección posquimioterapia. Además, de 17 pacientes con un tumor residual menor a 1,5 cm, una reducción del 90% o más de la lesión retroperitoneal y sin evidencia de teratoma en la muestra primaria, 3 (18%) tenían teratoma y 2 (12%) tenían TCG viable en la muestra extirpada (Toner y col., 1990).

Se han desarrollado varios modelos de regresión logística para calcular la probabilidad de necrosis (Toner y col., 1990; Steyerberg y col., 1995). En el modelo de Steyerberger y col. (1995), los predictores de necrosis eran la ausencia de teratoma en el tumor primario, niveles normales de AFP y HCG prequimioterapia, lesión pequeña antes o después de la quimioterapia y una gran reducción en el volumen de la lesión retroperitoneal.

Hay muchos estudios que muestran que aproximadamente el 20% de los pacientes en quienes se piensa hallar necrosis y fibrosis presentarán teratoma o TCG viable (Toner y col., 1990; Steyerberg y col., 1995). **No existe un criterio único o una combinación de criterios que pueda pronosticar un patrón histológico negativo con suficiente exactitud como para descartar el riesgo de teratoma residual o TCG viable y por lo tanto obviar la DGLRP posquimioterapia** (Sheinfeld y col., 1997; Bosl y col., 2000). **Por ende, la decisión de recomendar cirugía posquimioterapia depende de la frecuencia de TCG viable, del potencial**

biológico del teratoma y de la morbilidad de la DGLRP (Bosl y col., 2000). **El TCG viable tiene resistencia parcial a los fármacos y progresará si no es resecado. La tasa de curación del TCG recurrente con regímenes de salvataje con ifosfamida es de aproximadamente el 25%** (Motzer y col., 1992). **Por el contrario, si el TCG viable es resecado por completo y se administran dos ciclos adicionales de quimioterapia basada en cisplatino, las tasas de curación pueden oscilar entre el 50 y el 70%** (Toner y col., 1990; Fox y col., 1993). **Como se mencionó antes, el teratoma no resecado puede crecer rápidamente ("síndrome del teratoma en crecimiento") e invadir estructuras locales, convertirse en no resecable o puede transformarse en maligno** (Logothetis y Samuels, 1984; Sheinfeld y Bajorin, 1993; Little y col., 1994; Motzer y col., 1998).

La recurrencia tardía local (más de 2 años después de la terapia) del teratoma y del TCG viable es más frecuente cuando el teratoma está presente en un sitio metastásico (Loehrer y col., 1986; Sonneveld y col., 1998). **El sitio más frecuente de recidiva tardía es el retroperitoneo, que no cumple con los requisitos para una resección quirúrgica completa de inicio** (Gerl y col., 1997; Borge y col., 1988). Las recidivas tardías de los TCG suelen ser refractarias a la quimioterapia, y las tasas de supervivencia son muy bajas (Baniel y col., 1995a, b, c).

Pacientes de riesgo alto con tumores de células germinales no seminomatosos posquimioterapia

En una revisión realizada sobre 801 pacientes sometidos a DGLRP en la Universidad de Indiana entre 1974 y 1994 luego de quimioterapia basada en cisplatino, Donohue y col. (1998) identificaron varios subgrupos de pacientes no favorables caracterizados por presentar tasas de recidivas más altas y tasas de supervivencia más bajas. La tasa de recidiva global para la totalidad de la DGLRP posquimioterapia (N= 801) fue del 27,8%. Si bien el grupo más favorable de pacientes con DGLRP posquimioterapia (n= 414) tenía una tasa de recidiva del 11,8%, 174 de 387 (45%) pacientes con uno o más factores de riesgo desfavorables presentaron recidivas y el 29% falleció por TCG (Donohue y col., 1998).

El primer grupo de alto riesgo está compuesto por pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia luego de la quimioterapia de salvataje (p. ej., pacientes con TCG avanzado que presentan recidivas o no logran una respuesta completa a quimioterapia estándar basada en cisplatino y reciben terapia de salvataje a dosis convencionales o regímenes de quimioterapia a altas dosis con sostén de médula ósea o de células troncales (Donohue y col., 1998). En este caso, la cirugía se caracteriza por tasas más bajas de resección completa y una mayor proporción de cáncer viable (aproximadamente el 50%) (Fox y col., 1993). La quimioterapia adicional a dosis estándares no parece beneficiar a los pacientes incluidos en este grupo, comparados con el claro beneficio que reciben en el caso de la resección completa de un TCG viable luego de la quimioterapia *primaria* (Fox y col., 1993).

El segundo grupo está compuesto por los pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia "desesperada" (p. ej., pacientes con niveles séricos elevados de marcador tumoral [AFP o HCG] en el momento de la cirugía). Históricamente, se ha evitado la cirugía en los pacientes con persistencia elevada de marcadores tumorales séricos, porque la mayoría no era resecable o curable (Nijman y col., 1988). Algunos estudios más recientes han identificado pacientes estrictamente seleccionados en estas circunstancias, y en quienes la cirugía es potencialmente curativa (Wood y col., 1992a, b; Murphy y col., 1993; Eastham y col., 1994). Murphy y col. (1993) comunicaron que 38 de 48 (79%) pacientes incluidos en este grupo fueron considerados libres de enfermedad, 29 (60%) normalizaron sus marcadores y 10 (21%) permanecieron libres de enfermedad durante un seguimiento promedio de 46 meses. Eastham y col. (1994) observaron que 6 de 16 (31%) pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia "desesperada" se curaron, mientras que Wood y colaboradores (1992a, b) comunicaron que 7 de 15 (47%) pacientes fueron considerados libres de enfermedad.

Los miembros del tercer grupo de riesgo son los pacientes considerados no pasibles de resección quirúrgica, y sus resultados fueron malos. Donohue y colegas (1998) comunicaron que 17 de 19 (90%) presentaron recidivas y que sólo 4 (21%) sobrevivieron.

El cuarto grupo de riesgo es el que pertenece a la DGLRP posquimioterapia "repetida" (p. ej., pacientes sometidos a un intento previo de DGLRP posquimioterapia, que se presentan con recurrencia en el campo quirúrgico) (Donohue y col., 1998; Foster y col., 1998). **No debe subestimarse la importancia de la cirugía posquimioterapia inicial completa. Los datos obtenidos en la Universidad de Indiana demuestran claramente que los pacientes que requieren DGLRP en repetidas ocasiones presentan grandes desventajas, *independientemente de la presencia de otros factores de riesgo*** (Donohue y col., 1998). Las tasas de recidiva para la DGLRP posquimioterapia primaria frente a posquimioterapia repetida son del 20,6% y 51,6%, respectivamente, y la tasa de supervivencia es del 55,3% para el grupo con DGLRP repetida, comparada con el 84,1% del grupo con DGLRP primaria (Donohue y col., 1998).

Para garantizar la resección quirúrgica completa de los tumores retroperitoneales residuales, en ocasiones es necesario efectuar algunos procedimientos adicionales. La nefrectomía en bloque es el procedimiento más frecuente, con una tasa cercana al 20% en la posquimioterapia según la experiencia del grupo de Indiana (Nash y col., 1998). Este procedimiento se emplea para los tumores que predominan en el lado izquierdo con lesión residual de gran volumen muy adherida a los vasos renales, hilio izquierdos o ambos (Nash y col., 1998).

Muchos investigadores comunicaron la resección en bloque de un gran vaso para lograr la resección completa de las lesiones retroperitoneales de gran volumen muy adheridas (Donohue y col., 1991; Kelly y col., 1995; Spitz y col., 1997; Beck y col., 1999). Se comunicó la existencia de pacientes con supervivencia en el largo

plazo con la resección aórtica y de la vena cava inferior (Kelly y col., 1995; Spitz y col., 1997). Beck y col. (1999) comunicaron que de 65 pacientes en quienes se resecó una porción de la vena cava inferior infrarrenal sin reconstrucción con un seguimiento de 7 años, el 75% no presentó secuelas en el largo plazo. No obstante, es posible observar complicaciones serias, con congestión venosa de las extremidades inferiores y drenaje linfático persistente en el espacio retroperitoneal (Waters y col., 2000). Si es necesario, puede realizarse la reconstrucción venosa con injertos de material sintético (Mullen y col., 1996; Spitz y col., 1997). De manera similar, en ocasiones puede ser necesaria la resección aórtica para lograr una resección completa y, una vez más, la continuidad vascular se logra con injertos sintéticos (Kelly y col., 1995).

Este abordaje quirúrgico agresivo en un subgrupo de pacientes seleccionados apropiadamente se justifica por la proporción elevada de teratoma o cáncer viable en la muestra resecada, las tasas altas de supervivencia en los pacientes con resección completa y la morbilidad aceptable cuando el procedimiento es realizado por cirujanos expertos en centros de derivación (Donohue y col., 1991; Kelly y col., 1995; Spitz y col., 1997).

Disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales posquimioterapia

Si bien muchas de las técnicas descritas previamente para la DGLRP primaria son aplicables al realizar la linfadenectomía posquimioterapia, deben destacarse varios puntos. Los tumores retroperitoneales grandes y las reacciones desmoplásicas severas convierten a la DGLRP posquimioterapia en una de las intervenciones quirúrgicas más difíciles y peligrosas realizadas por los urólogos (Skinner y Skinner, 1992). Por lo tanto, esta cirugía debe ser realizada solo por cirujanos expertos en centros de derivación.

La elección de la incisión depende de la localización y tamaño del tumor. Los tumores grandes localizados en la porción alta del retroperitoneo pueden requerir un abordaje toracoabdominal o extensión de la incisión en la línea media hasta las costillas. En el caso de los tumores grandes del lado izquierdo, sobre todo aquellos que causan desplazamiento lateral del riñón izquierdo con distensión de los vasos renales, puede observarse extensión masiva suprahiliar infradiafragmática. En este caso, un "pliegue visceral" ofrece la exposición adecuada del área paraórtica de la arteria renal izquierda. Cuando la incisión abarca 1) el peritoneo de la fosa lumbar izquierda a lo largo de la línea alba de Toldt, 2) el ligamento esplenofrénico y 3) la fijación del estómago al peritoneo, el colon descendente, el bazo, el estómago y la cola del páncreas pueden desplazarse hacia la línea media y así exponer el área de la aorta a nivel del hiato diafragmático (Whitmore y Morse, 1986).

La linfadenectomía se efectúa con la técnica de seccionar y enrollar. A medida que la pared fibrosa de la masa tumoral y los ganglios linfáticos son separados de los grandes vasos, debe evitarse la disección subadventicia a lo largo de la aorta. Si se diseca la pared de la aorta de la adventicia, no es posbile repararla con suturas convencionales y puede provocar una ruptura diferida. La invasión directa de la aorta o de la vena cava puede requerir la resección con interposición de un injerto. En ocasiones pueden ser necesarios procedimientos adicionales como la nefrectomía para lograr la resección completa, sobre todo para los tumores del lado izquierdo. Una incisión extensa en la serosa intestinal o las enterotomías predisponen a los pacientes a posibles fístulas potencialmente fatales y se sugiere la interposición del epiplón.

El compromiso tumoral de la AMS, del eje celíaco o de la porta hepática suelen preceder a la resección (Whitmore y Morse, 1986).

Debe realizarse la DGLRP bilateral estándar. Un gran número de pacientes presenta teratoma residual o cáncer viable fuera de los límites de una DGLRP modificada (Wood y col., 1992a, b). **De manera similar, la resección de un tumor residual sin DGLRP resulta inapropiada.**

Cerca del 20% de los pacientes, sobre todo aquellos con lesión residual de bajo volumen son candidatos para la DGLRP posquimioterapia con preservación de nervios (Coogan y col., 1996). Una vez más, los aspectos oncológicos del procedimiento no deben comprometerse para preservar la eyaculación retrógrada.

Resecciones pulmonares y mediastínicas

Las indicaciones y duración de la resección posquimioterapia de los tumores residuales en el tórax no son tan controvertidas. Los primeros investigadores comunicaron resultados dispares con respecto a los hallazgos histológicos, que varían entre el 29 y el 46% entre el retroperitoneo y el tórax (Mandelbaum y col., 1983; Tiffany y col., 1986; Qvist y col., 1991).

Toner y col. (1990) comunicaron los resultados de 39 pacientes sometidos a 57 procedimientos para nódulos pulmonares. Seis de 14 pacientes con nódulos de 1 cm o menores presentaban teratoma (5) o cáncer viable (1), mientras que 3 de 8 pacientes sometidos a toracotomías bilaterales presentaban diferentes tipos histológicos en cada pulmón.

La necrosis en el retroperitoneo fue la variable predictiva más exacta para calcular la probabilidad de necrosis durante la toracotomía, según el análisis de la regresión logística de múltiples parámetros clínicos (Steyerberg y col., 1997). Otros factores predictivos eran la histología del tumor primario, los marcadores tumorales prequimioterapia, los cambios en el tamaño luego de la quimioterapia y la presencia de una única masa (Steyerberg y col., 1997).

Recientemente, Tognoni y col. (1998) comunicaron que si bien la histología retroperitoneal era el factor más predictivo de la histología torácica, solo 31 de 40 (78%) pacientes con necrosis en el abdomen presentaban necrosis en el tórax. La clasificación posterior de la DGLRP como estándar o complicada aumentó la precisión pronóstica en un 86%.

Por último, la experiencia del MSKCC sobre 93 pacientes con DGLRP y toracotomía revelaron patrones

histológicos diferentes entre estos procedimientos en 27 de 93 (29%) pacientes; 7 de 59 (14%) pacientes con fibrosis en el retroperitoneo presentaban teratoma o cáncer viable en el tórax (McGuire y col., 1999).

La toracotomía posquimioterapia ofrece una importante información pronóstica y es terapéutica en la mayoría de los pacientes con teratoma resecado y en un subgrupo de pacientes con cáncer viable. Los criterios predictivos para necrosis no son lo suficientemente precisos como para omitir la resección de los tumores residuales posquimioterapia; por lo tanto, deben resecarse todos los sitios comprometidos, cualquiera sea su extensión (McGuire y col., 1999). **Además, algunos investigadores han demostrado que es factible realizar la DGLRP y la resección torácica en forma simultánea en centros de derivación experimentados** (Brenner y col., 1996; Tognoni y col., 1998; McGuire y col., 1999).

Complicaciones

La tasa de complicaciones para la cirugía posquimioterapia es mayor que la de la DGLRP primaria. Baniel y col. (1995c) comunicaron una tasa de complicación global del 20,7% y cinco muertes periquirúrgicas en un estudio sobre 603 pacientes sometidos a DGLRP posquimioterapia. La tasa de complicación no estaba relacionada con el volumen del tumor, los hallazgos histológicos, el abordaje quirúrgico o la necesidad de procedimientos adyuvantes (Baniel y col., 1995c).

Complicaciones linfáticas

La ascitis quilosa ocurre aproximadamente en el 2 al 3% de los pacientes, y los factores predisponentes son la resección de la vena cava, la disección suprahiliar y la resección hepática simultánea. Para minimizar esta complicación, es preciso estar familiarizado con la anatomía retroperitoneal linfovascular y realizar una cuidadosa linfostasis con clips.

Los pacientes con ascitis quilosa pueden presentar dolor abdominal, íleo prolongado, onda líquida abdominal, derrame pleural o filtración quilosa a través de la incisión. La ecografía o la TC con paracentesis son diagnósticas y puede proporcionar alivio sintomático. El fluido linfático tiene una apariencia lechosa o turbia característica con un contenido de grasa de 4 a 40 g/L y un contenido proteico total mayor de 30 g/L. El manejo inicial incluye diuréticos y dieta (dieta con bajo contenido graso y con triglicéridos de cadena mediana), nutrición parenteral total o ambos. El drenaje persistente de linfa refractario a las medidas conservadoras puede requerir una derivación peritoneovenosa (Baniel y col., 1995c). La reoperación para reparar la filtración linfática está asociada con una tasa alta de fallas, y debe evitarse.

Los linfoceles asintomáticos no requieren tratamiento; no obstante, el drenaje percutáneo es necesario en aproximadamente el 1 a 2% de los casos, para infección, hidronefrosis u obstrucción intestinal. El drenaje persistente puede requerir tratamiento con un agente esclerosante.

Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares son 1) la atelectasia, tratada con fisioterapia pulmonar intensiva, 2) neumonía, que requiere tratamiento antibiótico apropiado y 3) síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), que precisa a menudo asistencia mecánica respiratoria prolongada y esteroides y puede ser fatal. Los signos y síntomas del SDRA son tos seca y no productiva, disnea, rales, fiebre y neumonitis intersticial en la radiografía de tórax. **Los autores recomiendan controlar el aporte hídrico perioperatorio en los pacientes tratados con bleomicina para evitar la exposición innecesaria a concentraciones elevadas de oxígeno inspirado.**

Complicaciones infecciosas

La mayoría de los problemas infecciosos está relacionada con infecciones de la herida superficial, mientras que las infecciones urinarias constituyen menos del 1%. Las infecciones por *Clostridium difficile* requieren tratamiento antibiótico adecuado con metronidazol o vancomicina.

Complicaciones vasculares

El daño renovascular se observa en el 2 a 3% de los casos, y puede provocar hipertensión renovascular o requerir nefrectomía en el momento de la DGLRP. La lesión menor de los grandes vasos puede solucionarse con suturas vasculares 5-0. Las lesiones vasculares más importantes que requieren injertos no previstos o pinzamientos cruzados prolongados no son frecuentes en los centros experimentados.

Complicaciones neurológicas

La lesión de los nervios periféricos por compresión nerviosa secundaria al posicionamiento es rara y constituye menos del 1% de todas las complicaciones, sobre todo con el abordaje transabdominal. Se han comunicado neurapraxias femoral y bronquial (Baniel y col., 1995c). La complicación más grave es la isquemia de la médula espinal con desplazamiento aórtico y se encuentra en menos del 1% de todos los casos. Ha sido asociada con edad avanzada del paciente, disecciones mediastínicas y retroperitoneales simultáneas, radioterapia previa e hipotensión intraoperatoria (Leibovitch y col., 1996). Esta complicación puede minimizarse con preservación selectiva de las ramas de la arteria lumbar en las disecciones suprahiliares y torácicas.

Complicaciones gastrointestinales

El íleo paralítico prolongado puede estar asociado con obstrucción mecánica o, más raramente, con hematoma retroperitoneal, pancreatitis, extravasación urinaria, hematoma mesentérico o infarto intestinal (Whitmore y Morse, 1986). La obstrucción del intestino delgado se observa en el 2 al 3% de todos los pacientes y requiere manejo conservador, y se reserva la exploración para los

pacientes con signos de toxicidad o incapacidad para responder a la descompresión prolongada con sonda nasogástrica. La pancreatitis suele presentarse con íleo prolongado e hiperamilasemia y puede evitarse minimizando la tracción sobre el páncreas durante la DGLRP. El tratamiento suele ser conservador, con descompresión con sonda nasogástrica y, en ocasiones, necesidad de hiperalimentación. La hiperamilasemia aislada puede observarse en hasta el 40% de los pacientes asintomáticos y es autolimitada (Baniel y col., 1995d). La hemorragia digestiva es rara y puede ser minimizarse con el uso de antagonistas H_2 perioperatorios. El sacrificio de la AMI es frecuente, y no suele asociarse con complicaciones del tracto gastrointestinal bajo. Se ha informado la presencia de hematomas y laceraciones duodenales, que se observan en los casos de lesión de gran tamaño por detrás del duodeno, lo que provoca que la disección en esta área resulte particularmente dificultosa. En el pasado, se realizaba la apendicectomía de rutina junto con la DGLRP; sin embargo, se observó que está asociada con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y por lo tanto ya no es recomendable (Leibovich, 1995a, b).

Seminoma

Existe controversia sobre el abordaje al paciente con seminoma puro y tumor residual luego de la quimioterapia. **Existen dos diferencias importantes entre el seminoma y el TCGNS. En primer lugar, es raro hallar teratoma en el tumor residual. En segundo lugar, la DGLRP completa puede no ser factible debido a la obliteración de los planos tisulares secundaria a una reacción desmoplásica severa de estos tumores luego de la quimioterapia** (Horwich y col., 1997; Sheinfeld y Herr, 1998; Bosl y col., 2000). **En consecuencia, la morbilidad perioperatoria es mayor que la existente para los TCGNS** (Fossa y col., 1987; Ellison y col., 1988).

Existen numerosos estudios que evaluaron la función de la cirugía para los tumores residuales en los pacientes con seminoma (Fossa y col., 1987; Loehrer y col., 1987; Puc y col., 1996; Herr y col., 1997; Horwich y col., 1997). Loehrer y colegas (1987) comunicaron los resultados sobre 62 pacientes con seminoma en estadio avanzado que recibieron quimioterapia basada en cisplatino. De los 13 pacientes sometidos a la resección quirúrgica, 3 (23%) presentaban lesión maligna residual, y el tamaño del tumor residual no era predictivo de los hallazgos histológicos (Loehrer y col., 1987). Fossa y col. (1987) comunicaron los resultados sobre 39 pacientes con seminoma avanzado, 15 de los cuales habían recibido radioterapia previa. Tres (25%) de 12 pacientes sometidos a exploración quirúrgica presentaban seminoma viable, y se informó sobre una muerte en el período posoperatorio debida a toxicidad pulmonar. Ambos grupos concluyeron que en estos pacientes era preferible optar por la observación, dada la gran morbilidad quirúrgica y el hecho de que la mayoría de los pacientes con seminoma posquimioterapia con alteraciones radiográficas residuales no presenta enfermedad maligna persistente (Fossa y col., 1987; Loehrer y col., 1987). Los investigadores del Royal Marsden Hospital comunicaron una tasa de recidiva de solo el 12% en los pacientes con seminoma posquimioterapia con observación exclusiva, a pesar de las alteraciones radiográficas observadas en más del 80% de los pacientes (Peckham, 1985).

En un grupo de 104 pacientes con seminoma posquimioterapia, los investigadores del MSKCC comunicaron que 8 de 30 (27%) pacientes con tumor residual de 3 cm o mayor presentaban recidiva o seminoma residual, mientras que solo 2 de 74 (3%) pacientes con tumores menores de 3 cm de diámetro presentaban recidiva en el sitio de la lesión residual. De los 55 pacientes sometidos a cirugía, 32 (58%) presentaban lesiones resecadas, mientras que 23 (42%) fueron sometidos a múltiples biopsias. No se comunicaron muertes en el período posoperatorio (Puc y col., 1996; Herr y col., 1997).

Si bien existe consenso generalizado sobre la observación de las lesiones residuales menores de 3 cm, aún existe controversia sobre el tratamiento de los pocos pacientes con tumores residuales mayores de 3 cm. Los investigadores del MSKCC decidieron que era preferible la resección o biopsia de los tumores residuales mayores de 3 cm por sobre la observación porque mediante la resección o biopsia es posible detectar lesión y dirigir inmediatamente el tratamiento (Puc y col., 1996; Bosl y col., 2000). Si se detecta seminoma viable, es necesario indicar quimioterapia adicional (Puc y col., 1996). Como alternativa existe la radioterapia; sin embargo, aproximadamente el 75% de los pacientes no la necesita, y no parece disminuir el riesgo de reicidiva (Horwich y col., 1997; Bosl y col., 2000). La observación es una tercera opción; sin embargo, la quimioterapia de salvataje basada en ifosfamida para los pacientes con recidiva tiene una tasa de curación baja (Bosl y col., 2000).

Fertilidad en pacientes con tumor de células germinales en estadio avanzado

Los parámetros de semen subnormales en el período pretratamiento junto con la quimioterapia citotóxica y la DGLRP más extensa hacen que disminuya la fertilidad en el período posquimioterapia. Se ha demostrado que la quimioterapia citotóxica presenta efectos deletéreos a largo plazo sobre la función de las células de Leydig (Brennemann y col., 1997; Howell y col., 1999). Los regímenes quimioterápicos basados en platino causan disfunción de las células de Sertoli y de las células de Leydig. Luego de dos a cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino, el nadir en la espermatogénesis se observa a los 10 a 14 meses. La mayoría de los pacientes con espermatogénesis normal pretratamiento restablece su función basal a los 3 años (Brennemann y col., 1997). Las tasas de fertilidad globales luego de la quimioterapia están directamente relacionadas con la dosis total de platino administrada durante el tratamiento (Pont y Albrecht, 1997). Otros factores predictivos de fertilidad a largo plazo luego de la quimioterapia son la edad del paciente y los niveles pretratamiento de la hormona foliculoestimulante (Brennemann y col., 1997).

En el presente se dispone ampliamente de la técnica de criopreservación de esperma y está recomendada antes de

la quimioterapia en los casos de cáncer testicular. No obstante, algunos pacientes pueden recuperar la espermatogénesis y no deben recurrir al esperma criopreservado (Fossa y col., 1989a, b, c). A pesar de los defectos en la espermatogénesis y a la exposición a la terapia citotóxica, no se observa un aumento en la incidencia de defectos congénitos en los niños concebidos luego del tratamiento por cáncer testicular (Byrne, 1990; Hartmann y col., 1999).

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a Melonie N. Grant por su experta e invaluable colaboración en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, et al: Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: A multicenter experience. J Clin Oncol 1991;9:818-826.

Amelar RD, Dubin L, Hotchkiss RS: Restoration of fertility following unilateral orchiectomy and radiation therapy for testicular tumors. J Urol 1971;106:714-718.

American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Handbook. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998.

Bajorin DF, Herr H, Motzer RJ, Bosl GJ: Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. Semin Oncol 1992;19:148-158.

Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP: Late relapse of clinical stage I testicular cancer. J Urol 1995a;154:1370-1372.

Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al: Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995b;13:1170-1176.

Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al: Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1994;152:424-427.

Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1995c;153:976-980.

Baniel J, Leibovitch I, Foster RS, et al: Hyperamylasemia after post-chemotherapy retropentoneal lymph node dissection for testis cancer. J Urol 1995d;154:1373-1375.

Beck S, Foster.R, Bihrle R, et al: Long term morbidity and survival in patients undergoing vena cava resection for metastatic germ cell tumors. J Urol 1999;161:607A.

Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, et al: Increase in testicular cancer incidence in six European countries: A birth cohort phenomenon. J Natl Cancer Inst 1996;88:727-733.

Bianchi G, Beltrami P, Giusti G, et ai: Unilateral laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular neoplasm. Eur Urol 1998;33:190-194.

Bochner BH, Lerner SP, Kawachi M, et al: Postradical orchiectomy hemorrhage: Should an alteration in staging strategy for testicular cancer be considered? Urology 1995;46:408-411.

Borge N, Fossa SD, Ous S, et al: Late recurrence of testicular cancer. J Clin Oncol 1988;6: 1248-1253.

Bosl G, Bajorin D, Sheinfeld J, et al: Cancer of the testis. In DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, JB Lippincott, 2000, pp 1491-1518.

Bosl G, Geller NL, Chan EY: Stage migration and the increasing proportion of complete responders in patients with advanced germ cell tumors. Cancer Res 1988;48:3524-3527.

Bosl G, Gluckman R, Geller NL, et al: VAB-6: An effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. J Clin Oncol 1986;4:1493-1499.

Bosl G, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer [published erratum appears in N Engl J Med 1997;337(19):1403]. N Engl J Med 1997;337:242-253.

Bosl G, Vogelzang NJ, Goldman A, et al: Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. Lancet 1981;2:970-973.

Bracken RB, Johnson DE, Frazier OH, et al: The role of surgery following chemotherapy in stage III germ cell neoplasms. J Urol 1983;129:39-43.

Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr: Autopsy findings in 154 patients with germ cell tumors of the testis. Cancer 1982;50:548-551.

Bredael JJ, Vugrin D, Whitmore WF Jr: Recurrences in surgical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1983;130:476-478.

Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Helmers A, et al: Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. J Urol 1997; 158:844-850.

Brenner PC, Herr HW, Morse MJ, et al: Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Clin Oncol 1996:14:1765-1769.

Busch F, Sayegh E: Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: A preliminary report. J Urol 1963;89:106-113.

Byrne J: Fenility and pregnancy after malignancy. Semin Perinatal 1990;14:423-429.

Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR: A review of scrotal violation in testicular cancer: Is adjuvant local therapy necessary? J Urol 1995:153:981-985.

Caner GE, Lieskovsky G, Skinner DG, Daniels JR: Reassessment of the role of adjunctive surgical therapy in the treatment of advanced germ cell tumors. J Urol 1987;138:1397-1401.

Chang S, Mohseni H, Rabbani F, et al: Paracolic recurrence: The importance of wide excision of spermatic cord at retroperitoneal lymph node dissection (RPLND). J Urol 2000;163:571A.

Chang SS, Sheinfeld J: Clinical Stage I nonseminomatous germ cell tumors: Treatment options. AUA Update Series: 2000;20:34.

Chiappa S, Uslenghi C, Bonadonna G, et al: Combined testicular and foot lymphangiography in testicular carcinomas. Surg Gynecol Obstet 1966;123:10-14.

Comiter CV, Kibel AS, Richie JP, et al: Prognostic features of teratomas with malignant transformation: A clinicopathological study of 21 cases. J Urol 1998;159:859-863.

Coogan CL, Hejase MJ, Wahle GR, et al: Nerve sparing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced testicular cancer. J Urol 1996;156:1656-1658.

Cooper J, Leadbetter W, Chute R: The thoracoabdominal approach for retroperitoneal gland dissection: Its application to testis tumors. Surg Gynec Obst 1950;90:486.

Cremerius U, Effert PJ. Adam G, et al: FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumor. J Nucl Med 1998;39:815-822.

Cullen M, Stennings S, Parkinson M, et al: Short course adjuvant chemotherapy in high risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis (NSGCTT): An MRC (UK) study report (abstract). Proc ASCO 1995; 14:244.

Cuneo B: Note sur les lymphatiques du testicule. Bull Soc Anat de Paris 1901;76:105.

Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ: The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. J Urol 1994; 152:111-113.

Debono DJ, Heilman DK, Einhorn LH, Donohue JP: Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. J Clin Oncol 1997;15:1455-1464.

Donat SM, Levy DA: Bleomycin associated pulmonary toxicity: Is perioperative oxygen restriction necessary? J Urol 1998;160:1347-1352.

Donohue JP: Retroperitoneal lymphadenectomy: The anterior approach suprarenal-hilar dissection. Urol Clin North Am 1977;4:509-521.

Donohue JP. Einhorn LH, Williams SD: Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: Considerations of timing and extent. J Urol 1980;123:876-880.

Donohue JP, Foster RS: Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. Urol Clin North Am 1998:25:461-468.

Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990;144:287-291.

Donohue JP, Leibovitch I, Foster RS, et al: Integration of surgery and systemic therapy: Results and principles of integration. Semin Urol Oncol 1998;16:65-71.

Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K. et al: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. J Urol 1987;137:1176-1179.

Donohue JP, Thomhill JA, Foster RS, et al: Resection of the inferior vena cava or intraluminal vena caval tumor thrombectomy during retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell cancer: Indications and results. J Urol 1991;146:346-349.

Donohue JP, Thomhill JA, Foster RS, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): Modifications of technique and impact on ejaculation. J Urol 1993;149:237-243.

Donohue JP, Thomhill JA, Foster RS, et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965 to 1989). J Urol 1995;153:85-89.

Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR: Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. J Urol 1982;128:315-320.

Eastham JA, Wilson TG, Russell C, et al: Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. Urology 1994;43:74-80.

Einhorn LH: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 1981;41:3275-3280.

Einhorn LH, Donohue J: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977;87:293-298.

Ellison MF, Mostofi FK, Flanigan RC: Treatment of the residual retroperitoneal mass after chemotherapy for advanced seminoma J Urol 1988; 140:618-620.

Fossa SD, Aass N, Molne K: Is routine pre-treatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer? Br J Urol 1989a;64:524-529.

Fossa SD, Aass N, Ous S, et al: Histology of tumor residuals following chemotherapy in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1989b;142:1239-1242.

Fossa SD, Borge L, Aass N, et al: The treatment of advanced metastatic seminoma: Experience in 55 cases. J Clin Oncol 1987;5:1071-1077.

Fossa SD, Klepp O, Ous S, et al: Unilateral retroperitoneal lymph node dissection in patients with non-seminomatous testicular tumor in clinical stage I. Eur Urol 1984;10:17-23.

Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE: Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1989c;141:557-559.

Fossa SD, Quist H, Stenwig AE, et al: Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? J Clin Oncol 1992;10:569-573.

Foster RS, Donohue JP: Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? Urol Clin North Am 1998;25:479-484.

Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al: The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1994;152:1139-1143.

Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al: Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 1993;11:1294-1299.

Fraley EE, Narayan P, Vogelzang NJ, et al: Surgical treatment of patients with stages I and II nonseminomatous testicular cancer. J Urol 1985;134:70-73.

Freiha FS, Shortliffe LD, Rouse RV, et al: The extent of surgery after chemotherapy for advanced germ cell tumors. J Urol 1984;132:915-917.

Ganjoo KN, Chan RJ, Sharma M, Einhom LH: Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. J Clun Oncol 1999;17:3457-3460.

Gelderman WA, Schraffordt Koops H, Sleijfer DT, et al: Results of adjuvant surgery in patients with stage III and IV nonseminomatous testicular tumors after cisplatin-vinblastine-bleomycin chemotherapy. J Surg Oncol 1988;38:227-232.

Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al: Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: A single-center 10-year experience. J Clin Oncol 1995;13:1188-1194.

Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al: Thoracotomy for postchemotherapy resection of pulmonary residual tumor mass in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors: Aggressive surgical resection is justified. Chest 1997;112:967-973.

Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al: Outcome analysis after postchemotherapy surgery in patients with non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol 1995;6:483-488.

Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al: Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. Ann Oncol 1997;8:41-47.

Giguere JK, Stablein DM, Spaulding JT, et al: The clinical significance of unconventional orchiectomy approaches in testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. J Urol 1988;139:1225-1228.

Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E. et al: Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. Br Med J 1978;1:1664-1667.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 2000. A Cancer J Clin 2000;50:7-33.

Harding MJ, Brown IL, MacPherson SG, et al: Excision of residual masses after platinum based chemotherapy for non-seminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer Clin Oncol 1989;25:1689-1694.

Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R: Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. Int J Androl 1987;10:277-284.

Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll HJ, et al: Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. Br J Cancer 1999;80:801-807.

Hay J, Shahzeidi S, Laurent G: Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. Arch Toxicol 1991;65:81-94.

Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW: Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. Cancer 1998; 83:1002-1011.

Heritz DM, Jewett MAS: The evolving role of retroperitoneal lymphadenectomy. Problems Urol 1994;8:118-126.

Herr H, Bar-Charma N, O'Sullivan M, et al: Paternity in men with stage I testis tumors on surveillance. J Clin Oncol 1998;16:733-734.

Herr H, Sheinfeld J, Puc HS, et al: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. J Urol 1997;157:860-862.

Hesketh PJ, Krane RJ: Prognostic assessment in nonseminomatous testicular cancer: Implications for therapy. J Urol 1990;144:1-9.

Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, et al: CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: Assessment of size and distribution criteria. AJR Am J Roentgenol 1997;169:521-525.

Horwich A, Paluchowska B, Norman A, et al: Residual mass following chemotherapy of seminoma. Ann Oncol 1997;8:37-40.

Hoskin P, Dilly S, Easton D, et al: Prognostic factors in stage I nonseminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1986;4:1031-1036.

Howell SJ, Radford JA, Ryder WD, Shalet SM: Testicular function after cytotoxic chemotherapy: Evidence of Leydig cell insufficiency. J Clin Oncol 1999;17:1493-1498.

Husband JE, Hawkes DJ, Peckham MJ: CT estimations of mean attenuation values and volume in testicular tumors: A comparison with surgical and histologic findings. Radiology 1982;144:553-558.

Jamieson JK, Dobsin JF: Lymphatics of the testicle. Lancet 1910:493-495.

Janetschek G, Hobisch A, Holtl L, Bartsch G: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: Laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. J Urol 1996;156:89-93.

Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma. J Urol 2000;163:1793-1796.

Jansen R, Sylvester R, Sleyfer D, et al: Long-term follow-up of nonseminomatous testicular cancer patients with mature teratoma or carcinoma at postchemotherapy surgery: EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group (EORTC GU Group). Eur J Cancer 1991;27:695-698.

Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. Urol Clin North Am 1990;17:449-456.

Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al: Retroperitoneal lymphade-

nectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. J Urol 1988;139:1220-1224.
Johnson DE, Appelt G, Samuels ML, Luna M: Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied cases. Urology 1976:8:234-239.
Kavoussi LR, Nelson JB, Bishoff JT, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. J Urol 2000;163:575A.
Kell JS, Jewett M: The role of intraoperative nerve stimulation during nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy (RPL). J Urol 1999;161:609A.
Kelly R, Skinner D, Yellin AE, Weaver FA: En bloc aortic resection for bulky metastatic germ cell tumors. J Urol 1995:153:1849-1851.
Klein EA: Nerve-sparing retropentoneal lymphadenectomy. Atlas Urol Clin 1995:3:63-79.
Lange PH, Narayan P, Fraley EE: Fertility issues following therapy for testicular cancer. Semin Urol 1984:2:264-274.
Lange PH, Narayan P, Vogelzang NJ, et al: Retum of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: Changing concepts. J Urol 1983;129:1131-1135.
Lashley DB, Lowe BA: A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. Urol Clin North Am 1998:25:405-423.
Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, Donohue JP: The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous tesis cancer. J Urol 1995a:154:935-939.
Leibovitch I, Nash PA, Little JS Jr, et al: Spinal cord ischemia after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell cancer. J Urol 1996:155:947-951.
Leibovitch I, Rowland RG, Goldwasser B, Donohue JP: Incidental appendectomy during urological surgery. J Urol 1995b;154:1110-1112.
Little JS Jr, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP: Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 1994;152:1144-1149.
Loehrer PJ, Birch R, Williams SD, et al: Chemotherapy of metastatic seminoma: The Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol 19875:1212-1220.
Loehrer PJ, Hui S, Clark S, et al: Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: A clinicopathological correlation. J Urol 1986;135:1183-1189.
Loehrer PJ, Lauer R, Roth BJ, et al: Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide [published erratum appears in Ann Intern Med 1988:109:846]. Ann Intern Med 1988;109:540-546.
Logothetis CJ, Samuels ML: Surgery in the management of stage III germinal cell tumors. Observations on the M.D. Anderson Hospital experience, 1971-1979. Cancer Treat Rev 1984;11:27-37.
Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE: The growing teratoma syndrome. Cancer 1982;50:1629-1635.
Mandelbaum I, Yaw PB, Einhom LH, et al: The importance of one-stage median stemotomy and retroperitoneal node dissection in disseminated testicular cancer. Ann Thorac Surg 1983;36:524-528.
McGuire M, Rabbani F, Mohseni H, et al: The role of thoracotomy in the management of postchemotherapy residual thoracic masses. J Urol 1999;161:703A.
McKieman JM. Goluboff ET, Liberson GL, et al: Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995. J Urol 1999;162:361-363.
Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al: The Second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party [published erratum appears in J Clin Oncol 1992:10:867]. J Clin Oncol 1992:10:85-94.
Merrin C, Takita H, Weber R, et al: Combination radical surgery and multiple sequential chemotherapy for the treatment of advanced carcinoma of the testis (stage III). Cancer 1976;37:20-29.
Morgentaler A, Gamick MB, Richie JP: Metastatic testicular teratoma invading the inferior vena cava. J Urol 1988;140:149-150.
Most R: Veber maligne Hodengeschwulste und ihre metastaden. Virchow's Arch Path Anat 1899:138-175.
Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al: Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. J Urol 1998;159:133-138.
Motzer RJ, Bajorin DF, Vlamis V, et al: Ifosfamide-based chemotherapy for patients with resistant germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Semin Oncol 1992;19:8-12.
Motzer RJ, Bosl GJ: Role of adjuvant chemotherapy in patients with stage II nonseminomatous germ-cell tumors. Urol Clin North Am 1993;20:111-116.
Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al: Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. J Clin Oncol 1995:13:2700-2704.
Moul J: Early and accurate diagnosis of testicular cancer. In Paulson D (ed): Testicular Cancer. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, pp 58-66.
Moul JW, Dean RC, McLeod DG: Radical orchiectomy. In Vozelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Genitourinary Cancer. 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 2000, pp 950-955.
Moul JW, Moellman JR: Unnecessary mastectomy for gynecomastia in testicular cancer patient. Mil Med 1992;157:433-434.
Mulders PF, Oosterhof GO, Boetes C, et al: The importance of prognostic factors in the individual treatment of patients with disseminated germ cell tumours. Br J Urol 1990:66:425-429.
Mullen JC, Lemermeyer G, Tittley J, et al: Metastatic testicular tumor requiring inferior vena cava resection. Urology 1996;47:263-265.
Murphy BR, Breeden ES, Donohue IP, et al: Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. J Clin Oncol 1993;11:324-329.
Narayan P, Lange PH, Fraley EE: Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. J Urol 1982;127:685-688.
Nash PA, Leibovitch I, Foster RS, et al: En bloc nephrectomy in patient-undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer: Indications, implications and outcomes. J Urol 1998:159:707-710.
Nelson JB, Chen RN, Bishoff JT, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. Urology 1999;54:1064-1067.
Nicolai N, Pizzocaro G: A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. J Urol 1995;154:1045-1049.
Nijman JM, Schraffordt Koops H, Kremer J, Sleijfer DT: Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous testicular tumors. J Clin Oncol 1987;5:651-656.
Nijman JM, Schraffordt Koops H, Oldhoff J, et al: Sexual function after surgery and combination chemotherapy in men with disseminated non-seminomatous testicular cancer. J Surg Oncol 1988;38:182-186.
Ohl DA: Electroejaculation. Urol Clin North Am 1993;20:181-188.
Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ: Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. J Urol 1992;148:1453-1455 discussion 1455-1456.
Osler W: Abdominal tumours associated with disease of the testicle. Lancet 1907;1409-1412.
Pearse HD, Fuchs EF: Adjuvant chemotherapy with vinblastine and bleomycin in stage B nonseminomatous germ cell tumors of the testis. J Urol 1982;128:712-714.
Peckham MJ: Surveillance following orchiectomy for clinical stage I testicular germ-cell malignancy. Prog Clin Biol Res 1985:203:523-538.
Petersen PM, Giwercman A, Hansen SW, et al: Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis. J Clin Oncol 1999;17:173-179.
Pizzocaro G, Salvioni R, Pasi M, et al: Early resection of residual tumor during cisplatin, vinblastine, bleomycin combination chemotherapy in stage III and bulky stage II nonseminomatous testicular cancer. Cancer 1985;56:249-255.
Pont J, Albrecht W: Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. Fertil Steril 1997;68:1-5.
Post GJ, Belis JA: Delayed presentation of testicular tumors. South Med J 1980;73:33-35.
Prout GR Jr, Griffin PP: Testicular tumors: Delay in diagnosis and influence on survival. Am Fam Physician 1984;29:205-209.
Puc HS, Heelan R,. Mazumdar M, et al: Management of residual mass in advanced seminoma: Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 1996:14:454-460.
Qvist HL, Fossa SD. Ous S, et al: Post-chemotherapy tumor residuals in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. Is it necessary to resect all residual masses? J Urol 1991;145:300-303.

Rabbani F, Sheinfeld J, Mohseni HF, et al: Prognostic factors for relapse in patients with low volume (pN1) nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT) following primary retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 1999;161:157A.
Rassweiler JJ, Seemann O, Henkel TO, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: Indications and limitations. J Urol 1996;156:1108-1113.
Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF Jr: Proceedings: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors. Cancer 1974;33:340-348.
Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol 1992;10:1762-1768.
Recker F, Tscholl R: Monitoring of emission as direct intraoperative control for nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 1993;150:1360-1364.
Richie J: Neoplasms of the testis. In Walsh P, Retok A, Stamey T (eds): Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 1222-1263.
Richie JP: Clinical stage I testicular cancer: The role of modified retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol 1990;144:1160-1163.
Richie JP, Kantoff PW: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? J Clin Oncol 1991:9:1393-1396.
Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, et al: Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: Long-term follow-up. J Clin Oncol 1988;6:1239-1247.
Samuels ML, Johnson DE: Adjuvant therapy of testis cancer: The role of vinblastine and bleomycin. J Urol 1980;124:369-371.
Saxman SB, Nichols CR, Foster RS, et al: The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevaled serologic markers. J Urol 1996;155:587-589.
Sayegh E, Brooks T, Sacher E, Busch F: Lymphangiography of the retroperitoneal lymph nodes through the inguinal route. J Urol 1966;95:102-107.
Schmeller NT, Siegelman SS, Walsh PC: Anatomical considerations in suprahilar lymph node dissection for testicular tumors. Urol Int 1981;36:341-345.
Sheinfeld J: Nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Current concepts and controversies. Urology 1994;44:2-14.
Sheinfeld J, Bajorin D: Management of the postchemotherapy residual mass. Urol Clin North Am 1993;20:133-143.
Sheinfeld J, Bajorin D, Solomon M: Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumors. AUA Update Series 1997;17:18-24.
Sheinfeld J, Herr HW: Role of surgery in management of germ cell tumor. Semin Oncol 1998;25:203-209.
Sheinfeld J, Pohar K, Rabbani F, et al: Results of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I and II pure embryonal carcinoma of the testis. J Urol 2000;163:569A.
Sheinfeld J, Rabbani F, Mohsein H, et al: Elevated serum tumor markers (STM) prior to P RPLND predicts clinical outcome and requirements for systemic chemotherapy in patients with pN1, N2, and N3 nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT) (abstract). Proc ASCO 1999ª;18:308A.
Sheinfeld J, Rentzepis M, Leon A, et al: Prognostic factors of clinical outcome and extent of postoperative chemotherapy in patients with high volume (pN2/N3) nodal disease following 1° RPLND for nonseminomatous germ cell tumor (NSGCT). J Urol 1999b;161: 606A.
Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, et al: Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? Cancer 1995;75:1018-1024.
Skinner DC: Non-seminomatous testis tumors: A plan of management baed in 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities. J Urol 1976;115:65-69.
Skinner DG, Leadbetter WF: The surgical management of testis tumors. J Urol 1971;106:84-93.
Skinner DG, Melamud A, Lieskovsky G: Complications of thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1982;127:1107-1110.
Skinner DG, Scardino PT: Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of non-seminomatous testis tumors: Current perspective. J Urol 1980;123:378-382.
Skinner E, Skinner D: Surgery of Testicular Neoplasms. In Walsh PC, Stamey T (eds): Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 3410-3432.
Sogani PC: Evolution of the management of stage I nonseminomatous germ-cell tumors of the testis. Urol Clin North Am 1991;18:561-573.
Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al: Clinical stage I testis cancer: Long-term outcome of patients on surveillance. J Urol 1998;159:855-858.
Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Koops HS, et al: Mature teratoma identified after postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumors: A plea for an aggressive surgical approach. Cancer 1998;82:1343-1351.
Soo CS, Bernardino ME, Chuang VP, Ordonez N: Pitfalls of CT findings in post-therapy testicular carcinoma. J Comput Assist Tomogr 1981;5:39-41.
Spitz A, Wilson TG, Kawachi MH, et al: Vena caval resection for bulky metastatic germ cell tumors: An 18-year experience. J Urol 1997;158:1813-181.
Staubitz WJ, Early KS, Magoss IV, Murphy GP: Proceedings: Surgical treatment of non-seminomatous germinal testes tumors. Cancer 1973;32:1206-1211.
Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al: Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: Content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. Cancer 1998;83:1409-1419.
Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH: Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in post-chemotherapy germ cell tumor patients. J Clin Oncol 1996;14:1637-1641.
Steyerberg EW, Gerl A, Fossa SD, et al: Validity of predictions of residual retroperitoneal mass histology in nonseminomatous testicular cancer. J Clin Oncol 1998;16:269-274.
Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: Multivariate analysis of individual patient data from six study groups. J Clin Oncol 1995;13:1177-1187.
Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al: Resection of residual retroperitoneal masses in testicular cancer: Evaluation and improvement of selection criteria. The ReHiT study group. Re-analysis of histology in testicular cancer. Br J Cancer 1996:74:1492-1498.
Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemer JE, et al: Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. ReHiT Study Group. Cancer 1997;79:345-355.
Stomper PC, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP: Residual abdominal masses after chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: Correlation of CT and histology. AJR Am J Roentgenol 1985;145:743-746.
Studer U, Burkhard F, Sountag R: Risk adapted management with adjuvant chemotherapy in patients with high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor. J Urol 2000;163:1785-1787.
Swanson DA: The case for observation of patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. Semin Urol 1993;11:92-98.
Tait D, Peckham MJ, Hendry WF, Goldstraw P: Post-chemotherapy surgery in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: The significance of histology with particular reference to differentiated (mature) teratoma. Br J Cancer 1984;50:601-609.
Thornhill JA, Fennelly JJ, Kelly DG, et al: Patients' delay in the presentation of testis cancer in Ireland. Br J Urol 1978;59:447-451.
Tiffany P, Morse MJ, Bosl G, et al: Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. Cancer 1986;57:978-983.
Tognoni PG, Foster RS, McGraw P, et al: Combined post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology [published erratum appears in J Urol 1998;160:1444]. J Urol 1998;159:1833-1835.
Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. J Clin Oncol 1990;8:1683-1694.
Van der Schyff S, Heidenreich A, Weitbach L, et al: Organ preserving surgery in testicular cancer-long term results. J Urol 2000;163:645A.
Vugrin D, Whitmore W, Cvitkovic E, et al: Adjuvant chemotherapy with VAB-3 of stage II-B testicular cancer. Cancer 1981a:48:233-237.

Vugrin D, Whitmore WF Jr, Cvitkovic E, Golbey RB: Adjuvant chemotherapy in non-seminomatous testis cancer: "Mini-VAB" regimen: Long-term followup. J Urol 1981b;126:49-51.

Vugrin D, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al: VAB-6 combination chemotherapy in resected stage II-B testis cancer. Cancer 1983;51:5-8.

Waters WB, Manecke R: Resection of metastatic disease. In Vozelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Genitourinary Cancer, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 2000, pp 961-974.

Weinstein M: Lymphatic drainage of the testes. Atlas Urol Clin North Am 1999:7:1-7.

Weissbach L, Boedefeld EA: Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage 1. J Urol 1987;138:77-82.

Weissbach L, Hanlapp JH: Adjuvant chemotherapy of metastatic stage II nonseminomatous testis tumor. J Urol 1991;146:1295-1298.

Whitmore W: Some experiences with retroperitoneal lymph node dissections and chemotherapy in the management of testis neoplasms. Br J Urol 1962;34:436-447.

Whitmore WF: Germinal testis tumors; quest overview. In Skinner DG (ed): Urological Cancer. New York, Grune Stratton, 1983, 335-348.

Whitmore WF Jr: Surgical treatment of adult germinal testis tumors. Semin Oncol 1979;6:55-68.

Whitmore WF Jr: Surgical treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. Cancer Treat Rep 1982;66:5-10.

Whitmore WF Jr, Morse MJ: Surgery of testicular neoplasms. In Walsh PC, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 2933-2954.

Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al: Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 1987;317:1433-1438.

Wood DP Jr, Herr HW, Heller G, et al: Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. J Urol 1992a;148:1812-1815.

Wood DP Jr, Herr HW, Motzer RJ, et al: Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. Cancer 1992b;70:2354-2357.

Zwikler MP, lancu D, Michel RP: Effects of pulmonary fibrosis on the distribution of edema. Morphometric analysis. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1276-1285.

83
TUMORES DEL PENE

Donald F. Lynch (h.)
y Curtis A. Pettaway

Lesiones benignas
Lesiones no cutáneas
Lesiones cutáneas benignas

Lesiones cutáneas premalignas
Cuerno cutáneo
Balanitis seudoepiteliomatosa micácea y queratótica
Balanitis xerótica obliterante
Leucoplaquia

Lesiones dérmicas relacionadas con virus
Condiloma acuminado
Papulosis bowenoide
Sarcoma de Kaposi

Tumor de Buschke-Löwenstein (carcinoma verrugoso, condiloma acuminado gigante)

Carcinoma de células escamosas
Carcinoma in situ
Carcinoma invasivo
Formas de presentación
Diagnóstico

Tratamiento de los ganglios inguinales
Indicaciones contemporáneas de la linfadenectomía inguinal
Radioterapia
Quimioterapia
Tratamiento combinado

Reconstrucción del pene luego de la penectomía y la emasculación
Penectomía parcial
Penectomía total
Reconstrucción inguinal luego del vaciamiento ganglionar

Procesos malignos no escamosos
Carcinoma basocelular
Melanoma
Sarcoma
Enfermedad de Paget
Carcinoma adenoescamoso de superficie
Neoplasia linforreticular maligna
Metástasis

Los cánceres del pene son tumores infrecuentes, en general devastadores para el paciente y un desafío diagnóstico y terapéutico para el urólogo. Aunque son raros en América del Norte y Europa, las neoplasias penianas constituyen una preocupación sanitaria importante en muchos países africanos, sudamericanos y asiáticos.

Cualquier exposición acerca de los cánceres del pene debe comenzar con la explicación tanto de las lesiones benignas como de las malignas. **Algunas lesiones penianas son estrictamente benignas, mientras otras pueden evolucionar a neoplasias malignas.** La descripción de estas lesiones sirve para establecer su relación anatómica, etiológica e histológica con el carcinoma de células escamosas, el tumor maligno más común del pene, así como su relación con otros tumores que involucran ese órgano. En este capítulo se consideran las novedades en la etiología de los varios tumores penianos benignos, premalignos y malignos.

En el capítulo 84 se ofrece una explicación detallada del manejo quirúrgico del cáncer peniano. Aquí repasaremos la historia natural del carcinoma células escamosas y su relación con los sistemas actuales de estadificación tumoral. **En varios informes se confirmó la importancia del grado tumoral, la profundidad de invasión y la configuración tumoral con respecto al pronóstico y la planificación del tratamiento en el manejo del carcinoma de células escamosas peniano** (McDougal, 1995; Theodurescu, 1995; Pizzocaro y col., 1997; Demkow, 1999). Además, se presentan los avances en la estadificación de la enfermedad, entre los que se incluyen la reevaluación de la biopsia de ganglio centinela, la utilización del mapeo linfático y el empleo de enfoques quirúrgicos modificados para mejorar la precisión de la estadificación y reducir la morbilidad.

Se explica el papel de la radioterapia como tratamiento primario y medida paliativa. También se repasan

los avances contemporáneos en la quimioterapia, así como el tratamiento combinado que emplea numerosas modalidades terapéuticas. Se presenta un esquema para el tratamiento del carcinoma escamoso peniano que incorpora el estadio, el grado tumoral y otros factores pronósticos.

También se incluye una explicación de la reconstrucción de los genitales y el área inguinal luego de la cirugía del cáncer de pene. Por último, se presentan y se debaten las neoplasias no escamosas que pueden afectar al pene.

LESIONES BENIGNAS

Lesiones no cutáneas

Entre los tumores benignos de la piel del cuerpo peniano están los quistes de inclusión congénitos y adquiridos, los quistes de retención, siringomas y neurilemomas. Se presentaron quistes de inclusión congénitos en el rafe penoescrotal (Cole & Helwig, 1976). Los quistes de inclusión adquiridos por circuncisión o traumatismo son más comunes. Los quistes de retención surgen de glándulas sebáceas localizadas en la superficie mucosa del prepucio y en la piel del cuerpo del pene. Los quistes de retención pueden aparecer en el área parameatal como resultado de la obstrucción de las glándulas uretrales (Shiraki, 1975). Los siringomas –tumores benignos de las glándulas sudoríparas– pueden volverse grandes y sintomáticos (Lipshutz y col., 1991; Sola Casas y col., 1993). Se informaron neurilemomas en el frenillo y el prepucio (Chan y col., 1993; Hamilton y col., 1996).

Los tumores benignos de las estructuras de soporte son angiomas, fibromas, neuromas, lipomas y miomas. Los angiomas suelen ser superficiales y aparecen con mayor frecuencia como pápulas rojizas puntiformes o máculas en la corona. Semejan los angioqueratomas pequeños hallados en el escroto. Los neuromas se presentan como pápulas firmes, blanquecinas en la corona o el frenillo (Montgomery y col., 1990).

Las masas y las deformidades penianas, o los seudotumores, pueden desarrollarse luego de la autoadministración de inyecciones o el implante de cuerpos extraños (Nitidandhaprabhas, 1975). La testosterona en aceite (Zalar y col., 1969), así como otros aceites comunes (Engleman y col., 1974), aplicados o inyectados dentro del pene, producen un proceso destructivo lipogranulomatoso que puede simular macroscópicamente un carcinoma. En el sitio de autoinyección del tratamiento de la impotencia pueden surgir granulomas piogénicos (Summers, 1990). Las placas de Peyronie tempranas o atípicas pueden presentarse como masas dentro del cuerpo y la base del pene.

En ocasiones la flebitis, la linfangitis y la vasculitis pueden producir cordones o nódulos subcutáneos en el pene (Grossman y col., 1965; Ball & Picket, 1975).

Cuando se cuestiona el diagnóstico, el mejor tratamiento de las lesiones benignas es la resección local y la evaluación histológica exhaustiva para descartar la malignidad.

Lesiones cutáneas benignas

Las pápulas penianas perladas, los papilomas hirsutos y las papilas coronales son lesiones normales, que suelen encontrarse en el glande peniano. Se presentan en cerca del 15% de los hombres pospúberes y son más frecuentes en los sujetos no circuncidados (Neinstein & Goldering, 1984). Estas lesiones se presentan como filas lineales, curvadas o irregulares de excrescencias cónicas o globulares, que varían de blanco a amarillo y luego a rojo, dispuestas a lo largo del surco coronal. Cuando son más grandes que lo común pueden confundirse con condilomas acuminados (Evans & Patten, 1990). El tratamiento en general es innecesario, pero las lesiones respondieron a la fulguración con láser de CO_2 cuando se indicó (Magid & Garden, 1989). Estas lesiones no se asociaron con neoplasias (Tannenbaum & Becker, 1965; Ferenczy, 1990).

La eritroplasia de Zoon se caracteriza por una placa o una erosión brillante y eritematosa, que en la biopsia presenta capas de células normales, pero con un infiltrado denso de células plasmáticas. Involucra en general al glande, pero puede afectar el prepucio. El tratamiento es la circuncisión, aunque hay informes de manejo exitoso con láser de CO_2 (Baldwin & Geronemus, 1989).

En el diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas debe considerarse todo el espectro de sarpullidos y ulceraciones por irritación, alergia o infección.

LESIONES CUTÁNEAS PREMALIGNAS

Se reconoció que algunas lesiones penianas histológicamente benignas tienen potencial maligno o asociación estrecha con el desarrollo de carcinoma escamoso. En una serie grande, el 42% de los pacientes con cáncer de células escamosas tenían antecedentes de lesiones penianas preexistentes (Bouchot y col., 1989). Aunque no se conoce la incidencia de progresión de estas lesiones a carcinoma escamoso, todas se asociaron con la enfermedad.

Cuerno cutáneo

El cuerno cutáneo peniano es una lesión infrecuente. Por lo general se desarrolla sobre una lesión cutánea preexistente –verruga, nevo, abrasión traumática o tumor– y se caracteriza por el sobrecrecimiento y la cornificación del epitelio que forma una protuberancia sólida. Microscópicamente se observan hiperqueratosis extrema, disqueratosis y acantosis. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica con un margen de tejido normal alrededor de la base del cuerno. Estas lesiones pueden recidivar y demostrar transformación maligna en las biopsias subsecuentes, aun cuando la histología inicial sea benigna (Fields y col., 1987). **Debido a que este tumor puede evolucionar hacia un carcinoma o puede desarrollarse como consecuencia de un carcinoma subyacente, son esenciales la evaluación histológica cuidadosa de la base y el seguimiento estricto del sitio de resección** (Pressman y col., 1962; Hassan y col., 1967).

Balanitis seudoepiteliomatosa micácea y queratótica

Estas lesiones inusuales se presentan como crecimientos hiperqueratóticos, micáceos, en el glande y pueden tener algunas características microscópicas del carcinoma verrugoso. Tienden a recidivar y pueden representar una forma temprana de ese tumor (Jenkins & Jakubovic, 1988; Gray & Ansell, 1990). El tratamiento implica la resección, la ablación con láser y la crioterapia. Estas lesiones requieren tratamiento agresivo y seguimiento cercano. Se publicó un fibrosarcoma de glande luego del tratamiento de una lesión por balanitis seudoepiteliomatosa micácea y queratótica (Irvine y col., 1987).

Balanitis xerótica obliterante

Ésta es una variación genital del liquen escleroso y atrófico, que se presenta como un parche blanquecino en el prepucio o el glande, involucra con frecuencia al meato y a veces se extiende dentro de la fosa navicular. Las lesiones pueden ser numerosas y asumir una apariencia de mosaico. El meato puede aparecer blanco, indurado y edematoso. Pueden producirse erosiones glandulares, fisuras y estenosis meatal. Este trastorno es más común en hombres no circuncidados y suele presentarse en sujetos de mediana edad, aunque también se halla en niños (McKay y col., 1975). Los síntomas son dolor, malestar peniano local, prurito, erecciones dolorosas y obstrucción urinaria (Bainbridge y col., 1971).

Histológicamente estas lesiones muestran epidermis atrófica con pérdida de la red de crestas interpapilares y homogeneización del colágeno del tercio superior de la dermis, combinadas con una zona de infiltrado linfocítico e histiocítico. Semejan las lesiones del liquen escleroso y atrófico que se encuentran en otras partes del cuerpo (Laymon & Freeman, 1944). **Hay publicaciones que documentan la asociación de la balanitis xerótica obliterante con el carcinoma escamoso y el desarrollo de cáncer mucho tiempo después de que se trató una lesión por balanitis xerótica obliterante** (Laymon & Freeman, 1944; Bart & Kopf, 1978; Jamieson y col., 1986; Dore y col., 1990; Simonart y col., 1998).

El tratamiento consiste en una crema tópica con esteroides, esteroides inyectables y resección quirúrgica. La estenosis meatal es un problema común que a menudo requiere dilataciones repetidas, inyección de esteroides y hasta meatoplastia formal (Poynter & Levy, 1967). Es esencial el seguimiento estricto, con biopsia si hay un cambio en el aspecto o el comportamiento.

Leucoplaquia

Estas lesiones se presentan como placas blanquecinas solitarias o numerosas que a menudo involucran el meato. En términos histológicos se trata de hiperqueratosis, paraqueratosis e hipertrofia de la red de crestas interpapilares, con edema dérmico e infiltrado linfocítico. Para determinar la presencia de malignidad es preciso realizar el examen microscópico cuidadoso.

El tratamiento involucra la eliminación de la irritación crónica, y puede estar indicada la circuncisión. La resección quirúrgica y la radiación se utilizaron para el tratamiento de la leucoplaquia. **Este trastorno se asoció tanto con carcinoma escamoso in situ como con cáncer verrugoso del pene** (Hanash y col., 1970; Reece & Koontz, 1975; Bain & Geronemus, 1989). Dada su relación cercana con el carcinoma es preciso realizar un seguimiento meticuloso del sitio de resección con biopsias periódicas de las lesiones resecadas en forma incompleta, para detectar la transformación maligna en etapa temprana.

LESIONES DÉRMICAS RELACIONADAS CON VIRUS

Hay evidencia creciente que sugiere que cierto número de lesiones penianas comparte la etiología viral. **El condiloma acuminado y la papulosis bowenoide parecen relacionarse con la infección por papilomavirus humano (HPV). Se sospecha con firmeza que el herpes virus humano 8 (HHV-8) –también conocido como herpes virus asociado con sarcoma de Kaposi– es el agente etiológico del sarcoma de Kaposi epidémico (relacionado con el SIDA)** (Miller y col., 1996; Simpson y col., 1996; Jaffe & Pellett, 1999).

Condiloma acuminado

Los condilomas acuminados son crecimientos blandos, papilomatosos, en general considerados benignos. También conocidos como verrugas genitales o venéreas, tienen predilección por las áreas húmedas, glabrosas del cuerpo y las superficies mucocutáneas de las áreas perineal y genital. Las lesiones son blandas y friables, y pueden presentarse solitarias sobre un pedículo o en un agrupamiento moruloide sobre una base amplia. Son infrecuentes antes de la pubertad (Redman & Meachum, 1973; Copulsky y col., 1975) y cuando se encuentran pueden sugerir abuso sexual (Handly y col., 1993).

En el hombre los condilomas son más frecuentes en el glande, el cuerpo peniano y el prepucio. El meato también debe inspeccionarse con cuidado. Las lesiones recidivan con frecuencia, tanto en sitios nuevos como en los tratados con anterioridad. Alrededor del 5% de los pacientes presenta compromiso uretral, que puede extenderse a la uretra prostática (Culp y col., 1944). En ocasiones el compromiso extremo de la uretra puede requerir uretroplastia (Feneley y col., 1992). El compromiso de la vejiga, aunque raro, es en extremo difícil de tratar en forma efectiva (Bissada y col., 1974).

Microscópicamente, los condilomas acuminados muestran una capa externa de tejido queratinizado que cubre frondas papilares soportadas por la estroma de tejido conectivo. La capa epitelial presenta filas bien ordenadas de células escamosas. Por lo general se observa un infiltrado linfocítico dérmico. **El tratamiento de estas lesiones con podofilina puede inducir cambios histológicos que sugieren carcinoma** (King & Sullivan,

1947). **En consecuencia, deben practicarse biopsias antes de instaurar el tratamiento con podofilina tópica de lesiones grandes que parecen condilomas acuminados.**

El interés en los condilomas genitales aumentó en grado considerable, estimulado por la mayor comprensión de la relación entre la infección por HPV y ciertos cánceres humanos. Los términos *condiloma genital, verrugas venéreas, verrugas genitales* e *infección genital por HPV* se refieren a una enfermedad transmitida por vía sexual provocada por HPV. Aunque este virus no provoca una enfermedad de transmisión sexual que requiera denuncia, el número anual de infecciones nuevas podría estimarse en 500.000 a 1 millón. Las cifras de prevalencia se desconocen (Stone, 1989). **Se sabe que la infección por HPV es el agente etiológico principal de la displasia cervical y el cáncer cervical** (Lancaster y col., 1986; Alani & Munger, 1998). Un número significativo de compañeros sexuales masculinos de mujeres con condilomas cervicales tiene lesiones no identificadas mediante inspección simple y pueden no ser conscientes de que están afectados o pueden infectar a otros (Sedlacek y col., 1986).

En el examen histológico el coilocito –una célula caracterizada por una cavidad vacía que rodea un núcleo atípico– es patognomónico de la infección por HPV (Schneider, 1989). Las técnicas de hibridación de ADN han sido utilizadas para identificar y clasificar las infecciones por HPV, y se han identificado cerca de 40 subtipos de HPV (Lowhagen y col., 1993). **Los tipos virales 6, 11 y 42 al 44 se asocian con condilomas macroscópicos y displasia de bajo grado. Los tipos 16, 18, 31, 33, 35 y 39 tienen mayor asociación con las neoplasias malignas** (Smotkin, 1989). **En informes más recientes se sugirió que proteínas virales transformadoras tumorales de los tipos 16 y 18 de HPV –en particular las proteínas E6 y E7– podrían interactuar con los productos de genes supresores tumorales pRb y p53 y ser agentes causantes de un subtipo de cánceres penianos** (Levi y col., 1998; Griffiths & Mellon, 1999). La E6 parece ligarse a la proteína celular supresora tumoral p53, para llevar a su rápida degradación, lo que provocaría inestabilidad cromosómica, mutaciones de DNA y aneuploidía. La E7 se liga y fosforila a la proteína pRb del retinoblastoma, y libera el factor de transcripción E2F, que activa la mitosis (zur Hausen, 1996). La infección por HIV puede predisponer a los pacientes afectados al desarrollo rápido de carcinoma escamoso a partir de la infección preexistente con condiloma (Sanders, 1977). Aunque la subtipificación viral de los virus HPV fue sobre todo una herramienta de investigación, se desarrolló como un medio de identificar lesiones que pueden ser agresivas para asistir en la planificación del tratamiento (Carpiniello y col., 1990; Noel y col., 1992).

La enfermedad subclínica puede detectarse mediante la aplicación de solución de ácido acético al 5% sobre el pene seguida por la inspección con un lente de aumento. Las lesiones se tornan blancas, por lo que pueden identificarse lesiones planas con frecuencia invisibles a la inspección tradicional. Estas lesiones "blancoacéticas" no siempre se deben al HPV, por lo que es preciso efectuar la biopsia para confirmar el diagnóstico (Krebs & Schneider, 1987). Es esencial la inspección cuidadosa de la base del tronco peniano, el escroto y los pliegues inguinales. El meato debería examinarse, y en caso de lesiones, se debe proceder a la uretroscopia (Culp y col., 1944; Barrasso y col., 1987).

El tratamiento tópico de los condilomas con podofilina o ácido tricloroacético está bien establecido y en general es exitoso con las lesiones pequeñas. Una solución de podofilina al 0,5 o al 1% se aplica en forma semanal por 2 a 6 semanas (Culp y col., 1944; Kinghorn y col., 1993). Como la podofilina puede dañar la piel normal se sugiere la supervisión cuidadosa, aunque se emplearon con éxito protocolos de autoaplicación (Edwards y col., 1988). La circuncisión retira las lesiones prepuciales, aumenta la exposición al tratamiento y permite el monitoreo postratamiento. La fulguración y la resección pueden ser recomendables para evitar grandes áreas de maceración, ulceración e infección secundaria.

La terapia quirúrgica con láser se utilizó en gran medida en el manejo de los condilomas, como se explica en el capítulo 84. La cirugía con resectoscopio pediátrico puede ser útil para disminuir el volumen tumoral de lesiones intrauretrales grandes. Debería usarse la menor intensidad requerida para resecar estas lesiones y minimizarse el electrocauterio para evitar el desarrollo de estenosis uretrales.

Las lesiones intrauretrales pueden ser en extremo difíciles de tratar. La crema de 5-fluorouracilo aplicada cada semana por 3 semanas permitió eliminar las lesiones uretrales (Bissada y col., 1974; Dretler & Klein, 1975; Boxer & Skinner, 1977). Se debe prestar atención a que la crema se esparza a lo largo de la uretra y evitar la exposición de la piel escrotal. Puede ser de ayuda la utilización de un soporte escrotal o una crema de óxido de cinc. La combinación de la crema de 5-fluorouracilo con la terapia láser no mejora la tasa de éxitos (Carpiniello y col., 1987).

Se utilizaron varios interferones en el tratamiento de los condilomas (Geffen y col., 1984). En un estudio aleatorizado se mostró que el interferón alfa-2b intralesional por períodos cortos tiene actividad contra los condilomas (Eron y col., 1986). El resultado de estudios con otros interferones fue menos claro (Zouboulis y col., 1991). El tratamiento con interferón aún se reserva para lesiones extensas y pertinaces (Krebs, 1989a; 1989b; Ferenczy, 1990).

La infección por HPV es común y, como se destacó antes, puede ser carcinogénica. Los condilomas se asociaron con carcinoma escamoso del pene (Beggs & Spratt, 1964; Dawson y col., 1965; Rhatigan y col., 1972). Se describió la transformación maligna del condiloma a carcinoma escamoso (Boxer & Skinner, 1977; Coetzee, 1977; Malek, 1992). También se demostró degeneración maligna de los condilomas acuminados localizados en las áreas perianal, escrotal y oral (Siegel, 1962). Se halló aumento de la incidencia de neoplasia intraepitelial peniana en las parejas masculinas de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (Barrasso y col., 1987; Iversen y col., 1997). La infección por HPV se implicó en el desarrollo de papulosis bowenoide. El

papel del HPV en la transformación de lesiones condilomatosas a neoplasias malignas aún se estudia con cuidado.

Papulosis bowenoide

El carcinoma in situ del pene se reconoció bien desde la primera descripción que hizo Queyrat en 1911. En 1977 Kopf y Bart describieron la papulosis bowenoide, una afección con apariencia histológica similar a la del carcinoma in situ pero con evolución benigna.

La papulosis bowenoide se presenta como varias pápulas en la piel del pene o la vulva femenina, por lo geneal durante la segunda o la tercera décadas de la vida. Las lesiones suelen ser pigmentadas y el diámetro oscila entre 0,2 y 3 cm; las más pequeñas pueden coalescer en otras más grandes (Patterson y col., 1986). Las lesiones pigmentadas se presentan en la piel peniana, y las granulares tienden a ser pápulas planas (Gross y col., 1985). El diagnóstico se confirma por biopsia (Peters & Perry, 1981). Histológicamente todas estas lesiones cumplen los criterios de carcinoma in situ, pero muestran diferentes patrones de crecimiento en relación con la apariencia clínica plana, endofítica o exofítica (Wade y col., 1978; Peters & Perry, 1981; Gross y col., 1985; Patterson y col., 1986; Bhojwani y col., 1997). Se encontraron secuencias de DNA que sugieren HPV 16 en muestras de papulosis bowenoide, y se sospecha un papel causal del HPV (Gross y col., 1985). **Aunque histológicamente esta afección es carcinoma in situ, el curso clínico de la papulosis bowenoide siempre es benigno** (Su y Shipley, 1997).

El tratamiento implica electrodesecación, crioterapia, fulguración con láser, crema tópica con 5-fluorouracilo y resección con injerto de piel.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi, descrito por primera vez en 1972, es un tumor del sistema reticuloendotelial (Kaposi, 1982). Se presenta como una lesión cutánea neovascular; como una pápula elevada, dolorosa y sangrante; o como una úlcera con decoloración azulada. En el examen histológico el tumor es angiogénico y presenta proliferación endotelial y aparición de células fusiformes.

Antes el sarcoma de Kaposi era infrecuente en Europa y América del Norte. Se caracterizaba por ser un tumor que progresaba con lentitud y afectaba las extremidades inferiores de hombres ancianos, en general descendientes de europeos orientales, judíos o italianos. También se encontraba en otras poblaciones: hombres jóvenes africanos de raza negra y pacientes en tratamiento con inmunosupresores. En el presente la enfermedad se asocia en gran medida con pacientes con SIDA, grupo en el que toma un curso clínico mucho más agresivo.

El sarcoma de Kaposi se subcategoriza actualmente de la siguiente forma: 1) sarcoma de Kaposi clásico, en pacientes sin inmunodeficiencia conocida, con una evolución indolente y rara vez fatal, 2) sarcoma de Kaposi relacionado con el tratamiento inmunosupresor, que se presenta en sujetos que reciben este tipo de terapéutica por trasplante de órganos u otras causas, y que en general se revierte con la modificación de la dosis, 3) sarcoma de Kaposi africano, que se halla en hombres jóvenes y puede tener una evolución agresiva o indolente y 4) sarcoma de Kaposi epidémico o relacionado con el HIV, que se encuentra en pacientes con SIDA.

Las formas clásica e inmunosupresiva de la enfermedad no se consideran epidémicas. El sarcoma de Kaposi no epidémico con compromiso limitado al pene debería tratarse con agresividad porque rara vez se asocia con un compromiso difuso. La resección quirúrgica localizada y la radioterapia externa o con haz de electrones con campos pequeños fueron efectivas (Lands y col., 1992). Cuando están comprometidas áreas mayores está indicada la penectomía parcial. En el paciente inmunosuprimido el sarcoma de Kaposi a menudo retrocede con la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Si no se presenta regresión, deben considerarse la resección o la radiación locales. En el manejo sistémico del compromiso multisistémico se emplearon interferón y terapia citotóxica (National Cancer Institute Position Statement, 1990).

En el paciente con SIDA la inmunodeficiencia subyacente predispone al huésped a presentar sarcoma de Kaposi por un factor de 7.000 (Miles, 1994). El primer caso de sarcoma de Kaposi epidémico relacionado con HIV se publicó en 1981 (Friedman, 1981), y el primero con compromiso peniano se informó en 1986 (Seftel y col., 1986). El sarcoma de Kaposi del pene se convirtió desde entonces en una lesión relativamente común en pacientes con SIDA. El compromiso peniano es más habitual en el hombre homosexual con SIDA que en otros sujetos de sexo masculino con esta enfermedad. En los primeros 1.000 casos de SIDA informados por los Centers for Disease Control and Prevention, la incidencia de sarcoma de Kaposi peniano era del 44% en pacientes homosexuales y bisexuales, comparada con el 16% en drogadictos intravenosos y el 0% en hemofílicos (Bayne & Wise, 1988; Jaffe y col., 1983). En algunos estudios se encontró sarcoma de Kaposi epidémico en pacientes HIV negativos, lo que sugiere que ciertas prácticas sexuales y un agente diferente, transmitido por vía sexual podrían ser responsables de esta forma de la enfermedad (Miles, 1994). **En varios informes se sugirió una relación firme entre la infección por HHV-8 y el desarrollo de lesiones de sarcoma de Kaposi en pacientes con HIV** (Jaffe & Pellett, 1999; Sitas y col., 1999). **Sobre todo debido a la explosión de SIDA en la década de 1990, el sarcoma de Kaposi del pene podría ser el segundo tumor más común en esa zona luego del carcinoma escamoso.**

Aunque el sarcoma de Kaposi podría ser el signo de presentación del SIDA en muchos pacientes, el compromiso temprano del pene es infrecuente en este grupo (Grunwald y col., 1994). El tratamiento se dirige a la paliación (Lowe y col., 1989). El compromiso del glande o del cuerpo esponjoso del pene puede producir obstrucción uretral y requerir uretrostomía proximal. Esto en general permite orinar en la posición de parado. Para lesiones grandes que involucran el pene puede precisarse

penectomía parcial o total. Se describió el tratamiento radiante y la utilización del láser neodimio:itrio-aluminio-garnate (Nd:YAG) para aliviar la obstrucción uretral distal (Wishnow & Johnson, 1988; Ruszczak y col., 1996).

TUMOR DE BUSCHKE-LÖWENSTEIN (CARCINOMA VERRUGOSO, CONDILOMA ACUMINADO GIGANTE)

En 1925 Buschke y Löwenstein describieron el tumor de Buschke y Löwenstein por primera vez y luego en 1939 Löwenstein lo halló en los Estados Unidos. Ackerman (1938) describió un tumor histológicamente similar que se presentaba en la cavidad oral. Goethals y col. (1963) describieron los carcinomas verrugosos de laringe, vulva y pene. **Aunque algunos carcinomas verrugosos no penianos generan metástasis, éstas no parecen presentarse a partir del tumor de Buschke-Löwenstein.** Éste invade sobre todo en el nivel local, donde comprime y destruye los tejidos adyacentes, y produce erosión uretral y fistulización. Este crecimiento agresivo, combinado con sangrado, secreción y olor, lleva al paciente a buscar evaluación médica y tratamiento.

La incidencia verdadera del tumor de Buschke-Löwenstein se desconoce, pero es probable que sea superior que lo publicado, porque muchos casos se denominaron carcinomas escamosos de bajo grado del pene. Los análisis retrospectivos de varios informes revelaron un número de casos de cáncer verrugoso o condilomas gigantes bajo la categoría de carcinomas escamosos de bajo grado (Davies, 1965; Hanash y col., 1970; Grussendorf-Conen, 1997).

El tumor de Buschke-Löwenstein difiere de los condilomas acuminados en que estos últimos, más allá del tamaño, siempre permanecen superficiales y nunca invaden el tejido adyacente. El tumor de Buschke-Löwenstein desplaza, invade y destruye las estructuras adyacentes por compresión. Además de este crecimiento local descontrolado, no muestra signos de cambios malignos en el examen histológico y no genera metástasis. Microscópicamente, el tumor forma una masa frondosa compuesta por crestas epidérmicas gruesas, redondeadas, que a menudo se extienden en profundidad dentro del tejido subyacente. Las crestas están compuestas por células escamosas bien diferenciadas que no muestran anaplasia celular. Es característico que estas crestas se rodeen por una banda densa de células inflamatorias agudas y crónicas. Como con el condiloma acuminado, la etiología podría ser viral (Ubben y col., 1979; Dawson y col., 1985). Se identificó DNA de los tipos 6 y 11 de HPV en estos tumores (Boshart y zur Hausen, 1986).

Las metástasis de ganglios linfáticos son infrecuentes en el carcinoma verrugoso (Ackerman, 1948; Davies, 1965; Seixas, 1994) **y es probable que su presencia refleje la degeneración maligna de la lesión primaria.** Se sabe que esos cambios se producen en el carcinoma verrugoso de sitios no penianos (Davies, 1965; Dawson y col., 1965). Se publicaron casos anecdóticos de degeneración maligna en asociación con carcinoma peniano (Youngberg y col., 1983).

Se requieren biopsia excisional o varias biopsias profundas para distinguir la lesión del carcinoma peniano verdadero. El tratamiento implica la resección, respetando todo lo que se pueda del pene. Las lesiones grandes podrían necesitar penectomía total. La recurrencia es común y es esencial el seguimiento estricto. El tratamiento tópico con podofilina o 5-fluorouracilo fue ineficaz, quizá porque el estrato córneo engrosado característico es insensible al fármaco (Bruns y col., 1975).

La radioterapia es inefectiva y se asoció con cambios malignos rápidos subsecuentes cuando se utilizó en carcinomas verrugosos de otras localizaciones (Lepor & Leffler, 1960; Kraus & Perez-Mesa, 1966; Proffitt y col., 1970). La bleomicina se empleó como modalidad primaria o adyuvante para el carcinoma verrugoso (Misma & Matunalea, 1972). Se informó el tratamiento exitoso del tumor de Buschke-Löwenstein mediante terapéutica sistemática con interferón combinado con láser Nd:YAG (Gilbert & Beckert, 1990).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Carcinoma in situ

Urólogos y dermatólogos llaman al carcinoma in situ del pene eritroplasia de Queyrat si involucra el glande, el prepucio o el tronco del pene, y enfermedad de Bowen cuando compromete el resto de los genitales o la región perineal. Esta nomenclatura sirvió para separar al carcinoma in situ de la corriente principal de pensamiento y publicación de carcinoma peniano. Sin embargo, la epidemiología y la historia natural de esta lesión son paralelas a las del carcinoma temprano del pene, y el carcinoma in situ puede progresar a la forma invasora.

La eritroplasia descrita originalmente por Queyrat en 1911 es una lesión roja, aterciopelada, bien demarcada del glande o, con menor frecuencia, el prepucio de los hombres no circuncidados (Aragona y col., 1985). Puede ulcerarse y asociarse con secreción y dolor.

En el examen histológico la mucosa normal se reemplaza por células hiperplásicas atípicas caracterizadas por la falta de orientación, vacuolización, varios núcleos hipercromáticos y figuras mitóticas en todos los niveles. La red epitelial se extiende dentro de la submucosa y se observa elongada, ensanchada y protuberante. La submucosa muestra proliferación y ectasia capilar rodeadas por infiltrado inflamatorio, por lo general rico en células plasmáticas. Estas características microscópicas distinguen la eritroplasia de Queyrat de la balanitis crónica localizada. Se identificó HPV en el carcinoma in situ peniano (Pfister & Haneke, 1984).

En 1912 Bowen describió con la neoplasia intraepitelial de la piel asociada con gran frecuencia tumores malignos internos subsecuentes como una entidad distinta. Cuando la enfermedad de Bowen compromete al pene se llama eritroplasia de Queyrat; en el examen histológico los dos

trastornos son similares (Graham y Helwig, 1973). Ambos tumores se caracterizan por cambios no invasivos de carcinoma in situ. **Los tumores malignos viscerales no se asocian con eritroplasia de Queyrat, y estudios de casos y controles no mostraron asociación entre la enfermedad de Bowen y las neoplasias malignas internas** (Epstein, 1960). **El cáncer de pene no justifica una búsqueda específica para tumores malignos internos.**

El tratamiento se basa en la confirmación histopatológica correcta de malignidad con múltiples biopsias de profundidad adecuadas para determinar la presencia de invasión. Cuando las lesiones son pequeñas y no invasivas, la resección local que respeta la anatomía y la función penianas es satisfactoria. La circuncisión trata de manera adecuada las lesiones prepuciales. La fulguración podría ser exitosa pero suele presentar recurrencias. La radioterapia erradicó con éxito estos tumores; la radiación bien planificada y administrada de manera adecuada provoca morbilidad mínima (Kelley y col., 1974; Grabstald & Kelley, 1980).

El 5-fluorouracilo tópico como base al 5% produce la denudación de áreas malignas y premalignas mientras preserva la piel normal. Los resultados estéticos son excelentes (Dillaha y col., 1965; Hueser & Pugh, 1969; Lewis & Bendl, 1971; Graham & Helwig, 1973; Goette, 1974). La absorción sistémica de 5-fluorouracilo es mínima. También hay informes de tratamiento exitoso con láser Nd:YAG (Landthaler y col., 1986), láser de CO_2 (Rosemberg & Fuller, 1980) y nitrógeno líquido (Madej & Meyza, 1982; Mortimer y col., 1983) con control excelente y resultado estéticos.

Carcinoma invasivo

Incidencia

El carcinoma peniano suma el 0,4 al 0,6% de todos los tumores malignos entre los hombres en los Estados Unidos y Europa; podría corresponder hasta un 10% de las neoplasias malignas en los hombres de algunos países africanos, asiáticos y sudamericanos (Gloeckler-Ries y col., 1990; Vatanasapt y col., 1995). **Sin embargo, ciertos informes sugieren que la incidencia de cáncer peniano está disminuyendo en muchos países, entre los que se incluyen Finlandia, Estados Unidos, India y otros países asiáticos** (Maiche y col., 1991; Vatanaspt y col., 1995; Yeole & Jussawalla, 1997; Frisch y col., 1995). Las razones no son claras pero podrían relacionarse con la mayor atención prestada a la higiene personal.

El cáncer peniano es una enfermedad de los hombres ancianos, con un aumento marcado de la incidencia en la sexta década de la vida y un pico alrededor de los 80 años (Persky, 1977). En dos estudios la edad media fue de 58 años (Gursel y col., 1973) y 55 años (Derrick y col., 1973), respectivamente. El tumor no es inusual en hombres más jóvenes; en una serie extensa, el 22% de los pacientes era menor de 40 años y el 7% no superaba los 30 años (Dean, 1935); la enfermedad también se informó en niños (Kini, 1944; Narasimharao y col., 1985). Aunque en algunas series no se mostró predisposición racial (Beggs & Spratt, 1964), en otras se observó una preponderancia de 2:1 en los negros (Muir & Nectoux, 1979). El estudios más recientes que utilizaron la base de datos Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) se reveló que no hay diferencia racial en la incidencia de cáncer de pene entre los hombres negros y los blancos en los Estados Unidos (incidencia para los hombres blancos, 0,8 cada 100.000; para los hombres negros, 0,7 cada 100.000) (Vatanaspt y col., 1995).

Etiología

La incidencia de carcinoma de pene varía de acuerdo con la práctica de la circuncisión, el estándar higiénico, la fimosis, el número de parejas sexuales, la infección por HPV, la exposición a productos del tabaco y otros factores (Barrasso y col., 1987; Maiche, 1992; Maden y col., 1993).

La circuncisión neonatal se estableció como una medida profiláctica que virtualmente elimina la aparición del carcinoma peniano, porque anula el ambiente cerrado prepucial en el que se desarrolla el carcinoma del pene. Se propuso que los agentes etiológicos son los efectos irritantes crónicos del esmegma, un derivado de la acción bacteriana sobre las células descamadas que están dentro del saco prepucial. Aunque no se consiguió evidencia definitiva de que el esmegma humano por sí solo carcinógeno (Reddy & Baruah, 1963), se observó en gran medida su relación con el desarrollo de carcinoma peniano (Plaut & Kohn-Speyer, 1947; Pratt-Thomas y col., 1956). La higiene inapropiada puede llevar a la formación de esmegma por debajo de la piel del prepucio, y provocar inflamación. La curación por fibrosis lleva a la fimosis de la piel prepucial, que tiende a perpetuar el ciclo. En la mayoría de las grandes series se informan porcentajes de fimosis entre el 25 y el 75% de los pacientes. Reddy y col. (1984) estudiaron los prepucios de 26 hombres sometidos a circuncisión por fimosis y encontraron atipia epitelial en un tercio de los especímenes.

El carcinoma de pene es raro entre la población judía, para quienes la circuncisión neonatal es práctica universal (Licklider, 1961). De forma similar, en los Estados Unidos, donde se practica ampliamente la circuncisión neonatal, el cáncer de pene comprende menos del 1% de los tumores malignos masculinos. Entre las tribus no circuncidadas de África y entre las culturas asiáticas no circuncidadas, el cáncer peniano puede ascender al 10 al 20% de las neoplasias malignas masculinas (Dodge, 1965; Narayana y col., 1982). En Paraguay el carcinoma peniano es el tumor maligno más común (Lynch & Krush, 1969), y en áreas de Brasil puede constituir el 17% de todas las neoplasias malignas (Ornellas y col., 1994). En India el carcinoma de pene es extremadamente infrecuente entre la población judía circuncidada en el período neonatal, pero algo más común entre los musulmanes que practican la circuncisión prepuberal. Es bastante habitual entre las poblaciones cristianas e hindúes no circuncidadas (Paymaster & Ganagadharan, 1967).

Los datos de las series más grandes muestran que el cáncer de pene es raro entre los individuos circuncida-

dos neonatalmente pero más frecuente cuando se demora la circuncisión hasta la pubertad (Frew y col., 1967; Gursel y col.,1973; Johnson y col., 1973). La circuncisión en la etapa adulta parece ofrecer escasa o ninguna protección para el desarrollo subsecuente de la enfermedad (Thomas & Small, 1968; Maden y col., 1993). **Estos datos sugieren que el período crítico de exposición a ciertos agentes etiológicos podría haberse presentado en la pubertad, y seguro ya en la adultez, lo que hace que la circuncisión más tardía es relativamente inefectiva como herramienta profiláctica para el cáncer de pene.**

La infección por HPV y la exposición a productos del tabaco parecen asociarse con el desarrollo de cáncer de pene. Los datos epidemiológicos proveyeron las primeras pistas sobre la relación entre un agente transmitido por vía sexual y el cáncer, al demostrar que las esposas y ex esposas de hombres con cáncer peniano tenían tres veces más riesgo de carcinoma cervical (Graham y col., 1979). Investigaciones posteriores revelaron que las parejas masculinas de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical tenían una incidencia significativamente mayor de neoplasia intraepitelial peniana (Barrasso y col., 1987). Se demostró que estos mismos pacientes hombres tenían mayor incidencia de HPV.

Técnicas avanzadas de biología molecular como reacción en cadena de la polimerasa e hibridación in situ aportaron más evidencia acerca del papel etiológico del HPV mediante la identificación de secuencias específicas de DNA de diferentes tipos de HPV en lesiones penianas primarias (malignas y benignas), pero no en prepucios normales (Varma y col., 1991; Iwasawa y col., 1993). Más de 25 tipos de HPV infectan los sitios genitales. Los tipos de HPV 6 y 11 se asocian más a menudo con lesiones no displásicas, como verrugas genitales, pero también se encuentran en carcinomas verrugosos no metastásicos. Por el contrario, los tipos 16, 18, 31 y 33 se asocian con carcinomas in situ e invasivos (Wiener & Walther, 1995). El HPV 16 parece ser el tipo más frecuentemente detectado en los carcinomas primarios y también se aisló en lesiones metastásicas (Varma y col., 1991; Iwasawa y col., 1993; Wiener & Walther, 1995). Como se destacó antes, el genoma del HPV codifica la oncoproteína E6, que forma complejos con la proteína supresora tumoral p53, y la oncoproteína E7, que se liga a la proteína del retinoblastoma, lo que afecta así la regulación del ciclo celular (Munger y col., 1989; zur Hausen 1996; Levi y col., 1998; Griffiths & Mellon 1999). **Maden y col. (1993) encontraron que la incidencia de infección por HPV tiene correlación directa con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y que este número también tenía relación con el riesgo de cáncer peniano.**

Aunque la infección por HPV podría ser un factor importante en el desarrollo de cáncer peniano, su presencia no es invariable (el 31 al 63% de los pacientes con cáncer de pene tiene resultados positivos en las pruebas) (Wiener & Walther, 1995), lo que indica que podrían estar involucrados factores adicionales en el desarrollo de la enfermedad.

En cuatro estudios se observó asociación significativa entre la exposición al humo del cigarrillo y el desarrollo de cáncer peniano (Hellberg y col., 1987; Daling y col., 1992; Maden y col., 1993; Harish & Ravi, 1995). Hellberg y col. (1987) estudiaron la historia de tabaquismo en 244 hombres con cáncer peniano y controles pareados. Encontraron un aumento significativo en el odds ratio para cáncer peniano sobre la base del hábito de fumar, y el riesgo aumentaba con el mayor número de cigarrillos. Esta observación se mantuvo aun cuando se controló la presencia de fimosis. Harish y Ravi (1995) extendieron estas observaciones al mostrar que todas las formas de los productos del tabaco, incluidos los cigarrillos, el tabaco para mascar y el rapé, se relacionaban en grado significativo y de manera independiente con la incidencia subsecuente de cáncer peniano en el análisis de regresión multivariado. Se planteó la hipótesis de que los productos del tabaco, en presencia de infección por HPV o bacterias, pueden actuar en asociación con la inflamación crónica en la promoción de la transformación maligna. Los mismos factores de riesgo son comunes a otros carcinomas anogenitales (Daling y col., 1992; Maden y col., 1993).

Aunque el antecedente de traumatismo puede preceder al desarrollo de carcinoma de pene, algunos creen que este hallazgo es más fortuito que causal (Hanash y col., 1970). Sin embargo, se informó como una entidad distinta el desarrollo de carcinoma en el tronco peniano cicatrizado luego de una circuncisión mutilante (Bissada y col., 1986), y Maden y col. (1993) encontraron el aumento de más de tres veces en el riesgo de cáncer peniano en hombres con desgarros y sarpullidos penianos. Se necesita un estudio más extenso que incorpore muchos factores de riesgo para el cáncer de pene en un análisis multivariado. No se encontró evidencia convincente que relacione el cáncer peniano con otros factores, como ocupación, otras enfermedades venéreas (gonorrea, sífilis, herpes), uso de marihuana o consumo de alcohol (Maden y col., 1993).

Prevención

La circuncisión neonatal de rutina fue, sin exagerar, un tema controversial a lo largo del tiempo. En 1971 la American Academy of Pediatrics (AAP) declaró que "no hay indicaciones médicas válidas para la circuncisión en el período neonatal". Esta visión se reiteró en 1975 por un grupo de tareas de ese comité creado para este fin, y en 1983 tanto por la AAP como por el American College of Obstetrics and Gynecology en sus normas de atención perinatal (Schoen y col., 1989).

En 1988 el grupo de tareas (Schoen y col., 1989) revisó su postura como sigue: "La circuncisión de los recién nacidos tiene posibles beneficios médicos y ventajas, así como desventajas y riesgos. Cuando se considera la circuncisión, se deberían explicar los riesgos y los beneficios a los padres, y obtener el consentimiento informado". Esta recomendación se basó en datos que sugerían que podría disminuir la incidencia de infección del tracto urinario en los niños de sexo masculino cuando se lleva a cabo la circuncisión neonatal. Además, comenza-

ba a estar disponible la información publicada en lo que concierne a la relación entre la circuncisión y las enfermedades transmitidas por vía sexual y, a su turno, la relación de las afecciones virales de transmisión sexual y el cáncer de pene y cuello uterino.

El grupo de tareas de la AAP publicó pautas actualizadas en las que se declaró que **"hay beneficios médicos posibles en la circuncisión neonatal; sin embargo, estos datos no son suficientes para recomendarla de rutina. En las situaciones en que el procedimiento no es esencial para el bienestar del niño, los padres, luego de recibir la información sin sesgos, deberían tomar la determinación que represente el mejor interés del niño"** (Shapiro, 1999).

Cualquier argumento en contra de la circuncisión debe tener en cuenta que el carcinoma peniano es la única neoplasia para la que hay un medio predecible y simple de profilaxis que salva el órgano en riesgo (Dagher y col., 1973).

Aunque la circuncisión puede evitar la enfermedad, en especial donde faltan instalaciones para la higiene diaria, podría no ser tan importante en países en los que se practica una higiene adecuada. Frisch y col. (1995) publicaron una incidencia en descenso de cáncer peniano (de 1,15 cada 100.000 hombres a 0,82 cada 100.000) en la población danesa, cuya tasa de circuncisión es del 1,6%. Los autores atribuyeron esa tendencia a la mejoría de la higiene, ya que la incidencia de viviendas con instalaciones de baño aumentó del 35% en la década de 1940 al 90% en 1990.

Aunque la circuncisión neonatal o la higiene correcta para prevenir la aparición de fimosis representan estrategias de prevención prepuberal, hay otras pospuberales importantes que podrían evitar la transformación maligna, como prevenirse contra la infección por HPV y los productos del tabaco. Por lo tanto, conductas modificables pueden prevenir el cáncer peniano (Munger y col., 1989; Maden y col., 1993; Harish & Ravi, 1995; Levi y col., 1998; Griffiths & Mellon, 1999).

Historia natural

El carcinoma de pene suele comenzar como una lesión pequeña, que se extiende gradualmente hasta comprometer todo el glande, el cuerpo y los cuerpos penianos. La lesión puede ser papilar y exofítica o plana y ulcerada; si no se trata puede producirse la autoamputación peniana como consecuencia tardía. Las tasas de crecimiento de las lesiones papilares y ulcerativas son bastante similares, pero el tumor plano, ulcerativo, tiene tendencia a generar metástasis ganglionares en etapa más temprana y se asocia con peores tasas de supervivencia a 5 años (Dean, 1935; Marcial y col., 1962; Ornellas y col., 1994). Las lesiones mayores de 5 cm (Beggs & Spratt, 1964) y las que comprometen más del 75% del cuerpo (Staubitz y col., 1955) se asocian con una mayor incidencia de metástasis y menor tasa de supervivencia. Sin embargo, otros no encontraron una relación consistente entre el tamaño de la lesión, la presencia de metástasis y la disminución de la supervivencia (Ekstrom & Edsmyr, 1958; Puras y col., 1978).

La fascia de Buck actúa como una barrera natural temporaria para la extensión local del tumor y protege los cuerpos penianos de la invasión. La penetración de la fascia de Buck y la túnica albugínea permite la invasión de los cuerpos vasculares y establece la posibilidad de diseminación vascular. El compromiso de la uretra y la vejiga es infrecuente (Riveros & Gorostiaga, 1962; Thomas & Small, 1968).

Las metástasis a los ganglios regionales femorales e ilíacos son la ruta más rápida de diseminación del carcinoma peniano. En otra parte de este texto se encuentra una descripción detallada del drenaje linfático del pene, bien documentado en la literatura médica (Dewire & Lepor, 1992). En resumen, los linfáticos del prepucio forman una red de conexión que se une con los de la piel del cuerpo del pene. Estos tributarios drenan hacia los ganglios inguinales superficiales (los ganglios externos a la fascia lata). Los linfáticos del glande se unen a los que drenan los cuerpos del cuerpo del pene y forman un collar de canales conectados en la base del pene que drenan a través de los ganglios superficiales. Estos últimos drenan los ganglios inguinales profundos (profundos con respecto a la fascia lata). A partir de ahí el drenaje se produce hacia los ganglios pelvianos (ilíacos externos, ilíacos internos y obturadores). Los estudios linfangiográficos del pene muestran un patrón consistente de drenaje que va desde los ganglios inguinales superficiales a los profundos, y después a los pelvianos sin evidencia de drenaje "salteado" (Cabanas, 1977; 1992). Hay numerosas interconexiones en todos los niveles del drenaje, de manera que el drenaje linfático peniano es bilateral hacia ambas áreas inguinales.

El agrandamiento metastásico de los ganglios regionales puede conducir a necrosis cutánea, infección crónica y muerte por inanición, sepsis o hemorragia secundaria a erosión de los vasos femorales. Las lesiones metastásicas distantes detectables clínicamente en pulmón, hígado, hueso o cerebro son poco frecuentes y se informaron en el 1 al 10% de los casos en la mayoría de las series grandes (Staubitz y col., 1955; Beggs & Spratt, 1964; Riveros & Gorostiaga, 1962; Derrick y col., 1973; Johnson y col., 1973; Kossow y col., 1973; Puras y col., 1978). Esas metástasis suelen presentarse en etapa tardía durante el curso de la enfermedad, luego de que la lesión local se trató. Son inusuales las metástasis a distancia en ausencia de metástasis ganglionares regionales.

El carcinoma de pene se caracteriza por la evolución progresiva implacable y provoca la muerte en la mayoría de los pacientes no tratados dentro de los dos años (Beggs & Spratt, 1964; Skinner y col., 1972; Derrick y col., 1973). En ocasiones se observa supervivencia a largo plazo, aun con enfermedad local avanzada y metástasis ganglionares regionales (Furlong & Uhle, 1953; Beggs & Spratt, 1964). No se conoce informe alguno de remisión espontánea de carcinoma de pene. Se publicó que entre el 5 y el 15% de los pacientes desarrolló un segundo tumor primario (Beggs & Spratt, 1964; Buddington y col., 1963; Gursel y col., 1973), y en una serie se informaron carcinomas secundarios en el 17% de los pacientes (Hubbell y col., 1988).

Formas de presentación

Signo

Es la propia lesión peniana la que suele alertar al paciente de la presencia del cáncer de pene. El rango de presentación se extiende desde la induración relativamente sutil o pequeñas excrecencias hasta una pequeña pápula, pústula, crecimiento verrugoso o una lesión exofítica más florida. Puede aparecer como una erosión poco profunda o una úlcera profundamente excavada con bordes elevados o deprimidos. La fimosis puede ocultar una lesión y permitir la progresión silenciosa de un tumor. Con el tiempo, la erosión a través del prepucio, el mal olor prepucial o la secreción con sangrado o sin él, llaman la atención a la enfermedad.

Los tumores penianos pueden presentarse en cualquier lugar del pene pero son más frecuentes en el glande (48%) y el prepucio (21%). Otros tumores comprometen tanto al glande como al prepucio (9%), el surco coronal (6%) o el cuerpo del pene (menos de 2%) (Sufrin & Huben, 1991). Esta distribución de lesiones podría deberse a la exposición constante del glande, el surco coronal y el interior del prepucio a irritantes (p. ej., esmegma, HPV) que se encuentran dentro del saco prepucial, mientras el tronco peniano es relativamente respetado.

Raras veces puede aparecer ulceración, supuración o hemorragia en el área inguinal debido a la presencia de metástasis ganglionares de una lesión oculta en el prepucio fimótico. La retención urinaria y la fístula uretral por compromiso local de los cuerpos cavernosos son signos infrecuentes de presentación.

Síntomas

El dolor no se presenta en proporción a la extensión del proceso destructivo local y en geneal no es un síntoma de presentación. Debilidad, pérdida de peso, cansancio y deterioro sistémico se presentan en forma secundaria a la supuración crónica. En ocasiones puede haber sangrado significativo de la lesión peniana o las lesiones ganglionares. Como la enfermedad local y regional están muy avanzadas en el momento en que aparecen las metástasis distantes, son raros los síntomas de presentación referidos a ellas.

Diagnóstico

Demora

Los pacientes con cáncer de pene parecen demorar la búsqueda de atención médica, aun más que los sujetos con otros tipos de cáncer (Lynch & Krush, 1969). En series grandes, el 15 al 50% de los individuos demoró la consulta médica más de un año (Dean, 1935; Buddington y col., 1963; Hardner y col., 1972; Gursel y col., 1973). Las explicaciones son vergüenza, culpa, miedo, ignorancia y negligencia personal. Este nivel de negación es sustancial, dado que el pene se observa y manipula a diario.

La demora en el comienzo del diagnóstico y el tratamiento por parte del médico también podría ser considerable. En algunos casos los pacientes reciben esquemas prolongados de antibióticos o preparados tópicos antifúngicos antes de derivarse para la biopsia. Aunque algunos estudios muestran que la diferencia en las tasas de supervivencia entre los pacientes que se presentan en etapa temprana y los que lo hacen en forma tardía es escasa (Ekstrom & Edsmyr, 1958; Johnson y col., 1973), en otros trabajos se observó menor supervivencia con demoras más prolongadas (Hardner y col., 1972). Parece lógico que el diagnóstico y el tratamiento tempranos mejoren los resultados.

Examen físico

En el momento de presentación la mayoría de las lesiones está confinada al pene (Skinner y col., 1972; Derrick y col., 1973; Johnson y col., 1973). La lesión peniana se evalúa con respecto al tamaño, la localización, la fijación y el compromiso de los cuerpos del pene. Se necesita inspeccionar la base del pene y el escroto para descartar la extensión a esas áreas. Los exámenes rectal y bimanual proveen información acerca del compromiso perineal y la presencia de una masa pelviana. La palpación cuidadosa del área inguinal en busca de adenopatías es en extremo importante.

Biopsia

La confirmación del diagnóstico de carcinoma de pene y la evaluación de la profundidad de la invasión, la presencia de invasión vascular y el grado histológico de la lesión mediante examen microscópico de un especimen de biopsia son obligatorias antes de iniciar cualquier tratamiento. Esto provee información sobre las opciones terapéuticas para la lesión primaria así como acerca de las probabilidades de metástasis ganglionares en pacientes sin adenopatías palpables (McDougal, 1995; Lopes y col., 1996; Theodurescu y col., 1996). La biopsia podría ser un procedimiento separado del tratamiento quirúrgico definitivo. A menudo se necesita una incisión dorsal para lograr exposición adecuada de la lesión para su biopsia satisfactoria. No se publicaron efectos dañinos de la biopsia de pene en cuanto a la diseminación del tumor (Ekstrom & Edsmyr, 1958). Un enfoque terapéutico alternativo es la confirmación mediante biopsia por congelación seguida de penectomía parcial o total. Debe obtenerse el consentimiento informado completo antes del procedimiento.

Características histológicas

La mayoría de los tumores de pene es un carcinoma escamoso que muestra queratinización, formación de perlas epiteliales y varios grados de actividad mitótica. Las crestas epidérmicas normales se destruyen. Las lesiones invasivas penetran la membrana basal y las estructuras circundantes.

Cubilla y col. (1993) dividieron los cánceres penianos en carcinomas escamoso de extensión superficial, de crecimiento vertical, verrugoso y multicéntrico. El carcinoma de extensión superficial fue más frecuente y el 42%

de los pacientes presentó metástasis en los ganglios linfáticos inguinales. Sin embargo, se encontraron metástasis ganglionares en el 82% de los sujetos con patrón de crecimiento vertical, en ninguno de los que tenían patrón verrugoso y en el 33% de los carcinomas multicéntricos.

Desde el punto de vista histológico, el grado de los carcinomas escamosos se establece mediante la clasificación de Broders, para definir el nivel de diferenciación sobre la base de la queratinización, el pleomorfismo nuclear, el número de mitosis y varios otros aspectos (Broders, 1921; Lucia y Miller, 1992). Este sistema de clasificación se diseñó en principio para el carcinoma escamoso de la piel y los patólogos lo adaptaron para el carcinoma escamoso peniano. Al inicio se describieron cuatro grados, pero es común que los autores modifiquen la escala a un sistema de tres grados mediante su combinación (Maiche y col., 1991b). En el momento del diagnóstico, las lesiones de bajo grado (1 y 2) conforman el 70 al 80% de los casos publicados, más allá de que se utilice un sistema de tres grados o de cuatro (Maiche y col., 1991b) Estas lesiones bien diferenciadas muestran cordones de células escamosas atípicas que se proyectan hacia abajo desde una epidermis hiperqueratósica. En los casos típicos los carcinomas de bajo grado muestran queratina, puentes intercelulares prominentes y perlas de queratina, características ausentes en los tumores de alto grado. Casi la mitad de los tumores que se originan en el tronco peniano son mal diferenciados (grados 3 y 4, según la escala), mientras que sólo el 10% de los tumores localizados en el prepucio son neoplasias de alto grado (Maiche y col., 1991b). Por lo tanto, a menudo el grado y el estadio se correlacionan.

Cierto número de investigadores notó falta de correlación entre el grado y la supervivencia (Staubitz y col., 1955; Beggs & Spratt, 1964; Edwards & Sawyers, 1968; Kuruvilla y col., 1971; Hardner y col., 1972; Johnson y col., 1973). En otras series se informó reducción de la supervivencia entre los pacientes con tumores anaplásicos (Ekstrom & Edsmyr, 1958; Marcial y col., 1962; Frew y col., 1967; Hanash y col., 1970; Puras y col., 1978). En varios estudios se destacó la asociación entre la enfermedad de alto grado y las metástasis ganglionares regionales (Fraley y col., 1989; Ravi 1993b; McDougal, 1995; Theodurescu y col., 1996; Heyns y col., 1997). En términos globales hay acuerdo considerable en cuanto a los aspectos histológicos que caracterizan el alto grado tumoral (grados 3 y 4) y su correlación con las metástasis ganglionares. Sin embargo, como se expresó, la mayoría de los tumores es de grados inferiores. También serían de utilidad para el manejo de los pacientes las características histológicas que mejor estratificarían el pronóstico de los sujetos con cánceres penianos invasivos que no son de alto grado.

Maiche y col. (1991b) introdujeron una modificación al sistema de clasificación de Broders y propusieron una forma más objetiva de evaluación histológica. Este sistema modificado utiliza un puntaje global basado en el grado de queratinización, el número de células mitóticas por campo de gran aumento, atipia celular y la presencia de células inflamatorias para determinar el grado del tumor. Mediante este sistema, los autores revisaron un trabajo de 239 pacientes con carcinoma escamoso de pene y encontraron una tasa de supervivencia a 5 años del 80% en los individuos con tumores grado 1, y otra del 30% a 5 años en los sujetos con tumores grado 4. La supervivencia de los pacientes con neoplasias grados 2 o 3 fue similar, alrededor del 50%. Por lo tanto, en esencia, un sistema de tres grados (1, 2 y 3 combinados, y 4) describió el pronóstico de los pacientes.

La invasión vascular por células tumorales tiene una importancia pronóstica significativa y provee información importante, pero a veces no se menciona de manera específica en los informes de patología. En cuatro estudios se evaluó su presencia o su ausencia, y en todos fue un predictor importante de metástasis ganglionares (Fraley y col., 1989; Lopes y col., 1996; Heyns y col., 1997; Morganstern y col., 1999). **Por lo tanto, el patólogo debería mencionar de manera específica la presencia de invasión vascular en la pieza quirúrgica.**

Estudios de laboratorio

Las pruebas de laboratorio en los pacientes con cáncer peniano suelen ser normales. Los pacientes con enfermedad crónica, desnutrición y supuración extensa en el área del tumor primario y de los ganglios metastásicos inguinales, pueden presentar anemia, leucocitosis e hipoalbuminemia. La obstrucción uretral o ureteral puede desencadenar azoemia.

La hipercalcemia sin metástasis óseas detectables se asoció con cáncer peniano (Anderson & Glenn, 1965; Rudd y col., 1972). En una revisión del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Sklaroff & Yagoda, 1982), 17 de 81 pacientes (20,9%) tenían hipercalcemia. Ésta parece ser sobre todo función del tamaño de la masa tumoral. Suele asociarse con metástasis inguinales y puede resolverse luego de la resección de los ganglios inguinales comprometidos (Block y col., 1973). Tanto el tumor como las metástasis pueden producir hormona paratiroidea y otras sustancias relacionadas que activan la resorción osteoclástica del hueso (Malakoff & Schmidt, 1975). El tratamiento médico de la hipercalcemia implica la hidratación salina agresiva para restaurar el volumen del líquido extracelular y promover la excreción tanto de sodio como de calcio. Si se sospecha sobrecarga de volumen se administran diuréticos. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, etidronato) se convirtieron en el tratamiento de primera línea, ya que poseen eficacia demostrada como agentes antirresortivos y son relativamente más seguros que la mitramicina, un fármaco más antiguo (Videtic y col., 1997; Morton & Lipton, 2000). Para la hipercalcemia severa asociada con manifestaciones neurológicas, los bisfosfonatos antirresortivos pueden combinarse con un fármaco que produce calciuria, como calcitonina, para disminuir con rapidez los niveles de calcio sérico.

Estudios radiológicos

En pacientes con cáncer peniano, tanto el tumor primario como los ganglios linfáticos inguinales se evalúan con facilidad mediante palpación. Sin embargo, Horenblas y col. (1991) encontraron que el examen

físico establecía de manera incorrecta el estadio patológico real en el 26% de los casos, con un 10% de subestadificación y un 16% de sobreestadificación. Es claro que se necesitan métodos más precisos de estadificación de los tumores penianos.

Desde la década de 1970, se utilizaron varias pruebas de imágenes radiológicas para evaluar la extensión del tumor peniano primario en relación con las estructuras penianas normales circundantes. Raghavaiah (1978) realizó cavernosografías en 10 pacientes con cáncer peniano invasivo y demostró invasión del cuerpo en todos. En dos la extensión era más proximal que lo sospechado clínicamente. Sin embargo, este procedimiento no se adoptó con amplitud quizá por su naturaleza invasiva y porque el desarrollo de modalidades de imágenes no invasivas, como la ecografía y la resonancia magnética (RM). Horenblas y col. (1994) llevaron a cabo ecografías penianas en 16 pacientes derivados para tratamiento primario. Mediante un transductor de disposición lineal para partes pequeñas de 7,5 MHz, encontraron que el aspecto ecográfico del cáncer siempre era hipoecoico. La ecografía a menudo subestima el grosor de los tumores y no puede distinguir la invasión del tejido conectivo subepitelial del glande peniano del compromiso del cuerpo esponjoso (es decir, estadio T1 del glande contra estadio T2 del glande). Sin embargo, la túnica albugínea que separa el cuerpo cavernoso del glande se identificaba con facilidad en todos los pacientes y la sensibilidad para detectar la invasión del cuerpo cavernoso era de 100%. En este estudio se confirmó el valor de la ecografía para evaluar el tumor primario, como lo informaron otros (Yamashita & Ogawa, 1989; Dorak y col., 1992).

Varios estudios han valorado el papel de la RM en la evaluación del pene normal y el que presenta compromiso tumoral. Vapnek y col. (1992) describieron el aspecto de un cuerpo cavernoso, cuerpo esponjoso, gúnica albugínea y fascia de Bucic normales en la RM. De 6 pacientes con cáncer de uretra, la enfermedad fue estadificada con precisión en 5 (83%). Más recientemente, deKerviler y col. (1995) usaron RM con contraste de gadolinio para comparar los hallazgos clínicos y de las imágenes con el estadio tumoral por anatomía patológica. El examen clínico estadificó correctamente 6 de los 9 tumores; la RM lo hizo en 7 de los 9 casos. La RM no fue útil en las lesiones clínicas T1.

Comparada con la RM y la ecografía, la tomografía computarizada (TC) tiene mala definición de partes blandas y no es útil en su forma actual para tomar imágenes de la extensión del tumor primario (Vapnek y col., 1992). **Por lo tanto, los estudios por imágenes aportan poca información adicional con respecto a la palpación en las lesiones de pequeño volumen del glande. Sin embargo, para las lesiones en que se sospecha invasión del cuerpo cavernoso, tanto la ecografía como la RM resaltada con contraste pueden proveer información sin igual, en especial cuando se considera una cirugía con conservación del órgano.**

Las técnicas de TC y RM dependen exclusivamente del aumento de tamaño de los ganglios linfáticos para detectar metástasis, pero son ineficaces para definir la arquitectura de los ganglios de tamaño normal. Como la TC y la RM tienen precisión similar para determinar linfadenopatías en otros cánceres, la primera con frecuencia fue la modalidad por imágenes elegida en el cáncer de pene para examinar las áreas inguinal y pelviana así como para descartar metástasis más distantes.

La linfangiografía se empleó en la localización de los ganglios inguinales y pelvianos y para dirigir la biopsia directa con aguja. Dado el relleno ganglionar inconsistente e irregular, la técnica tiene utilidad limitada. Aunque la linfangiografía puede opacificar los tres grupos ganglionares principales –ganglios ilíacos externos, ilíacos comunes y obturadores– los ganglios hipogástricos y presacros por lo general no se ven. Además, ganglios grandes completamente reemplazados por cáncer podrían no detectarse debido a la obstrucción linfática completa (Vapnek y col., 1992). La dificultad técnica del procedimiento, combinada con la mayor disponibilidad de la TC y la RM, ha hecho que la linfangiografía quede en gran parte obsoleta para la estadificación de esta enfermedad.

Horenblas y col. (1991) compararon la habilidad del examen físico, las imágenes por TC y la linfangiografía para evaluar la región inguinal en pacientes estadificados quirúrgicamente o con seguimiento de largo plazo. En 102 sujetos con prevalencia del 39% de ganglios positivos, la sensibilidad y la especificidad del examen físico fueron del 82 y el 79%, respectivamente. Es notable que tanto la TC como la linfangiografía se realizaron en individuos en quienes se sospechaban las metástasis. La sensibilidad de la linfangiografía fue sólo del 31%, pero no hubo falsos positivos. De igual manera, la sensibilidad y la especificidad de la TC fueron del 36 y el 100%, respectivamente. La combinación de TC y linfangiografía simultáneas también demostró mala sensibilidad. **Solo un quinto de los pacientes tuvo ganglios positivos detectados por alguna de las pruebas. Sobre la base de estos datos, los autores concluyeron que la TC y linfangiografía no ofrecen información adicional útil sobre el examen físico, en especial en pacientes sin adenopatías palpables.** La TC podría tener un papel en la evaluación de la región inguinal en sujetos obesos o con cirugías inguinales previas, en quienes el examen físico puede ser poco confiable. Además, en pacientes con metástasis inguinales conocidas, la biopsia guiada por TC de los ganglios pelvianos agrandados podría proveer información importante para considerar estrategias quimioterapéuticas neoadyuvantes.

En general, las metástasis distantes son tardías en el curso de la enfermedad, por lo general en pacientes con adenopatías inguinales y pelvianas significativas conocidas. Los sitios más comunes de metástasis son pulmón, hueso e hígado. Además de la TC abdominal y pelviana podrían estar indicados el barrido óseo con radionúclidos y la radiografía de tórax para estadificar la extensión de la enfermedad en individuos con sospecha de metástasis diseminadas (Vapnek y col., 1992).

Estadificación

No hay un sistema de estadificación universalmente aceptado para el carcinoma de pene. Sin embargo, el sis-

Cuadro 83-1. *Clasificación TNM 1978 de carcinoma peniano*

Tumor primario (T)	
Tis	Carcinoma preinvasivo
T0	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 2 cm en su dimensión máxima, superficial, exofítico
T2	Tumor > 2 cm pero < 5 cm en su dimensión máxima o tumor con extensión mínima
T3	Tumor > 5 cm en su dimensión máxima o tumor con extensión profunda, incluida la uretra
T4	Tumor que infiltra estructuras vecinas
Tx	No se alcanzan los requerimientos mínimos para evaluar el tumor primario
Enfermedad ganglionar (N)	
N0	Sin evidencia de compromiso de los ganglios linfáticos regionales
N1	Evidencia de compromiso de ganglios linfáticos regionales móviles unilaterales
N2	Evidencia de compromiso de ganglios linfáticos regionales móviles bilaterales
N3	Evidencia de compromiso de ganglios linfáticos regionales fijos
Nx	No se alcanzan los requerimientos mínimos para evaluar los ganglios linfáticos regionales
Enfermedad metastásica (M)	
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1	Evidencia de metástasis a distancia
Mx	No se alcanzan los requerimientos mínimos para evaluar la presencia de metástasis a distancia

Datos de Harmer MH. Penis. En: TNM Classification of Malignant Tumors, 3ª ed. Génova, International Union Against Cancer, 1978, pp 126-128.

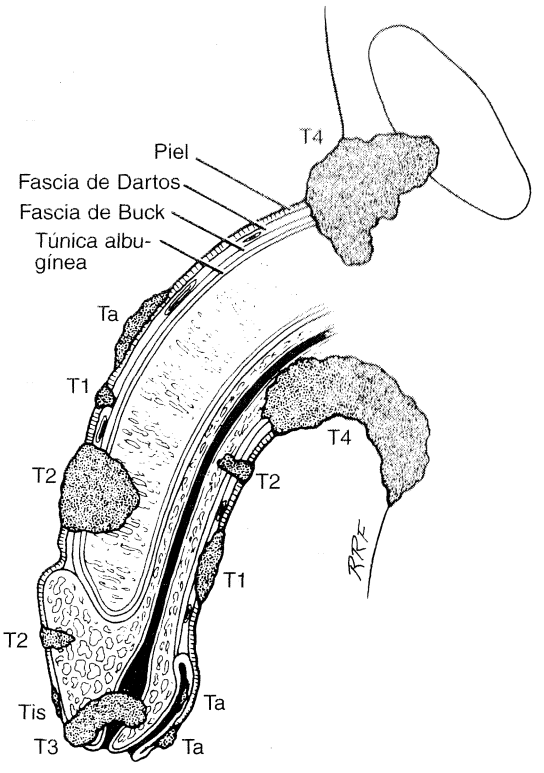


Fig. 83-1. Como las decisiones de tratamiento sobre el vaciamiento ganglionar inguinal se basan en las características de la lesión primaria (véase la sección sobre el tratamiento de los ganglios inguinales), se requiere una evaluación cuidadosa de la profundidad de invasión del tumor primario. Este diagrama ilustra la importancia de la profundidad de invasión en la determinación del estadio tumoral (T).

tema tumor, ganglios, metástasis (TNM) de la Union Internationale Contre le Cancer (UICC), más antiguo, y los sistemas TNM unificados de la UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC), más recientes, son los que se usan con mayor asiduidad en las series contemporáneas (fig. 83-1 y cuadros 83-1 y 83-2) (Harmer, 1978; UICC, 1989; Fleming y col., 1997).

Desde una perspectiva histórica, el sistema de estadificación de Jackson (Cuadro 83-3) representa el sistema "original" de estadificación de cáncer peniano (Jackson, 1966). Aunque no se utiliza más, es esencial la familiaridad con el sistema para permitir el análisis de publicaciones más antiguas sobre cáncer peniano. El sistema de Jackson fue popular, fácil de utilizar y proveyó información pronóstica básica. Sin embargo, caracterizaba a grandes rasgos si el tumor comprometía o no el tronco del pene, sin incluir la estratificación más precisa disponible en versiones TNM posteriores. Además, la situación de los ganglios inguinales también se detallaba a grandes rasgos como operable (estadio 3) o inoperable (estadio 4).

Las fortalezas de los sistemas TNM son que estadifican tanto el tumor primario como los ganglios linfáticos regionales por la extensión de la enfermedad. En la versión de 1978 del TNM, el tumor primario se clasificaba por tamaño, con utilización de términos más bien vagos para las lesiones invasivas ("extensión, extensión profunda"). La estadificación inguinal era clínica y se basaba en la palpación, con distinciones importantes para las adenopatías unilaterales, bilaterales y fijas. El TNM versión 1978 no proveía una designación para el estado de los ganglios pelvianos, un indicador conocido de mal pronóstico (Harmer, 1978). Horenblas y col. (1994) prefieren este sistema, y destacan que el estadio clínico puede asignarse antes del tratamiento definitivo y que esa estadificación tiene significado pronóstico.

Algunas de las debilidades del sistema TNM previo se trataron en la revisión del sistema TNM (UICC, 1989) en 1989. En ese sistema, y en el TNM AJCC/UICC actual (1997), el tumor primario se estadifica de acuerdo con aspectos histológicos y la estructura anatómica precisa invadida (véanse fig. 83-1 y cuadro 83-2). La experiencia documentada en la literatura médica contemporánea apoya este sistema. Si se consideran los pacientes sin adenopatías palpables, queda claro que los que presentan lesiones Tis y Ta (estadio 0 de Jackson) tienen un pronóstico diferente que los que exhiben lesiones T1 y T2 (estadios 1 y 2 de Jackson, respectivamente) (Johnson y col., 1985; Solsona y col., 1992; Gerber y col., 1994; Villavicencio y col., 1997). Como estas características histológicas se relacionan en forma indirecta con el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, esa forma de estadificación es práctica e informativa con respecto a la toma de decisiones quirúrgicas y el pronóstico.

Cuadro 83-2. *Estadificación AJCC para cáncer peniano*

Tumor primario (T)	
Tx	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Carcinoma verrugoso no invasivo
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	El tumor invade los cuerpos esponjoso o cavernosos
T3	El tumor invade uretra o próstata
T4	El tumor invade otras estructuras adyacentes

Ganglios linfáticos (N)	
Nx	Los ganglios regionales no pueden evaluarse
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un ganglio linfático regional único
N2	Metástasis en varios ganglios linfáticos inguinales superficiales o bilaterales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos inguinales profundos o pelvianos; unilaterales o bilaterales

Metástasis a distancia (M)	
Mx	Las metástasis distantes no pueden evaluarse
M0	Sin metástasis distantes
M1	Metástasis distantes

Grupo de estadificación

Estadio 0	*Tis*	*N0*	*M0*
	Ta	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Estadio III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer.
Datos de Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. (eds.): AJCC Cancer Staging Manual. Filadelfia, JB Lippincott, 1997.

Cuadro 83-3. *Clasificación de Jackson de carcinoma de pene*

Estadio I (A)	Tumor confinado al glande, el prepucio o ambos
Estadio II (B)	Tumor que se extiende al tronco del pene
Estadio III (C)	Tumor con metástasis inguinales operables
Estadio IV (D)	Tumores que comprometen estructuras adyacentes; tumores asociados con metástasis inguinales

Datos de Jackson SM: The treatment of carcinomas of the penis. Br J Surg 1966; 53:33.

La versión actual del TNM también reconoce la importancia de la extensión del compromiso ganglionar como factor pronóstico en la supervivencia, en que categorías separadas se utilizan para pacientes con ganglios positivos únicos (N1) contra los que presentan ganglios bilaterales (N2) y compromiso inguinal profundo o pelviano (es decir, ganglio de Cloquet o ganglios ilíacos). El problema con este sistema, como destacaron Horenblas y col. (1994), es que es difícil asignar el estadio de los ganglios antes del tratamiento definitivo. Por lo tanto, el sistema de estadificación TNM actual representa un sistema de estadificación patológico en el que la histología ganglionar debe evaluarse (es decir, aspiración, biopsia, linfadenectomía). Aun con esta característica, no se toman en cuenta como determinantes pronósticos la extensión extraganglionar del cáncer y la fijación ganglionar. El punto fuerte del sistema TNM actual es que provee una evaluación precisa del tumor primario basada en la estadificación clínica (examen físico, biopsia) pero requiere procedimientos invasivos para analizar el estado de los ganglios. Esto es razonable, si se considera la imprecisión de la asignación del estadio ganglionar mediante las técnicas no invasivas actuales o el simple examen físico.

En el sistema de estadificación TNM AJCC/UICC de 1997, el estadio del tumor primario se determina por biopsia, y ciertos factores de riesgo adicionales del tumor primario no incluidos en los otros sistemas TNM (es decir, grado tumoral y presencia de invasión vascular) también se toman en cuenta. En la mayoría de los casos, la presencia de adenopatías palpables, junto con la histología del tumor primario, determina la necesidad de estudios por imágenes adicionales. La positividad de la aspiración con aguja fina de ganglios inguinales palpables aumentados de tamaño o la biopsia con aguja fina de adenopatías pelvianas identificadas por TC pueden colaborar en la determinación del estadio ganglionar antes del tratamiento. En los pacientes que requieren estadificación quirúrgica (ganglios linfáticos palpables con histología tumoral adversa), el estado patológico de los ganglios asignado de acuerdo con el estadio TNM provee información pronóstica valiosa. Los criterios diagnósticos sugeridos para la estadificación TNM se enumeran en el cuadro 83-4.

Diagnóstico diferencial

Cierto número de lesiones penianas deben considerarse en el diagnóstico diferencial del carcinoma de pene. Entre ellas se incluyen algunas de las nombradas antes –condiloma acuminado, tumor de Buschke-Löwenstein, balanitis xerótica obliterante– así como algunas lesiones infecciosas: chancro, chancroide, herpes, linfopatía venérea, granuloma inguinal y tuberculosis. Estas últimas enfermedades pueden identificarse mediante pruebas cutáneas apropiadas, estudios tisulares, exámenes serológicos, cultivos o técnicas especializadas de tinción.

TRATAMIENTO DE LOS GANGLIOS INGUINALES

La presencia de metástasis en la región inguinal y su extensión son los factores pronósticos más importantes para la supervivencia en pacientes con cáncer escamoso peniano. Estos hallazgos afectan más el pronóstico de la enfermedad que el grado tumoral, el aspec-

Cuadro 83-4. *Criterios diagnósticos mínimos para carcinoma de pene*

Tumor primario (T)
Examen clínico
Biopsia incisional-escisional de la lesión y examen histológico del grado, estructuras anatómicas invadidas y presencia de invasión vascular
Ganglios linfáticos regionales y yuxtarregionales (N)
Examen clínico
TC, si hay adenopatías inguinales palpables*
Vaciamiento ganglionar inguinal superficial (según lo indicado por el grado la invasión vascular o la histología invasiva)
Citología por aspiración (según esté indicado)
Metástasis a distancia (M)
Examen clínico
Radiografía de tórax
Determinaciones bioquímicas (función hepática, calcio)
RM, centellograma óseo (según esté indicado)

*La TC debería realizarse en pacientes obesos y en los que preentan cirugías inguinales previas, cuyos exámenes físicos pueden ser poco confiables.
TC, tomografía computarizada; RM, resonancia magnética.

to macroscópico y los patrones morfológico o microscópico del tumor.

A diferencia de muchos otros tumores genitourinarios, que obligan a estrategias de tratamiento sistémico una vez que se producen metástasis, la linfadenectomía por sí sola puede ser curativa y debería realizarse. La biología del cáncer escamoso peniano es tal que exhibe una fase local-regional prolongada antes de la diseminación a distancia, lo que justifica el valor terapéutico de la linfadenectomía.

Se deduce que es razonable realizar la linfadenectomía en pacientes con linfadenopatías inguinales palpables, y que debería practicarse luego del tratamiento de la lesión peniana primaria y un curso de antibióticos suficiente para permitir que disminuya la inflamación ganglionar secundaria a la infección, en caso de hallarse.

De todas maneras, quedan varios puntos controversiales en lo que respecta al tratamiento de los ganglios linfáticos regionales. El primer y principal interrogante aún es si la linfadenectomía debe realizarse en forma profiláctica o simultánea en un paciente con ganglios inguinales clínicamente negativos. En segundo término debe preguntarse si la linfadenectomía debe ser bilateral si solo se palpan ganglios unilaterales, o si los vaciamientos inguinales deben limitarse al lado con anomalías palpables. En tercer lugar cabe interrogarse si la linfadenectomía debe extenderse a los ganglios pelvianos, en forma unilateral o bilateral, o debe restringirse al área de los ganglios linfáticos inguinales.

No se realizaron estudios prospectivos aleatorizados para contestar todas estas preguntas acerca de esta enfermedad infrecuente. Sin embargo, mediante datos históricos y retrospectivos de la literatura médica así como revelaciones histopatológicas más recientes, estas preguntas se tratan en la sección siguiente y se presentan recomendaciones de tratamiento.

Indicaciones contemporáneas de la linfadenectomía inguinal

Significado pronóstico de la presencia y la extensión de enfermedad metastásica. En el cuadro 83-5 se revelan datos recolectados de 24 series quirúrgicas a lo largo de un período de 37 años. En pacientes en los que se comprobó la ausencia de evidencia de metástasis inguinales, basada en el examen histológico de los ganglios inguinales o el examen repetidas veces negativo a lo largo del tiempo, la tasa de supervivencia promedio a los 5 años fue del 73% (46 al 100%). En sujetos con metástasis inguinales resecadas la supervivencia a 5 años promedió el 60% (0 al 86%), pero esto varió con amplitud y se atribuyó en forma directa a la extensión presente de metástasis (cuadro 83-6) Este último punto se ilustra en varias series que se observan en los cuadros 83-5 y 83-6. Los pacientes con metástasis ganglionares mínimas (en general menos de dos) tuvieron una supervivencia promedio a 5 años del 77% (89 de 115 sujetos), comparada con una supervivencia de solo el 25% (26 de 102 individuos) cuando había un grado mayor de compromiso ganglionar.

La extensión del cáncer en un ganglio linfático también tuvo significado pronóstico. Ravi (1993a) descubrió extensión extraganglionar del cáncer en ganglios linfáticos de 4 cm de tamaño, y solo 1 de 17 pacientes (6%) en los que se realizó la linfadenectomía sobrevivió 5 años. Por último, el compromiso de ganglios linfáticos pelvianos fue un hallazgo particularmente ominoso con respecto a la supervivencia a largo plazo; los resultados combinados de varios estudios pequeños revelan una supervivencia promedio a 5 años del 10% cuando hay metástasis en los ganglios pelvianos (cuadro 83-7). **Tomados en forma conjunta, estos datos sugieren que los criterios patológicos asociados con supervivencia a largo plazo luego de la resección quirúrgica de metástasis inguinales con intención curativa (es decir, el 80% de supervivencia a 5 años) son: 1) la enfermedad ganglionar mínima (hasta dos ganglios comprometidos en la mayoría de las series), 2) compromiso unilateral, 3) falta de evidencia de extensión extraganglionar del cáncer y 4) ausencia de metástasis ganglionares pelvianas.**

La presencia de adenopatías palpables como factor de selección para el vaciamiento inguinal. Uno puede concluir a partir de estos datos que es ventajoso encontrar y tratar las metástasis ganglionares a la primera oportunidad posible. Los datos en el cuadro 83-5 sugieren que la presencia de adenopatías palpables se asocia con metástasis ganglionares comprobadas en alrededor del 50% de los casos. En el resto, el agrandamiento de los ganglios linfáticos es secundario a inflamación. **La adenopatía persistente luego del tratamiento primario de la lesión y 4 a 6 semanas de tratamiento antibiótico es casi siempre consecuencia de enfermedad metastásica.** De igual manera, el desarrollo de adenopatías nuevas durante el seguimiento es mucho más probable que se presente por tumor que por respuesta inflamatoria. De acuerdo con Srinivas y col. (1987), 66 de 76 pacientes (86%) con adenopatía palpable luego de seis semanas de tratamiento antibiótico tenían ganglios patológicamente positivos. En un estudio de Ornellas y col. (1994) se confirmó la

Cuadro 83-5. *Carcinoma de pene. Indicadores pronósticos de supervivencia*

Estudios	*Número de pacientes*	*Características clínicas y patológicas de las adenopatías inguinales*			*Tasas de supervivencia a 5 años (%)*	
		Porcentaje con ganglios palpables	*Porcentaje de falsos positivos clínicos (ganglios palpables, hallazgos histológicos negativos)*	*Porcentaje de falsos negativos clínicos (ganglios no palpables, hallazgos histológicos positivos)*	*Ganglios inguinales negativos en exámenes clínicos repetidos o en el examen histológico*	*Ganglios inguinales resecados, positivos en el examen histológico de la pieza de adenectomía*
Ekstrom y Edsmyr, 1958	229	33	48	20	80[a]	42
Beggs y Spratt, 1964	88	35	36	20	72,5	45
Thomas y Small, 1968	190	-	64	0	-	26
Edwards y Sawyers, 1968	77	-	-	2b	68	25
Hanash y col., 1970	169	-	58[b]	10	77[c]	-
Kuruvilla y col., 1971	153	39	63	16[b]	69	33
Hardner y col., 1972	100	42	41[b]	-	-	-
Gursel y col., 1973	64	53	60[b]	-	58	-
Skinner y col., 1972	34	29	40	-	75	20
			38[b]	-	87[d]	50[d]
DeKernion y col., 1973	48	54	52		84[e]	55[e]
Derrick y col., 1973	87	29			53	22
					76[d]	55[d]
Johnson y col.,1973	153	-	-	-	64,4	21,8
Kossow y col., 1973	100	51	49	25	-	-[f]
Puras y col., 1978	576	82	47	38[b]	89	67[g]
						29[h]
Cabanas, 1977	80	96	65	100	90	70[i]
						50[j]
						20[k]
Fossa y col., 1987	79	-	-	13	90	80[l]
						20[m]
Srinivas y col., 1987	199	63	14[n]	18	74	82[o]
						54[p]
						40[q]
						12[r]
McDougal y col., 1986	65	-	-	66	100	83[s]
						66[t]
						38[u]
Young y col., 1991	34	24	27	42	77	0
Horenblas y col., 1993	110	36	26	40	100	38
Ravi, 1993	201	53	8	16	95	81[v]
						50[w]
						86[x]
						60[y]
Ornellas y col., 1994	414	50	51[y]	39	87	29
Theodorescu y col., 1995	40	70	35	-	46	45
Puras-Baez y col., 1995	272	-	-	-	89	38

[a]La mayoría de los pacientes recibió radioterapia profiláctica o preoperatoria del área inguinal.
[b]Clasificación histológica basada en biopsia ganglionar, no en vaciamiento ganglionar.
[c]Supervivencia a 5 años corregida (es decir, se excluyeron los pacientes que fallecieron antes de 5 años sin evidencia de enfermedad).
[d]Los pacientes que fallecieron libres de cáncer antes de los 5 años se consideran curaciones quirúrgicas.
[e]Supervivencia a 3 años.
[f]Omitida.
[g]Hallazgos positivos en ganglios inguinofemorales.
[h]Hallazgos positivos en ganglios inguinofemorales o pelvianos.
[i]Ganglio inguinal único con hallazgos positivos.
[j]Más de un ganglio inguinal con hallazgos positivos.
[k]Supervivencia a tres años con hallazgos positivos en ganglios inguinales y pélvicos.
[l]N1-2.
[m]N3.
[n]Luego del tratamiento antibiótico.
[o]Un ganglio positivo.
[p]Uno a seis ganglios positivos.
[q]Más de seis ganglios positivos.
[r]Ganglios bilaterales positivos.
[s]Adenectomía simultánea.
[t]Adenectomía terapéutica inmediata.
[u]Adenectomía terapéutica demorada.
[v]Uno a tres ganglios positivos.
[w]Más de tres ganglios positivos.
[x]Unilateral.
[y]Algunos de los vaciamientos ganglionares se realizaron sin pretratamiento antibiótico.

Cuadro 83-6. *Supervivencia a 5 años relacionada con la extensión de las metástasis ganglionares*

		Número de ganglios positivos	
Estudios	*Número de pacientes*	*≤ 2*	*>2*
Fraley y col., 1989	31	15/17 (88%)	1/14 (7%)
Johnson y& Lo, 1984a	22	6/7 (85%)*	2/15 (13%)
Srinivas y col., 1987	119	5/6 (82%)	7/34 (20%) 9/16 (54%)†
Fossa y col., 1987	18	11/12 (88%)‡	2/6 (33%)§
Ravi, 1993b	21	47/58 (81%)?	5/10 (50%)¶
Horenblas y col., 1994	110	5/15 (67%)	9/23 (39%)

*Aproximado
†Un subgrupo con uno a seis ganglios positivos.
‡N1-2.
§N3.
‖ Uno a tres ganglios positivos.
¶ Más de tres ganglios positivos.

incidencia del 70% de metástasis en pacientes con ganglios clínicamente positivos luego del tratamiento antibiótico. **Por lo tanto, los sujetos con ganglios linfáticos inguinales palpables luego de un curso apropiado de antibióticos deberían someterse a linfadenectomía inguinal.**

Indicaciones en evolución para la linfadenectomía en pacientes sin adenopatía palpable

Los dilemas

Cirugía inmediata contra diferida. Tomando en cuenta el valor de la detección y el tratamiento temprano de las metástasis, **¿debería realizarse de rutina la linfadenectomía inguinal en pacientes con hallazgos negativos en el examen clínico inguinal en el momento de presentación de la lesión primaria?** Éste fue el aspecto más controversial en el manejo de los pacientes con cáncer escamoso de pene; sin embargo, el péndulo se movió hacia la linfadenectomía temprana en sujetos "seleccionados" con cáncer peniano. Como se indicó, la tasa de curación con la linfadenectomía inguinal cuando los ganglios son positivos para células tumorales podría alcanzar el 80%. Una tasa de curación de esta magnitud con metástasis ganglionares regionales mediante la cirugía es similar a la experiencia de los urólogos con el cáncer testicular, en el que la linfadenectomía retroperitoneal proporciona curación en muchos individuos con metástasis ganglionares mínimas. Por el contrario, la curación quirúrgica es infrecuente ante metástasis ganglionares regionales en otras neoplasias malignas genitourinarias (vejiga, próstata y riñón). Dado que el vaciamiento ganglionar puede curar el cáncer peniano metastásico, ¿por qué hay debate acerca de si el procedimiento debe realizarse en especial si se toma en cuenta que en otros tumores malignos el vaciamiento ganglionar regional se defiende aun cuando la evidencia de su eficacia es, en el mejor de los casos, marginal?

Cuadro 83-7. *Supervivencia a 5 años relacionada con metástasis ganglionares pelvianas*

Autor	*Número de pacientes con ganglios positivos*	*Supervivencia a 5 años Número (%)*
De Kernion y col., 1973	2	1 (50)
Horenblas y col., 1993	2	0 (0)
Srinivas y col., 1987	11	0 (0)
Powsang y col., 1990	3	2 (66)
Kamat y col., 1993	6	2 (33)
Ravi, 1993b	30	0 (0)
Total	54	5 (10)

Morbilidad contra beneficio. La renuencia a abogar por la linfadenectomía ilioinguinal "automática" en todos los pacientes con cáncer peniano surge de la morbilidad sustancial que puede producir el procedimiento, opuesta a la posoperatoria relativamente limitada de las linfadenectomías pelviana o retroperitoneal. Las complicaciones tempranas, como flebitis, tromboembolia pulmonar, infección de herida, necrosis de colgajo o linfedema permanente e invalidante del escroto y los miembros inferiores eran frecuentes luego de los vaciamientos ganglionares inguinal e ilioinguinal (fig. 83-2) (Skinner y

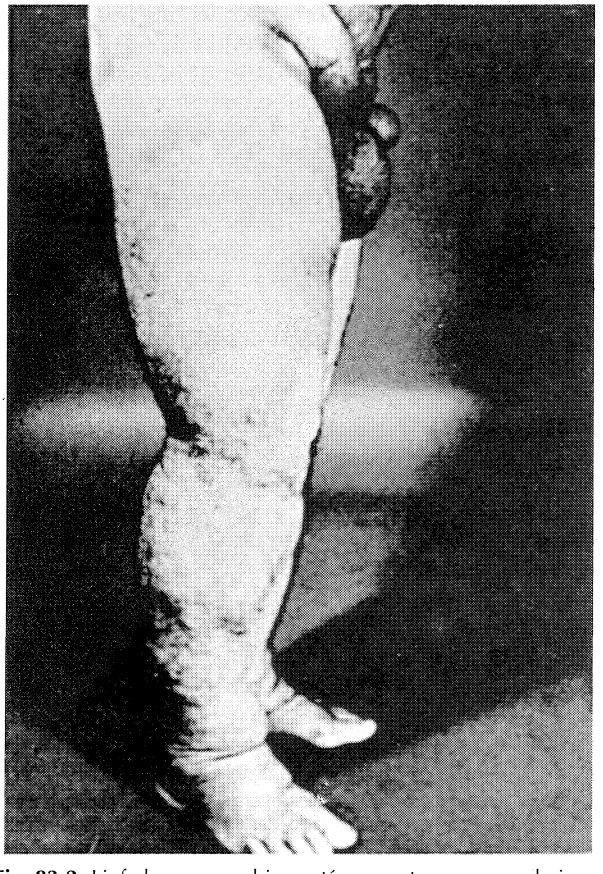


Fig. 83-2. Linfedema y cambios cutáneos extensos secundarios a linfangitis y tromboflebitis recurrentes, 2 años después de un vaciamiento inguinal clásico.

col., 1972; Johnson y Lo, 1984b; McDougal y col., 1986; Fraley y col., 1989). Las complicaciones posoperatorias disminuyeron mediante el mejoramiento de la atención preoperatoria y posoperatoria, avances en la técnica quirúrgica, consultas a cirujanos plásticos para la cobertura con colgajos miocutáneos y preservación de la dermis, la fascia de Scarpa y la vena safena, así como la modificación de la extensión del vaciamiento (Catalona, 1988; Colberg y col., 1997; Bevan-Thomas y col., 2000) (fig. 83-3).

Más aun, la experiencia sugirió que la linfadenectomía en el contexto de enfermedad microscópica tendría menos probabilidades de provocar complicaciones que el vaciamiento ganglionar en presencia de metástasis ganglionares voluminosas (Fraley y col., 1989; Ornellas y col., 1994). Se presume que esto se debe a la menor cantidad de tejido linfático retirado y al menor compromiso del aporte sanguíneo. Juntos, estos factores afectan la viabilidad de los colgajos cutáneos y el flujo linfático.

Solo se informaron casos de mortalidad luego de la linfadenectomía inguinal en cirugías realizadas con penectomía simultánea, y se relacionaban con la sepsis. No se publicaron casos de fallecimiento cuando la linfadenectomía se demoró hasta varias semanas después de la amputación (Ekstrom & Edsmyr, 1958). En las primeras series se informó una mortalidad operatoria del 3,3% (Beggs & Spratt, 1964). Sin embargo, Johnson y Lo (1984b) y otros (Ravi, 1993a; Ornellas y col., 1994) no informaron casos de mortalidad en estudios más recientes. La mortalidad posoperatoria debería ser menor que el 1% en pacientes seleccionados de manera apropiada.



Fig. 83-3. Aspecto posoperatorio luego de la linfadenectomía contemporánea. Se observa el estado del paciente luego de linfadenectomía ilioinguinal izquierda y vaciamiento inguinal superficial derecho para cáncer escamoso de pene estadio T2, N1, M0. El paciente tiene rastros de edema visibles en el miembro inferior izquierdo 18 meses luego de la cirugía.

Está claro que la linfadenectomía no es una preocupación trivial, aun cuando la morbilidad parece disminuir. Si se adoptara la política de realizar linfadenectomía de rutina en todos los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos, el riesgo promedio de un examen falso negativo (con metástasis en realidad presentes) sería de alrededor del 29%, con un amplio rango de variación (véase cuadro 83-5). Expresado de otra manera, un promedio del 70% de los pacientes se sometería a la morbilidad de la linfadenectomía inguinal sin obtener beneficio. Las posibles razones para exámenes físicos falsos negativos son obesidad, edema preexistente y cambios por tratamientos previos (radiación, cirugía inguinal).

Una alternativa a la linfadenectomía inmediata para todos los pacientes fue "observar" a los sujetos con examen físico inguinal negativo. La linfadenectomía se reserva en consecuencia para los que desarrollan ganglios linfáticos palpables. **La pregunta relevante pasa a ser: ¿puede el vaciamiento terapéutico tardío salvar a los pacientes que desarrollan recurrencias inguinales?**

Perspectiva histórica. En las series de hace varias décadas se comparaba la supervivencia de pacientes en los que se realizaba la linfadenectomía "temprana" con la de los sujetos que desarrollaban ganglios linfáticos palpables y se sometían a resección de ganglios linfáticos con ulterioridad. En 1976 Baker y col. actualizaron la experiencia en cáncer peniano del Ellis Fischel State Cancer Hospital a lo largo de un período de 34 años. Encontraron que la supervivencia a 5 años en 22 pacientes sometidos a vaciamiento temprano era del 59%, similar a la supervivencia a 5 años del 61% descubierta para los 15 sujetos en quienes el vaciamiento se demoró. Otras tres series de esa época tampoco mostraron ventajas aparentes del vaciamiento profiláctico (Ekstrom & Edsmyr, 1958; Frew y col., 1967; Skinner y col., 1972).

Los datos de estas series están oscurecidos en algunos aspectos, debido al pequeño número de pacientes y el sesgo de selección relacionado con las indicaciones y el momento de realización de la linfadenectomía "temprana". Además, los datos de supervivencia en general no estaban estratificados de acuerdo con la extensión de la enfermedad en sujetos en los que se descubrían ganglios positivos, ya sea en el vaciamiento temprano o en el tardío (Ekstrom & Edsmyr, 1958; Baker y col., 1976).

Perspectiva contemporánea. En algunos estudios se analizó la supervivencia de hombres sometidos a linfadenectomía temprana o demorada de acuerdo con la evaluación patológica del estadio ganglionar. McDougal y col. (1986) publicaron un trabajo con 23 pacientes con lesiones invasivas primarias y ganglios no palpables. Nueve se trataron con vaciamiento ganglionar adjunto inmediato (6 fueron positivos), y 14 con vigilancia y vaciamiento ganglionar demorado. La supervivencia a 5 años en el grupo de la linfadenectomía adjunta inmedia-

ta con ganglios positivos fue del 83% (5 de 6), mientras que en el grupo sometido a vigilancia la supervivencia a 5 años fue del 36% (5 de 14 pacientes). Sin embargo, sólo se realizó el vaciamiento en uno de los sujetos del grupo sometido a vigilancia. Se presume que los otros nueve pacientes habían progresado a tumores localmente inoperables o con enfermedad a distancia antes de la presentación, lo que resalta el papel del seguimiento frecuente y cuidadoso, y la dificultad de ponerlo en práctica. Un tercer subgrupo en este trabajo tenía ganglios palpables en el momento de la presentación y se sometió a vaciamiento ganglionar terapéutico inmediato, y 10 de los 15 pacientes (66%) sobrevivieron 5 años (McDougal y col., 1986). Los mejores resultados se lograron con el vaciamiento ganglionar adjunto inmediato (83%), seguidos por la linfadenectomía terapéutica inmediata (66%). Los peores fueron los del grupo en el que se practicó vigilancia y linfadenectomía demorada (36%), en el que el vaciamiento se retrasó hasta que los pacientes desarrollaron ganglios palpables. En este tercer grupo parece haberse perdido el intervalo de oportunidad para curar.

En forma similar, Fraley informó que la linfadenectomía adjunta inmediata lograba una supervivencia a 5 años libre de enfermedad en 6 de 8 (75%) sujetos con ganglios positivos, comparados con 1 de 12 (8%) que se siguieron y trataron con linfadenectomía demorada cuando se producía el agrandamiento de los ganglios (Fraley y col., 1989). Otros seis individuos en ese estudio también se presentaron con adenopatías irresecables luego de la vigilancia inicial, y todos murieron por la enfermedad. Aunque solo dos de seis pacientes con linfadenectomía inmediata tenían más de dos ganglios positivos, todos los tratados mediante vaciamiento ganglionar demorado tuvieron tres o más ganglios positivos.

En otros dos estudios se sugirió que la linfadenectomía temprana para ganglios con grados variables de "sospecha" o clínicamente positivos mejora la supervivencia comparada con el enfoque de la "vigilancia" o la intervención demorada en pacientes que se presentan con ganglios clínicamente negativos.

En una serie del M.D. Anderson Cancer Center se comparó la supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 14 pacientes sometidos a linfadenectomía temprana por enfermedad ganglionar clínicamente "sospechosa" e histológicamente positiva con la de 8 individuos controlados con seguimiento y sometidos a linfadenectomía cuando el agrandamiento clínico de los ganglios era indudable (Johnson y Lo, 1984a). Los tumores primarios eran de estadios similares. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 57% para la linfadenectomía temprana, comparada con el 13% para el vaciamiento ganglionar demorado. Es destacable que el número de ganglios comprometidos en el grupo de la linfadenectomía en un segundo tiempo (mediana = 2) era la mitad que en el grupo de la linfadenectomía en un segundo tiempo (mediana = 4), y ningún paciente con más de dos ganglios positivos sobrevivió más de 5 años.

En un trabajo grande en Brasil, Ornellas y col. (1994) informaron un 62% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años en 102 pacientes sometidos a linfadenectomía inmediata, pero supervivencia de sólo el 8% en 42 seguidos hasta que aparecieron ganglios sospechosos y en quienes entonces se procedió a la linfadenectomía inguinal tardía. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años de los sujetos de esta serie que tenían al inicio ganglios clínicamente negativos y recibieron linfadenectomía inmediata dependió de los resultados de ésta: el 87% con ganglios negativos en la histopatología contra un 29% con ganglios positivos. Sin embargo, ninguno de los 37 individuos sometidos a vaciamiento tardío por ganglios linfáticos positivos sobrevivió 5 años.

En un solo estudio grande de la India se disputa la magnitud del valor del vaciamiento profiláctico temprano. Ravi (1993b) realizó vaciamiento profiláctico temprano en 113 pacientes con cáncer de pene invasivo y comparó la supervivencia a 4 años con 258 individuos en estadio similar que al inicio se trataron con observación. Se encontraron metástasis en 20 pacientes (18%) del grupo "temprano", y todos sobrevivieron 5 años. La tasa de recurrencia en el grupo "observado" fue solo del 8% (21 pacientes). Sin embargo, la de supervivencia a 5 años en los que padecieron recurrencias fue sólo del 76% (en comparación con el 100% en el grupo de la linfadenectomía "temprana"). La mejor supervivencia de los pacientes controlados mediante vigilancia en India comparada con la de otros países es probable que se atribuya a factores de selección, cumplimiento estricto de calendarios de seguimiento y un enfoque terapéutico agresivo para la enfermedad recurrente (una combinación de radiación y resección quirúrgica) (Ravi, 1993b). **Por lo tanto, cinco trabajos revelan mejoría en la supervivencia para los pacientes sometidos a vaciamiento terapéutico temprano contra el tardío. Además, cuatro de las cinco series muestran que el vaciamiento terapéutico demorado rara vez puede salvar a los pacientes que padecen recurrencias.**

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la política de realizar la linfadenectomía adjunta inmediata o temprana otorga mayor seguridad de que la intervención quirúrgica se realizará cuando el volumen tumoral es pequeño (véase cuadro 83-6) (Johnson & Lo, 1984b; Fossa y col., 1987; Srinivas y col., 1987; Fraley y col., 1989; Ravi, 1993a).

Impacto de la histología, el estadio, el grado tumoral y la invasión vascular del tumor primario en la predicción de metástasis ganglionares ocultas

Aunque la linfadenectomía temprana mejora la supervivencia en pacientes con metástasis inguinales, sigue presente el desafío de identificar los sujetos que en realidad tienen ganglios linfáticos negativos con el objetivo de evitar la morbilidad de la linfadenectomía tradicional. **Los datos obtenidos al analizar diversas variables histopatológicas dentro del tumor peniano primario permiten la clasificación de los pacientes dentro de grupos de alto riesgo y bajo riesgo para metástasis de ganglios linfáticos** (McDougal, 1995; Lopes y col., 1996; Theodurescu y col., 1996).

La histología tumoral asociada con riesgo escaso o nulo de metástasis incluye los pacientes con tumores primarios que muestran: 1) carcinoma in situ o 2) carcino-

Cuadro 83-8. *Carcinoma peniano: invasión de los cuerpos e incidencia de metástasis en ganglios linfáticos*

Autor	*Ganglios positivos (%)*	*Número de pacientes (%)*	*Estadio N clínico*
McDougal y col., 1986	23	11 (48)	N0
Fraley y col., 1989	29	26 (90)	N0
Theodorescu y col., 1996	18	12 (67)	N0
Villavicencio y col., 1997	37	14 (38)	N0
Lopes y col., 1996	44	28 (64)	NS
Heyns y col., 1997	32	15 (47)	NS
Solsona y col., 1992	42	27 (64)	NS

N, ganglio.

ma verrugoso. Sólo se publicaron dos casos de metástasis asociadas con carcinoma in situ, y ninguno de 47 casos de carcinoma verrugoso peniano presentó metástasis (Avrach & Christensen, 1976; Johnson y col., 1985; Seixas y col., 1994; Eng y col., 1995).

Por el contrario, los pacientes con invasión de los cuerpos penianos (estadio TNM pT2) en el tumor primario exhiben riesgo elevado de metástasis. El riesgo promedio de metástasis inguinales entre 225 sujetos en siete estudios diferentes fue del 59% (cuadro 83-8). **Como se destacó en el cuadro 83-8, el riesgo de metástasis entre los que muestran invasión de los cuerpos penianos fue similar, sin importar la presencia o la ausencia de adenopatías palpables.**

Los cánceres penianos estadio T1 sólo muestran compromiso del tejido conectivo subepitelial y carecen de afección del cuerpo esponjoso, los cuerpos cavernosos o la uretra (Fleming y col., 1997). Tumores con estadios similares se asociaron con incidencias de metástasis ganglionares del 4 al 14% (Solsona y col., 1992; Villavicencio y col., 1997; Hall y col., 1998). Theodurescu y col. (1996), notaron una excepción a esta tasa relativamente baja de enfermedad metastásica; encontraron que el 58% de los pacientes (14 de 24) con tumores primarios pT1 y ganglios linfáticos al inicio negativos en la evaluación clínica desarrollaron metástasis ganglionares inguinales en forma subsecuente. Estos datos sugieren que otras variables presentes en los cánceres penianos de la cohorte de sujetos estudiados (p. ej., grado tumoral y presencia de invasión vascular) podrían haber modificado el efecto del estadio tumoral sobre las metástasis.

El grado tumoral también puede proveer información predictiva sobre las probabilidades de metástasis ganglionares (Fraley y col., 1989; Horenblas y col., 1993). En el estudio de Fraley del grado tumoral y su relación con las metástasis ganglionares se mostró una mayor correlación que la evidenciada por la mayoría de las series. Uno de 19 pacientes con tumores bien diferenciados, 5 de 19 con tumor moderadamente diferenciado y todos los 16 con tumor poco diferenciado desarrollaron metástasis. Horenblas y col. (1993) también mostraron una relación estrecha entre la diferenciación tumoral y las metástasis ganglionares: 9 de 11 (82%) individuos con tumores grado 3 y 13 de 28 (46%) pacientes con tumores grado 2 tuvieron metástasis ganglionares, mientras 17 de 59 (29%) de los que presentaban lesiones grado 1 tenían compromiso ganglionar. En consecuencia, varios autores evaluaron el riesgo de metástasis ganglionares para lesiones con estadio TNM T1 de acuerdo con el grado tumoral (cuadro 83-9). Entre 64 pacientes con tumores primarios T1 grados 1 o 2, solo se presentaron metástasis en 5 (8%). Por lo tanto, el grado y el estadio pueden emplearse para identificar un subgrupo de pacientes con bajo riesgo verdadero.

En relativamente pocos estudios se examinó el papel de la invasión vascular como indicador pronóstico de metástasis de ganglios linfáticos inguinales en el carcinoma escamoso de pene (Fraley y col., 1989; Lopes y col., 1996; Heyns y col., 1997). Lopes y col. estudiaron el valor pronóstico de la invasión vascular en 146 sujetos con cáncer peniano. En el análisis univariado, el estadio ganglionar clínico, el espesor del tumor, las embolias linfáticas y venosas y la infiltración uretral mostraron asociación con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Sin embargo, luego del análisis multifactorial, sólo la invasión linfática y venosa siguió siendo predictor significativo de ganglios linfáticos positivos. Datos del M.D. Anderson Cancer Center revelaron que no había invasión vascular en ninguno de los pacientes con tumores T1 (Morganstern y col., 1999). Los ganglios de estos pacientes también fueron negativos en la cirugía. Por el contrario, en los pacientes con tumores primarios estadio

Cuadro 83-9. *Carcinoma peniano: incidencia de metástasis ganglionares para los tumores primarios estadio T1, grados 1-2*

Autor	*Estadio/Grado*	*Número de pacientes*	*Número de pacientes con metástasis %*
Theodurescu y col., 1996	T1/G1	8	2 (25)
Solsona y col., 1992	T1/G1	19	0 (0)
	T1/G2	4	1 (25)
McDougal, 1995	T1/G1-2	24	1 (4)
Heyns y col., 1997	T1/G1-2	91	5 (6)
Total		*64*	*5 (8)*

pT2 se observaron metástasis en el 75% (15 de 20) de los casos cuando había invasión vascular, pero solo en el 25% (3 de 12) cuando estaba ausente.

La citometría de flujo del DNA se estudió en relativamente pocos pacientes. Hasta el presente no se demostró su valor en la predicción de metástasis ganglionares (Hall y col., 1998).

Indicaciones contemporáneas de manejo expectante

Los datos revisados en los párrafos precedentes muestran que los pacientes con tumores primarios que exhiben carcinoma in situ (Tis), carcinoma verrugoso (Ta) y tumores estadio T1 grados 1 o 2 tienen menos del 10% de incidencia de ganglios linfáticos positivos y son candidatos óptimos para las estrategias de "expectación armada". En el cuadro 83-10 se proveen pautas para el seguimiento.

Como alternativa, los pacientes con tumores estadio pT2 o grado 3 y los que muestran invasión vascular tienen una incidencia de metástasis superior al 50%, por lo que la linfadenectomía profiláctica parece justificada. Los individuos propensos a no cumplir regímenes de seguimiento deberían estar en la categoría de alto riesgo. En el cuadro 83-10 se proveen guías para el seguimiento más intensivo de los sujetos de alto riesgo, en especial dentro de los dos primeros años. **Es imperativo que tanto el paciente como el médico cumplan con esos "acuerdos" de seguimiento y estén dispuestos a intervenir de inmediato si los parámetros inguinales iniciales cambian.**

Cuadro 83-10. *Carcinoma peniano: seguimiento sugerido para pacientes sin evidencia de adenopatías inguinales que no se someten linfadenectomía inicial*

	Grupo de bajo riesgo	*Grupo de alto riesgo*
	Tis, Ta *T1 grados 1-2* *Sin invasión vascular*	*Grado 3* *T2-T3* *Invasión vascular*
Año	Intervalo	Intervalo
1-2	3 meses	2 meses
3	4 meses	3 meses
4	6 meses	6 meses
5+	Anual	Anual

Indicaciones para los procedimientos inguinales modificados y tradicionales

Procedimientos modificados

En pacientes sin evidencia de adenopatías palpables seleccionados para procedimientos inguinales por tener factores pronósticos adversos en el tumor primario, el objetivo es definir si hay metástasis presentes pero que ocasionen poca morbilidad en el paciente. Se publicaron varias opciones con este propósito, entre las que se incluyen: 1) citología por aspiración con aguja fina (CAAF), 2) biopsia ganglionar, 3) biopsia de ganglio centinela (BGC), 4) disección extendida de ganglio centinela (DEGC), 5) mapeo linfático intraoperatorio (MLIO), 6) vaciamiento superficial y 7) vaciamiento completo modificado. Los aspectos técnicos de muchos de estos procedimientos se explican en el capítulo 84.

Citología por aspiración con aguja fina

La experiencia con la CAAF es limitada, y la mayor parte de la información deriva de una serie aislada (Scappini y col., 1986). El procedimiento requiere una linfangiografía pédica o peniana para la localización de los ganglios, seguida por la aspiración bajo radioscopia o guía tomográfica. Deben muestrearse numerosos ganglios (p. ej., 170 cadenas ganglionares en 29 pacientes en este estudio). Hubo correlación completa entre la citología aspirativa y los resultados histológicos en 20 sujetos sometidos a linfadenectomía para confirmación histológica. Sin embargo, dos de nueve cuya citología fue negativa murieron posteriormente por enfermedad metastásica –un resultado presuntivo del 20% de falsos negativos–. En un trabajo de Horenblas y col. (1991) también se encontró que la sensibilidad de la CAAF era de alrededor del 71% en 18 pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos. Este hallazgo y la dificultad técnica de la linfangiografía hacen que la aspiración sea menos práctica como técnica de estadificación en pacientes sin ganglios inguinales palpables. Sin embargo, la aspiración directa de estos ganglios es fácil y, si son positivos, pueden proveer información inmediata con la que aconsejar a los pacientes en cuanto a tratamientos subsiguientes.

Biopsia de ganglio centinela, disección extendido de ganglio centinela, biopsia ganglionar

El concepto de BGC como lo describió Cabanas (1977) se basa en estudios linfangiográficos penianos detallados en los que se demostró la constancia del drenaje de los linfáticos penianos hacia un ganglio centinela o un grupo de ganglios localizado por encima y por dentro de la unión de las venas safena y femoral en el área de la vena epigástrica superficial. En ese trabajo, cuando este ganglio centinela era negativo para tumor, no se producían metástasis a otros ganglios linfáticos ilioinguinales. Las metástasis a este ganglio indicaron la necesidad de vaciamiento ganglionar inguinal superficial y profundo completo.

En algunos informes se cuestionó la precisión de la histología del ganglio centinela para identificar las metástasis de los ganglios inguinales (Perinetti y col., 1980; Fowler y col., 1984; Wespes y col., 1986). Como en estas series algunas metástasis ganglionares se volvieron palpables menos de un año luego de biopsias de ganglio centinela negativas, se debe presumir un resultado falso negativo. En un trabajo grande, 5 de 41 pacientes (12%) con biopsias negativas de ganglio centinela desarrollaron metástasis ganglionares inguinales subsecuen-

tes (Fossa y col., 1987). En el estudio de Cabanas, 3 pacientes de 31 con ganglios centinela negativos murieron por causa de la enfermedad, lo que sugiere una tasa de falsos negativos para la identificación de metástasis del 10% (Cabanas, 1977). McDougal y col. (1986) informaron una tasa de falsos negativos del 50% con la biopsia de ganglios inguinales. En un informe de Pettaway y col. (1995) en el que se resecaron ganglios adicionales alrededor del área del ganglio centinela, se reveló que aun esta resección extendida se asociaba con tasas del 25% de falsos negativos. Los autores plantearon la hipótesis de que las biopsias falsas negativas de ganglios inguinales eran resultado de variaciones anatómicas en la posición del "ganglio centinela" dentro de la región inguinal. **Por lo tanto, las biopsias dirigidas a un área anatómica específica pueden no ser confiables para identificar metástasis microscópicas y no se recomiendan.**

Mapeo linfático intraoperatorio

El MLIO ofrece la posibilidad de localizar con precisión el ganglio centinela. El objetivo del mapeo linfático es definir *dónde* se ubica el ganglio linfático centinela dentro de la región ganglionar inguinal, utilizando las técnicas visual (con colorantes de azul vital) o de emisión gamma (con transductor gamma portátil) en el momento de la cirugía.

La técnica se estudió en pacientes con melanoma maligno y carcinomas de mama y vulva, que requieren evaluación de los ganglios linfáticos regionales (Morton y col., 1992; Levenback y col., 1994; Albertini y col., 1996; Gershenwald y col., 1999). La técnica implica la inyección intradérmica de colorantes de azul vital (colorantes de azul isosulfano o azul patente) o coloides marcados con tecnecio en un área adyacente a la lesión. El colorante (o marcador radiactivo) es transportado por los aferentes linfáticos a un ganglio específico del territorio de los ganglios regionales. Éste se designa ganglio centinela. En la serie de Morton de 237 pacientes con melanoma, el ganglio centinela se identificó en 194 casos. Éstos se sometieron a linfadenectomía regional completa, con ganglios centinela falsos negativos en apenas el 1% de los casos.

Hay pocos estudios disponibles que evalúen los resultados del MLIO como herramienta de estadificación en el cáncer de pene. En informes del M.D. Anderson Cancer Center (Pettaway y col., 1999) y el Netherlands Cancer Center (Horenblas y col., 2000), tanto el colorante azul vital como el coloide marcado con tecnecio se emplearon para identificar los ganglios de drenaje. Horenblas y col. encontraron ganglios positivos subsecuentes a MLIO en 11 de 55 pacientes con exámenes físicos inguinales negativos. Los otros 44 se observaron sin linfadenectomía y 3 (7% de falsos negativos) desarrollaron metástasis ganglionares con ulterioridad. Notablemente, la nueva revisión de la patología inguinal inicial reveló metástasis en uno de los tres pacientes. En el presente se utiliza de rutina la tinción con citoqueratina de las células epiteliales para aumentar la sensibilidad de la detección. En una actualización de las series del M.D. Anderson Cancer Center se identificaron ganglios linfáticos positivos en 3 de 20 pacientes con exámenes físicos inguinales negativos (15%). En esta cohorte se llevó a cabo la linfadenectomía superficial en todos los pacientes para verificar el estado de otros ganglios que no se identificaron como positivos mediante el colorante o el radiomarcador. No hubo hallazgos falsos negativos. **Por lo tanto, los datos preliminares sugieren que el MLIO es promisorio para la localización exacta de los ganglios linfáticos en riesgo de diseminación temprana desde un cáncer de pene. Además, el MLIO detecta esos ganglios en cualquier localización del campo inguinal en que se presentan. Por el momento, los aspectos técnicos del MLIO, la curva de aprendizaje asociada y la falta de datos a largo plazo limitan su aplicación extendida en comparación con otras técnicas estándar de vaciamiento.**

Vaciamiento inguinal completo superficial y modificado

Tanto el vaciamiento inguinal superficial como el completo modificado se propusieron como herramientas de estadificación para el paciente sin linfadenopatías inguinales palpables. El vaciamiento ganglionar superficial implica la extirpación de los ganglios superficiales a la fascia lata. La linfadenectomía ilioinguinal completa (resección de los ganglios profundos a la fascia lata contenidos dentro del triángulo femoral, así como los ganglios pelvianos) se lleva a cabo si los ganglios superficiales son positivos en la cirugía mediante el análisis patológico por congelación. El fundamento para el vaciamiento superficial es que en dos trabajos se mostró que no había ganglios profundos a la fascia lata positivos, a menos que los superficiales también lo fueran (Pompeo y col., 1995; Puras-Baez y col., 1995). Aunque se presumió que los linfáticos de los cuerpos penianos en ocasiones drenan en forma directa hacia los ganglios inguinales profundos, la evidencia clínica muestra que los ganglios superficiales son el primer paso de las metástasis.

El vaciamiento inguinal completo modificado fue propuesto por primera vez por Catalona (1988) y comprende una incisión cutánea más pequeña, un campo de vaciamiento inguinal más limitado, la preservación de la vena safena y colgajos cutáneos más gruesos. Esta técnica también evita la transposición del músculo sartorio para cubrir los vasos femorales expuestos. A diferencia del vaciamiento superficial, los ganglios profundos situados dentro de la fosa oval también se retiran. En dos artículos en los que se estudiaron 21 pacientes se confirmó el valor de esta técnica, cuando se realiza en forma apropiada, en la identificación de metástasis microscópicas con morbilidad mínima (Parra, 1996; Colberg y col., 1997).

Es muy importante destacar que no hay evidencia de drenaje directo a los ganglios pelvianos (es decir, salteando los inguinales) mediante linfografía peniana (Riveros y col., 1967). Por lo tanto, tanto el vaciamiento superficial como el modificado completo deberían identificar de manera adecuada las metástasis microscópicas en pacientes con exámenes clínicos inguinales negativos, sin necesidad de vaciamiento pelviano si los ganglios

inguinales son negativos. **Las ventajas de estos vaciamientos limitados son 1) la provisión de más información que la biopsia de un ganglio o un grupo de ganglios, 2) evitar la posibilidad de identificar erróneamente el ganglio centinela mediante la extirpación de "todos" los ganglios que puedan formar parte del primer paso, 3) morbilidad mínima comparada con la linfadenectomía estándar y 4) puede llevarlo a cabo con facilidad cualquier cirujano experimentado en cirugía inguinal.**

Linfadenectomía inguinal e ilioinguinal tradicional

En pacientes con adenopatías metastásicas resecables, el valor terapéutico de la linfadenectomía justifica la morbilidad del tratamiento. Los objetivos son erradicar todo el cáncer obvio, proveer cobertura para la vasculatura expuesta y lograr la cicatrización rápida de la herida (cierre primario o cobertura con colgajo miocutáneo). Quedan varios puntos con respecto a la toma de decisiones quirúrgicas.

La linfadenectomía, ¿debería ser bilateral más que unilateral en los pacientes con adenopatías unilaterales en el momento de la presentación inicial del tumor primario? La respuesta es sí. El entrecruzamiento anatómico de los linfáticos penianos está bien establecido, y la regla es el drenaje bilateral. El drenaje linfático del pene era bilateral en 43 de 54 pacientes (79%) sometidos a MLIO en el Netherlands Cancer Institute (Horenblas y col., 2000). El vaciamiento ganglionar contralateral puede limitarse al área superficial a la fascia lata si no se encuentra evidencia de ganglios superficiales positivos en la cirugía mediante análisis histopatológico por congelación. El fundamento clínico para el procedimiento bilateral se basa en el hallazgo de metástasis contralaterales en más del 50% de los pacientes tratados de esa manera, aun cuando la región ganglionar contralateral era negativa a la palpación (Ekstrom & Edsmyr, 1958).

¿Debería realizarse linfadenectomía inguinal bilateral en pacientes en los que se halla linfadenopatía unilateral cierto tiempo luego de la presentación y tratamiento iniciales del tumor primario? La respuesta parecería ser lógicamente afirmativa, basada en los datos provistos en el párrafo precedente. *Sin embargo*, en general se cree que el vaciamiento ganglionar bilateral no se necesita en este escenario. La recomendación de vaciamiento ganglionar unilateral más que bilateral cuando se presenta una linfadenopatía unilateral tardía se basa en el intervalo de observación libre de enfermedad transcurrido en el lado normal.

Si se asume que las metástasis ganglionares se agrandarán con la misma velocidad, la palpación clínica de metástasis ganglionares, si se presenta en ambas ingles, debería surgir aproximadamente en el mismo momento. La ausencia de adenopatía clínica en un lado a pesar de la observación prolongada sugiere ausencia de enfermedad en ese lado (Ekstrom & Edsmyr, 1958). Si se consideran las recomendaciones de tratamiento actuales para procedimientos de estadificación inguinales bilaterales en hombres con "alto riesgo" de metástasis y la definición de grupos de "bajo riesgo" para metástasis mediante los marcadores pronósticos disponibles, este escenario debería ser poco frecuente.

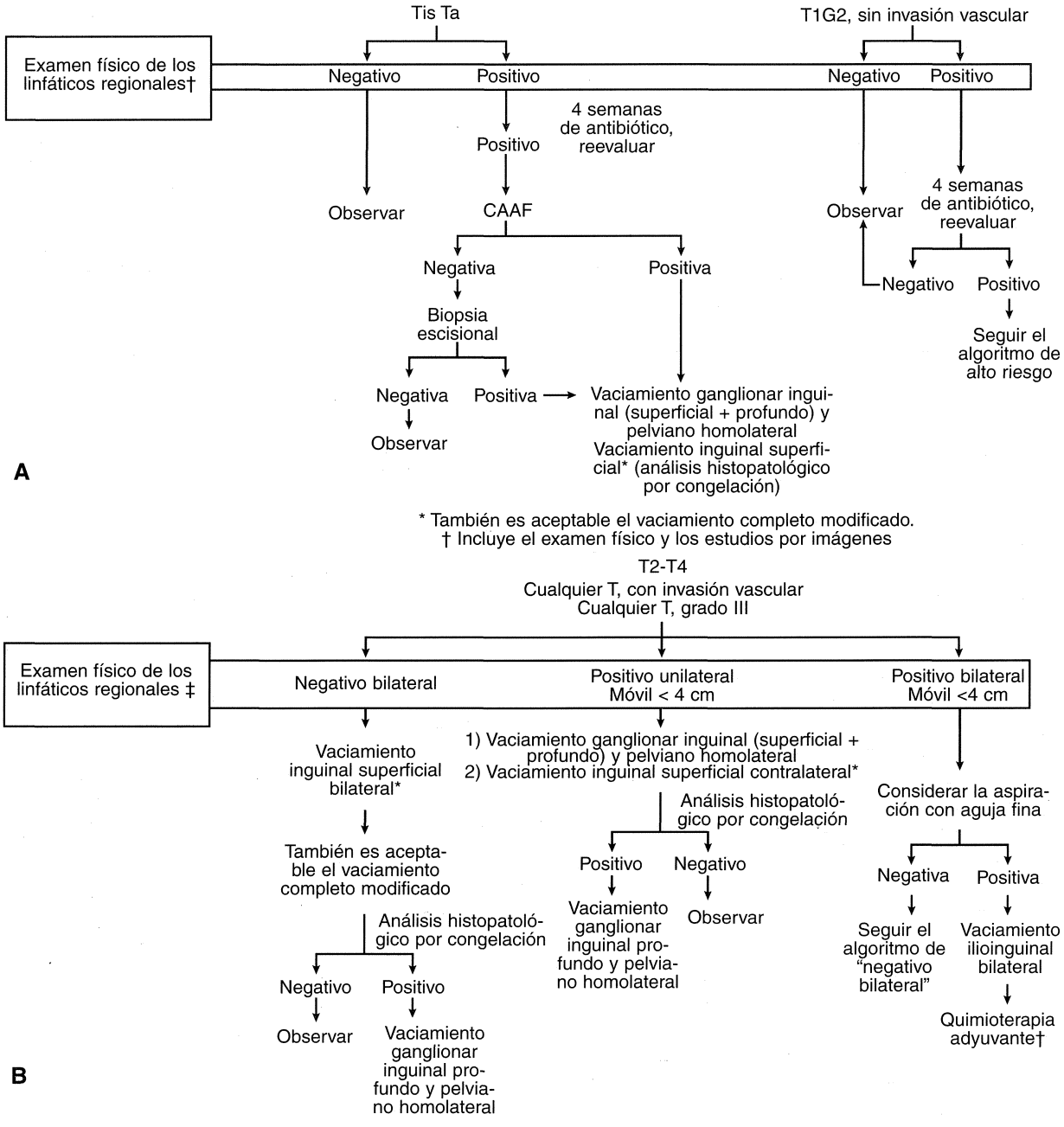
¿Debería realizarse la linfadenectomía pelviana en pacientes con metástasis inguinales positivas? Los sujetos con metástasis ganglionares inguinales tienen mayor riesgo de diseminación a los ganglios pelvianos. Ravi (1993a) no encontró metástasis pelvianas ganglionares cuando los ganglios inguinales eran negativos, pero descubrió ganglios pelvianos positivos en 17 de 75 pacientes (22%) con uno a tres ganglios inguinales positivos y en 13 de 23 (57%) con más de tres ganglios inguinales positivos. Srinivas y col. (1987) también encontraron una correlación similar. Por lo tanto, el cáncer peniano muestra un patrón de progresión regional sistemático, en el que las metástasis a distancia son tardías en el proceso, precedidas en general por linfadenopatías regionales (Horenblas y col., 1993).

Lamentablemente, la supervivencia a 5 años para pacientes con ganglios pelvianos positivos promedia alrededor del 10% (véase cuadro 83-6). Sin embargo, los datos de algunas series más pequeñas (véase cuadro 83-6) sugieren que en circunstancias seleccionadas la supervivencia a 5 años es factible en pacientes tratados solo con cirugía. Se desconoce el denominador común asociado con este resultado favorable. En el trabajo publicado por Ravi (1993a) aun los pacientes con ganglios pelvianos positivos solitarios no lograban sobrevivir 5 años (0 de 8 sujetos). La dificultad en la determinación del valor independiente potencial de la linfadenectomía pelviana como procedimiento terapéutico se relaciona con: 1) el número pequeño de pacientes informado, 2) las adenopatías inguinales extensas en sujetos con ganglios pelvianos resecables y 3) la ausencia de especificación de los sitios de recurrencia en pacientes sometidos a linfadenectomía ilioinguinal (es decir, inguinal, pelviano o localización distante). Aunque no se probó, es concebible que los pacientes con enfermedad inguinal mínima que exhiben compromiso focal de un ganglio pelviano se beneficien con el vaciamiento pelviano.

Hasta que haya más información disponible, no es posible declarar de manera definitiva si es recomendable el vaciamiento ganglionar pelviano. Sin embargo, en pacientes sometidos a linfadenectomía inguinal con intención curativa (en quienes los estudios preoperatorios no revelan adenopatías), debe considerarse la linfadenectomía pelviana, porque puede servir como herramienta efectiva de estadificación para identificar a los pacientes que también deberían recibir quimioterapia adyuvante combinada. Asimismo, ayuda al control regional y provee escasa morbilidad adicional al procedimiento inguinal realizado en forma simultánea. Si se comprueban metástasis ganglionares pelvianas antes de la linfadenectomía, otra alternativa es considerar las estrategias de quimioterapia neoadyuvante seguidas de cirugía en los pacientes que responden (Pizzocaro y col., 1997; Corral y col., 1998).

Manejo de la región inguinal basado en el riesgo

En la figura 83-4 se presenta un esquema contemporáneo para el manejo de la región inguinal. Las suposicio-



* También es aceptable el vaciamiento completo modificado.
† Considerar si hay > 2 ganglios linfáticos positivos, extensión extraganglionar del cáncer, ganglios linfáticos pelvianos positivos.
‡ Incluye el examen físico y estudios por imágenes.

Fig. 83-4. Manejo de la enfermedad regional. **A.** Pacientes de bajo riesgo. **B.** Pacientes de alto riesgo. (cont.)

nes en estas pautas son que el tumor primario se controló en forma adecuada, que está disponible el estadio patológico del tumor primario y que se realizó el examen inguinal. También debe practicarse TC de abdomen y pelvis, así como radiografía u otros estudios por imágenes del tórax, de acuerdo con la indicación clínica.

Pacientes de bajo riesgo (véase fig. 83-4A). Si se toma en cuenta que la incidencia de metástasis inguinales es anecdótica en los pacientes con tumores primarios Tis o Ta, es razonable observar a los que presentan examen físico inguinal negativo. En los sujetos con adenopatías palpables un ciclo de antibióticos debería revelar las relacionadas con infección y metástasis. Un ganglio que persiste palpable debería someterse a CAAF; si es negativo, se recomienda la *biopsia escisional*. Si la biopsia es positiva, se realiza el vaciamiento ilioinguinal homolateral con vaciamiento superficial o modificado contralateral.

En promedio, los pacientes con tumores estadios T1, grados 1 o 2 exhiben una incidencia de menos del 10%

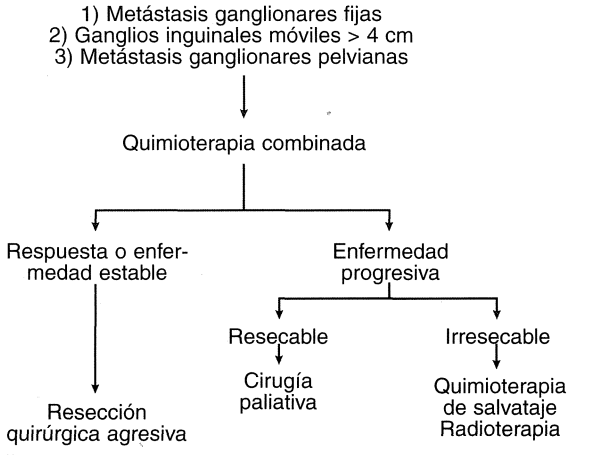


Fig. 83-4 *(Cont.)* **C.** Enfermedad metastásica.

de metástasis inguinales. Como la invasión vascular también es otro predictor importante de metástasis, se piensa que su ausencia en los tumores estadio T1 es importante. Los pacientes con lesiones estadio T1 de bajo grado que no tienen invasión vascular también deberían tratarse con antibióticos por 4 a 6 semanas si se detectan ganglios palpables en la presentación inicial. Si las adenopatías no se resuelven, se recomienda la linfadenectomía. En los sujetos cuyos ganglios se resuelven luego del tratamiento antibiótico está indicado el seguimiento estricto, aunque el riesgo global aún es bajo en este grupo.

Pacientes de alto riesgo (véase fig. 83-4B). Para la cohorte de alto riesgo la incidencia de metástasis inguinales oscila entre alrededor del 50 y 70% (véase cuadro 83-9). El enfoque quirúrgico está diseñado para maximizar la identificación y el tratamiento de los que presentan metástasis ganglionares comprobadas y limitar la morbilidad en quienes tienen ganglios inguinales negativos en la cirugía. Por lo tanto, la estadificación quirúrgica está indicada aun en los casos de examen físico inguinal clínicamente negativo. **En este escenario, la acción principal de los antibióticos es la minimización del riesgo de infecciones de herida inguinales o complicaciones sépticas luego de controlar un tumor primario infectado, más que la influencia sobre la decisión de estadificación quirúrgica.**

En los pacientes con exámenes físicos inguinales negativos se realiza vaciamiento superficial bilateral o completo modificado. Si el estudio histopatológico por congelación no revela metástasis, el procedimiento se da por concluido. Si alguno de los lados es positivo, se procede con el vaciamiento ilioinguinal homolateral. En los pacientes con adenopatías resecables unilaterales y alta sospecha de metástasis debiera llevarse a cabo el vaciamiento ilioinguinal homolateral y el superficial o completo modificado contralateral. El estudio por congelación determina si los ganglios inguinales profundos o pélvicos deben resecarse. Las adenopatías palpables de menos de 4 cm se seleccionaron en forma arbitraria como punto de corte para la cirugía como tratamiento único porque las metástasis ganglionares mayores a 4 cm se asocian con extensión extraganglionar del cáncer (Ravi, 1993b).

En los pacientes que se presentan con ganglios bilaterales palpables y alta sospecha de metástasis, la CAAF preoperatoria puede ser útil para aconsejar a los pacientes sobre las probabilidades de extensión de la cirugía. En los pacientes con CAAF negativa se realiza un abordaje quirúrgico escalonado, empezando con el vaciamiento superficial. Los procedimientos siguientes dependen de los resultados del estudio histopatológico por congelación. En los pacientes que requieren linfadenectomía ilioinguinal, por la presencia de metástasis, debe considerare la quimioterapia neoadyuvante si presentan más de dos ganglios positivos, extensión extraganglionar del cáncer o metástasis ganglionares pélvicas.

Adenopatías voluminosas y metástasis ganglionares fijas (véase fig. 83-4*C*). **La supervivencia en esta cohorte de pacientes se relaciona con la erradicación completa de la enfermedad extensa. Este objetivo es difícil de lograr con cirugía, quimioterapia o radioterapia por sí solas. La combinación de cirugía y quimioterapia ha proporcionado cierto beneficio en el carcinoma peniano avanzado** (Pizzocaro y col., 1997; Corral y col., 1998). Se desconoce la integración y los tiempos óptimos para ese tratamiento. Un enfoque razonable en esta cohorte de pacientes es utilizar la quimioterapia neoadyuvante, seguida de resección quirúrgica agresiva en los pacientes con respuesta demostrada al tratamiento o enfermedad estable. Es posible que ello mejore la resecabilidad quirúrgica y evite demoras prolongadas en la administración de quimioterapia provocadas por la demora de la cicatrización posoperatoria. **El pronóstico es malo en los pacientes que sufren progresión durante la quimioterapia.** En pacientes que no presentan otras enfermedades se puede considerar el vaciamiento inguinal paliativo, siempre que se pueda resecar toda la enfermedad macroscópica. Esto por lo general requiere una cirugía extensa. Se ha informado la hemipelvectomía en pacientes sin metástasis distantes. A los pacientes con enfermedad irresecable o a aquellos con mal estado clínico se les provee quimioterapia o radioterapia de salvataje, así como otras medidas de atención paliativa.

Radioterapia

Radioterapia de la lesión primaria

La radioterapia primaria puede permitir la preservación de la estructura y función penianas en pacientes cuidadosamente seleccionados. En realidad, el número de pacientes en quienes es apropiado este tratamiento es pequeño. Para la mayoría de los pacientes los avances en el tratamiento quirúrgico, tratamiento láser, cirugía micrográfica de Mohs y cirugía reconstructiva, pueden ser un tratamiento quirúrgico excelente al tiempo que minimizan la pérdida funcional y evitan las considerables complicaciones asociadas con la radioterapia. Además, con frecuencia la preservación de la estruc-

tura anatómica estética y la función sexual son de importancia secundaria en los pacientes añosos. En ciertas ocasiones, problemas médicos simultáneos pueden hacer imposible el tratamiento, incluida la cirugía mayor, lo que hace que la radiación sea el tratamiento preferido.

Hay desventajas significativas para la radioterapia. El carcinoma escamoso tiene la característica de ser radiorresistente y la dosis requerida para esterilizar el tumor (es decir, 6000 rad) podría causar fístula uretral, estrecheces o estenosis; puede haber también necrosis peniana, dolor y edema (Kelley y col., 1974). **En algunas circunstancias puede requerirse la penectomía secundaria** (Duncan & Jackson, 1972).

La infección se asocia con frecuencia con el cáncer peniano de diagnóstico reciente, lo que reduce en forma marcada el efecto terapéutico de la radiación al tiempo que aumenta el riesgo de daño del tejido peniano radiosensible (Murrell & Williams, 1965).

Además, la radioterapia por lo general se administra a lo largo de un período de 3 a 6 semanas y es seguida por varios meses de morbilidad, lo que puede ser una carga formidable en pacientes ancianos. Al contrario, la penectomía parcial es un tratamiento rápido y efectivo, con relativamente pocos efectos secundarios que limiten la actividad en el período posoperatorio.

Por último, hay que aceptar que si la radioterapia falla, debe ser aceptado que en caso de fallar la radioterapia debe procederse rápidamente con la penectomía, para evitar poner en peligro la supervivencia. El seguimiento a largo plazo cuidadoso es esencial para detectar con rapidez las recurrencias; éstos pueden presentarse relativamente tarde. En un estudio, 7 de 11 recurrencias se detectaron luego de 2 años (63%) y 2 (18%) se identificaron luego de 5 años (Mazeron y col., 1984). El seguimiento minucioso puede ser difícil en un grupo de pacientes cuya confiabilidad es por lo general escasa y que muchas veces han descuidado una lesión primaria muy sintomática por períodos prolongados antes de buscar atención médica. Además, con frecuencia es imposible distinguir la úlcera, la cicatriz o la fibrosis posirradiación del carcinoma recurrente, por lo que suelen requerirse biopsias repetidas de las lesiones.

En un grupo seleccionado de pacientes puede considerarse la radioterapia: 1) individuos jóvenes con lesiones pequeñas (2 a 4 cm), superficiales, exofíticas, no invasivas del glande o el surco coronal, 2) pacientes que se niegan a la cirugía como forma inicial de tratamiento y 3) pacientes con tumores inoperables o metástasis distantes que requieren tratamiento local del tumor primario pero desean conservar el pene. Puede considerarse la radiación tras un ciclo de tratamiento tópico fallido con crema de 5-fluorouracilo del carcinoma in situ. Antes de la radioterapia es necesaria la circuncisión o la incisión dorsal para exponer la lesión, permitir la resolución de las infecciones de superficie, y prevenir la maceración y el edema prepucial.

El éxito de la radioterapia en el tratamiento de los cánceres penianos es difícil de evaluar, debido a la relativa infrecuencia de estos tumores, la variabilidad de tratamiento dentro de cada estudio y las variaciones entre los diferentes trabajos. Los esquemas de tratamiento, las dosis totales de radiación y la modalidad –haz externo (Jackson, 1966), haz de electrones (Kelley y col., 1974), molde de radio (Jackson, 1966), molde de silicona (Akimoto y col., 1997) y tratamiento intersticial (Pierquin y col., 1971; Delannes y col., 1992; Gerbaulet y Lambin, 1992; McLean y col., 1993; Rozan y col., 1995)– varían en forma considerable.

La radioterapia es bastante exitosa en lesiones seleccionadas pequeñas y superficiales. Se ha informado una tasa de control del tumor primario de 90% en 20 pacientes tratados con radiación de megavoltaje (Duncan y Jackson, 1972). Sin embargo, las dosis empleadas –5.000 a 5.700 rad a lo largo de 3 semanas– produjeron complicaciones significativas: necrosis peniana en 10% de los pacientes y estrecheces uretrales en 30%. También se han publicado casos de pérdida sensitiva y disfunción eréctil.

El estudio que obtuvo mejores resultados con la radioterapia fue presentado por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Kelley y col., 1974). Mediante el tratamiento con haz de electrones se logró una tasa de éxitos del 100% en el control clínico de las lesiones en 10 pacientes cuidadosamente seleccionados, la que luego fue confirmada por estudio histológico de biopsias con resultado negativo postratamiento. En 9 pacientes se conservó la función sexual. La complicación más frecuente fue la estrechez uretral, que se produjo en cuatro pacientes (Grabstald y Kelley, 1980). Un paciente desarrolló un carcinoma escamoso en otra localización peniana, lo que sugiere un nuevo tumor primario, complicación que también informaron otros (Ravi, 1995). Un trabajo del M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute informó buen control de las lesiones más pequeñas sin morbilidad significativa (Haile y Declos, 1980). Otros centros han informado éxitos similares en casos bien seleccionados (Raynal y col., 1977; Salaverria y col., 1979; Daly y col., 1982; Mazeron y col., 1984; McLean y col., 1993).

Puede utilizarse la braquiterapia intersticial mediante una variedad de radioisótopos (radio^{226}, iridio^{192}, cesio^{137}) como alternativa a la radioterapia de haz externo. Gerbaulet y Lambin (1992), mediante implantes intersticiales percutáneos de iridio,^{192} informaron control local exitoso en 82% de 109 pacientes, y supervivencia a largo plazo de 75 a 80% en pacientes con ganglios linfáticos regionales libres de tumor. En época más reciente, Rozan y col. (1995) revisaron 259 pacientes de varios centros con supervivencias libres de enfermedad a 5 y 10 años de 78 y 67%, respectivamente. Del total, 22% también tuvieron cirugías, que variaron desde circuncisiones hasta penectomías. En 53% de este grupo se produjeron efectos secundarios tardíos. Como alternativa pueden colocarse alambres de iridio^{192} en un molde de plástico, llevado en aposición cerca del cuerpo del pene, por alrededor de 12 horas diarias a lo largo de un período de 7 a 10 días. La dosis total sobre el tumor es de 60 Gy (El-Demiry y col., 1984; Akimoto y col., 1997).

Cuando la terapia radiante se emplea como tratamiento inicial para el carcinoma peniano, el control de la lesión primaria es mucho menos frecuente que con la cirugía en forma primaria (cuadro 83-11). El pronóstico de un paciente no se altera si la cirugía se realiza con

Cuadro 83-11. *Cirugía requerida luego de la radioterapia para el carcinoma de pene*

Estudios	*Número de pacientes*	*Amputación por enfermedad persistente o recurrente, o de ambos tipos (%)**	Otra cirugía (%)	*Total (%)*
Engelstad, 1948	64	45†	8‡	53
Lederman, 1953	48	35	-	35
Murrell y Williams, 1965	92	48	-	48
Jackson, 1966	58	51	-	51
Knudsen y Brennhovd, 1967	145	62	6‡	68
Almgard y Edsmyr, 1973	33	52	18§	70
Raynal y col., 1977	45	22	8‡	30
Salaverria y col., 1979	13	23	-	23
Haile y Declos, 1980	20	10	10‡	20
Daly y col., 1982	22	5	10‡	15
Sagerman y col., 1984	15	40	-	40
Mazeron y col., 1984	50	20	10	30
Fossa y col., 1987	11	33	-	33
Suchaud y col., 1989	53	42	-	42
McLean y col., 1993	26	19	12‡	31
Rozan y col., 1995	259	12	21	33

*La diferencia con el 100% indica curación con radioterapia sola.
†Incluye 7 fallas de la radioterapia no sometidas a cirugías posteriores.
‡Penectomía por complicaciones de la radiación.
§Resección o electrocoagulación local para neoplasias recurrentes.

rapidez si con la radiación no se logra controlar el carcinoma (Murrell y Williams, 1965). Sin embargo, Jackson (1966), mostró que las metástasis ganglionares se desarrollan con más frecuencia durante o después de un ciclo de radioterapia que luego de la cirugía; esto sugiere que es posible que las metástasis se desarrollen durante o luego de un ciclo de radioterapia no exitoso (véase cuadro 83-11).

En resumen, los tumores pequeños y superficiales responden bien a la radioterapia y, si ésta se planifica con cuidado, las complicaciones pueden minimizarse. El tratamiento de tumores malignos invasores, más grandes, es menos satisfactorio, puede asociarse con complicaciones locales severas y, en teoría, puede proveer un intervalo durante el cual se produzca diseminación metastásica. Otros efectos desfavorables de la radiación son el daño testicular y las neoplasias secundarias (Lederman, 1953; Prescott y Mainwaring, 1990; Fukunaga y col., 1994; Ravi, 1995). En el caso de un paciente joven sexualmente activo con una lesión invasora, deberá considerarse la amputación quirúrgica seguida de reconstrucción peniana (véase más adelante) más que la radioterapia primaria.

Radioterapia de las áreas inguinales

La evaluación del tratamiento del área inguinal mediante radioterapia primaria es obstaculizada por la incertidumbre que surge de la poca precisión de la estadificación clínica y la ausencia frecuente de confirmación histológica de metástasis ganglionares. Otra objeción al tratamiento de las metástasis ganglionares inguinales es que las áreas inguinales no toleran bien la radiación, y padecen maceración y ulceración. La linfadenopatía infecciosa reduce la efectividad de la radioterapia y exacerba las complicaciones. La grasa perilinfática, que con frecuencia rodea los ganglios, puede actuar como barrera protectora contra la radioterapia efectiva de los depósitos metastásicos intraganglionares (Harlin, 1952). La información que evalúa la utilización de radioterapia como modalidad terapéutica primaria del carcinoma peniano proviene primordialmente de Europa e India.

El empleo de la radiación como terapia primaria o adyuvante es controversial. Aunque las metástasis sean documentadas por biopsia ganglionar, la eficacia de la radiación subsecuente es imposible de juzgar porque mediante la biopsia pudo haberse resecado todo el tumor. En una serie, 70% de las metástasis ganglionares comprometían un ganglio único; la supervivencia de ese grupo fue de 70% (Cabanas, 1977). La radioterapia para las metástasis inguinales documentadas por examen histológico se comparó con la cirugía de la ingle con ganglios positivos. Se observó una tasa de supervivencia a 5 años de 50% dentro del grupo tratado con cirugía, mientras que en el grupo irradiado se detectó una tasa de supervivencia a 5 años de 25% (Staubitz y col., 1955). En otros trabajos se informó que no pudo probarse la efectividad terapéutica de la radiación de las áreas inguinales (Murrell y Williams, 1965; Jensen, 1977).

En varios centros escandinavos se aplicó radioterapia a ganglios inguinales, como también al tumor primario, en todos los casos de carcinoma peniano; este esquema era seguido por la linfadenectomía quirúrgica si los ganglios se seguían palpando o si aparecían después (Engelstad, 1948; Ekstrom y Edsmyr, 1958).

Ravi (1993a) informó 201 pacientes de los que 106 tenían linfadenopatías inguinales clínicamente metastásicas. Los pacientes con ganglios inguinales de más de 4 cm recibieron 4.000 cGy de radiación antes de someterse al vaciamiento ganglionar. Se encontró infiltración periganglionar, la cual se cree que tiene un impacto

adverso sobre la supervivencia, en 14 de 43 (33%) ingles no irradiadas, pero en sólo 3 de 34 (9%) ingles irradiadas.

En un estudio de 130 pacientes que al comienzo no tenían ganglios clínicamente palpables pero fueron tratados con radioterapia adyuvante, 18 desarrollaron después enfermedad ganglionar palpable que requirió linfadenectomía y otros 11 tuvieron metástasis pero no cirugía. Por lo tanto, 29 de 130 (22%) hombres que recibieron irradiación inguinal profiláctica desarrollaron metástasis después (Ekstrom y Edsmyr, 1958).

Murrell y Williams (1965) encontraron que 3 de 11 pacientes (25%) que recibieron radioterapia en el área inguinal sin ganglios palpables inicialmente, después desarrollaron metástasis inguinales. Estos porcentajes se aproximan bastante a la incidencia de metástasis subclínicas que se encuentra si el vaciamiento ganglionar se realizó cuando el examen clínico es normal (véase cuadro 83-9), y sugieren que la radioterapia no altera el curso de la enfermedad. Aun más, luego de la radioterapia la evaluación clínica de la ingle es dificultosa y las complicaciones encontradas en el vaciamiento inguinal pueden ser significativas.

Por último, la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con irradiación profiláctica de la ingle y sometidos después a linfadenectomía, según fuera necesario, difiere poco de la de los pacientes que sólo fueron operados. Aunque un estudio grande, aleatorizado y controlado, podría dar una respuesta definitiva a la pregunta acerca de la eficacia de la radioterapia para las metástasis inguinales, tanto microscópicas como macroscópicas, es improbable que un trabajo de esas cracterísticas se pueda llevar a cabo. La información actual orienta a considerar el tratamiento quirúrgico de la metástasis inguinales como superior a la radioterapia.

La radioterapia puede considerarse en pacientes que se presentan con ganglios linfáticos inguinales inoperables fijos y ulcerados. En ciertas ocasiones la radiación de esas áreas es bien tolerada, logra una paliación significativa y puede posponer complicaciones locales por períodos prolongados (Furlong y Uhle, 1953; Staubitz y col., 1955; Vaeth y col., 1970).

En resumen, la radioterapia del área inguinal tiene menos efectividad terapéutica que el vaciamiento ganglionar inguinal, pero podría ser útil para la paliación ante la presencia de ganglios inoperables. Nuestra política ha sido no combinar la radioterapia preoperatoria con la linfadenectomía inguinal, pero otros la han utilizado (Engelstad, 1948; Ekstrom y Edsmyr, 1958; Horenblas y col., 1993; Ravi, 1993a).

Quimioterapia

Debido a la poca frecuencia relativa de los carcinomas de pene, la experiencia con su manejo quimioterapéutico es limitada. La utilización de 5-fluorouracilo tópico en lesiones superficiales y precancerosas ya se explicó. En un número limitado de pacientes el 5-fluorouracilo se ha utilizado en infusión intravenosa continua combinada con cisplatino. Solo otros tres fármacos se emplearon en cierto número de pacientes: cisplatino, bleomicina y metotrexato. La experiencia con quimioterapia combinada sigue siendo relativamente limitada.

Dado que con el cisplatino como agente único se habían demostrado respuestas en carcinomas escamosos de cabeza y cuello, y de otras localizaciones, en dos estudios distintos se lo utilizó para el cáncer peniano avanzado. En un trabajo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 13 pacientes con enfermedad extensa y radioterapia o quimioterapia previas fueron tratados con 70 a 120 mg/m^2 cada 21 días. Tres pacientes (23%) mostraron respuestas parciales (Ahmed y col., 1984). Gagliano y col. (1989), del Southwest Oncology Group, trataron 26 pacientes, 12 de los cuales antes habían sido sometidos a radiación, con cisplatino en bajas dosis (50 mg/m^2), y observaron una tasa de respuestas de duración limitada del 15% (Gagliano y col., 1989).

Ciertos informes iniciales favorables de Japón sugirieron que la bleomicina parecía ser muy efectiva en el tratamiento del cáncer peniano y escrotal. Ichikawa y col. (1969; 1977) publicaron una respuesta de 50% en 24 pacientes con carcinoma escamoso de pene no tratados previamente. Un artículo similar de Uganda documentó regresión parcial o completa del tumor en 45% de los pacientes tratados (Kyalwazr y col., 1974). Una revisión de 90 pacientes de la literatura médica mundial demostró respuestas similares (Eisenberger, 1992).

El metotrexato produjo respuestas parciales en 8 de 13 pacientes (61%) tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Ahmed y col., 1984). Cinco pacientes fueron tratados con rescate de ácido folínico en altas dosis y ocho recibieron tratamiento intravenoso en bajas dosis (30 a 40 mg/m^2 por semana). En otros trabajos se demostró que el metotrexato es efectivo (Mills, 1972; Garnick y col., 1979).

Hussein y col. (1990) utilizaron una combinación de 5-fluorouracilo y cisplatino en seis pacientes, 5 con carcinoma escamoso peniano y uno de localización uretral. Los 5 pacientes con carcinoma peniano desarrollaron respuestas parciales, mientras que el tumor desapareció por completo en el paciente con cáncer uretral.

En el Milan National Tumor Institute la combinación vincristina, bleomicina y metotrexato (VBM) se administró en 12 tratamientos semanales a 17 pacientes, como programa de tratamiento neoadyuvante (5 pacientes) o posoperatorio (12 pacientes). Los pacientes en los que se aplicó tratamiento adyuvante presentaban alto riesgo: 9 tenían crecimiento tumoral extraganglionar; 5, compromiso de los ganglios pelvianos, y 5, metástasis bilaterales. Tras un seguimiento de 18 a 102 meses sólo se produjo una recaída (Pizzocaro y Piva, 1988). Los informes posteriores de este centro siguieron confirmando el valor de la quimioterapia adyuvante. El análisis de los pacientes con ganglios positivos demuestra que 82%, de los 25 que recibieron tratamiento adyuvante con VBM, sobrevivieron 5 años, contra el 37% de 31 pacientes tratados con cirugía sola (Pizzocaro y col., 1995; 1997).

En un estudio del M.D. Anderson Cancer Center se administró quimioterapia combinada con metotrexato, bleomicina y cisplatino (MBP) a 14 hombres con carcinoma escamoso inoperable o metastásico del tracto genital (Dexeus y col., 1991). En 12 pacientes el tumor primario se situaba en el pene. A varios pacientes se les aplicó ble-

omicina y cisplatino en forma intraarterial. La tasa global de respuestas fue 72% (14% respuesta completa, 57% respuesta parcial), aunque la duración media fue de solo 6 meses. Corral y col. (1998) publicaron su experiencia adicional con este régimen en un estudio de fase II. De 21 pacientes, 12 (57%) evaluables con carcinoma escamoso de pene tuvieron una respuesta objetiva. Como se expresó antes, la duración de la respuesta fue breve. La supervivencia media global fue de 11 meses y la de los que respondieron estuvo cerca de la significación estadística sobre la de los que no respondieron. Sin embargo, es más importante que la supervivencia media de los pacientes libres de enfermedad con quimioterapia sola o con quimioterapia seguida de resección quirúrgica o radioterapia (un caso) que fue de 34 meses. Por lo tanto, el enfoque agresivo multimodal puede ser importante para lograr el estado libre de enfermedad en el cáncer peniano avanzado.

El Southwest Oncology Group informó los resultados de un régimen modificado de MBP que redujo la dosis total de todos estos agentes. Haas y col. (1999) emplearon MBP en 45 pacientes con cáncer peniano, localmente avanzado o metastásico, reclutados de 31 instituciones diferentes. Se observaron cinco respuestas completas y ocho parciales entre 40 pacientes evaluables (tasa de respuesta de 32,5%). La toxicidad fue muy alta e incluyó cinco fallecimientos relacionados con el tratamiento. Aunque el régimen MBP puede estar asociado con respuestas marcadas, la toxicidad puede ser significativa, sobre todo cuando se administra fuera de ambientes especializados.

El VBM también se ha utilizado como neoadyuvancia, con respuestas parciales en tres de cinco pacientes con metástasis ganglionares extremadamente grandes (6 a 11 cm). En estos tres pacientes se completó subsecuentemente la resección y se lograron intervalos libres de enfermedad que oscilaron entre 20 y 72 meses. En otro estudio de neoadyuvancia, cuatro pacientes con tumores en estadio 3 fueron tratados con un régimen de cisplatino y 5-fluorouracilo y luego con resección. En dos pacientes no había tumor residual en el espécimen de linfadenectomía; tras 6 a 40 meses luego de la cirugía ningún paciente mostraba recurrencia de la enfermedad (Fisher y col., 1990).

En resumen, la quimioterapia puede inducir respuestas en el cáncer peniano metastásico. Éstas por lo general son parciales y de corta duración. En el futuro el tratamiento óptimo con seguridad utilizará quimioterapia como parte de un enfoque multidisciplinario que incorpore cirugía y posiblemente radioterapia para lograr el estado libre de enfermedad. En los Estados Unidos la infrecuencia del carcinoma peniano hace difícil realizar estudios de fase II y III con quimioterapia. Esta información debe provenir de estudios llevados a cabo en América del Sur, África o Asia. Los trabajos deben diseñarse para determinar qué fármacos serán los más útiles como 1) tratamiento neoadyuvante en enfermedad de estadio 3, 2) tratamiento adyuvante cuando la evaluación histopatológica de los ganglios revela metástasis inguinales extensas o metástasis pelvianas que predicen una supervivencia corta (Johnson y Lo, 1984; Srinivas y col., 1987; Fraley y col., 1989; Eisenberger, 1992; Lynch, 1997) y 3) quimioterapia paliativa en pacientes con tumor localmente inoperable o metástasis a distancia (cuadro 83-12).

Tratamiento combinado

Los programas de combinación de modalidades que utilizan quimioterapia más cirugía o radioterapia se han empleado con resultados alentadores en el tratamiento de carcinomas escamosos tanto de la laringe como del ano (Eisenberger, 1992; Pedrick y col., 1993). Estrategias similares podrían ser útiles para minimizar la desfiguración y pérdida funcional asociada con la cirugía peniana amputativa en casos seleccionados. Un informe acerca del tratamiento exitoso de dos pacientes con carcinoma escamoso peniano localmente invasor, mediante la combinación de hipertermia con láser, radiación y quimioterapia con peplomicina intravenosa, justifica continuar la evaluación de la combinación de técnicas láser con otros tratamientos (Shirahama y col., 1998).

Cuadro 83-12. *Quimioterapia combinada para el cáncer peniano*

VBM (8-12 ciclos semanales)	
Vincristina 1 mg	IV día 1
Bleomicina 15 mg	IM 6 y 24 horas después de la vincristina
Metotrexato 30 mg	VO día 3
Toxicidades principales	
Vincristina: alopecia, neurotoxicidad	
Bleomicina: mucositis, neumonitis	
Metotrexato: mielosupresión (nadir 7-14 días), mucositis, náuseas/vómitos	
PF (4 ciclos con intervalos de 3 semanas)	
Cisplatino 100 mg/m²	IV día 1
5-Fluorouracilo 1g/m²	IV día 1, IC
Toxicidades principales:	
Cisplatino: mielosupresión (nadir 18-23 días), nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, náuseas/vómitos severos.	
5-fluoruracilo: mielosupresión (nadir 7-14 días), mucositis, dermatitis	
MPB (2-4 ciclos cada 28 días)	
Metotrexato 200 mg/m²	IV días 1, 15, 22
Leucovorina 25 mg VO, 12 dosis administradas cada 6 horas, comenzando el día 2	
Cisplatino 20 mg/m²	IV días 2-6 (total = 100 mg/m²)
Blemicina 10 mg/m²	IV días 2-6 IC (total = 50 mg/m²)
Toxicidades principales como se citaron antes	
PMB (4-6 ciclos cada 21 días)	
Cisplatino 100 mg/m²	IV día 1
Metotrexato 25 mg/m²	Bolo IV días 1 y 8
Bleomicina 10 mg/m²	Bolo IV días 1 y 8
Toxicidades principales como se citaron antes	

IC, infusión continua; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MPB, metotrexato, cisplatino, bleomicina; PF, cisplatino, 5-fluoruracilo; PMB, cisplatino, metotrexate, bleomicina; VBM, vincristina, bleomicina, metotrexato; VO, vía oral.

Un estudio preliminar del interferón alfa en combinación con un retinoide (etretinato) en un grupo de pacientes con carcinoma escamoso de diferentes sitios, incluido cáncer de pene, mostró actividad moderada contra los tumores, lo que sugiere que los tratamientos combinados que incluyen retinoides podrían tener un papel en el tratamiento de los tumores penianos metastásicos (Roth y col., 1999).

Los enfoques con modalidades combinadas se han empleado con cierto éxito para convertir el tumor en una lesión potencialmente resecable en pacientes que se presentan con enfermedad irresecable (Abratt y col., 1989; Germiyanoglu y col., 1993). Otra vez, la baja incidencia de estos tumores requiere la evaluación de protocolos de tratamiento por medio de estudios cooperativos multicéntricos de alcance internacional.

RECONSTRUCCIÓN DEL PENE LUEGO DE LA PENECTOMÍA Y LA EMASCULACIÓN*

Penectomía parcial

El paciente sometido a penectomía parcial puede optar por la reconstrucción peniana, una vez que se comprueba que está libre de cáncer. **En muchos centros, la reconstrucción del pene con un colgajo radial de antebrazo se considera la modalidad de elección** (Chang & Hwang, 1984; Devine y col., 1987; Gilbert y col., 1987; 1988). Las modificaciones del colgajo radial (Biemer, 1988; Farrow y col., 1989) han mejorado la versatilidad de la reconstrucción peniana con transferencias microvasculares libres. Además, se ha demostrado que el colgajo superolateral del brazo es útil para la reconstrucción del pene. Este colgajo tiene piel fina, relativamente no hirsuta, con flujo sanguíneo confiable e inervación cutánea. Como estos colgajos tienen inervación segura que puede elevarse con él, pueden proveer cobertura fálica con sensibilidad erógena. Antes de colocar prótesis debe existir sensación, por lo que esta sensibilidad logra un propósito que supera la gratificación sexual. Está demostrado que el paciente sometido a penectomía parcial es un cándidato óptimo para la reconstrucción y colocación posterior de prótesis.

Los cuerpos penianos proximales remanentes sirven para asentar las prótesis, mientras que los cuerpos distales se construyen con material de injertos vasculares, por lo general Gore-Tex®, que permite el crecimiento de tejido hacia el interior del injerto y otorga estabilidad.

Se enfatiza que la penectomía parcial no debe evitarse en el carcinoma de pene sólo por preocupaciones estéticas, ya que la moderna cirugía reconstructiva del pene puede dar excelentes resultados estéticos, como también buenos resultados funcionales luego de la colocación exitosa de la prótesis.

Penectomía total

La reconstrucción fálica luego de la pérdida total del pene es uno de los mayores desafíos de la cirugía genitourinaria. **La anatomía y fisiología del tejido eréctil (ies decir, los cuerpos cavernosos) son únicas y no pueden reproducirse mediante la transferencia de otros tejidos humanos.** Los primeros intentos de construcción/reconstrucción fálica consistían en "un tubo dentro de otro tubo" y utilizaban un colgajo abdominal dispuesto en forma de tubo para la uretra, cercado por otro colgajo de piel abdominal que lo cubría. El "falo" se transfiere al área del pene mediante pasos secuenciales de espera. Esas reconstrucciones fallaban con frecuencia por los múltiples procedimientos que requerían; por lo general se perdía "un pequeño trozo de falo" con cada paso de espera. Además, el falo carecía de sensibilidad y tenía una apariencia estética subóptima.

En la reconstrucción fálica se han utilizado colgajos cutáneos directos arterializados (colgajos superficiales inguinales), colgajos arteriales perineales superficiales y colgajos miocutáneos (recto interno del muslo, recto anterior del muslo y recto anterior del abdomen) con moderado éxito. Aunque estos colgajos locales disminuyeron en forma ostensible el número de etapas necesarias para la reconstrucción, carecían de sensibilidad, tendían a la atrofia y la restauración del aspecto estético requería varios pasos.

Conceptos nuevos en reconstrucción microquirúrgica han mejorado tanto la función como el aspecto del neofalo. **Idealmente, la construcción/reconstrucción fálica debería satisfacer los siguientes requerimientos: 1) un procedimiento microquirúrgico en un tiempo, 2) la creación de una uretra competente para lograr micciones normales, 3) la restauración de un falo con sensibilidad táctil y erógena, 4) un falo con suficiente tamaño para permitir la implantación de un dispositivo protésico que brinde rigidez para la penetración vaginal y 5) aceptación estética por parte del paciente.** Se han utilizado cierto número de sitios donantes, en el intento de cumplir con todos estos requerimientos óptimos, y como la transferencia microvascular de tejidos libres ha evolucionado, ese objetivo es algo más realista.

En el presente la reconstrucción exitosa del falo mediante transferencia microvascular es técnicamente sencilla en los pacientes sometidos a penectomía total. La colocación de prótesis, sin embargo, es algo más difícil, ya que requiere la reconstrucción total de los cuerpos penianos. En este centro el Gore-Tex ha sido útil para la reconstrucción de los cuerpos. Los cuerpos de este material permiten el crecimiento de tejido en su interior, lo que limita la migración de los elementos protésicos. Además, las fundas de Gore-Tex pueden anclarse a las tuberosidades isquiáticas y al pubis en el perineo, lo que estabiliza los dispositivos. Esta estabilización permite mayor rigidez y limita la migración de los elementos protésicos. Dado que el Gore-Tex solo se coloca para permitir el crecimiento de tejido hacia el interior y funcionar como anclaje, el implante de Gore-Tex fino funciona bien y limita la cantidad de cuerpos extraños incorporados.

La cooperación entre los urólogos y los cirujanos plásticos continúa promoviendo refinamientos de la técnica de construcción fálica con colgajos libres. Se ha demos-

*Esta sección fue aportada por Gerald H. Jordan.

trado que con la transferencia de tejido microneurovascular es posible la construcción/reconstrucción fálica exitosa en un tiempo.

Reconstrucción inguinal luego del vaciamiento ganglionar

Las complicaciones del vaciamiento observadas previamente se han limitado mediante cambios en la técnica del vaciamiento ganglionar y las incisiones utilizadas. Antes los colgajos se elevaban con el aporte sanguíneo dérmico y subdérmico, y la pérdida de tejido era frecuente. La comprensión de que los linfáticos de la piel no están comprometidos en el camino de las metástasis llevó a la alteración del plano de disección. Ahora el vaciamiento se realiza en profundidad a la fascia de Scarpa, lo que disminuye la agresión a la piel. La transposición del músculo sartorio sobre los vasos ha minimizado la incidencia de erosión vascular y trombosis. Sin embargo, todavía se presentan problemas en la herida quirúrgica y algunos pacientes requieren la resección de una amplia zona de piel debida a la masa de tumor metastásico contenida en los ganglios inguinales superficiales.

La mayoría de los problemas de la herida son secundarios a la pérdida de piel en su borde. Estos problemas cutáneos surgen porque el aporte sanguíneo a la piel de la porción inferior de la pierna es, en su mayor parte, de distribución miocutánea o fasciocutánea (McCraw y Dibbell, 1977; McCraw y col., 1977). Con la elevación de la piel sin el músculo o fascia subyacentes, los vasos perforantes profundos se seccionan y los colgajos de piel deben sobrevivir como colgajos al azar. En algunos casos la elevación del colgajo excede el territorio vascular cutáneo. La porción superior de la herida es una "zona entre corrientes" entre el territorio vascular cuticular de la arteria ilíaca circunfleja y los territorios vasculares miocutáneos de los colgajos venosos del muslo (Brown y col., 1975; Hester y col., 1984; Cormack y Lamberty, 1985) (fig. 83-5). El límite inferior del vaciamiento está claramente en el área vascular miocutánea y, si es agresivo, crea un colgajo al azar que excede la vascularidad de los plexos dérmicos. En la mayoría de los casos solo se pierde una pequeña cantidad de piel superficial y estas áreas pueden cubrirse con facilidad mediante injertos cutáneos de espesor parcial. Sin embargo, cuando hay pérdida de piel más profunda o en casos en los que se requiere la resección de un área grande de piel con la pieza quirúrgica, es preciso recurrir a una transferencia de tejido más sustancial. Se dispone de un número de colgajos locales para la transposición sobre estos defectos tisulares. La unidad miocutánea del recto interno del muslo es totalmente prescindible y puede transponerse sobre el defecto inguinal (Orticochea, 1972a; 1972b).

Para los vaciamientos que requieren colgajos más grandes, el del tensor de la fascia lata (CTF) es una excelente unidad de transferencia de tejidos (Nahai y col., 1979; Nahai, 1980). El CTF se transpone a la ingle con facilidad, y su tamaño y masa más grandes lo convierten en una opción ideal para cubrir defectos grandes. Para asegurar la confiabilidad del colgajo es beneficioso incluir hasta el recto lateral con el colgajo.

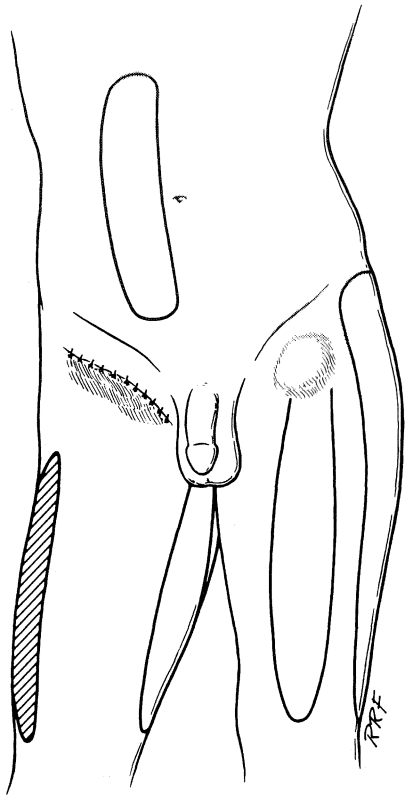


Fig. 83-5. Colgajos utilizados en la cobertura de la ingle. Sobre la izquierda, en la porción lateral de la pierna, se delínea la unidad de transferencia musculocutánea del tensor de la fascia lata. La unidad musculocutánea del bíceps femoral se ilustra en la región anterior del muslo. Sobre la derecha, en la región lateral de la pierna, se ilustra el colgajo del músculo vasto lateral. El vasto puede incluirse con la unidad del tensor de la fascia lata para que la punta cutánea sea más confiable. La unidad musculocutánea del recto interno del muslo está ilustrada en sentido medial. En el abdomen se ilustra el colgajo vertical del músculo recto anterior del abdomen. Este colgajo puede ser trasponerse a la ingle homolateral o contralateral. En la ingle derecha se muestra la zona de marea de pérdida cutánea luego del vaciamiento ganglionar; en la ingle izquierda se ilustra un tumor voluminoso que podría requerir resección en bloque de la piel con el vaciamiento ganglionar.

El colgajo miocutáneo del recto anterior del abdomen con base inferior también es una excelente unidad de transferencia para defectos inguinales y perineales (Taylor y col., 1984). El colgajo inferior del músculo recto anterior del abdomen contralateral se puede transponer a través del espacio infrapúbico a la ingle opuesta sin dificultad, si el colgajo homolateral no se puede utilizar. La localización del pedículo del colgajo, combinada con la colocación de la isla de piel por arriba del ombligo, hace a esta unidad mecánicamente más eficiente. El colgajo inferior del recto anterior del abdomen con orientación transversal es otra opción excelente para la cobertura inguinal y perineal.

Sin embargo, si estos tejidos no están disponibles, los colgajos epiploicos constituyen otra alternativa valiosa (Arnold y col., 1983). Se ha demostrado que su abundante flujo arterial imparte neovascularización en el sitio receptor. La abundancia de linfáticos en el colgajo tam-

bién contribuye al control de la infección y reabsorción de líquido extracelular (McCraw y Arnold, 1986; Bunkis y Walton, 1990; Hoffman y Trengrove-Jones, 1990; Samson, 1990: Taylor y col., 1990; Trier, 1990). El colgajo de epiplón provee un lecho receptor excelente para el injerto y por lo tanto puede utilizarse en asociación con injertos cutáneos de espesor parcial. Cuando los colgajos descritos están disponibles siempre son suficientes para cubrir tanto los vasos femorales como el defecto inguinal.

PROCESOS MALIGNOS NO ESCAMOSOS

El melanoma y el carcinoma de células basales son infrecuentes en el pene, tal vez porque la piel del órgano por lo general está protegida de la exposición al sol. Los tumores malignos que surgen de las estructuras de sostén del pene también son bastante raros e incluyen cualquier combinación de neoplasias de músculo liso o estriado y de tejido fibroso, lipídico o vascular. La información con respecto al tratamiento apropiado de estas neoplasias deriva de la revisión de informes de casos y series pequeñas (Belville y Cohen, 1992).

Carcinoma basocelular

Aunque el carcinoma basocelular es frecuente en otras superficies cutáneas, es infrecuente en el pene. Se han documentado correctamente menos de 15 casos (Goldminz y col., 1989; Ladosci y col., 1998). **El tratamiento es la resección local, que virtualmente siempre es curativa** (Hall y col.,1968; Goldminz y col., 1989). No se han publicado casos de metástasis o recurrencias locales.

Se ha informado que una variante benigna del carcinoma basocelular, el fibroepitelioma premaligno de Pinkus, puede desarrollarse en el cuerpo del pene (Heymann y col., 1983). El diagnóstico se hace con la biopsia escisional. La resección siempre ha sido curativa.

Melanoma

Se han publicado menos de 60 casos de melanoma de pene. Sólo 2 de 1.200 melanomas tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center eran de origen peniano (Das Gupta y Grabstald, 1965). En el M.D. Anderson Cancer Center menos de 1% de todos los cánceres penianos primarios eran melanomas malignos (Johnson y Ayala, 1973; de Bree y col., 1997).

En el glande el melanoma se presenta como una pápula, placa o ulceración pigmentada, negroazulada o marrón rojiza. En el prepucio se presenta con menos frecuencia. El diagnóstico se hace con el examen histológico de especímenes de biopsia, los cuales muestran actividad atípica de las células de la unión, con desplazamiento de células pigmentadas hacia la dermis.

Las características pronósticas con significación demostrada para el melanoma de otras localizaciones, como la profundidad de invasión y grosor del tumor, no se han aplicado a las lesiones penianas por lo limitado de la experiencia con éstas. Cuando se dispone de esta información puede ser posible la resección local en casos seleccionados (Martin y col., 1988). En 60% de los pacientes estudiados se ha encontrado diseminación a distancia (Abeshouse, 1958; Johnson y col., 1973; deBree y col., 1997). Las metástasis por vía hemática se siembran por medio de las estructuras vasculares de los cuerpos penianos; la diseminación linfática a los ganglios linfáticos ilioinguinales regionales se debe a permeación linfática.

La cirugía es el modo primario de tratamiento; la radioterapia y la quimioterapia solo ofrecen beneficio corto adyuvante o paliativo. Para los melanomas en estadio 1 (lesión localizada sin metástasis) y en estadio 2 (metástasis confinadas a un área regional) la resección adecuada del tumor primario, mediante amputación peniana parcial o total, junto con el vaciamiento ganglionar ilioinguinal bilateral en bloque, ofrece las mejores probabilidades de curación (Johnson y col., 1973; Bracken y Diokno, 1974; Manivel y Fraley, 1988). Sin embargo, el pronóstico es malo para los pacientes con esta neoplasia; son pocos los casos informados de supervivencia a 5 años (Wheelock y Clark, 1943; Reid, 1957) debido a la frecuencia de las metástasis que superan los confines de la resección quirúrgica.

Sarcoma

Los tumores mesenquimáticos primarios del pene son muy infrecuentes. Una revisión exhaustiva de 46 de estos tumores, del U.S. Armed Forces Institute of Pathology ,reveló igual número de lesiones benignas o malignas (Dehner y Smith, 1970). Las edades de los pacientes oscilaban entre neonatos y la octava década de vida. Los signos y síntomas de presentación fueron los mismos para las lesiones benignas y malignas: masa subcutánea, dolor y agrandamiento peniano, priapismo y obstrucción urinaria. Se ha informado acerca de un sarcoma "disfrazado" como una placa de Peyronie (Moore y col., 1975).

Las lesiones malignas se encontraron con más frecuencia en la porción proximal del tronco peniano; la localización más habitual de las lesiones benignas fue distal. Las lesiones malignas más comunes fueron las de origen vascular (hemangioepitelioma), seguidas en frecuencia por las de origen nervioso, miogénico o fibroso (Ashley y Edwards, 1957). Se han publicado informes de casos aislados de lesiones sarcomatosas; por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (Parsons y Fox, 1988), angiosarcoma (Rasbridge y Parry, 1989), leiomiosarcoma (Planz y col., 1998), sarcoma epitelioide (Leviav y col., 1988) y osteosarcoma (Sacker y col., 1994).

Los sarcomas se clasifican como superficiales cuando surgen de las estructuras intertegumentarias de sostén y como profundos cuando se desarrollan a partir de las estructuras de sostén de los cuerpos penianos (Pratt y Ross, 1969). En informes de casos aislados, para los tumores superficiales se han sugerido y utilizado con éxito la resección superficial local amplia y la amputación peniana parcial (Park y col., 1986; Dalkin y Zaontz, 1989). Para los tumores de origen corporal profundo se reserva la amputación peniana total. **Sin embargo, las recurrencias locales son características de los sarco-**

mas (Dehner y Smith, 1970). Para evitar las recurrencias locales debiera considerarse la amputación total, aun para las neoplasias malignas superficiales de cualquier tipo celular.

Las metástasis regionales son raras. No se recomiendan los vaciamientos ganglionares, a no ser que se palpen adenopatías (Hutcheson y col., 1969). Las metástasis a distancia tampoco son comunes (Dehner y Smith, 1970). Esto justifica el tratamiento agresivo local con esperanza de curación. La radioterapia y la quimioterapia no se han utilizado con la suficiente extensión para emitir comentarios sobre su eficacia.

El sarcoma de Kaposi, habitualmente manifestación cutánea de un trastorno linforreticular generalizado, podría producir lesiones genitales, aunque hoy en día se lo asocia con más frecuencia con la infección por HIV (véase antes).

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget es extremadamente infrecuente en el pene. Se han informado menos de 30 casos (Mitsudo y col., 1981; Macedo y col., 1997). Aparece macroscópicamente como un área bien demarcada, eritematosa, eccematoide, que no puede distinguirse clínicamente de la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen o el carcinoma in situ de pene. La forma de presentación incluye molestias locales, prurito y, ocasionalmente, secreción serosanguinolenta. La identificación se realiza fácilmente en el examen microscópico por la presencia de células hidrópicas grandes, redondas u ovales, de tinción clara y núcleos hipocromáticos (células de Paget).

Con frecuencia la enfermedad de Paget puede anunciar un carcinoma localizado en profundidad, con células de Paget transportadas hasta la superficie a través de conductos o linfáticos. En el pene, la neoplasia primaria puede ser el carcinoma de glándulas sudoríparas (Mitsudo y col., 1981) o el adenocarcinoma de las glándulas periuretrales (Jenkins, 1989). Se ha desarrollado enfermedad de Paget del pene luego de administrar radioterapia para el carcinoma transicional de vejiga (Hayes y col., 1997). La resección quirúrgica local completa de la piel y el tejido subcutáneo es la forma de tratamiento recomendada. En caso de haber adenopatías inguinales se recomienda el vaciamiento ganglionar radical (Hagan y col., 1975). Es necesario seguir cuidadosamente los márgenes, en búsqueda de recurrencias.

Carcinoma adenoescamoso de superficie

Éste es un tumor raro, caracterizado por la presencia de elementos histológicos tanto glandulares como escamosos que son independientes de las glándulas uretrales. El aspecto macroscópico de este tumor es el de una masa exofítica grande (5-9 cm), firme, blancogrisácea y granular, que compromete la porción distal del tronco peniano o el glande. Vistas con el microscopio, las glándulas contienen mucina y son positivas para el antígeno carcinoembrionario. En un caso publicado el tumor tenía metástasis en un solo ganglio inguinal. Este paciente fue manejado con resección local del primario y vaciamiento ganglionar inguinal limitado estaba vivo 9 años luego del tratamiento. Otros tumores se abordaron con resección local y vigilancia (Cubilla y col., 1993).

Neoplasia linforreticular maligna

La neoplasia linforreticular maligna se presenta con poca frecuencia en el pene (Dehner & Smith, 1970). **La leucemia puede infiltrar los cuerpos penianos y provocar priapismo** (Pochedly y col., 1974). **Cuando se diagnostica infiltración linfomatosa del pene es necesario realizar la búsqueda exhaustiva de enfermedad sistémica.** Si la lesión peniana es, de hecho, un tumor primario, se puede utilizar quimioterapia sistémica como tratamiento. Es el tratamiento más efectivo para la enfermedad local, para depósitos ocultos potenciales que pudieran existir en otras localizaciones, y para la preservación de la forma y la función (Marks y col., 1988). También se ha informado el tratamiento exitoso con radiación local en dosis bajas (Stewart y col., 1985).

Metástasis

Las lesiones metastásicas del pene son infrecuentes. En la literatura médica se han publicado unos 200 casos. Su infrecuencia es en cierta manera desconcertante, cuando uno considera el rico aporte sanguíneo y linfático del órgano y su proximidad a la vejiga, la próstata y el recto, áreas comprometidas con frecuencia con tumor. Es a partir de estos tres órganos que se originan la mayoría de las lesiones metastásicas del pene (Abeshouse, 1958). También han demostrado metástasis en el pene los tumores renales de las vías respiratorias. Las rutas más probables son por extensión directa, transporte retrógrado venoso o linfático y embolismo arterial.

El signo más frecuente de metástasis peniana es el priapismo; también se han informado inflamación, nodularidad y ulceración penianas (McCrea y Tobias, 1958; Abeshouse y Abeshouse, 1961; Weitzner, 1971). Puede haber hematuria y obstrucción urinaria. El aspecto histológico más común de la invasión peniana es el reemplazo de uno o ambos cuerpos cavernosos por lesiones metastásicas, lo que explica la aparición frecuente de priapismo. Los depósitos cutáneos, prepuciales o balánicos, son menos comunes.

El diagnóstico diferencial incluye el priapismo idiopático, ulceraciones venéreas o por otras infecciones, tuberculosis, placa de Peyronie y tumores primarios benignos y malignos.

Las metástasis penianas son una forma avanzada de enfermedad virulenta y por lo general aparecen bastante rápido luego del reconocimiento y tratamiento de la lesión primaria (Abeshouse y Abeshouse, 1961; Hayes y Young, 1967; Mukhamel y col., 1987). En raras ocasiones puede pasar un período prolongado entre el tratamiento de la lesión primaria y la aparición de metástasis penianas (Abeshouse y Abeshouse, 1961) o la lesión peniana puede presentarse como el sitio inicial y único de metástasis.

Como las lesiones metastásicas del pene se asocian con la enfermedad avanzada, la supervivencia luego de la presentación es limitada y la mayoría de los pacientes mueren luego de un año (Robey y Schellhammer, 1984; Mukhamel y col., 1987; Fischer y Patrick, 1999). El tratamiento puede ser exitoso en ocasiones en casos con nódulos solitarios o compromiso peniano distal localizado, si con la resección completa mediante amputación parcial se logra extraer toda el área de infiltración maligna (Spaulding y Whitmore, 1978). Las perspectivas de curación quirúrgica son mínimas si existe invasión proximal de los cuerpos penianos. En algunas circunstancias está indicada la penectomía, para paliar el dolor intratable luego del fracaso de otras modalidades (Mukhamel y col., 1987). El dolor también puede tratarse con la sección de los nervios dorsales (Hill y Khalid, 1988). La radioterapia en general ha fracasado y la quimioterapia no se ha utilizado en un número suficiente de casos como para justificar recomendaciones definitivas.

BIBLIOGRAFÍA

Abeshouse BS: Primary and secondary melanoma of the genitourinary tract. South Med J 1958;51:994-1006.

Abeshouse BS, Abeshouse GA: Metastatic tumors of the penis: A review of the literature and a report of two cases. J Urol 1961;86:99-112.

Abran RP: The treatment of bilateral ulcerated lymph node metastases from carcinoma of the penis. A case report. Cancer 1984;54:1720-1722.

Abratt RP, Barnes RD, Pontin AR: The treatment of clinically fixed inguinal lymph node metastases from carcinoma of the penis by chemotherapy and surgery. Eur J Surg Oncol 1989;15:285-286.

Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. Surgery 1948;23:670-678.

Ahmed T, Sharloff R, Yagoda A: Sequential trials of methotrexate, cisplatin, bleomycin for penile cancer. J Urol 1984;132:465-468.

Akimoto T, Mitsuhashi N, Takahashi I, et al: Brachytherapy for penile cancer using silicon mold. Oncology 1997;54:23-27.

Alani RM, Munger K: Human papillomaviruses and associated malignancies. J Clin Oncol 1998;16:330-7.

Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. JAMA 1996;276:1818-1822.

Almgard LE, Edismyr F: Radiotherapy in treatment of patients with carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol 1973;7:1-5.

Anderson EE, Glenn JF: Penile malignancy and hypercalcemia. JAMA 1965;192:328-329.

Aragona F, Serretta V, Marconi A, et al: Queyrat's erythroplasia of the prepuce: A case-report. Acta Chir Belg 1985;85:303-304.

Arnold PG, Witzke DJ, Irons GB, Woods JE: Use of omental transposition flaps for soft-tissue reconstruction. Ann Plast Surg 1983;11:508-512.

Ashley DJ, Edwards EC: Sarcoma of the penis. Leiomyosarcoma of the penis: Report of a case with a review of the literature of sarcoma of the penis. Br J Surg 1957;45:170-179.

Avrach WW, Christensen HE: Metastasizing erythroplasia Queyrat. Report of a case. Acta Dermatol Venereol 1976;56:409-412.

Bahmer FA, Tang DE, Payeur-Kirsch M: Treatment of large condylomata of the penis with the neodymium-YAG-laser. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1984;64:361-363.

Bain L, Geronemus R: The association of lichen planus of the penis with squamous cell carcinoma in situ and with verrucous squamous carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:413-417.

Bainbridge DR, Whitaker RH, Shepheard BGF: Balanitis xerotica obliterans and urinary obstruction. Br J Urol 1971;43:487-491.

Baker BH, Spratt JS, Perez-Mesa C, et al: Carcinoma of the penis. J Urol 1976; 116:458-461.

Baldwin HE, Geronemus RG: The treatment of Zoon's balanitis with the carbon dioxide laser. J Derm Surg Oncol 1989;15:491-494.

Ball TP, Pickett JD: Traumatic lymphangitis of penis. Urology 1975;6:594-597.

Bandieramonte G, Lepera P, Marchesini R, et al: Laser microsurgery for superficial lesions of the penis. J Urol 1987;138:315-319.

Bandieramonte G, Santoro O, Boracchi P, et al: Total resection of glans penis surface by CO_2 laser microsurgery. Acta Oncologica 1988;27:575-578.

Barrasso R, DeBrux J, Croissant O, Orth G: High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. N Engl J Med 1987;317:916-93.

Bart RS, Kopf AW: Tumor Conference No. 18: Squamous cell carcinoma arising in balanitis xerotica obliterans. J Dermatol Surg Oncol 1978;4:556-558.

Bayne D, Wise GJ: Kaposi sarcoma of penis and genitalia: A disease of our times. Urology 1988;31:22-25.

Beggs JH, Spratt JS: Epidermoid carcinoma of the penis. J Urol 1964;91:166.

Belville WD, Cohen JA: Secondary penile malignancies: The spectrum of presentation. J Surg Oncol 1992;51:134-137.

Bevan-Thomas R, Slaton J, Pettaway CA: Contemporary morbidity of inguinal lymphadenectomy for squamous carcinoma—the MD Anderson Cancer Center experience. J Urol 2000;163:144A.

Bhojwani A, Biyani CS, Nicol A, Powell CS: Bowenoid papulosis of the penis. Br J Urol 1997;80:508

Biemer E: Penile construction by the radial arm flap. Clin Plast Surg 1988; 15:425-430.

Bissada NK, Cole AT, Fried FA: Extensive condylomas acuminata of the entire male urethra and the bladder. J Urol 1974; 112:2-203.

Bissada NK, Morcos RR, El-Senoussi M: Post-circumcision carcinoma of the penis. I. Clinical aspects. J Urol 1986;135:283-287.

Block NL, Rosen P, Whitmore WF Jr: Hemipelvectomy for advanced penile cancer. J Urol 1973;110:703-707.

Blum RH, Caner SK, Agre K: A clinical review of bleomycin—a new antineoplastic agent. Cancer 1973;31:903-914.

Boon TA: Sapphire probe laser surgery for localized carcinoma of the penis. Eur J Surg Oncol 1988;14:193-195.

Boshart M, zur Hausen H: Human papillomaviruses (HPV) in Buschke-Lowenstein tumors: Physical state of the DNA and identification of a tandem duplication in the non coding region of a human papillomavirus 6 subtype. J Virol 1986;58:963-966.

Bouchot O, Auvigne J, Peuvrel P, et al: Management of regionsl lymph nodes in carcinoma of the penis. Eur Urol 1989;16:410-415.

Bowen J: Precancerous dermatoses: A review of two cases of chronic atypical epithelial proliferation. J Cutan Dis 1912;30:241-244.

Boxer RJ, Skinner DG: Condylomata acuminata and squamous cell carcinoma. Urology 1977;9:72-78.

Bracken RB, Diokno AC: Melanoma of the penis and the urethra: 2 case reports and review of the literature. J Urol 1974;111:198-201.

Bringel PJ, DeAndrade Arruda R: 5-Fluorouracil cream 5% in the treatment of intraurethral condylomata acuminata. Br J Urol 1982;54:295.

Broders AC: Squamous cell epithelioma of the skin. Ann Surg 1921;73:141-43.

Brown MD, Zachary CB, Grekin RC, Swanson NA: Penile tumors: Their management by Mohs micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1987;13:1163-1167.

Brown RC, Vasconez LO, Jurkiewicz MJ: Transverse abdominal flaps and the deep epigastric arcade. Plast Reconstr Surg 1975;55:416-421.

Bruns TNC, Lauvetz RJ, Kerr ES, Ross G Jr: Buschke-Lowenstein giant condylomas: Pitfalls in management. Urology 1975;5:773-776.

Buddington WT, Kickham CJ, Smith WE: An assessment of malignant disease of the penis. J Urol 1963;89:442-449.

Bunkis J, Walton RL: The rectus abdominis flap for groin defecls. In Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ (eds). Grabb's Encyclopedia of Flaps, vol. 3. Boston, Little, Brown, 1990, pp 1410-1415.

Buschke A, Ldwenstein L: Uber carcinomahnliche condylomata acuminata des penis. Klin Wochenschr 1925;4:1726-28.

Cabanas R: An approach to the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466.

Cabanas RM: Anatomy and biopsy of the sentinel lymph nodes. Urol Clin North Am 1992;19:267-276.

Carpiniello VL, Malloy TR, Sedlacek TV, Zderic SA: Results of carbon dioxide laser therapy and topical 5-fluorouracil treatment for subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning. J Urol 1988; 140:53-54.
Carpiniello VL, Schoenberg M: Laser treatment of condyloma and other external genital lesions. Semin Urol 1991;9:175-179.
Carpiniello VL, Schoenberg M, Malloy TR: Long-term followup of subclinical human papillomavirus infection treated with the carbon dioxide laser and intraurethral 5-fluorouracil: A treatment protocol. J Urol 1990;143:726-728.
Carpiniello VL, Zderic SA, Mslloy TR, Sedlacek TV: Csrbon dioxide laser therapy of subclinical condyloma found by magnified penile surface scanning. Urology 1987;29:608-610.
Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: Technique and preliminary results. J Urol 1988;140:306-310.
Catalona WJ: Role of lymphsdenectomy in carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1980;7:785-792.
Chan WP, Chaing SS, Huang AH, Lin CN: Penile frenulum neurilemoma: A rare and unusual genitourinary tract tumor. J Urol 1993;144:136-137.
Chang TS, Hwsng WY: Forearm flap in one-stage reconsruction of the penis. Plast Reconstr Surg 1984;74:251-258.
Coetzee T: Condyloma acuminatum. South Afr J Surg 1977;15:75-80.
Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ: Long-term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. Br J Urol 1997;79:54-57.
Cole LA, Helwig EB: Mucoid cysts of the penile skin. J Urol 1976;115:397-400.
Copulsky J, Whitehead ED, Orkin LA: Condyloma acuminata in a three-year-old boy. Urology 1975;5:372-373.
Cormack GC, Lamberty BG: The blood supply of thigh skun. Piast Reconstr Surg 1985;75:342-354.
Corral DA, Sella A, Pettsway CA, et al: Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: A phase 11 study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. J Urol 1998;160:1770-1774.
Cottel WI, et al: Essentials of Mohs micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1988;14:11-13.
Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, et al: Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective study of 66 cases. Am J Surg Path 1993;17:753-763.
Culp OS, Magid MA, Kaplan IW: Podophyllin treatment of condylomata acuminata. J Urol 1944;51:655-659.
Dagher R, Selzer ML, Lapides J: Carcinoma of the penis and the anticircumcision crusade. J Urol 1973; 110:79-80.
Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al: Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. Am J Epidemiol 1992;135:180-189.
Dalkin B, Zaontz MR: Rhabdomyosarcoma of the penis in children. J Urol 1989;141:908-909.
Daly NJ, Douchez J, Combes PF: Treatment of carcinoma of the penis by iridium 192 wire implant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1239-1243.
Das Gupta T, Grabstald H: Melanoma of the genitourinary tract. J Urol 1965;93:607-614.
Davies SW: Giant condyloma acuminata: Incidence among cases diagnosed as carcinoma of the penis. J Clin Pathol 1965;18:142-149.
Dawson DF, Duckworth JK, Bernhardt H, Young JM: Giant condyloma and verrucous carcinoma of the genital area. Arch Pathol 1965;79:225-231.
Dean AL Jr: Epithelioma of the penis. J Urol 1935,33:252-283.
DeBree E, Sanidas E, Tzardi M, et al: Malignant melanoma of the penis. Eur J Surg Oncol 1997;23:277-279.
Dehner LP. Smith BH: Soft tissue tumors of the penis. Cancer 1970;25:1431-1447.
DeKemion JB, Tynberg P, Persky L, Fegen JP: Proceedings: Carcinoma of the penis. Cancer 1973;32:1256-62.
DeKerviler E, Ollier P, Desgrandchamps F, et al: Magnetic resonance imaging in patients with penile carcinoma. Br J Rad 1995;68:704-711.
Delannes M, Malavaud B, Douchez J, et al: Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:479-483.
Demkow T: The treatment of penile carcinoma: Experience in 64 cases. Int Urol Nephrol 1999;31:525-531.
Derrick FC, Lynch KM, Kretkowski RC, Yarbrough WJ: Epidermoid carcinoma of the penis: Computer analysis of 87 cases. J Urol 1973;110:303-305.
Devine PD, Winslow BH, Jordan GH, et al: Reconstructive phallic surgery. In Libertino JA (ed): Pediatric and Adult Reconstructive Urologic Surgery, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987, pp 552-597.
Dewire D, Lepor H: Anatomic considerations of the penis and its lymphatic drainage. Urol Clin North Am 1992,19:211-219.
Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin, and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. J Urol 1991;146:1284-1287.
Dillaha CJ, Jansen GT, Honeycutt WM, Holt GA: Further studies with topical 5-fluorouracil. Arch Dermatol 1965;92:410-417.
Dodge OG: Carcinoma of the penis in East Africans. Br J Urol 1965;37:223-226.
Dorax AC, Ozkan GA, Tamac NI, Saray A: Ultrasonography in the recognition of penile cancer. J Clin Ultrasound 1992;20:624-626.
Dore B, Irani J, Aubert J: Carcinoma of the penis in lichen sclerosis atrophicus: A case report. Eur Urol 1990;18:153-155.
Dretler SP, Klein LA: The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 percent fluorouracil cream. J Urol 1975;113:195-198.
Duncan W, Jackson SM: The treatment of early cancer of the penis with megavoltage x-rays. Clin Radiol 1972;23:246-248.
Edsmyr F, Andersson L, Esposti P: Combined bleomycin and radiation therapy in carcinoma of the penis. Cancer 1985;56:1257-1263.
Edwards A, Atma-Ram A, Thin RN: Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. Genitourin Med 1988;64:263-265.
Edwards RH, Sawyers JL: The management of carcinoma of the penis. South Med J 1968;61:843-845.
Eisenberger MA: Chemotherapy for carcinomas of the penis and urethra. Urol Clin North Am 1992;19:333-338.
Ekstrom T, Edsmyr F: Cancer of the penis: A clinical study of 229 cases. Acta Chir Scand 1958:115:25-45.
El-Demiry MI, Oliver RT, Hope-Stone HF, Blandy JP: Reappraisal of the role of radiotherapy and surgery in the management of carcinoma of the penis. Br J Urol 1984;56:724-728.
Eng TY, Petersen JP, Stack RS, Judson PH: Lymph node metastasis from carcinoma in situ of the penis: A case report. J Urol 1995;153:432-434.
Engelman ER, Herr HW, Ravera J: Lipogranulomatosis of external genitalis. Urology 1974;3:358-361.
Engelstad RB: Treatment of cancer of the penis at the Norwegian Radium Hospital. AJR Am J Roentgenol 1948;60:801-806.
Epstein E: Association of Bowen's disease with visceral cancer. AMA Arch Dermatol 1960;82:349-351.
Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al: Interferon therapy for condylomata acuminata. N Engl J Med 1986;315:1059-1064.
Evans D, Patten JJ: Misdiagnosis of coronal papillae. Med J Aust 1990;152: 109.
Ewalt DH, McConnell JD: Penile neoplasms—30 year experience, 1958-1988. J Urol 1990;143:351A.
Farrow GA, Boyd JB, Semple JL: Total reconstruction of the penis employing the "cricket bat flap" single stage forearm free graft. J Urol 1989;141:189A.
Feneley MR, Liu S, Miller PD, Kirby RS: Urethroplasty for condylomata acuminata throughout the urethra. Br J Urol 1992;69:218-219.
Ferenczy A: Strategies to eradicate genital HPV infection in men. Contemporary Urol 1990;2:19.
Fields T, Drylie D, Wilson J: Malignant evolution of penile horn. Urol 1987;30:65-66.
Fischer MA, Patrick A: Secondary penile carcinoma from squamous cell carcinoma of the lung. Can J Urol 1999;6:899-900.
Fisher HA: Management of penile carcinoma: The case for selective application of inguinal lymph node dissection in stages T1-T4. Semin Urol 1993;11:74-79.
Fisher HA, Barada JH, Horton J, VonRoemeling R: Neoadjuvant therapy with Cisplatin and 5-Fluorouracil for Stage III squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1990;143:352A.
Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (eds): Penis. In AJCC Cancer Staging Manual/American Joint Committee on Cancer, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 215-217.
Fossa SD, Hall KS, Johannessen MB, et al: Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974-1985. Euro Urol 1987:13:372-377.

Fowler JE: Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. Urology 1984;23:352-353.
Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA: The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. J Urol 1989;142:1478-1482.
Frew IDO, Jefferies JD, Swiney J: Carcinoma of penis. Br J Urol 1967;39:398-404.
Friedman Kien AE: Disseminated Kaposi´s sarcoma syndrome in young homosexual men. J Amer Acad Derm 1981,5:468-471.
Frisch M, Friis S, Kjaer SK, Melbye KM: Failing incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). BMJ 1995;311:1471.
Frisch M, Goodman MT: Human papillomavirus-associated carcinomas in Hawaii and the mainland U.S. Cancer 2000;88:1464-1469.
Fukunaga M, Yokoi K, Miyazawa Y, et al: Penile verrucous carcinoma with anaplastic transformation following radiotherapy. A case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. Am J Surg Path 1994;18:501-505.
Furlong JH, Uhle CAW: Cancer of penis: A report of eighty-eight cases. J Urol 1953;60:550-555.
Gagliano RG, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: cis-Diamminedichloroplatinum in the treatment of advanced epidermoid carcinoma of the penis: A Southwest Oncology Group Study. J Urol 1989-141:66-67.
Gamick MB, Skarin AT, Steele GD: Metastatic carcinoma ot the penis: Complete remission after high dose methotrexate chemotherapy. J Urol 1979; 122:265-266.
Geffen JR, Klein RJ, Friedman-Kien AE: Intralesional administration of large doses of human leukocyte interferon for the treatment of condylomata acuminata. J Infect Dis 1984;150:612-615.
Gerbaulet A, Lambin P: Radiation therapy of cancer of the penis. Urol Clin North Am 1992;19:325-332.
Gerber GS: Carcinoma in situ of the penis. J Urol 1994;151:829-833.
Germiyanoglu C, Horasanli K, Erol D, Altug U: Treatment of clinically fixed lymph node metastases from carcinoma of the penis by chemotherapy and surgery. Int Urol Nephrol 1993;25:475-478.
Gershenwald GE, Thompson W, Mansfield PF, et al: Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: The prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol 1999;17:976-983.
Gilbert DA, Horton CE, Terzis JK, et al: New concepts in phallic reconstruction. Ann Plast Surg 1987;18:128-136.
Gilbert DA, Williams MW, Horton CE, et al: Phallic reinnervation via the pudendai nerve. J Urol 1988;140:295-299.
Gilben P, Beckert R: Combination therapy for penile giant Buschke-Lowenstein condyloma. Urol Int 1990;45:122-124.
Gloecker-Ries LA. Hankey BF, Edwards BK (eds): Cancer Statistics Review 1973-1987. In National Cancer Institute, National Institutes of Health Publication No. 90-2789. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1990.
Goethals PL, Harrison EG, Denne KD: Verrucous squamous carcinoma of the oral cavity. Amer J Surg 1963;106:845-851.
Goette DK: Erythroplasia of Queyrat. Arch Dermatol 1974;110:271-273.
Goldminz D, Scott G, Klaus S: Penile basal cell carcinoma. Report of a case and review of the literature. J Amer Acad Dermatol 1989;20:1094-1097.
Grabstald H: Carcinoma of the penis involving skin of base. J Urol 1970;104:438-440.
Grabstald H, Kelley CD: Radiation therapy of penile cancer. Urology 1980;15:575-576.
Graham JH, Helwig EB: Erythroplasia of Queyrat. Cancer 1973;32:1396-1414.
Graham S, Priore R, Graham M, et al: Genital cancer in wives of penile cancer patients. Cancer 1979;44:1870-1874.
Graversen PH, Bagi P, Rosenkilde P: Laser treatment of recurrent urethral condylomata acuminata in men. Scand J Urol Nephrol 1990;24:163-166.
Gray MR, Ansell ID: Pseudo-epitheliomatous hyperkeratotic and micaceous balanitis: Evidence for regarding it as premalignant. Br J Urol 1990;66:103-104.
Griffiths TR, Mellon JK: Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. BJU Internat 1999;84:579-586.
Gross G, Hagedorn M, Ikenberg H, et al: Bowenoid papulosis: Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. Arch Dermatol 1985;121:858-863.
Grossman LA, Kaplan HJ, Grossman M, Ownby FD: Thrombosis of the penis. Interesting facet of thromboangiitis obliterans. JAMA 1965;192:39-331.
Grunwald MH, Amichai B, Halevy S: Purplish penile papule as a presenting sign of Kaposi's sarcoma. Br J Urol 1994;74:517.
Grussendorf-Conen El: Anogenital premalignant and malignant tumors (including Buschke-Lowenstein tumors). Clin Dermatol 1997;15:377-388.
Gursel EO, Ceorgountzos C, Uson AC, et al: Penile cancer. Urology 1973;1:569-578.
Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al: Cisplatin. methotrexate, and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: A Southwest Oncology Group study. J Urol 1999;161:1823-5.
Hagan KW, Braren V, Viner NA, et al: Extramammary Paget's disease in the scrotal and inguinal areas. J Urol 1975;114:154-156.
Haile K, Declos L: The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the distal end of the penis. Cancer 1980;45:1980-1984.
Hall MC, Sanders JS, Vuitch F, et al: Deoxyribonucleic acid flow cytometry and traditional pathologic variables in invasive penile carcinoma: Assessment of prognostic significance. Urology 1998;52:111-116.
Hall TC, Britt DB, Woodhead DM: Basal cell carcinoma of the penis. J Urol 1968;99:314-315.
Hamilton DL. Dare AJ, Chilton CP: Multiple neurilemomas of the penis. Br J Urol 1996;78:468-9.
Hanash KA, Furlow WL, Utz DC. Harrison EG: Carcinoma of the penis: A clinicopathologic study. J Urol 1970;104:291-297.
Handly J, Dinsmore W, Maw R, et al: Condyloma lesions in children. Int J STD AIDS 1993;4:271-279.
Hardner GJ, Bhanalaph T. Murphy GP, et al: Carcinoma of the penis: Analysis of therapy in 100 consecutive cases. J Urol 1972;108:428-430.
Harish K, Ravi R: The role of tobacco in penile carcinoma. Br J Urol 1995;75:375-377.
Harlin HC: Carcinoma of the penis. J Urol 1952;67:326-337.
Harmer MH: Penis (ICD-0187). In TNM Classification of Malignant Tumours, 3rd ed. Geneva, International Union Against Cancer, 1978, pp 126-128.
Hassan AA, Orteza AM, Milam DF: Penile horn: Review of literature with 3 case reports. J Urol 1967;97:315-317.
Hayes MC, Meehan CJ, Ratan P, et al: Extramammary Paget's disease of the penis is associated with longstanding transitional cell carcinoma and radiotherapy. Br J Urol 1997;80:673-674.
Hayes WT, Young JM: Metastatic carcinoma of the penis. J Chronic Dis 1967;20:891-895.
Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S: Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? BMI 1987;295:1306-1308.
Hester TR Ir, Nahai F, Beegle PE, Bostwick J III: Blood supply of the abdomen revisited, with emphasis on the superficial inferior epigastric artery. Plast Reconstr Surg 1984;74:657-670.
Heymann WR, Soifer I, Burk PG: Penile premalignant fibroepithelioma of Pinkus. Cutis 1983,31:519-521.
Heyns CF, Van Vollenhoven P, Steenkamp IW. et al: Carcinoma of the penis—appraisal of a modified tumor-staging system. Br J Urol 1997;80:307-312.
Hill JT, Khalid MA: Penile denervation. Br J Urol 1988;61:167.
Hockley NM, Bihrle R, Bennett RM, Curry JM: Congenital genitourinary hemangiomas in a patient with the Klippel-Trenaunay syndrome: Management with the neodymium:YAG laser. J Urol 1989;141:940-941.
Hoffman WY, Trengove-Jones G: The rectus femoris flap. In Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay FJ (eds): Grabb's Encyclopedia of Flaps, vol 3. Boston, Little, Brown, 1990, pp 1408-1409.
Hofstetter A, Frank F: Laser use in urology. In Dixon JA (ed): Surgical Application of Lasers. Chicago, Year Book Medical, 1983, pp 146-162.
Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol 2000;163:100-104.

Horenblas S, Kroger R, Gallee MP. et al: Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis: A useful addition to clinical staging? A comparison of ultrasound with histopathology. Urology 1994;43:702-707.

Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre IF, et al: Squamous cell carcinoma of the penis: Accuracy of tumor nodes and metastases classification system and role of lymphangiography, computerized tomography scan, and fine needle aspiration cytology. J Urol 1991;146:1279-1283.

Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre IF, et al: Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. J Urol 1993; 149:492-497.

Horenblas S, van Tinteren H: Squamous cell carcinoma of the penis IV: Prognostic factors of survival: Analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. J Urol 1994;151:1239-1243.

Hubbell CR, Rabin VR, Mora RG: Cancer of the skin in blacks. V. A review of 175 black patients with squamous cell carcinoma of the penis. J Am Acad Dermatol 1988;18(2 Pt 1):292-298.

Hueser JN, Pugh RP: Erythroplasia of Queyrat treated with topical 5-fluorouracil. J Urol 1969;102:595-597.

Hussein A, Benefetto P, Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell cancers. Cancer 1990;65:433-438.

Hutcheson JB, Wittaker WW, Fronstin MH: Leiomyosarcoma of the penis: Case report and review of Literature. J Urol 1969;101:874-875.

Ichikawa T: Chemotherapy of penis carcinoma. Rec Results Cancer Res 1977;60:140-156.

Ichikawa T, Nakano I, Hirokawa I: Bleomycin treatment of the tumors of penis and scrotum. J Urol 1969;102:699-707.

Irvine C, Anderson JR, Pye RJ: Micaceous and keratotic pseudoepitheliomatous balanitis and rapidly fatal fibrosarcoma of the penis occurring in the same patient. Br J Dermatol 1987;116:719-725.

Iversen T, Tretli S. Johansen AA, Holte T: Squamous cell carcinoma of the penis and of the cervix, vulva, and vagina in spouses: Is there any relationship? An epidemiological study from Norway, 1960-92. Br J Cancer 1997;76:658-660.

Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K: Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in penile carcinoma by polymerase chain reaction and in situ hybridization. J Urol 1993;149:59-63.

Jackson SM: The treatment of carcinoma of the penis. Br J Surg 1966;53:33-35.

Jaffe HW, Bregman DJ, Selik RM: Acquired immunodeficiency syndrome in the United States: The first 1,000 cases. J Infect Dis 1983;148:339-345.

Jaffe HW, Pellett PE: Human herpesvirus 8 and Kaposi's sarcoma—some answers, more questions. N Engl J Med 1999;340:1912-1913.

Jamieson NV, Bullock KN, Barker TH: Adenosquamous carcinoma of the penis associated with balanitis xerotica obliterans. J Urol 1986;58:730-731.

Jenkins D Jr, Jakubovic HR: Pseudoepitheliomatous, keratotic, micaceous balanitis. A clinical lesion with two histologic subsets: Hyperplastic dystrophy and verrucous carcinoma. J Am Acad Dermatol 1988;18(2 Pt 2):419-422.

Jenkins IL: Extra-mammary Paget's disease of the penis. Br J Urol 1989;63:103-104.

Jensen MS: Cancer of the penis in Denmark 1942 to 1962 (511 cases) Danish Med Bull 1977;24:66-72.

Jiminez-Cruz JF, Osca JM: Laser treatment of glans penis hemangioma. Eur Urol 1993;24:81-83.

Johnson DE, Ayala AG: Primary melanoma of penis. Urology 1973;2:174-177.

Johnson DE, Fuerst DE, Ayala AG: Carcinoma of the penis. Experience in 153 cases. Urology 1973;1:404-408.

Johnson DE, Lo RK: Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissections. Urol 1984a;24:308-311.

Johnson DE, Lo RK: Complications of groin dissection in penile cancer. Experience with 101 lymphadenectomies. Urology 1984b,24:312-314.

Johnson DE, Lo RK, Srigley J, Ayala AG: Verrucous carcinoma of the penis. J Urol 1985;133:216-8.

Jordan GH: Reconstruction of the fossa navicularis. J Urol 1987;138:102-104.

Kaposi M: Idiopathic multiple pigmented sarcoma of the skin. Arch Derm Syphil 1982;32:342-347.

Kaushal V, Sharma SC: Carcinoma of the penis. A 12-year review. Acta Oncologica 1987;26:413-417.

Kelley CD. Arthur K, Rogoff E, Grabstald H: Radiation therapy of penile cancer. Urology 1974;4:571-573.

King LS, Sullivan M: Effects of podophyllin and of colchicine on normal skin, on condyloma acuminatum and on verruca vulgaris. Arch Pathol 1947;43:374-386.

Kinghom GR, McMillan A, Mulcahy F, et al: An open comparative study of the efficacy of 0.5% podophyllotoxin lotion and 25% podophyllotoxin solution in the treatment of condylomata acuminata in males and females. Int J STD AIDS 1993;4:194-199.

Kini MG: Cancer of penis in a child, aged two years. Indian Med Gaz 1944;79:66-68.

Kleunan H, Lancaster Y: Condyloma acuminata of the bladder. J Urol 1962;88:52-55.

Knudsen OS, Brennhovd IO: Radiotherapy in the treatment of the primary tumor in penile cancer. Acta Chir Scand 1967;133:69-71.

Kopf AW, Ban RS: Tumor conference No. 11: Multiple bowenoid papules of the penis: A new entity? J Derm Surg Oncol 1977;3:265-269.

Kossow JH, Hotchkiss RS, Morales PA: Carcinoma of penis treated surgically. Analysis of 100 cases. Urology 1973;2:169-172.

Kraus FT, Perez-Mesa C: Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. Cancer 1966;19:26-38.

Krebs HB: Genital HPV infections in men. Clin Obstet Gynecol 1989a; 32:180-190.

Krebs HB: Genital human papillomavirus infection—management strategies. Clin Obstet Gynecol 1989b;32:200-213.

Krebs HB, Schneider V: Human papillomavirus-associated lesions of the penis: Colposcopy, cytology, and histology. Obstet Gynecol 1987;70:299-304.

Kriegmair M, Rothenberger KH, Spitzenpfeil E, et al: Neodym-YAG-laser treatment for carcinoma of the penis. J Urol 1990;143:351A.

Krogh J, Beuke HP, Miskowiak J, et al: Long-term results of carbon dioside laser treatment of meatal condylomata acummata. Br J Urol 1990;65:621-623.

Kuruvilla JT, Garlick FH, Mammen KE: Results of surgical treatment of carcinoma of the penis. Aust J Surg 1971;41:157-159.

Kyalwazi SK, Bhana D: Bleomycin in penile carcinoma. East Afr Med J 1973;50:331-336.

Kyalwazi SK, Bhama D, Harrison NW: Carcinoma of the penis and bleomycin chemotherapy in Uganda. Br J Urol 1974;46:689-696.

Ladocsi LT, Siebert CF, Ricken RR, Fletcher HS: Basal cell carcinoma of the penis. Cutis 1998;61:25-7.

Lancaster WD, Castellano C, Santos C, et al: Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. Am J Obstet Gynecol 1986;154:115-119.

Lands RH, Ange D, Hartman DL: Radiation therapy for classic Kaposi's sarcoma presenting only on the glans penis. J Urol 1992;147:468-470.

Landthaler M, Haina D, Brunner R, et al: Laser therapy of bowenoid papulosis and Bowen's disease. J Dermatol Surg Oncol 1986;12:1253-1257.

Laymon CW, Freeman C: Relationship of balanitis xerotica obliterans to lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermat Syph 1944,49:57-59.

Lederman M: Radiotherapy of cancer of the penis. Br J Urol 1953;25:224-232.

Lenk S, Oesterwitz H, Audring H: Laser surgery in superficial penile tumors. Int Urol Nephrol 23;1991:357-363.

Lepor H, LeMer N: Giant condylomata acuminata (Buschke-Lowenstein tumor): Report of two cases. J Urol 1960;83:853-858.

Lesser JH, Schwarz H 2d: External genital carcinoma. Results of treatment at Ellis Fischel State Cancer Hospital. Cancer 1955;8:1021-1025.

Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, et al: Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. Obstet Gynecol 1994;163-167.

Levi JE, Rahal P, Sarkis AS, Villa LL: Human papillomavirus DNA and p53 status in penile carcinomas. Int J Cancer 1998;76:779-783.

Leviav A, Devine PC, Schellhammer PF, Horton CE: Epithelioid sarcoma of the penis. Clin Plast Surg 1988,15:489-492.

Levine RU, Crum CP, Herman E, et al: Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: A study of male sexual partners. Obstet Gynecol 1984;64:16-20.

Lewis RJ, Bendl BJ: Erythroplasia of Queyrat: Report of a patient successfully treated with topical 5-fluorouracil. Can Med Assoc J 1971;104:148-149.
Licklider S: Jewish penile carcinoma. J Urol 1961;86-98.
Lipshutz RL, Kantor GR, Vonderheid EC: Multiple penile syringomas mimicking verrucae. Int J Dermatol 1991;30:69.
Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al: Prognostic factors in carcinoma of the penis: Multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol 1996;156:1637-1642.
Lowe FC, Lattimer W, Metroka CE: Kaposi's sarcoma of the penis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Urol 1989;142: 1475-1477.
Löwenstein LW: Carcinoma-like condylomata acuminata of the penis. Med Clin North Am 1939;23:789-795.
Lowhagen GB, Bolmstedt A, Ryd W, Voog E: The prevalence of "high-risk" HPV types in penile condyloma-like lesions: Correlation between HPV type and morphology. Genitourin Med 1993;69:87-90.
Lubke WL, Thompson IM: The case for inguinal lymph node dissection in the treatment of T2-T4, N0 penile cancer. Semin Urol 1993;11:80-84.
Lucia MS, Miller GJ: Histopathology of malignant lesions of the penis. Urol Clin North Am 1992;19:227-246.
Lynch DF: Summary of penile cancer: Relation of extent of nodal metatases to survival. Semin Urol Oncol 1997;15:136-9.
Lynch HT, Krush AJ: Delay factors in detection of cancer of the penis Nebr State Med J 1969;54:360.
Macedo A Jr, Fichtner J, Hohenfellner R: Extramammary Paget's disease of the penis. Eur Urol 1997;31:382-384.
Madej G, Meyza J: Cryosurgery of penile carcinoma. Short report on preliminary results. Oncology 1982;39:350-352.
Maden C, Sherman U, Beckman AM, et al: History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:19-24.
Magid M, Garden JM: Pearly penile papules: Treatment with the carbon dioxide laser. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:552-554.
Maiche AG: Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. Eur J Cancer Prev 1992;1:153-158.
Maiche AG, Pyrhonen S, Karkinem M: Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: A new scoring system. Br J Urol 1991;67:522-526.
Malakoff AF, Schmidt JD: Metastatic carcinoma of penis complicated by: hypercalcemia. Urology 1975;5:510-513.
Malek RS: Laser treatment of premalignant and malignant squamout cell lesions of the penis. Lasers Surg Med 1992;12:246-253.
Malloy TR, Wein AJ, Carpiniello VL: Carcinoma of the penis treated with neodymium YAG laser. Urol 1988,31:26-29.
Manivel JC, Fraley EE: Malignant melanoma of the penis and male urethra: 4 case reports and literature review. J Urol 1988;139:813-816.
Marcial VA, Figueroa-Colen J, Marcial-Rojas RA, Colon JE: Carcinoma of the penis. Radiology 1962;79:209-220.
Marks D, Crosthwaite A, Varigos G, et al: Therapy of primary diffuse large cell lymphoma of the penis with preservation of function. J Urol 1988;139:1057-1058.
Martin RW III. Russell RC, Trautmann VF, Klingler WG: Conservative excision of penile melanoma. Ann Plast Surg 1988;20:266-269.
Mazeron JJ, Langlois D, Lobo PA, et al: Interstitial radiation therapy for carcinoma of the penis using iridium 192 wires: The Henri Mondor experience (1970-1979). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:1891-1895.
McCraw JB, Arnold PG: McCraw and Arnold's Atlas of Muscle and Musculocutaneous Flaps. Norfolk, VA, Hampton Press, 1986.
McCraw JB, Dibbell DG: Experimental definition of independent myocutaneous vascular territories. Plast Reconstr Surg 1977;60:212-220.
McCraw JB, Dibbell DG, Carraway JH: Clinical definition of independent myocutaneous vascular territories. Plast Reconstr Surg 1977;60:341-352.
McCrea LW, Tobias GL: Metastatic disease of the penis. J Urol 1958;80:489-500.
McDougal WS: Carcinoma of the penis: Improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. J Urol 1995;154:1364-1366.
McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT: Treatment of carcunoma of the penis: The case of primary lymphadenectomy. J Urol 1986;136:38-41.
McKay DL Jr, Fuqua F, Weinberg AG: Balanitis xerotica obliterans in children. J Urol 1975;114:773-775.
McLean M, Akl AM, Warde P, et al: The results of primary radiation therapy in the management of squamous cell carcinoma of the penis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:623-628.
Mikhail GR: Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: A review of clinical appearances, histopathology, and management. J Dermatol Surg Oncol 1980;6:1027-1035.
Miles SA: Pathogenesis of HIV-related Kaposi's sarcoma. Curr Opin Oncol 1994;6:497-502.
Miller G, Rigsby MO, Heston L, et al: Antibodies to butyrate-inducible antigens of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in patients with HIV-I infection. N Engl J Med 1996;334:1292-1297.
Mills EE: Intermittent intravenous methotrexate in the treatment of advanced epidermoid carcinoma. S Afr Med J 1972;46:398-401.
Misma Y, Matunalea M: Effect of bleomycin on benign and malignant cutaneous tumors. Acta Derm Venereol (Stockholm) 1972;52:211.
Mitsudo S, Nakanishi I, Koss LG: Paget's disease of the penis and adjacent skin—its association with fatal sweat gland carcinoma. Arch Pathol Lab Med 1981;105:518-520.
Mohs FE: Chemosurgery. A microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941;42:279-295.
Mohs FE, Snow SN, Larson PO: Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am 1992;19:291-304.
Mohs FE, Snow SN, Messing EM, Kuglitsch ME: Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. J Urol 1985;133:961-966.
Montgomery BS, Fletcher CD, Palfrey EL, Lloyd-Davies RW: Traumatic neuroma of the penis. Br J Urol 1990;65:420-421.
Moore SW, Wheeler JE, Hefter LG: Epithelioid sarcoma masquerading as Peyronie's disease. Cancer 1975;35:1706-1710.
Morgan WK: The rape of the phallus. JAMA 1965;193:123-124.
Morgenstem NJ, Slaton JW, Levy DA, et al: Vascular invasion and tumor stage are independent prognosticators of lymph node (LN) metastasis in squamous penile cancer (SPC). J Urol 1999;161:158A.
Mortimer PS, Sonnex TS, Dawber RPR: Cryotherapy for multicentric pigmented Bowen's disease. Clin Exp Dermatol 1983;8:319-322.
Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 1992;127:392-399.
Morton RA, Lipton A: Hypercalcemia. In Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE (eds): Clinical Oncology, 2nd ed. Philadelphia, Churchill-Livingstone, 2000, pp 719-735.
Muir CS, Nectoux J: Epidemiology of cancer of the testis and penis. Natl Cancer Inst Monogr 1979;53:157-164.
Mukamel E, Farrer J, Smith RB, deKernion JB: Metastatic carcinoma for penis: when is total penectomy indicated? Urology 1987;29:15-18.
Munger K, Phelps WC, Bubb V, et al: The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. J Virol 1989;63:4417-4421.
Murrell DS, Williams JL: Radiotherapy in the treatment of carcinoma of Nahai F: The tensor fascia lata flap. Clin Plast Surg 1980;7:51-56.
Nahai F, Hill L, Hester TR: Experiences with the tensor fascia lata flap. Plast Reconstr Surg 1979;63:788-799.
Narasimharao KL, Chatterjee H, Veliath AJ: Penile carcinoma in the first decade of life. Br J Urol 1985;57:358.
Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al: Carcinoma of the penis: Analysis of 219 cases. Cancer 1982;49:2185-2191.
National Cancer Institute (NCI) Position Statement: Kaposi's sarcoma. In Physician Data Query (database). Bethesda, MD, August 21, 1990, pp 1-11.
Neinstein LS, Goldenring J: Pink pearly papules: An epidemiologic study. J Pediatr 1984;105:594.
Nickel WR, Plumb RT: Nonvenereal sclerosing lymphangitis of penis. Arch Dermatol 1962;86:761-763.
Nitidandhaprabhas P: Artificial penile nodules: Case reports from Thailand. Br J Urol 1975;47:463.
Noel JC, Vandenbossche M, Peny MO, et al: Verrucous carcinoma of the penis: Importance of human papillomavirus typing for diagnosis and therapeutic decision. Eur Urol 1992;22:83-85.
Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, et al: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Retrospective analysis of 350 cases. J Urol 1994;151:1244-1249.

Orticochea M: Musculo-cutaneous flap method: Immediate and heroic substitute for the method of delay. Br J Plast Surg 1972a;25:106-110.

Orticochea M: New method of total reconstruction of the penis. Br J Plast Surg 1972b;25:347-366.

Pak K, Sakaguchi N, Takayama H, Tomoyoshi T: Rhabdomyosarcoma of the penis. J Urol 1986;136:438-439.

Parra RO: Accurate staging of carcinoma of the penis in men with non-palpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. J Urol 1996;155:560-563.

Parsons MA, Fox M: Malignant fibrous histiocytoma of the penis. Eur Urol 1988;14:75-76.

Patterson JW, Kao GF, Graham JH, Helwig EB: Bowenoid Papulosis: A clinicopathologic study with ultrastructural observations. Cancer 1986;57:823-836.

Paymaster JC, Gangadharan P: Cancer of the penis in India. J Urol 1967;97:110-113.

Pedrick TJ, Wheeler W, Riemenschneider H: Combined modality therapy for locally advanced penile squamous cell carcinoma. Am J Clin Oncol 1993;16:501-505.

Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ: Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol 1980;124:734-735.

Persky L: Epidemiology of cancer of the penis. Recent Results Cancer Res 1977;60:97-109.

Peters MS, Perry HO: Bowenoid papules of the penis. J Urol 1981;126:482-484.

Pettaway CA, Jularbal FA, Babaian RJ, et al: Intraoperative lymphatic mapping to detect inguinal metastases in penile carcinoma: Results of a pilot study. J Urol 1999;161:159A.

Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al: Sentinel lymph node biopsy for penile squamous carcinoma: The MD Anderson Cancer Center experience. J Urol 1995;154:1999-2003.

Pfister H, Haneke E: Demonstration of human papilloma virus type 2 DNA in Bowen's disease. Arch Dermatol Res 1984;276:123-125.

Pierquin B, Chassagne D, Cox JD: Toward consistent local control of certain malignant tumors. Endoradiotherapy with iridium 192. Radiology 1971;99:661-667.

Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncologica 1988;27:823-824.

Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S: Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urology 1997;32:5-15.

Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N: Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma (SCC) of the penis. J Urol 1995;153:246A.

Planz B, Brunner K, Kalem T, et al: Primary leiomyosarcoma of the epididymis and late recurrence on the penis. J Urol 1998;159:508.

Plaut A, Kohn-Speyer AC: The carcinogenic action of smegma. Science 1947;105:391-392.

Pochedly C, Mehta A, Feingold E: Priapism with hyperacute stem-cell leukemia. NY State J Med 1974;74:540-541.

Pompeo AC, Mesquita JL, Junior WA, et al: Staged inguinal lymphadenectomy (SIL) for carcinoma of the penis (CP): 13 vears prospective study of 50 patients. J Urol 1995;153:246A.

Poynter JH, Levy J: Balanitis xerotica obliterans: Effective treatment with topical and sublesional steroids. Br J Urol 1967,39:420-425.

Pratt RM, Ross RTA: Leiomyosarcoma of the penis. Br J Surg 1969;56:870-872.

Pratt-Thomas HR, Heins HC, Latham E, et al: The carcinogenic effect of human smegma: An experimental study. Cancer 1956;9:671-680.

Prescott RJ, Mainwaring AR: Irradiation-induced penile angiosarcoma. Postgrad Med J 1990;66:576-579.

Pressman D, Rolnick D, Turbow B: Penile horn. Am J Surg 1962;104:640-641.

Preston EN: Whither the foreskin? A consideration of routine neonatal circumcision. JAMA 1970;213:1853-1858.

Proffitt SD, Spooner TR, Kosek IC: Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following irradiation. Cancer 1970;26:389-393.

Puras A, Fortuno R, Gonzalez-Flores B, Sotolongo A: Staging lymphadenectomy in the treatment of carcinoma of the penis. Proc Kimbrough Urol Semin 1980;14:15.

Puras A, Gonzalez-Flores B, Fortuno R, et al: Treatment of carcinoma of the penis. Proc Kimbrough Urolog Semin 1978;12:143.

Puras-Baez A, Rivera-Herrera J, Miranda G, et al: Role of superficial inguinal lymphadenectomy in carcinoma of the penis. J Urol 1995;153:246A.

Queyrat L: Erythroplasie du gland. Soc Franc Dermatol Syphilol 1911;22:378.

Raghavaiah NV: Corpus cavernosogram in the evaluation of carcinoma of the penis. J Urol 1978;120:423-424.

Rasbridge SA, Parry JR: Angiosarcoma of the penis. Br J Urol 1989;63:440-441.

Ravi R: Prophylactic lymphadenectomy vs observation vs inguinal biopsy in node-negative patients with invasive carcinoma of the penis. Jpn J Clin Oncol 1993a;23:53-58.

Ravi R: Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. Br J Urol 1993b;72:817-819.

Ravi R: Radiation-induced carcinoma of the penis. Urol Int 1995;54:147-149.

Raynal M, Chassagne D, Baillet F, Pierquin B: Endocuritherapy of penis cancer. Recent Results Cancer Res 1977;60:135-141.

Reddy CR, Devendranath V, Pratap S: Carcinoma of penis—role of phimosis. Urology 1984;24:85-88.

Reddy DG, Baruah IKSM: Carcinogenic action of human smegma. Arch Pathol 1963;75:414-420.

Redman JF, Meacham KR: Condyloma acuminata of the urethral meatus in children. J Pediatr Surg 1973;8:939-941.

Reece RW. Koontz WW Jr: Leukoplakia of the urinary tract: A review. J Urol 1975;114:165-171.

Reichman RC, Oakes D, Banner W: Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered interlesionally: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Int Med 1988;108:675-679.

Reid JD: Melanosarcoma of the penis. Cancer 1957,10:359-362.

Revuz J, Clerici T: Penile melanosis. J Am Acad Dermatol 1989-20:567-570.

Rhatigan RM, Jimenez S, Chopskie EJ: Condyloma acuminatum and carcinoma of the penis. South Med J 1972;65:423-428.

Rheinschild GW, Olsen BS: Balanitis xerotica obliterans. J Urol 1970;104:860-863.

Riveros M, Garcia R, Cabanas R: Lymphadenography of the dorsal lymphatics of the penis. Technique and results. Cancer 1967,20:2026-2031.

Riveros M, Gorostiaga R: Cancer of the penis. Arch Surg 1962;85:377-382.

Robey EL, Schellhammer PF: Four cases of metastases to the penis and a review of the literature. J Urol 1984;132:992-994.

Rosemberg SK, Fuller TA: Carbon dioxide rapid superpulsed laser treatment of erythroplasia of Queyrat. Urol 1980;16:181-182.

Rosemberg SK, Jacobs H, Fuller T: Some guidelines in the treatment of urethral condylomata with carbon dioxide laser. J Urol 1982; 127:906-908.

Roth AD, Morant R, Alberto P: High dose etretinate and interferon-alpha—a phase I study in squamous cell carcinomas and transitional cell carcinomas. Acta Oncol 1999;38:613-617.

Rothenberger KH: Value of the neodymium-YAG laser in the therapy of penile carcinoma. Eur Urol 1986;12:34-36.

Rozan R, Albuisson E, Giraud B, et al: Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: A multicentric survey (259 patients). Radiother Oncol 1995;36:85-93.

Rubenstein M, Wolff SM: Penile nodules as a major manifestation of subacute angiitis. Arch Intern Med 1964;114:449-452.

Rudd FV, Rott RK, Skoglund RW Jr, Ansell JS: Tumor-induced hypercalcemia J Urol 1972;107:986-989.

Ruszczak Z, Stadler R, Schwartz RA: Kaposi's sarcoma limited to penis treated with cobalt-60 radiotherapy. J Med 1996;27:211-220.

Sacker AR, Oyama KK, Kessler S: Primary osteosarcoma of the penis. Am J Dermatopathol 1994;16:285-7.

Sagerman RH, Yu WS, Chung CT, Puranik A: External beam irradiation of cancer of the penis. Radiology 1984;152:183-185.

Sakoda R, Oka M, Nakashima K: Leukoplakia of the penis: bleomycin treatment. Br J Urol 1978;50:355.

Salaverria JC, Hope-Stone HF, Paris AM, et al: Conservative treatment of carcinoma of the penis. Br J Urol 1979,51:32-37.

Samson RH: Omental flap for coverage of exposed groin vessels. In Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay El (eds): Grabb's

Encyclopedia of Flaps, vol 3. Boston, Little, Brown, 1990, pp 1404-1407.
Sand PK, Bowen LW, Blischke SO, Ostergard DR: Evaluation of male consorts of women with genital human papillomavirus infection. Obstet Gynecol 1986;68:679-681.
Sanders CIG: Condyloma acuminata of the penis progressing rapidly to invasive squamous cell carcinoma. Genitourin Med 1997,73:402-403.
Scappini P, Piscioli F, Pusiol T, et al: Penile cancer. Aspiration biopsy cytology for staging. Cancer 1986;58:1526-1533.
Schneider V: Microscopic diagnosis of HPV infection. Clin Obstet Gynecol 1989;32:148-156.
Schoen EJ, Anderson G, Bohon C, et al: Task force on circumcision, report of the task force on circumcision. Pediatrics 1989;84:388-391.
Schultz RE, Miller JW, MacDonald GR, et al: Clinical and molecular evaluation of acetowhite genital lesions in men. J Urol 1990;143:920.
Sedlacek TV, Cunnane M, Carpiniello V: Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. Am J Obstet Gynecol 1986,154:494-496.
Seftel AD, Sadick NS, Waldbaum RS: Kaposi's sarcoma of the penis in a patient with the acquired immune deficiency syndrome. J Urol 1986;136:673-675.
Seixas ALC, Ornellas AA, Marota A, et al: Verrucous carcinoma of the penis: Retrospective analysis of 32 cases. J Urol 1994;152:1476-1479.
Shapiro E: American Academy of Pediatrics Policy Statements on Circumcision and Urinary Tract Infection. Rev Urol 1999,1:154-156
Shirahama T, Takemoto M, Nishiyama K, et al: A new treatment for penile conservation in penile carcinoma: A preliminary study of combined laser hyperthermia, radiation and chemotherapy. Br J Urol 1998; 82:687-693.
Shiraki IW: Parameatal cysts of the glans penis: A report of nine cases. J Urol 1975;114:544-548.
Siegel A: Malignant transformation of condyloma acuminatum. Am J Surg 1962;103:613-617.
Simonart T, Noel JC, DeDobbeleer G, Simonart JM: Carcinoma of the glans penis arising 20 years after lichen sclerosis. Dermatology 1998;196:337-8.
Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, et al: Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. Lancet 1996;348:1133-1138.
Sitas F, Carrara H, Beral V, et al: Antibodies against human herpesvirus-8 in black South African patients with cancer. N Engl J Med 1999;340:1863-1871.
Skinner DG, Leadbetter WF, Kelley SB: The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1972;107:273-277.
Sklaroff RB, Yagoda A: Cis-diamminodichloride platinum II (DDP) in the treatment of penile carcinoma. Cancer 1979;44:1563-1565.
Sklaroff RB, Yagoda A: Methotrexate in the treatment of penile carcinoma. Cancer 1980;45:214-216.
Sklaroff RB, Yagoda A: Penile cancer: Natural history and therapy. In Chemotherapy and Urological Malignancy. New York, Springer-Verlag, 1982, pp 98-105.
Smetana HF, Bernhard W: Sclerosing lipogranuloma. Arch Pathol 1950; 50:296-325.
Smotkin D: Virology of human papillomavirus. Clin Obstet Gynecol 1989;32:117-126.
Sola Casas MA, Soto de Delas J, Redondo Bellon P, et al: Syringomas localized to the penis. Clin Exp Dermatol 1993;18:384-385.
Solsona E, Iborra I, Ricos JV, et al: Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. Eur Urol 1992;22:115- 1 18.
Sonnex TS, Ralfs IG, Plaza de Lanza M, Dawber RPR: Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery. Br J Dermatol 1982;106:581-583.
Spaulding JT, Whitmore WF Jr: Extended total excision of prostalic adenocarcinoma. J Urol 1978;120:188-190.
Srulivas V, Morse MJ, Herr HW, et al: Penile cancer: Relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 1987;137:880-882.
Staubitz WJ, Melbourne HL, Oberkircher OJ: Carcinoma of the penis. Cancer 1955;8:371-378.
Stein BS: Laser treatment of condylomata acuminata. J Urol 1986;136:593-594.
Stewart AL, Grieve RJ, Banerjee SS: Primary lymphoma of the penis. Eur J Surg Oncol 1985;11:179-181.
Storle KM: Epidemiologic aspects of genital HPV infection. Clin Obstet Gynecol 1989;32:112-116.
Su CK, Shipley WU: Bowenoid papulosis: A benign lesion of the shaft of the penis misdiagnosed as squamous carcinoma. J Urol 1997;157:1361-1362.
Suchaud IP, Kantor G, Richaud P, et al: Curietherapie des cancers de la verge: Analyse d'une serie de 53 cas. J Urol (Paris) 1989;95:27-31.
Sufrin G, Huben R: Benign and malignant lesions of the penis. In Gillen-water JY (ed): Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Chicago, Year Book, 1991, pp 1997-2042.
Summers L: Pyogenic granuloma: An unusual complication of papaverine injection therapy for impotence. J Urol 1990;143:1227-1228.
Tannenbaum MH, Becker SW: Papillae of the corona of the glans penis. J Urol 1965;93:391-395.
Taylor GI, Corlett RJ, Boyd JB: The versatile deep inferior epigastric (inferior rectus abdominis) flap. Br J Plast Surg 1984;37:330-350.
Taylor GI, Corlett RJ, Boyd JB: The deep inferior epigastric artery island rectus musculocutaneous flap. Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ (eds): In Grabb's Encyclopedia of Flaps, vol 3. Boston, Little, Brown, 1990, pp 1416-1420.
Theodorescu D, Pair WR, Herr HW, et al: Expectant management of patients with T14NoMo penile cancer. J Urol 1995;153:247A.
Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al: Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. J Urol 1996;155:1626-1631.
Thomas JA, Small CS: Carcinoma of the penis in southern Indian. J Urol 1968; 100:520-526.
Trier WC: Local skin flaps. In Strauch B, Vasconez LO, Hall-Findlay EJ (eds): Grabb's Encyclopedia of Flaps, vol 3. Boston, Little, Brown, 1990, pp 1393-1395.
Ubben K, Kryzek R, Ostrow R: Human papilloma virus DNA detected in two verrucous carcinomas. J Invest Dermatol 1979;22:195-210.
Uehling DT: Staging laparotomy for carcinoma of penis. J Urol 1973;110:213-215.
Union Internationale Contre le Cancer (UICC): TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours, 3rd ed. New York Springer-Verlag, 1989, pp 237-244.
Vaeth JM, Green JP, Lowry RO: Radiation therapy of carcinoma of the penis. Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med 1970;108:130-135.
Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR: Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. Urol Clin North Am 1992;19:257-266.
Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, et al: Association of human papillomavirus with penile carcinoma: A study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. Hum Pathol 1991;22:908-913.
Vatanasapt V, Martin N, Sriplung MH, et al: Cancer incidence in Thailand, 1988-1991. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995;4:475-483.
Videtic GMM, Ago CT, Winquist EW: Hypercalcemia and carcinoma of the penis. Med Pediatr Oncol 1997;29:576-577.
Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, et al: Grade, local slage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:442-447.
von Eschenbach AC, Johnson DE, Wishnow KI, et al: Results of laser therapy for carcinoma of the penis: Organ preservation. Prog Clin Biol Res 1991;370:407-412.
Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB: Bowenoid papulosis of the penis. Cancer 1978;42:1890- 1903.
Weitzner S: Secondary carcinoma in the penis: Report of three cases and literature review. Am Surg 1971;37:563-567.
Werness BA: Cervical cancer: Search for an infectious etiology. Contemp Oncol 1994;45:180-3.
Wespes E, Simon J, Schulman CC: Cabanas' approach: Is sentinel node biopsy reliable for staging of penile carcinoma? Urol 1986;28:278-279.
Wheelock MC, Clark PJ: Sarcoma of penis. J Urol 1943;49:478-481.
Whitmore WF: Tumors of the penis, urethra, scrotum, and testes. In Campbell MF, Harrison HH (eds): Urology, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1970, pp 1190-1129.
Wiener JS, Walther PJ: The association of oncogenic human papillomaviruses with urologic malignancy. Surg Oncol Clin, North Am 1995;4:257-276.
Wishnow KI, Johnson DE: Effective outpatient treatment of Kaposi's

sarcoma of the urethral meatus using the neodymium: YAG laser. Lasers Surg Med 1988;8:428-432.
Yamashita T, Ogawa A: Ultrasound in penile cancer. Urol Radiol 1989;11:174-187.
Yeole BB, Jussawalla DJ: Descriptive epidemiology of the cancers of male genital organs in greater Bombay. Indian J Cancer 1997;34:30-39.
Youngberg GA, Thomthwaite JT, Inoshita T: Cytologically malignant squamous-cell carcinoma arising in a verrucous carcinoma of the penis. J Dermatol Surg Oncol 1983;9:474-479.
Zalar JA, Knode RE, Mir JA: Upogranuloma of the penis. J Urol 1969;102:75-77.
Zelickson AS, Prawer SE: Bowenoid papulosis of the penis: Demonstration of intranuclear viral-like particles. Am J Dermatopathol 1980;2:305-308.
Zouboulis CC, Stadler R, Ikenberg H, Orfanos CE: Short-term systemic recombinant interferon-gamma treatment is ineffective in recalcitrant condylomata acuminata. J Am Acad Dermatol 1991;24:302-303.
zur Hausen H: Roots and perspectives of contemporary papillomllirus research. J Clin Res Clin Oncol 1996;122:3-13.

84
CIRUGÍA DEL CARCINOMA DEL PENE Y DE LA URETRA

S. Machele Donat, Paul J. Cozzi
y Harry W. Herr

Cirugía del cáncer de pene
Tumor primario
Evaluación y estadificación ganglionar

Cáncer de la uretra masculina
Consideraciones generales
Patología
Evaluación y estadificación
Tratamiento

Cirugía de la uretra masculina remanente luego de la cistectomía
Consideraciones generales
Técnica de la uretrectomía total

Cáncer de la uretra femenina
Consideraciones generales
Patología
Evaluación y estadificación
Tratamiento

CIRUGÍA DEL CÁNCER DEL PENE

El carcinoma que surge del prepucio, el glande o el cuerpo del pene con frecuencia permanece localizado por períodos prolongados. Cuando se producen metástasis, en general siguen un patrón escalonado –primero a los ganglios inguinales y luego a los ganglios linfáticos pelvianos–. La historia natural favorable permite la curación quirúrgica de la mayoría de los pacientes con cánceres penianos localizados y muchos con metástasis inguinales.

Tumor primario

Técnicas de biopsia

Antes de proceder con el tratamiento se requiere una biopsia, para obtener la confirmación histológica del diagnóstico de cáncer peniano e información acerca de la estadificación mediante evaluación de la profundidad de la invasión microscópica. Debe incluirse tejido normal adyacente para evaluar la invasión, una característica diferencial crítica para planificar la cirugía definitiva. Se pueden utilizar varias técnicas, entre ellas la citología en fresco o biopsias en sacabocados para el carcinoma in situ (CIS), biopsias incisionales para las lesiones del cuerpo del pene y excisionales para casos de tumores que comprometen el prepucio. Con frecuencia se requiere una incisión dorsal para lograr la exposición de la lesión y realizar una biopsia adecuada. La biopsia incisional provee la mejor información con respecto a la profundidad de penetración tumoral y ayuda a evitar la subestadificación clínica. Cuando hay un grado elevado de sospecha clínica puede ser posible la evaluación histopatológica intraoperatoria por congelación antes de la penectomía parcial o total, siempre que se haya obtenido el consentimiento informado adecuado. En el caso de lesiones que comprometen el meato es obligatorio realizar una evaluación endoscópica completa del tracto urinario inferior con biospsias dirigidas de la uretra anterior y posterior. No se informaron efectos dañinos relacionados con la diseminación tumoral a partir de la biopsia.

Terapia láser

La terapia láser ganó popularidad para el tratamiento de lesiones premalignas y CIS (enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, papulosis bowenoide), así como para algunos cánceres penianos estadios Ta y T1. Como estas lesiones son superficiales y multifocales, y requieren tratamiento preciso, el láser CO_2 y el

microscopio quirúrgico son ideales. El ácido acético (5%) es útil para delinear la extensión total de la lesión (Greenbaum y col., 1989). Las terapias ablativas dirigidas a la erradicación de CIS o carcinoma invasivo microscópico más evaluadas son los láseres de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG), CO_2, argón y fosfato titanil potasio (KTP) (von Eschenbach y col., 1991; Horenblas y col., 1992). El tratamiento de los tumores T1 y T2 con láser no aportó resultados uniformes. Por lo tanto, es imperativo obtener un diagnóstico histológico definitivo antes de la destrucción de la lesión primaria mediante láser, y que todos los regímenes de seguimiento incluyan la biopsia postratamiento para confirmar el control local.

Las ventajas de la terapia láser en el cáncer de pene serían la destrucción de la lesión con preservación de las estructuras circundantes normales y sus funciones. Las desventajas son imposibilidad de determinar la profundidad de destrucción, incapacidad de tratar lesiones más grandes y, el punto más importante, ausencia de documentación histológica de la profundidad de penetración, lo que dificulta las determinaciones con respecto al manejo de los ganglios linfáticos inguinales.

El láser de CO_2 tiene una longitud de onda de 10.600 nm. La energía del rayo la absorbe por el agua intracelular, lo que provoca vaporización. La penetración del láser CO_2 es 0,01 mm con coagulación de vasos de hasta 0,5 mm, lo que produce un efecto "bisturí", limitado al tejido de superficie, y lo hace bastante efectivo para lesiones superficiales pequeñas. Se publicó la resección de tumores mínimamente invasivos (T1) del glande peniano mediante láser de CO_2; sin embargo, a pesar de la magnificación, los márgenes quirúrgicos positivos determinaron una tasa de recurrencias del 15% (Bandieramonte y col., 1988).

El láser Nd:YAG ha sido utilizado como tratamiento primario y en forma simultánea a la resección. Tiene una profundidad de penetración de 3 a 6 mm y puede coagular vasos de hasta 5 mm de diámetro, lo que lo hace ideal para tratar lesiones superficiales pequeñas y explica su mayor eficacia al compararlo con el láser de CO_2 (Rosemberg, 1986). Se desarrollaron fibras con punta de zafiro que permiten contacto directo para el tratamiento de lesiones más grandes (von Eschenbach y col., 1991). Se observaron tasas de curación excelentes del 100% en pacientes con CIS; sin embargo, la experiencia con tumores T1 y T2 fue menos alentadora, con tasas de curación del 66% para las lesiones T1 con un seguimiento medio de 26 meses y destrucción incompleta de todos los tumores T2 de la serie (Malloy y col., 1988). El seguimiento en el largo plazo de los tumores invasivos microscópicos también mostró tasas de recurrencia local más altas que las de los tumores más superficiales (von Eschenbach y col., 1991).

Los láseres de argón (longitud de onda de 488 a 515 nm) y KTP (longitud de onda 532 nm) tienen absorción máxima en pigmentos tisulares, como hemoglobina y melanina. Ambos tienen menor habilidad para penetrar los tejidos que el láser de CO_2 pero pueden administrarse por medio de un sistema de aplicación con fibra óptica. Ambos láseres aportaron los mejores resultados en el tratamiento de lesiones muy pigmentadas o vasculares (Carpiniello y Schoenberg, 1991; Jiménez Cruz y Osca, 1993).

Cirugía de Mohs

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) permite la retención de la función y la integridad anatómica del pene sin comprometer las tasas de control local (Mohs y col., 1985; Mikhail, 1991; von Eschenbach y col., 1991; Nash y col., 1996). Comprende la resección local secuencial del tumor primario en capas horizontales delgadas con rastreo histológico de los elementos neoplásicos residuales. La codificación mediante colores de los especímenes resecados con tinciones tisulares permite la orientación precisa del tejido resecado mediante la construcción de mapas tisulares. Por medio de la técnica de tejido fijado o de tejido en fresco permite la separación del tumor del tejido sano adyacente con evaluación inmediata del margen quirúrgico (Mikhail, 1991; Mohs y col., 1992). Las tasas de curación de los tumores en estadios bajos con esta técnica son equivalentes a las de las técnicas quirúrgicas más radicales. Mohs informó una tasa de curación del 100% para las lesiones de menos de 1 cm de diámetro, pero de solo el 50% en las lesiones mayores que 3 cm. En una publicación con seguimiento extenso la tasa global de curación a 5 años era del 74%, con excelente supervivencia en pacientes con enfermedad en estadios bajos (Mohs y col., 1992). La técnica de Mohs tiene publicada una tasa de fracasos locales del 6%, comparada con el fracaso local o recurrencia del 10% para la amputación parcial y de hasta el 18% para la resección local (Horenblas y col., 1992; Mohs y col., 1992). Se han identificado con claridad los factores pronósticos importantes para este tipo de enfoque, entre los que se incluyen el estadio y el grado tumorales, el tamaño de la lesión primaria y el fracaso del tratamiento quirúrgico o radiante (Mohs y col., 1985). La CMM puede ofrecer una alternativa aceptable a los pacientes con CIS en los que fracasan los tratamientos conservadores o quienes se niegan a la penectomía.

Las complicaciones relacionadas con la CMM son estenosis meatal y desfiguración del glande. La primera podría tratarse mediante la creación de colgajos en isla para reconstruir el meato o con la técnica de avance Y-V para atenuar la estenosis. La reconstrucción del surco coronal con frecuencia mejora el aspecto de la porción distal del cuerpo del pene y suele realizarse con un injerto cutáneo de espesor parcial dentro de un pequeño surco de circuncisión. La restauración del volumen normal del glande es problemática y se investigaron varias técnicas, incluido el colgajo fascial ventral con isla de piel para reconstruir la fosa navicular y dar volumen al glande distal (Jordan, 1987).

La CMM está contraindicada en las lesiones más grandes o de estadios más avanzados. La técnica puede brindar tasas de curación equivalentes a las de la penectomía parcial para lesiones pequeñas en pacientes seleccionados; sin embargo, los resultados son muy variables y dependientes de la técnica utilizada y la experiencia del cirujano (Cottel y col., 1988; Mohs y col., 1992).

Penectomía parcial

El control local exitoso mediante penectomía parcial depende de la división del pene al menos 2 cm proximal a la extensión macroscópica del tumor (fig. 84-1). Aunque en varios estudios se sugirió que podría ser satisfactorio el margen de 1 cm, en particular para los tumores de bajo grado, el objetivo de la penectomía parcial es obtener un margen adecuado y preservar suficiente longitud del pene para dirigir el chorro urinario (Hoffman y col., 1999; Agrawal y col., 2000). Luego de que la lesión se excluye con un campo o un guante quirúrgico fijado a lo largo de la línea de amputación propuesta, se aplica un torniquete en la base del pene. La piel se incide en sentido circunferencial, los cuerpos cavernosos se seccionan netamente hacia la uretra, se ligan los vasos dorsales y se diseca la uretra para obtener un sobrante distal de 1 cm. La uretra se corta sin sacrificar el margen tumoral, los cuerpos se cierran con puntos separados, oponiendo los márgenes de la fascia de Buck, y se retira el torniquete. La uretra se incide longitudinalmente tanto en la superficie dorsal como en la ventral para ayudar a prevenir la estenosis meatal y se realiza la anastomosis uretrocutánea con material absorbible de sutura cromado o Dexon 3-0 o 4-0. La piel redundante se aproxima hacia dorsal para completar el cierre (fig. 84-2). Se colocan por 24 h un catéter urinario pequeño y una curación liviana.

Cuando luego de la penectomía parcial el muñón peniano es demasiado corto para dirigir el chorro urinario, se puede obtener más longitud con la liberación de los cuerpos penianos del ligamento suspensor, la sección del músculo isquiocavernoso y la separación parcial de los pilares de la cara interna de las ramas pubianas. Puede incidirse el escroto a lo largo del rafe y usar los colgajos de piel para cubrir el pene. Los testículos se fijan en el muslo en bolsillos subcutáneos y el escroto se reconstruye en forma cefálica al falo transpuesto. Avanzar el muñón peniano y cubrir el falo resultante con colgajos rotativos escrotales de espesor total puede obviar la necesidad de uretrostomía perineal y brindar un resultado estético y funcional satisfactorio en pacientes seleccionados (Greenberger y Lowe, 1999).

Penectomía total

La penectomía total está indicada en lesiones cuyo tamaño o localización excluye la resección adecuada con un remanente residual funcional mediante penectomía parcial (fig. 84-3). Luego de aislar la lesión primaria se realiza una incisión elíptica alrededor de la base del pene, y los cuerpos se disecan en forma proximal al ligamento suspensor y los vasos dorsales, que se seccionan. La sección distal de la uretra y la tracción ventral ayudan a la disección de la uretra desde los cuerpos hasta la región bulbar. Luego los cuerpos se liberan de sus adherencias

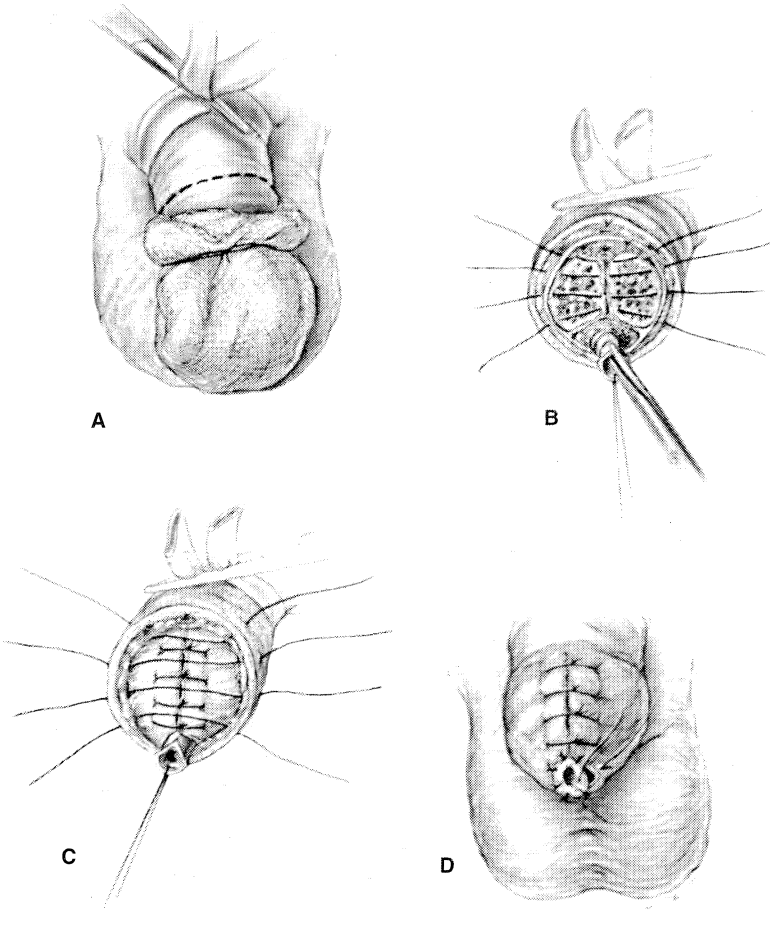


Fig. 84-1. Penectomía parcial. **A** y **B.** Luego de la exclusión de la lesión del campo quirúrgico, se seccionan los cuerpos con un margen de 2 cm. **C.** Se ligan los vasos dorsales, se aproximan los márgenes cortados de la túnica albugínea y se amplía la boca uretral por medio de una incisión longitudinal. **D.** El cierre simple de la piel y la formación del meato uretral completan el procedimiento.

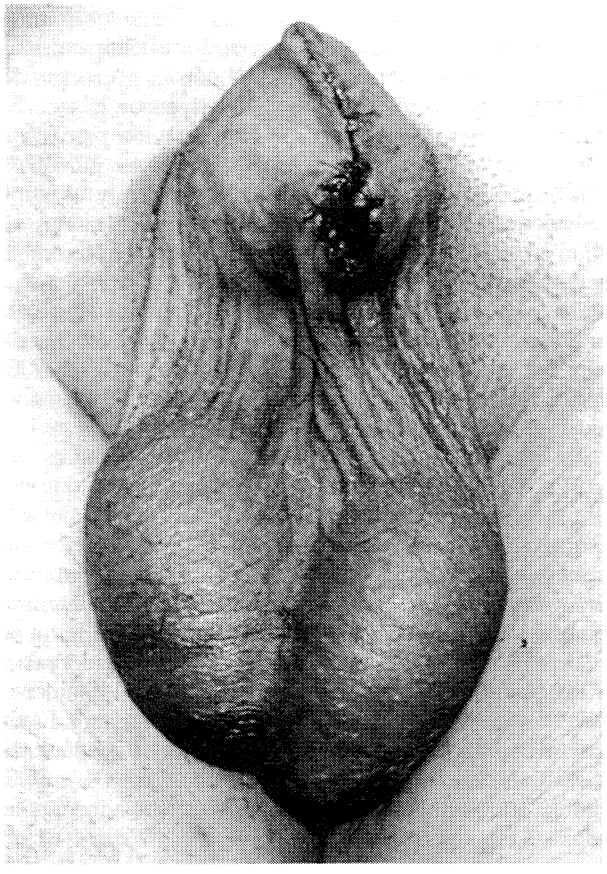


Fig. 84-2. Penectomía parcial terminada.

en las ramas púbicas inferiores y se ligan con suturas crómicas.

Se reseca una elipse de 1 cm de piel en la región del cuerpo perineal, se crea un túnel en el tejido perineal subcutáneo en forma roma y se traspone la uretra a través del perineo sin angulación. Luego se incide la uretra y se realiza la anastomosis entre ésta y la piel. La incisión primaria se cierra en sentido transversal para elevar el escroto y alejarlo del nuevo meato, y se coloca un drenaje de Penrose. Se coloca una sonda vesical por 24 a 48 horas. Se evaluaron extensamente técnicas sofisticadas para la reconstrucción peniana entre las que se incluyen el colgajo radial del antebrazo y, en época más reciente, el empleo de un colgajo osteocutáneo inervado de antebrazo combinado con el pulpejo del primer dedo del pie para reconstruir el glande (Sasaki y col., 1999).

Evaluación y estadificación ganglionar

Metástasis inguinales

Los pacientes con tumores primarios invasivos y ganglios clínicamente negativos, con ganglios palpables que persisten luego de la resección de la lesión primaria en cualquier estadio, o con enfermedad ganglionar positiva (N+) probada por biopsia, deberían someterse al vaciamiento ganglionar ilioinguinal bilateral. Los que presentan tumores primarios superficiales y ganglios clínicamente normales o ganglios en principio agrandados que remiten con tratamiento antibiótico luego de la resección del tumor primario superficial, pueden seguirse en forma expectante. Debido a la ausencia de tratamiento sistémico efectivo para la enfermedad metastásica, por lo geneal se considera que los pacientes con enfermedad diseminada no son candidatos para el vaciamiento inguinal. Sin embargo, éste puede ofrecer un beneficio paliativo significativo en lo ateniente a evitar la enfermedad locorregional avanzada y sus complicaciones devastadoras como la erosión de los vasos femorales, que a menudo es el acontecimiento terminal en estos pacientes.

Consideraciones anatómicas

Los ganglios linfáticos inguinales se dividen en grupos superficiales y profundos, que están separados desde el punto de vista anatómico por la fascia profunda del muslo –la fascia lata–. El grupo superficial de ganglios está compuesto por 4 a 25 ganglios (con un promedio de 8), que están situados en la capa membranosa profunda de la fascia superficial del muslo –la fascia de Camper–. El grupo superficial drena hacia dos o tres ganglios inguinales profundos que yacen junto con los vasos femorales dentro de la vaina femoral. El ganglio de Cloquet es el más cefálico de este grupo profundo y se sitúa dentro del canal femoral (medial a la vena femoral). Los ganglios linfáticos ilíacos externos reciben el drenaje de los grupos inguinal profundo, obturador e hipogástrico. A su turno, el drenaje progresa hacia los ganglios ilíacos comunes y paraaórticos.

El aporte sanguíneo de la piel de la región inguinal deriva de ramas de la arteria femoral común –las arterias pudendas externas superficiales, circunflejas ilíacas superficiales y epigástricas superficiales–. El vaciamiento inguinal completo requiere ligar estas ramas. La viabilidad de los colgajos cutáneos levantados durante el vaciamiento depende de vasos anastomóticos en la capa grasa superficial de la fascia de Camper que corren paralelos a las líneas naturales de la piel. Como el drenaje linfático del pene hacia la ingle corre por debajo de la fascia de Camper, esta capa puede preservarse y conservarse junto con la piel suprayacente cuando se disecan los colgajos cutáneos superior e inferior. Esta técnica previene el esfacelo severo de la piel, en especial si se emplea una incisión oblicua con remoción de una elipse de piel sobre los ganglios adherentes suprayacentes (fig. 84-4). Esa incisión altera menos la circulación colateral y preserva mejor la integridad vascular de los márgenes de piel reaproximados. El nervio femoral yace profundo a la fascia ilíaca y provee función motora a los músculos pectíneo, cuádriceps femoral y sartorio. Además, este nervio provee sensación cutánea a la región anterior del muslo y debería preservarse. Sin embargo, por lo general se sacrifican algunas de las ramas sensitivas en el vaciamiento ganglionar regional.

El triángulo femoral, el área que contiene los grupos linfáticos pertinentes, está limitado hacia arriba por los ligamentos inguinales, hacia lateral por el sartorio y hacia medial por el aductor mediano. El piso del triángu-

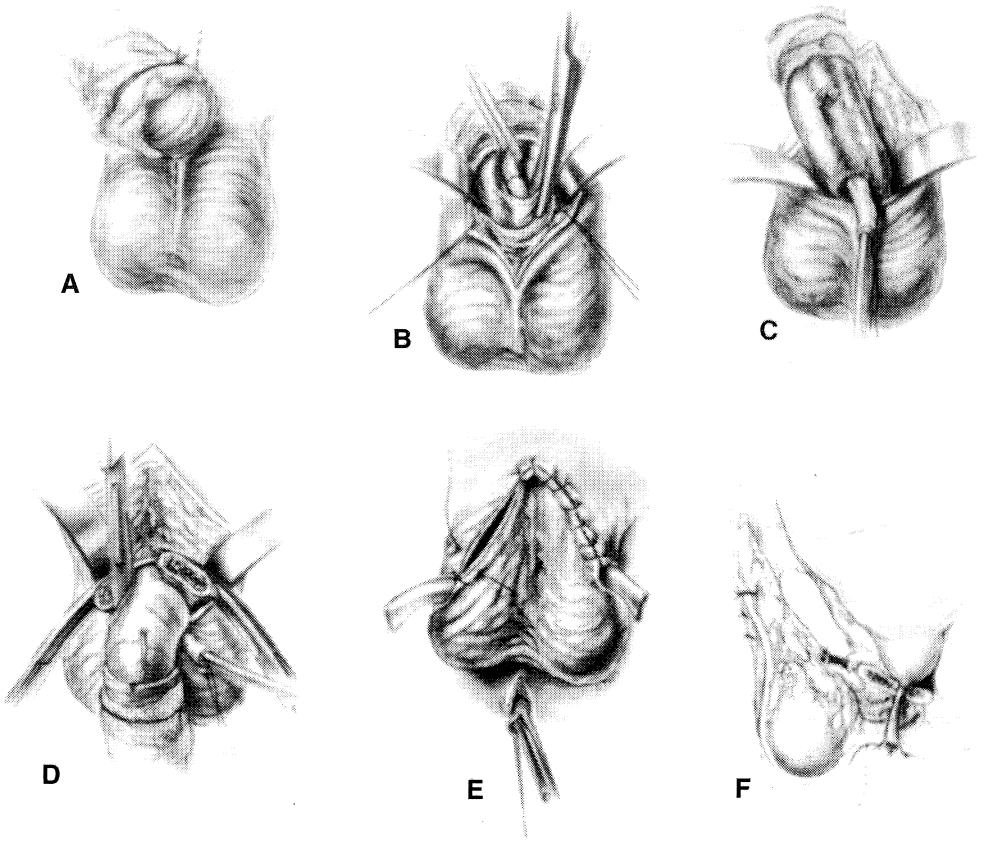


Fig. 84-3. Penectomía total. **A.** Incisión vertical elíptica que rodea la base del pene. **B.** Se aísla la uretra por lo menos 2 cm proximal a la lesión macroscópica. **C.** Se dividió el ligamento suspensor. Se secciona la uretra y se la diseca de los cuerpos. **D.** Se ligan los vasos dorsales y se seccionan los pilares de los cuerpos cavernosos luego de ligar los muñones. **E.** Se reseca un botón de piel perineal y se traspone y se amplía la boca uretral para formar la uretrostomía perineal. **F.** El cierre horizontal de la incisión primaria con drenaje logra elevar el escroto y alejarlo del chorro urinario.

lo está compuesto por el músculo pectíneo hacia medial y el músculo psoas ilíaco hacia lateral. Se estima que la localización de la confluencia safenofemoral está en un punto dos traveses de dedo lateral e inferior al tubérculo pubiano. Una incisión transversa por esta área expone la fosa oval y la vena safena interna con sus tributarias mediales –las venas epigástricas superficiales y pudendas externas– (fig. 84-5). Dentro del espacio limitado por estas ramas se reseca el tejido y se lo remite para examen microscópico. El área superomedial puede contener varios ganglios y todos deberían resecarse para asegurar el muestreo completo. Una vez que se obtuvo la confirmación histológica del compromiso metastásico está indicado el vaciamiento completo; por lo tanto, el cirujano debería anticipar la dirección de la incisión preferida para el vaciamiento inguinal completo, de manera que la incisión de la biopsia o la piel indurada puedan incluirse en la pieza quirúrgica.

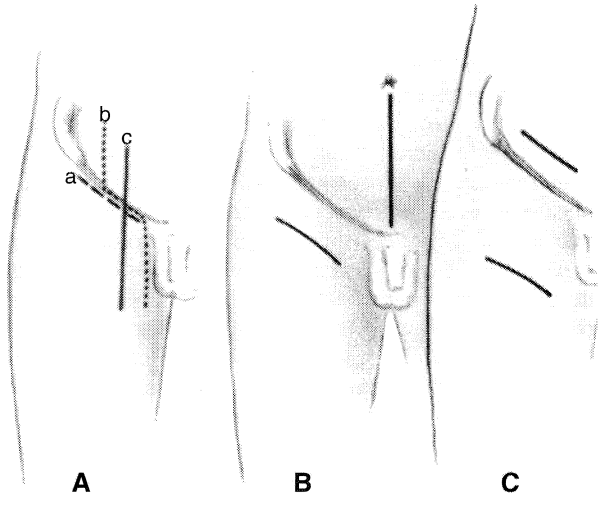


Fig. 84-4. A. Los abordajes que emplean una sola incisión son: *a)* el oblicuo, *b)* en forma de S y *c)* vertical. **B.** Las técnicas con doble incisión pueden combinar una mediana infraumbilical con una incisión inguinal. **C.** De manera alternativa una incisión abdominal oblicua puede proveer acceso unilateral a los ganglios pelvianos.

Biopsia de ganglio centinela

El concepto de ganglio centinela fue propuesto por primera vez por Cabanas (1977) y comprendía el vaciamiento limitado de la primera estación ganglionar, los

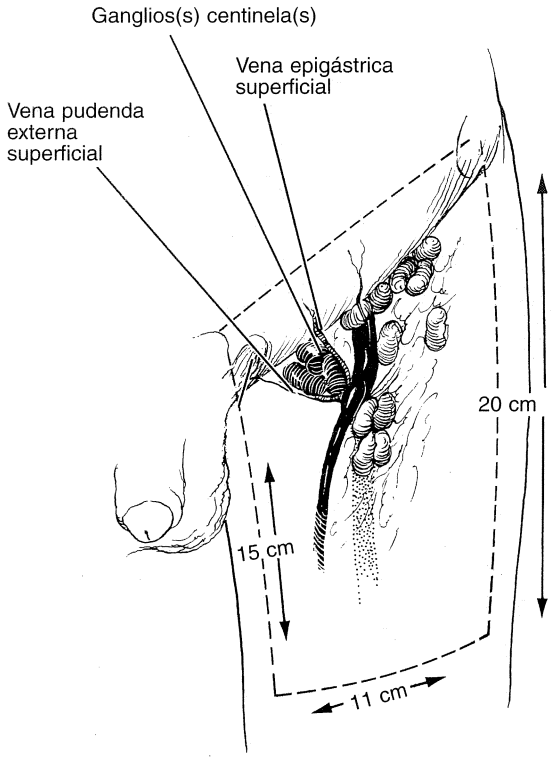


Fig. 84-5. Vaciamiento ganglionar ilioinguinal. La incisión elíptica oblicua se centra en un punto dos traveses de dedo lateral e inferior al tubérculo pubiano. Se aíslan la vena safena y sus tributarias mediales en la fosa oval. Todo el tejido fibroadiposo de esta región que contiene ganglios se reseca. También se ilustran la topografía y las dimensiones del rectángulo dentro del que se predice que estará todo el tejido ganglionar inguinal. Esta área puede marcarse luego de posicionar al paciente y colocar los campos quirúrgicos para evitar la disección excesiva y comprometer el aporte sanguíneo de los colgajos cutáneos. (De Javadpour N [ed.]: Principles and Management of Urologic Cancer. Baltimore, Williams & Wilkins, 1979.)

ganglios regionales con más probabilidades de ser los primeros comprometidos por el cáncer peniano metastásico. Se propuso que cuando el ganglio linfático inguinal superficial superomedial, o "ganglio centinela", era negativo, todos los otros ganglios inguinales deberían ser negativos en el vaciamiento; esto evita un vaciamiento más extenso. Este concepto no se confirmó en la clínica y, de hecho, varios autores informaron casos de hallazgos negativos en la biopsia del ganglio centinela que desarrollaron metástasis regionales extensas (Perinetti y Catalona, 1980; Wespes y col., 1986; Pettaway y col., 1995). Es más, la correlación de la incidencia de metástasis inguinales con el aumento del grado de invasión del tumor primario llevó a que se recomiende linfadenectomía en todos los pacientes con tumor primario invasivo (estadio II o superior) (McDougal y col., 1986). Estos hallazgos, junto con la posibilidad de patrones aberrantes de drenaje linfático, la mejoría de la supervivencia con la linfadenectomía temprana y la disminución de la morbilidad del vaciamiento inguinal modificado, indican que la biopsia del ganglio centinela en el manejo del carcinoma peniano como fuera descrita por Cabanas tiene hoy un papel limitado (Srinivas y col., 1987; Abi-Aad y de Kernion, 1992).

En un intento de definir mejor el papel del paradigma del ganglio centinela se ha evaluado la linfocentellografía. Esta técnica comprende la inyección intradérmica peritumoral de tecnecio 99m y colorante azul seguida por la detección intraoperatoria visual y con transductor gamma del ganglio centinela putativo. Lamentablemente se produjeron muchos casos falsos positivos y falsos negativos con esta técnica, lo que limita en gran medida su aplicación (Horenblas y col., 2000).

Linfadenectomía inguinal modificada

Para los pacientes con ganglios clínicamente negativos o que se duda que estén agrandados o en los que el grado de crecimiento es mínimo, se propuso la linfadenectomía terapéutica modificada (limitada) (Catalona, 1988). Este procedimiento es un equilibrio entre la biopsia del ganglio linfático centinela, que podría no ser terapéutica en los pacientes con más de un ganglio positivo, y la linfadenectomía inguinal extendida estándar, que podría no ser necesaria en sujetos con metástasis regionales mínimas.

El vaciamiento inguinal modificado (fig. 84-6) difiere del estándar en que: 1) la incisión de piel es más corta, 2) el vaciamiento ganglionar es limitado, exclu-

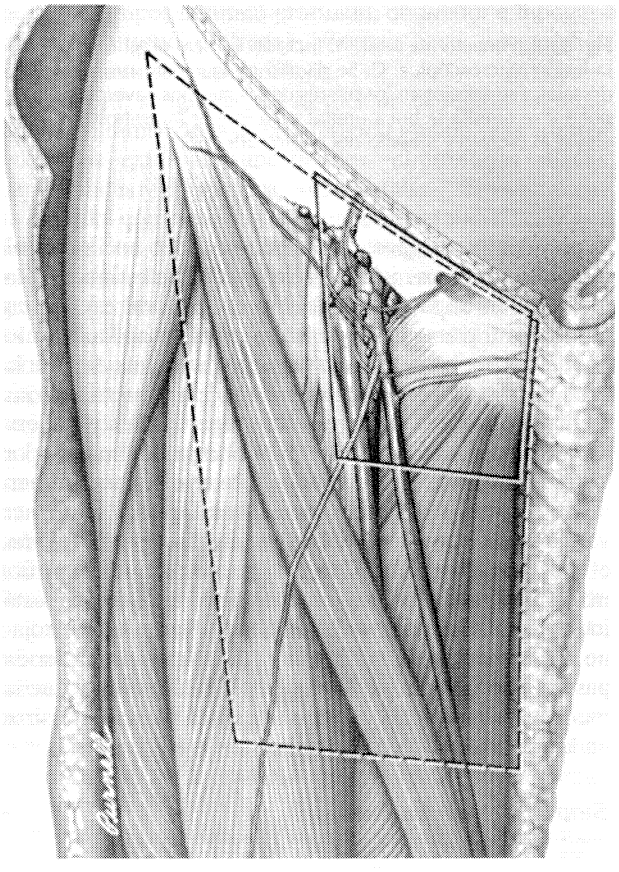


Fig. 84-6. Límites del vaciamiento ganglionar ilioinguinal estándar y vaciamiento inguinal modificado (limitado).

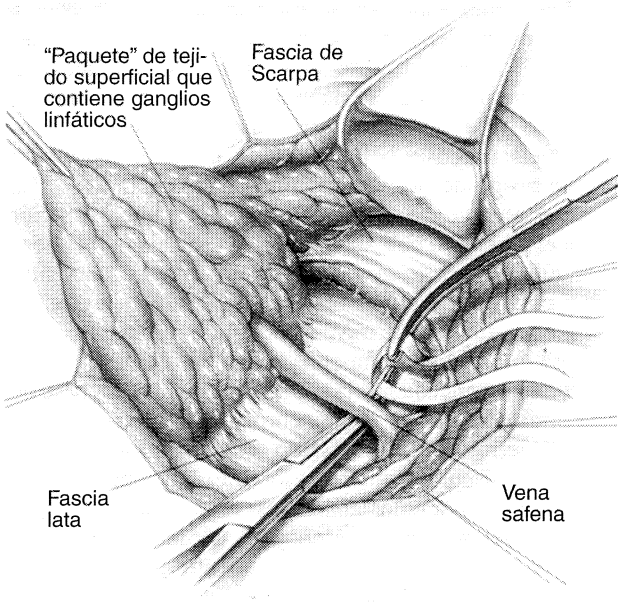


Fig. 84-7. La dirección del colgajo inferior se extiende en forma profunda a la fascia de Scarpa alrededor de 6 cm por debajo de la incisión. En el centro del campo se observa la vena safena, que emerge del "paquete" de tejido que contiene los ganglios linfáticos. Éste se diseca de la fascia lata y la fosa oval en sentido lateromedial. (De Catalona Wd: Urologic Surgery: Modified Groin Lymphadenectomy for Carcinoma of the Penis. DeKernion JB, conferenciante. Ilustraciones por William B. Westwood. Cortesía de LTI Medica y Bristol Myers Company. Copyright 1988 por Learning Technology Incorporated.)

yéndose las regiones lateral a la arteria femoral y caudal a la fosa oval, 3) se preserva la vena safena y 4) se elimina la transposición de los músculos sartorios. El vaciamiento está diseñado para resecar por completo los ganglios linfáticos inguinales superficiales, situados en las zonas anterior y medial a la confluencia safenofemoral, y los ganglios inguinales profundos, que se agrupan alrededor de los vasos femorales profundos a la fascia lata.

Se coloca al paciente en una posición similar a la requerida para la linfadenectomía ilioinguinal radical. La piel se abre con una incisión de 10 cm, 1,5 cm por debajo del pliegue inguinal, profundizada hasta el nivel de la fascia de Scarpa. El colgajo superior se diseca en un plano profundo a la fascia de Scarpa, con una longitud de alrededor de 8 cm. Se secciona un cordón de tejido adiposo y linfático que se extiende desde la base del pene hasta los ganglios linfáticos inguinales superficiales. El cordón espermático se identifica y se repara hacia medial. Todo el tejido fibroadiposo que se encuentra por debajo de esta estructura se desplaza hacia caudal como un "paquete" que contiene los ganglios inguinales superficiales. El colgajo inferior se diseca entonces hasta una distancia de 6 cm por debajo de la incisión. En el centro del campo se observa la vena safena, que emerge del paquete de tejido que contiene los ganglios linfáticos. El tejido se separa de la fascia lata y la fosa oval en forma lateral a medial, conservando la vena safena. Luego se disecan hacia lateral los ganglios linfáticos inguinales superficiales y se los separa de la confluencia safenofemoral y las superficies circundantes (fig. 84-7), ligando con cuidado los numerosos canales linfáticos a medida que se identifican.

Los ganglios inguinales profundos, agrupados alrededor de los vasos femorales, se disecan hacia superior hasta el nivel del ligamento femoral y se resecan (fig. 84-8), a la vez que se deja intacta la confluencia safenofemoral. El límite medial del vaciamiento es el músculo aductor mediano, el lateral es la arteria femoral, el superior es el cordón espermático y la fosa oval constituye el límite inferior. Se colocan drenajes de aspiración cerrada por debajo para drenar los colgajos cutáneos y prevenir el linfocele y el seroma por debajo del colgajo.

Vaciamiento ganglionar ilioinguinal radical

El intervalo de seis semanas luego del tratamiento de la lesión peniana permite la reducción de cualquier componente inflamatorio de las adenopatías regionales y minimiza la incidencia de supuración de la herida. La preparación preliminar para el vaciamiento ganglionar regional implica la preparación mecánica del intestino, la utilización de vendas o medias elásticas en las piernas y la administración perioperatoria de antibióticos. El paciente se posiciona con el muslo comprometido abducido levemente y rotado en forma externa. Si es necesario se otorga soporte a la rodilla flexionada. Se introduce una sonda vesical y el escroto se excluye del campo operatorio mediante suturas. En caso de presentarse una

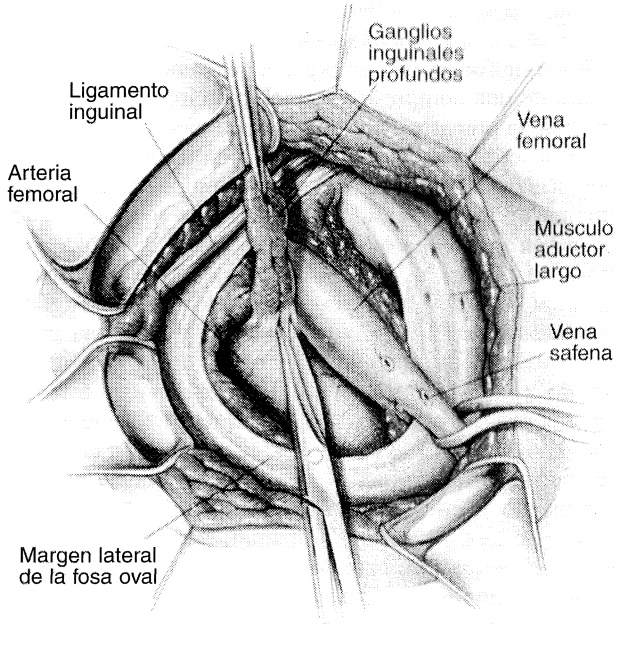


Fig. 84-8. Los ganglios inguinales profundos, agrupados alrededor de los vasos femorales, se disecan hacia cefálica hasta el nivel del ligamento inguinal. (De Catalona Wd: Urologic Surgery: Modified Groin Lymphadenectomy for Carcinoma of the Penis. DeKernion JB, conferenciante. Ilustraciones por William B. Westwood. Cortesía de LTI Medica y Bristol Myers Company. Copyright 1988 por Learning Technology Incorporated.)

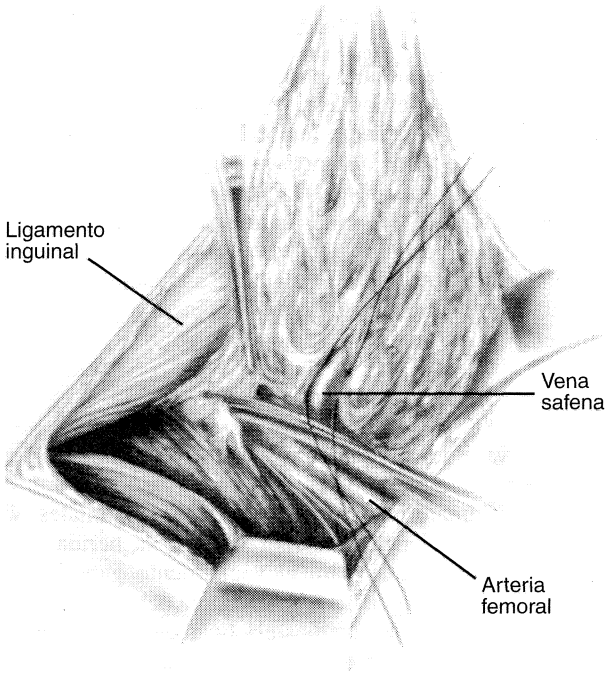


Fig. 84-9. Luego de disecar los colgajos, se secciona la circunferencia completa del área y se ligan los linfáticos ascendentes. El tejido se moviliza de medial a lateral con exposición y esqueletización de los vasos femorales. Las ramas y tributarias se sacrifican, incluida la vena safena interna, que se liga doblemente en su confluencia con la vena femoral común.

lesión fungiforme, ésta se excluye del campo mediante la sutura de una compresa a la piel que circunda la lesión antes de la preparación rutinaria de la piel.

Se describieron varios abordajes en cuanto a la incisión utilizada para tratar los ganglios regionales en el carcinoma de pene (véase fig. 84-4). Para los casos que requieren vaciamiento bilateral en general se utiliza una incisión elíptica u oblicua por debajo del ligamento inguinal y paralela a él, para la resección de los ganglios inguinales superficiales y profundos. Agregar una incisión mediana infraumbilical extraperitoneal permite el acceso al componente ganglionar pelviano, y esto se recomienda para el manejo bilateral. Se prefiere ese abordaje porque estas incisiones, asociadas con colgajos cutáneos de espesor total, virtualmente eliminan los problemas de necrosis cutánea (Whitmore y Vagaiwala, 1984). Se ha comunicado la disminución de la morbilidad de la herida mediante un abordaje con incisión doble unilateral (Fraley y Hutchens, 1972). La imposibilidad de resecar en forma conveniente la cicatriz de una biopsia previa o áreas de compromiso cutáneo es una limitación de la técnica de la doble incisión. Se recomienda la incisión oblicua única en los casos que requieren vaciamiento unilateral.

El vaciamiento inguinofemoral se realiza por medio de una incisión elíptica oblicua separada, centrada en la confluencia safenofemoral en la base del triángulo femoral. Las dimensiones se determinan de acuerdo con el tamaño del paciente, la distribución de la grasa subcutánea y las características de las adenopatías inguinales. La incisión se planifica de manera que incluya un margen generoso de tejido blando periférico a los ganglios linfáticos metastásicos y permita resecar la piel que presente mayor riesgo de desvitalización por el vaciamiento. La incisión se extiende desde la espina ilíaca anterosuperior hacia el tubérculo pubiano, en forma paralela al ligamento inguinal y por lo general tiene una longitud de entre 4 y 6 cm. La incisión es biselada hacia afuera a medida que se profundiza a través del tejido subcutáneo, de manera que se logra una cuña piramidal de piel y grasa subcutánea truncada por la superficie cutánea. La base de esta pirámide yace en la aponeurosis del oblicuo externo hacia superior, sobre el músculo sartorio en forma lateral y en los músculos aductores sobre el lado medial. Los tejidos graso y areolar abarcados se disecan de la aponeurosis del oblicuo externo y el cordón espermático hasta el borde inferior del ligamento inguinal. Esta maniobra por lo general comienza 4 a 5 cm por encima del nivel del ligamento inguinal. El ángulo inferior de la exposición inguinofemoral se encuentra en el vértice del triángulo femoral, donde se identifica y se secciona la vena safena interna. La disección se profundiza a través de la fascia que cubre al músculo sartorio en forma lateral y al músculo aductor hacia medial. En el vértice del triángulo femoral se identifican la arteria y la vena femorales, y se continúa la disección a lo largo de los vasos femorales en un plano superior a ellos. La vena safena se secciona en la confluencia safenofemoral y se continúa la disección en dirección superior hasta lograr la continuidad con la disección pelviana en el canal femoral (fig. 84-9). Se disecan los sectores anterior y lateral a los vasos femorales, pero esos vasos no son esqueletizados, y no siempre se observa el nervio femoral, ya que corre por debajo de la fascia ilíaca.

Luego de disecar el triángulo femoral se moviliza el músculo sartorio desde su origen en la espina ilíaca anterosuperior y se lo traspone o rota hacia medial para cubrir los vasos femorales (fig. 84-10). Su origen se sutura al ligamento inguinal en la porción superior y sus márgenes se suturan a los músculos del muslo inmediatamente adyacentes a los vasos femorales. El canal femoral se ocluye suturando el borde declive del ligamento de Poupart al ligamento de Cooper, con cuidado de no comprometer la luz de la vena ilíaca externa o lesionar los vasos epigástricos inferiores en el proceso. Por lo general, a pesar de la incisión cutánea, es posible el cierre primario del vaciamiento inguinofemoral con movilización mínima o nula de los márgenes de resección. Cuando las circunstancias requieren el sacrificio de un área grande de tejido blando inguinal se puede obtener el cierre primario mediante colgajos rotatorios de la piel escrotal o un colgajo miocutáneo para defectos extensos.

La linfadenectomía pelviana se realiza mejor por medio del abordaje mediano infraumbilical extraperitoneal, que es familiar para la mayoría de los cirujanos de urología y no se explica aquí. Sin embargo, para el vaciamiento unilateral hay tres rutas básicas para abordar esta región a través de la incisión inguinal oblicua única reco-

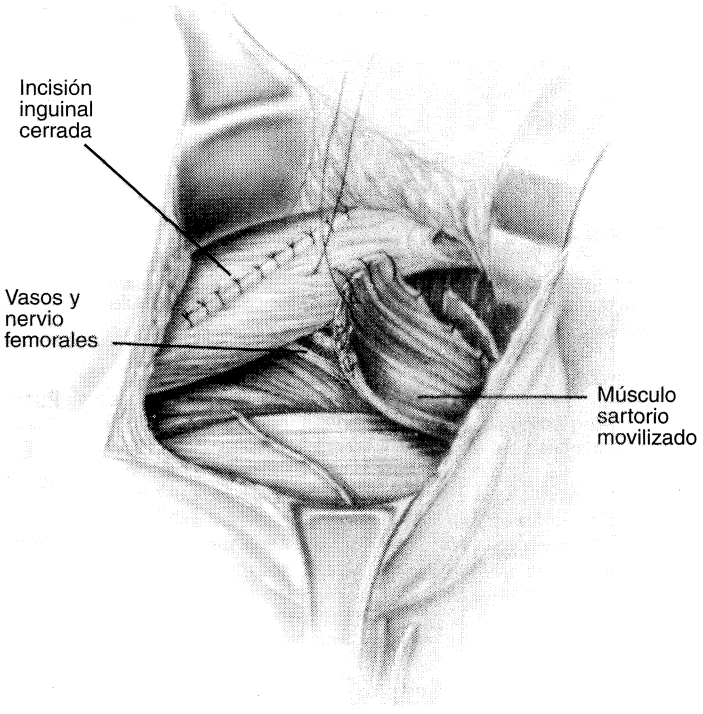


Fig. 84-10. El cierre de la herida implica la reparación del acceso al retroperitoneo, la transposición del músculo sartorio, la colocación de un drenaje de aspiración cerrada y la aproximación sin tensión de los bordes de piel.

mendada (Spratt y col., 1965). El ligamento inguinal puede seccionarse en sentido vertical sobre los vasos o en el nivel de la espina ilíaca anterosuperior. Otro abordaje es incidir la aponeurosis oblicua externa y, al reclinar el cordón espermático en dirección cefálica, seccionar el piso inguinal desde el anillo interno hasta el tubérculo pubiano, con ligadura de los vasos epigástricos inferiores. Esta maniobra permite un acceso amplio a los espacios pelviano y retroperitoneal. El abordaje preferido es la incisión en la musculatura abdominal anterior 4 a 5 cm por arriba del ligamento inguinal y paralela a él, con movilización medial del peritoneo. Este abordaje expone con amplitud la región inguinal para el vaciamiento ganglionar (fig. 84-11). **La linfadenectomía pelviana implica los grupos de ganglios ilíaco común distal, ilíaco externo y obturador. No se logran beneficios terapéuticos extras del vaciamiento ilíaco proximal y paraaórtico.**

La pieza se pasa desde la pelvis en bloque a través del canal femoral y debería rotularse con cuidado. En forma alternativa, se pueden remitir por separado los componentes inguinal y pelviano, de manera que la extensión de enfermedad regional pueda determinarse con exactitud.

Se colocan drenajes de aspiración cerrada dentro del área de vaciamiento desde un punto periférico a los colgajos cutáneos para obliterar el espacio muerto, prevenir la formación de seromas y eliminar la necesidad de curaciones compresivas sobre los colgajos cutáneos. Los drenajes se retiran luego de 5 a 7 días, cuando el volumen aspirado es mínimo y la adherencia correcta del colgajo es evidente. Debería evitarse el cierre primario bajo tensión. Se pueden utilizar colgajos escrotales o rotatorios para cubrir defectos residuales de piel inguinal. También se utilizaron colgajos miocutáneos basados en el músculo recto anterior del abdomen (Greenberger y Lowe, 1999). Se coloca una sonda vesical por 24 a 48 horas y se alimenta a los pacientes con dietas con residuos escasos para minimizar la contaminación fecal.

Los esfuerzos realizados para minimizar el linfedema durante el período posoperatorio inicial implican la aplicación de vendas o medias elásticas hasta la altura del muslo y la elevación del pie de la cama.

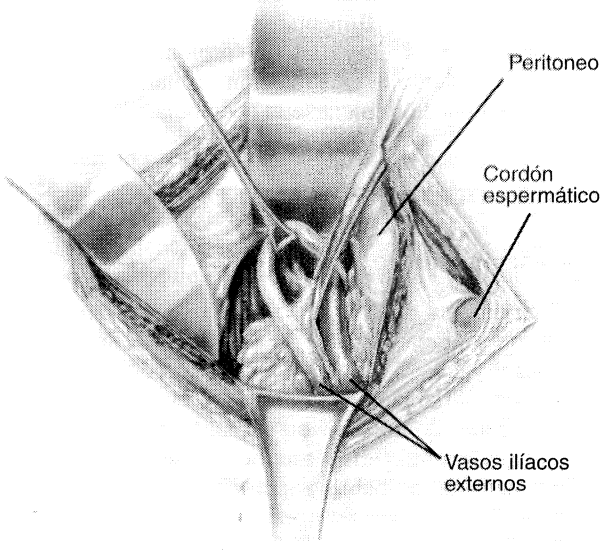


Fig. 84-11. Cuando solo se necesita abordar el componente pelviano homolateral, el acceso al retroperitoneo se logra con facilidad a través de una incisión abdominal 4 a 5 cm por arriba y paralela al ligamento inguinal. El tejido ganglionar se diseca de los vasos femorales, incluidos específicamente los grupos ilíaco externo y obturador.

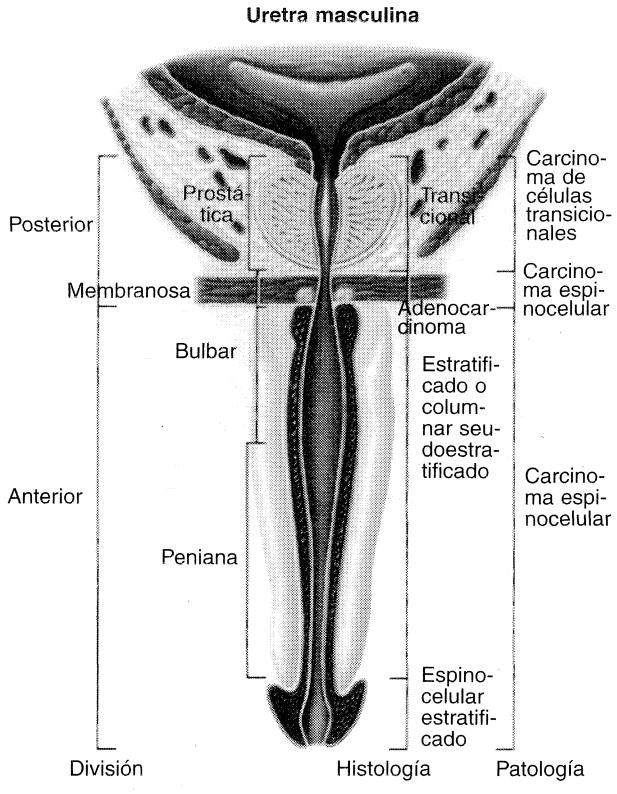


Fig. 84-12. Regiones anatómicas de la uretra masculina y la histología y la histopatología correspondientes.

Dado el requerimiento posoperatorio de reposo en cama, se recomendó la anticoagulación para prevenir la trombosis venosa (Skinner y col., 1972), pero el tratamiento profiláctico con heparina en dosis bajas (Sogani y col., 1981) puede aumentar las complicaciones posoperatorias (p. ej., drenaje linfático prolongado, infección, linfocele). Cuando la cicatrización primaria parece bien establecida puede reiniciarse la deambulación.

CÁNCER DE LA URETRA MASCULINA

Consideraciones generales

El carcinoma de la uretra masculina es infrecuente y suele presentarse en la quinta década de la vida (Dalbagni y col., 1999). Los factores etiológicos identificados son inflamación crónica por el antecedente de enfermedades de transmisión sexual frecuentes, uretritis y estrechez uretral. En el carcinoma espinocelular de la uretra hay un probable papel para el papilomavirus humano 16 (HPV 16) (Weiner y col., 1992; Cupp y col., 1996). **La incidencia de estenosis uretral que luego genera carcinoma de uretra oscila entre el 24 y el 76%, y compromete con más frecuencia la uretra bulbomembranosa, que también es la porción afectada por tumor con mayor asiduidad.** La aparición de la neoplasia maligna en un paciente con estenosis uretral crónica puede ser insidiosa y se requiere un índice elevado de sospecha clínica para diagnosticar estos tumores sin demoras. Más de la mitad de los pacientes tiene antecedentes de enfermedad por estenosis uretral, casi un cuarto, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y el 96% se encuentra sintomático en el momento de la presentación (Dalbagni y col., 1999). Los síntomas más comunes de presentación son una masa uretral palpable o síntomas urinarios obstructivos. En pacientes ancianos, la estenosis o el sangrado uretrales, el dolor perineal y la fístula uretral deberían sugerir la posibilidad de carcinoma uretral.

Patología

Los tumores de la uretra masculina se clasifican de acuerdo con la localización y la histología de las células que cubren la uretra (Mostofi y col., 1992) (fig. 84-12). La uretra bulbomembranosa es la que se compromete con más frecuencia y comprende el 60% de los tumores, seguida por la uretra peniana (30%) y la uretra prostática (10%). En términos globales, el 80% de los cánceres uretrales masculinos es un carcinoma espinocelular, el 15% de células transicionales y el 5%, un adenocarcinoma o un tumor indiferenciado. El subtipo histológico del cáncer uretral también varía de acuerdo con la localización anatómica. Los carcinomas de la uretra prostática tienen su origen en células transicionales en el 90% y en células escamosas en el 10%, los carcinomas de la uretra peniana son de origen escamoso en el 90% y transicional en el 10%, mientras que los carcinomas de la uretra bulbomembranosa tienen origen escamoso en el 80%, transicional en el 10% y es un adenocarcinoma o un tumor indiferenciado en el 10% (Grigsby y Herr, 2000).

El carcinoma uretral masculino puede diseminarse por extensión directa a las estructuras adyacentes, y comprometer en general los espacios vasculares del cuerpo esponjoso y los tejidos periuretrales, o generar metástasis mediante embolización linfática a los ganglios linfáticos regionales. Los linfáticos de la uretra anterior drenan hacia los ganglios linfáticos inguinales superficiales y profundos, y en ocasiones hacia los ganglios linfáticos ilíacos externos. Los tumores de la uretra posterior se diseminan con más frecuencia a los ganglios linfáticos pelvianos. Alrededor del 20% de los casos presenta ganglios linfáticos inguinales palpables y casi siempre representan enfermedad metastásica, al contrario de lo que sucede en el cáncer peniano, en el que un porcentaje importante de ganglios palpables pueden ser inflamatorio. Los carcinomas de la uretra bulbomembranosa, en particular, se diseminan hacia el diafragma urogenital, la próstata, el perineo y la piel escrotal. La diseminación hemática es infrecuente, excepto en la enfermedad avanzada y en el carcinoma primario de células transicionales de la uretra prostática.

Evaluación y estadificación

La clasificación tumor, ganglios, metástasis (TNM) del estadio tumoral se basa en la profundidad de invasión del tumor primario y la presencia de compromiso de ganglios

linfáticos regionales y metástasis a distancia (cuadro 84-1). El examen mediante cistoscopia y palpación bimanual de los genitales externos, la uretra, el recto y el periné, utilizando anestesia general, colabora con la evaluación de la extensión del compromiso tumoral local. Los estudios citológicos de la orina pueden ser útiles para establecer el diagnóstico en pacientes con carcinoma de células transicionales. Si mediante palpación bimanual o por los síntomas se sospecha compromiso rectal se recomienda la evaluación del colon distal con colon por enema o sigmoideoscopia flexible antes de planificar la cirugía. El compromiso de tejidos blandos locales y ganglios linfáticos, y la extensión ósea se evalúan mejor mediante tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis, o por resonancia magnética (RM). La RM puede ser útil para detectar invasión de los cuerpos cavernosos y es una modalidad muy útil para la estadificación (Vapnek y col., 1992).

Cuadro 84-1. *Sistema de estadificación TNM del cáncer uretral*

Tumor primario (T) (masculino y femenino)	
Tx	El tumor primario no puede evaluarse
T0	Sin evidencia de tumor primario
Ta	Carcinoma no invasivo papilar, polipoide o verrugoso
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	El tumor invade alguna de las siguientes estructuras: cuerpo esponjoso, próstata, músculo periuretral
T3	El tumor invade alguna de las siguientes estructuras: cuerpo cavernoso, más allá de la cápsula prostática, vagina anterior, cuello vesical
T4	El tumor invade otros órganos adyacentes
Carcinoma de células transicionales de la próstata	
Tis-pu	Carcinoma in situ, compromiso de la uretra prostática
Tis-pd	Carcinoma in situ, compromiso de los conductos prostáticos
T1	El tumor invade el tejido conectivo subepitelial
T2	El tumor invade alguna de las siguientes estructuras: estroma prostática, cuerpo esponjoso, músculo periuretral
T3	El tumor invade alguna de las siguientes estructuras: cuerpo cavernoso, más allá de la cápsula prostática, cuello vesical (extensión extraprostática)
T4	El tumor invade otros órganos adyacentes (invasión de la vejiga)
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en un ganglio linfático único, de 2 cm o menos en su mayor dimensión
N2	Metástasis en un ganglio linfático único, mayor a 2 cm pero menor que 5 cm en su mayor dimensión; o en vivo ganglios, ninguno mayor que 5 cm
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor que 5 cm en su mayor dimensión
Metástasis a distancia (M)	
Mx	No se puede evaluar la presencia de metástasis
M0	Sin metástasis a distancia
M1	

Tratamiento

La forma primaria de tratamiento del carcinoma de uretra masculina es la resección quirúrgica, y su extensión depende de la localización y el estadio del tumor. La resección transuretral, la resección segmentaria local, la amputación parcial o la radical con emasculación o sin ella pueden utilizarse en casos seleccionados. **En general, el carcinoma de la uretra anterior puede controlarse mediante cirugía y el pronóstico es mejor que el del carcinoma uretral posterior, que se asocia con invasión local extensa y metástasis distantes** (Zeidman y col., 1992). La supervivencia media sin tratamiento o con paliación es de alrededor de 3 meses. La curación depende del control local adecuado.

Carcinoma de la uretra distal

Para tumores superficiales, papilares o in situ puede ser suficiente la resección y la fulguración transuretral. En los tumores que infiltran el cuerpo esponjoso y se localizan en la mitad distal del pene, en general es exitosa la penectomía parcial con un margen proximal negativo de 2 cm desde el borde visible o palpable del tumor. Si el tumor infiltrante se encuentra en la uretra peniana o compromete a toda la uretra está indicada la penectomía total. Algunos autores realizan cirugías conservadoras del pene que implican uretrectomía con conservación de los cuerpos cavernosos y formación de una uretrostomía perineal para los tumores confinados al cuerpo esponjoso. Los beneficios de este abordaje más conservador deben sopesarse contra la probabilidad de recurrencia local y muerte a partir de complicaciones locales o diseminación de la enfermedad. Si los ganglios inguinales son palpables y el paciente no tiene evidencia de metástasis a distancia está indicado el vaciamiento ilioinguinal. No se demostró beneficio con el vaciamiento inguinal profiláctico en esta enfermedad.

Carcinoma de la uretra bulbomembranosa

Las lesiones tempranas de la uretra bulbomembranosa se trataron con buenos resultados mediante resección transuretral o resección segmentaria del segmento uretral comprometido con una anastomosis terminoterminal. Lamentablemente son infrecuentes los casos apropiados para la resección limitada. Se registraron malas cifras de supervivencia para todas las formas de tratamiento, pero parece que la resección radical ofrece la mejor oportunidad para el control de la enfermedad en el largo plazo y la menor incidencia de recurrencias locales. En términos generales se requiere cistoprostatectomía radical, linfadenectomía pelviana y penectomía total. La extensión de la operación para incluir la resección en continuidad de ramos pubianos y el diafragma urogenital adyacente puede mejorar el margen de resección y el control local (Mackenzie y Whitmore, 1982; Shuttleworth y Lloyd-Davies, 1969; Bracken, 1982; Klein y col., 1983).

Con el paciente en posición de litotomía baja para permitir el acceso perineal se completa la movilización abdominal estándar de la vejiga, excepto por la preservación de la fascia endopélvica y las adherencias pubianas anteriores. Se realiza una incisión perineal en forma de U invertida, con su base apenas medial a las tuberosidades isquiáticas, con el vértice en la línea media del periné. Las fosas isquiorrectales se despliegan como en la pros-

tatectomía perineal y se diseca en forma roma un túnel inmediatamente anterior al recto que se extiende desde una fosa hasta la otra. El colgajo cutáneo inferior se moviliza mediante la sección del tejido subcutáneo y el músculo rectouretral que están interpuestos. El colgajo superior se moviliza mediante la sección del tejido subcutáneo hasta la fascia de Colles superficial, para continuar luego en forma bilateral hasta la musculatura de los aductores en las ramas pubianas inferiores. La disección anterior se continúa a lo largo del falo hasta la confluencia penianoescrotal. Se logra una exposición más amplia mediante la sección del escroto en la línea media. Los tumores voluminosos pueden requerir el sacrificio de porciones del escroto y la piel perineal. Los testículos todavía pueden conservarse en bolsillos subcutáneos en el muslo.

Para completar la resección del arco pubiano se procede con la sección de la musculatura de los aductores a lo largo de la rama pubiana inferior hasta el margen medial del agujero obturador. Luego se pasa la sierra de Gigli a través del ramo inferior, apenas posterior al origen de la musculatura perineal transversa. Se realiza la sección completa con bisel inferior en forma bilateral para simplificar la extracción perineal de la pieza quirúrgica. En la lesiones uretrales voluminosas que comprometen los tejidos perisinfisiales se reseca la sínfisis completa; para ello se seccionan los ramos superiores en la unión con la sínfisis. En la mayoría de las lesiones se puede conservar la mayor parte de la sínfisis mediante la resección del arco subsinfisial. Cuando es posible se prefiere este procedimiento para preservar la estabilidad de la cintura pelviana. Se pasa la sierra de Gigli a través de los agujeros obturadores para incidir la sínfisis en sentido transversal, uniendo los agujeros obturadores con la osteotomía biselada en forma superior (fig. 84-13). La pieza se extrae en bloque (fig. 84-14). Luego de asegurar la hemostasia se moviliza el epiplón para cubrir el intestino. Pueden colocarse colgajos miocutáneos para cerrar defectos perineales grandes (Larson y Bracken, 1982).

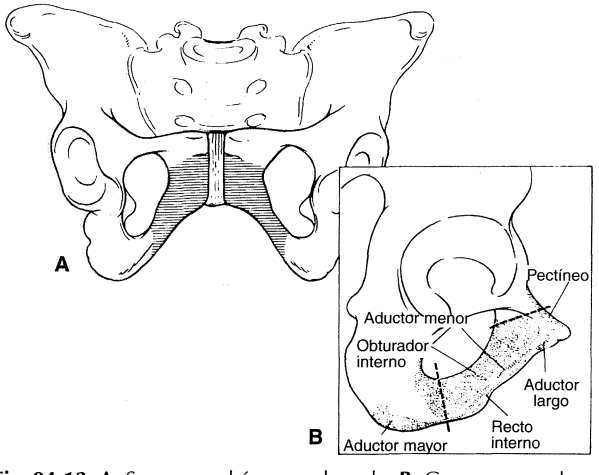


Fig. 84-13. A. Se reseca el área sombreada. **B.** Grupos musculares hallados en la resección del pubis. (De Klein EA, Herr HW, Whitmore WF, et al: Cancer 1983;51:1241. Copyright 1983 American Cancer Society. Reproducido con permiso de Wiley-Liss, Inc., una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

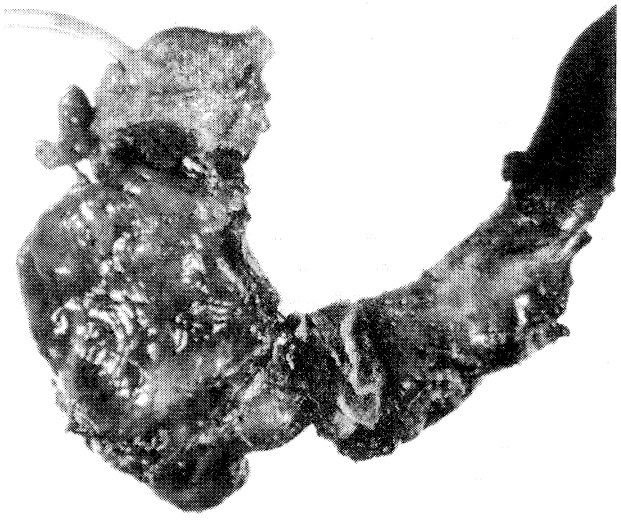


Fig. 84-14. Resección extendida de un cáncer de la uretra posterior en un hombre.

Carcinoma de la uretra prostática

El carcinoma de la uretra prostática es infrecuente. Los tumores pueden ser transicionales o adenocarcinomas, y el diagnóstico se basa en el hallazgo de un tumor solitario en la uretra prostática sin tumores uroteliales preexistentes o coexistentes dentro de la vejiga o el cuello vesical. No hay síntomas característicos de esta lesión. Los pacientes suelen presentarse con hematuria o síntomas urinarios obstructivos. La induración prostática en el examen rectal en general representa enfermedad avanzada.

La diferenciación del adenocarcinoma prostático del carcinoma de células transicionales mal diferenciado que infiltra la estroma puede ser dificultosa. Las tinciones tisulares para antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida prostática (FAP) son negativas en los tumores originados en células transicionales, mientras que son positivas las tinciones con citoqueratina; sin embargo, hasta el 1,6% de los adenocarcinomas puede presentar tinciones negativas para PSA y FAP (Hall y Robinson, 1998). El diagnóstico puede requerir tanto biopsia transuretral de la próstata como transrectal con aguja. Como el carcinoma de células transicionales es una enfermedad panurotelial, la mayoría de los pacientes también presenta compromiso de la vejiga. Debería realizarse la evaluación completa del tracto genitourinario, incluido el tracto superior, para determinar la extensión de la enfermedad antes de realizar el tratamiento.

Las lesiones superficiales de la uretra prostática pueden manejarse de manera apropiada con la resección transuretral en pacientes seleccionados (Bretton y Herr, 1989). En la mayoría de los casos el tumor compromete la masa prostática y con frecuencia se extiende hacia la base de la vejiga. En esta situación el tratamiento de elección es la cistoprostatectomía y la uretrectomía total, aunque la supervivencia global a 5 años de los pacientes con cánceres infiltrativos es del 6 al 26%, o menos (Hall

y Robinson, 1998). En estos casos se puede proceder con la derivación cutánea continente, siempre que cumplan con los criterios usuales.

Radioterapia y tratamiento multimodal

Aunque hay informes esporádicos de respuestas terapéuticas iniciales exitosas del carcinoma primario de células transicionales invasivo de la estroma prostática a regímenes quimioterapéuticos con varios fármacos combinados con radioterapia, a la resección prostática transuretral amplia o a la prostatectomía radical, no hay casos publicados de supervivencia libre de recaídas en el seguimiento en el largo plazo. La mayoría de estos pacientes sufre recurrencias en la vejiga, el tejido blando de la pelvis o a distancia. Queda por demostrarse si un enfoque combinado puede ofrecer mejor control local y beneficio en la supervivencia que la cirugía radical sola (cuadro 84-2).

Aunque se informaron algunos casos de control tumoral mediante irradiación, en general la radiación se ha reservado para pacientes con lesiones de la uretra anterior en estadios tempranos que se niegan a la cirugía. La radioterapia tiene la ventaja de preservar el pene, pero puede provocar estenosis o edema crónico uretral, y no evita la aparición de nuevos tumores. Los resultados de la radioterapia en el largo plazo son variables porque hay pocas comunicaciones disponibles sobre pacientes tratados con esta modalidad (Raghavaiah, 1978; Zeidman y col., 1992).

La quimioterapia combinada aportó resultados alentadores en pacientes con cáncer urotelial metastásico y en el presente se emplea cada vez más junto con irradiación y cirugía radical definitiva en pacientes con carcinoma uretral localmente avanzado (Licht y col., 1995; Oberfield y col., 1996; Gheiler y col., 1998). Nuestra práctica actual implica la extirpación quirúrgica con braquiterapia intraoperatoria, seguida por quimioterapia adyuvante orientada al componente histológico principal. Para las lesiones irresecables se administra quimioterapia de inducción, seguida por cirugía y radioterapia posquimioterapia si es posible.

Cuadro 84-2. *Supervivencia luego del tratamiento del cáncer uretral*

Localización	*Tratamiento*	*Nº pacientes*	*Supervivencia*
Fosa navicular	Penectomía parcial	12	11 (92%)
Peniana	Penectomía parcial o total	100	34 (34%)
Bulbomembranosa	Penectomía total, uretrectomía, cistoprostatectomía	64	10 (16%)
Prostática			
Superficial	Resección transuretral	45	39 (87%)
Invasiva	Cistoprostatectomía, uretrectomía	78	29 (37%)

CIRUGÍA DE LA URETRA MASCULINA REMANENTE LUEGO DE LA CISTECTOMÍA

Consideraciones generales

El carcinoma de células transicionales es una enfermedad panurotelial que pone a todo el urotelio en riesgo de desarrollar una neoplasia en el paciente con cáncer de vejiga. La uretra peniana y la prostática están comprometidas en forma secundaria por el cáncer de vejiga en alrededor del 40% o menos de los pacientes; por lo tanto, la uretrectomía en continuidad con la cistoprostatectomía no se realiza de rutina en todos los casos. Como este urotelio permanece en riesgo se requiere un seguimiento estricto con lavados uretrales para obtener muestras citológicas, palpación uretral y uretroscopia con biopsia (si fuera necesario), en intervalos de 3 a 4 meses durante por lo menos 5 años. La citología por lavado uretral podría alertar al médico en los estadios tempranos de la enfermedad antes de la aparición de síntomas o signos que sugieran recurrencias localmente avanzadas, como tumor uretral palpable o sangrado (Schellhammer y Whitmore, 1976a).

Está indicada la uretrectomía como procedimiento aislado luego de la cistectomía si los hallazgos determinados por el lavado uretral son positivos para células malignas o surge una secreción uretral hemática (Hermansen y col., 1988). La uretrectomía secundaria podría ser una operación menos adecuada que la primaria, ya que la cicatrización perineal y la proximidad del intestino delgado con el diafragma urogenital luego de la cistectomía radical torna más dificultosa y menos certera la resección completa de la porción membranosa de la uretra. **Es importante que la fosa navicular y el meato se incluyan en la disección, dada la incidencia elevada de compromiso del epitelio escamoso** (Schellhammer y Whitmore, 1976b).

Técnica de la uretrectomía total

Para la uretrectomía se utiliza la posición modificada de litotomía, con la cadera y las rodillas levemente flexionadas y las extremidades inferiores aducidas en estribos. La incisión perineal mediana o en forma de U de 5 cm (fig. 84-15) otorga un acceso más simple a las arterias uretrales y mayor exposición del bulbo uretral y el diafragma urogenital. Para facilitar la disección uretral se coloca un catéter uretral recto Robinson 16 F dentro de la uretra. Luego se seccionan el tejido subcutáneo y el músculo bulbocavernoso en la línea media, y se retraen para exponer el cuerpo esponjoso (fig. 84-16), que se aísla. Se pasa una cinta umbilical pequeña alrededor de la uretra y se aplica tracción para facilitar la disección de la uretra distal; de esa manera se separa el cuerpo esponjoso de los cuerpos cavernosos adyacentes (fig. 84-17). A medida que la disección progresa hacia distal el pene se invierte, los cuerpos cavernosos se inclinan y el glande se introduce dentro del falo (fig. 84-18). En esencia, el pene se invierte de adentro hacia afuera hacia el periné y se completa la disección hasta la base del glande (fig. 84-19). Para resecar el meato y la uretra del glande se retorna el

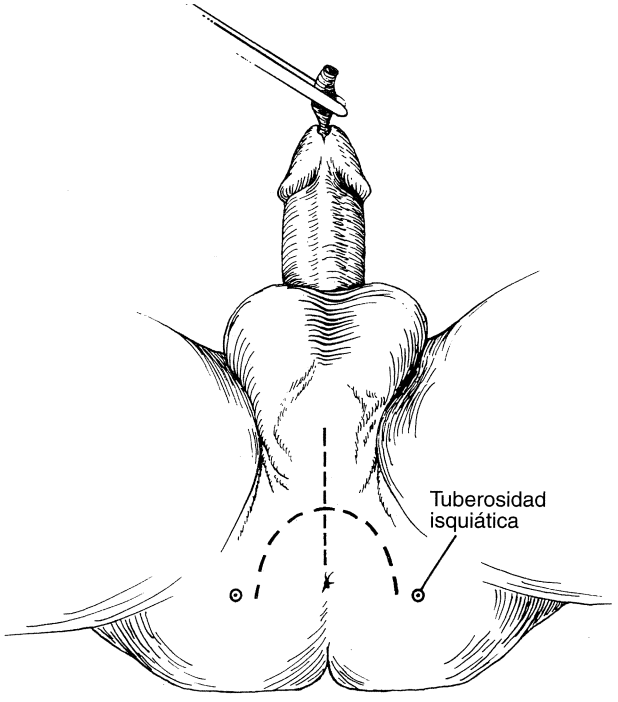


Fig. 84-15. Para exponer el bulbo uretral se utiliza una incisión perineal mediana o con forma de U invertida entre las tuberosidades isquiáticas o una combinación de las dos incisiones. (De Herr HW. Urethrectomy. En Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

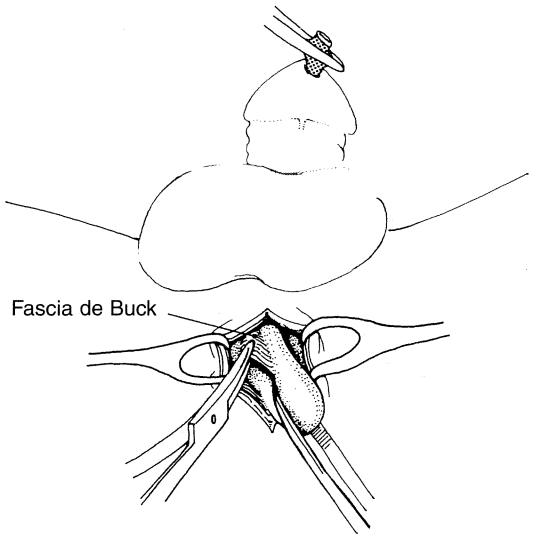


Fig. 84-17. La disección con tijera de la fascia de Buck con tracción de la uretra separa el cuerpo esponjoso del cuerpo cavernoso. (De Herr HW. Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

pene a su posición anatómica y se realiza una incisión alrededor del meato, que se extiende a cada lado a lo largo de la región ventral del glande (fig. 84-20). Entonces se libera la uretra distal de sus fijaciones dentro del glande y la uretra péndula aislada se lleva hacia el periné. El glande peniano seccionado se reaproxima con puntos separados de material reabsorbible para minimizar la pérdida de sangre.

La disección proximal del bulbo de la uretra se completa hasta el nivel de la membrana perineal y la aponeurosis inferior del diafragma urogenital, agrandando el hiato uretral para liberar la uretra por encima del nivel del diafragma urogenital. Se aíslan, ligan y seccionan las

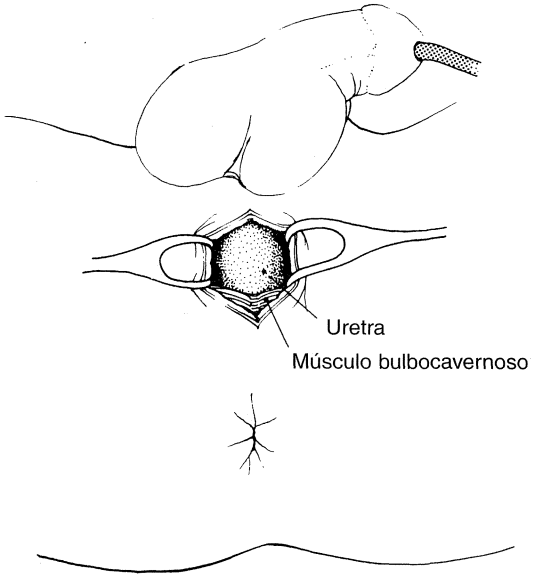


Fig. 84-16. Se retrae el músculo bulbocavernoso, para mostrar el bulbo uretral subyacente. (De Herr HW. Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

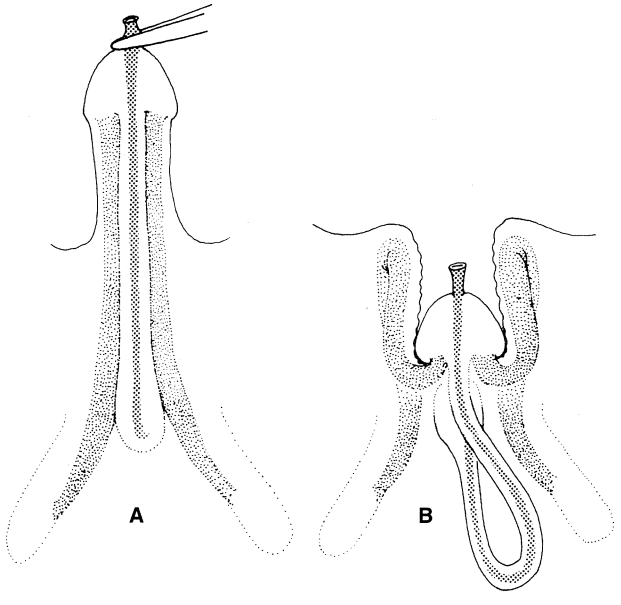


Fig. 84-18. Uretra péndula cateterizada **(A)** antes de la disección y **(B)** con el pene invertido luego de completar la disección distal hasta el glande. (De Herr HW. Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

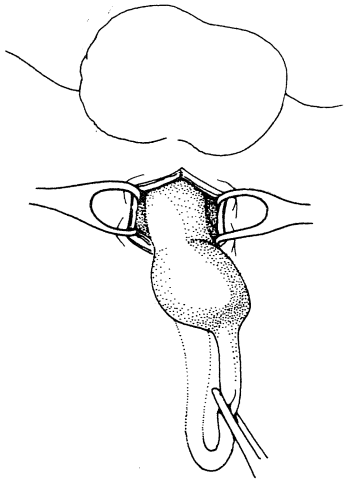


Fig. 84-19. Terminación de la disección distal hasta la superficie interna del glande. (De Herr HW. Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

ramas uretrales de las arterias pudendas internas donde ingresan en el bulbo, en las posiciones correspondientes a las 4 horas y 8 justo por debajo de la membrana perineal (fig. 84-21). Se debe ser cuidadoso al completar la disección proximal, en vista de las posibles adherencias poscistectomía del intestino a la superficie superior del diafragma urogenital. Todo lo que queda hacia proximal de la uretra membranosa es una banda fibrótica mal definida. El examen histológico por congelación de esta región refuerza la seguridad de haber obtenido un margen proximal negativo. Los defectos provocados en los cuerpos cavernosos durante la disección de la uretra requieren ligadura para controlar el sangrado antes del cierre. Se utiliza un pequeño drenaje Penrose de 1/4 de pulgada que entra en el canal uretral cerca del frenillo y sale del periné para drenar el lecho uretral por 24 horas. El procedimiento se completa con el cierre del músculo

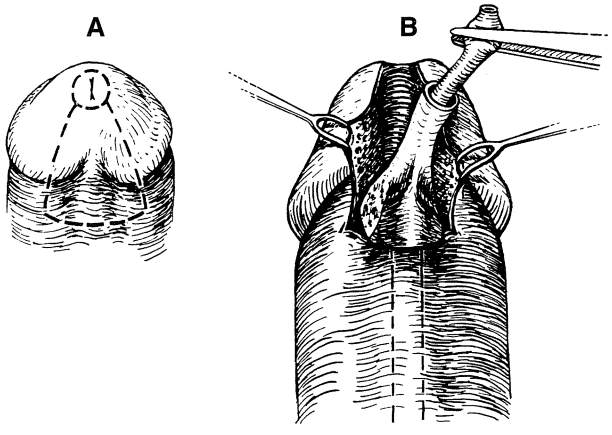


Fig. 84-20. A y **B.** Incisión utilizada para la disección del meato uretral y la uretra glandular. Nótese que el pene se colocó en su posición anatómica normal. (De Herr HW: Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

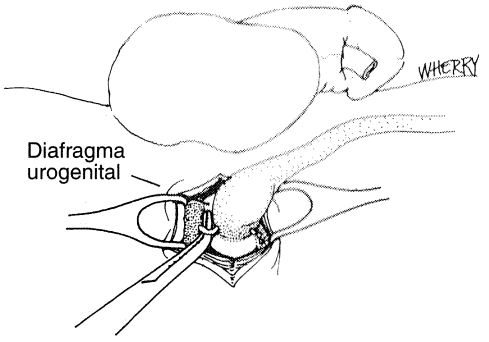


Fig. 84-21. Aislamiento y sección de la arteria del bulbo uretral, con un drenaje en el lecho del cuerpo esponjoso. (De Herr HW. Urethrectomy. En: Glenn JF [ed.]: Urologic Surgery, 3ª ed. Filadelfia, JB Lippincott, 1983. Cortesía de Balfour M. Mount. Copyright Royal Victoria Hospital.)

bulbocavernoso, el tejido subcutáneo y la piel con puntos separados de suturas reabsorbibles y se coloca una curación delicada. El hematoma superficial, el edema a lo largo del cuerpo peniano y la infección son complicaciones poco comunes.

CÁNCER DE LA URETRA FEMENINA

Consideraciones generales

El carcinoma uretral es mucho más común en mujeres, con una razón de mujeres a hombres de 4 a 1. Las pacientes suelen ser blancas y mayores de 50 años. **Entre las etiologías que se asocian con la posterior aparición de enfermedad maligna se incluyen la irritación crónica, la infección del tracto urinario y las lesiones proliferativas, como carúnculas, papilomas, adenomas, pólipos y leucoplaquia de la uretra.** La mayoría de las pacientes concurre a la consulta con sangrado uretral, polaquiuria, síntomas obstructivos y masa o induración uretral palpable. Los tumores pueden presentarse como crecimientos papilares dentro de la uretra, una masa fungoide friable y blanda, lesiones ulcerativas, o una masa submucosa que provoca la induración de la pared vaginal anterior. La necrosis puede producir secreción maloliente e infección secundaria. No es infrecuente la extensión local de la lesión primaria hacia el cuello vesical, la vagina o la vulva, y por lo tanto puede ser difícil diferenciar al inicio los tumores malignos de la uretra de los de la vulva o la vagina.

La uretra anterior y los labios drenan a los ganglios inguinales superficiales y profundos, mientras que la uretra posterior drena a los ganglios ilíacos externos, hipogástricos y obturadores, aunque es posible el entrecruzamiento. En el momento de la presentación, un tercio de las pacientes tiene ganglios inguinales clínicamente palpables, el 20% presenta compromiso de los ganglios pelvianos y un 15% adicional desarrolla enfermedad metastásica en el seguimiento. Son poco comunes las metástasis fuera de la pelvis en el momento de la presentación (Grigsby y Herr, 2000). La morbilidad significativa asociada con el vaciamiento inguinal, combinada con la observación de que el cáncer uretral feme-

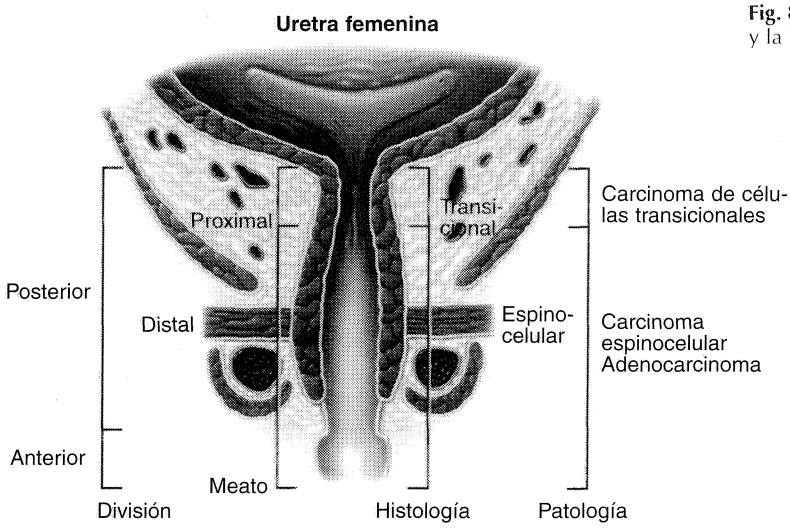


Fig. 84-22. Regiones anatómicas de la uretra femenina y la histología y la histopatología correspondientes.

nino a menudo genera metástasis en forma sistémicas sin compromiso de los ganglios regionales, propiciaron recomendaciones de reservar el vaciamiento inguinal para las pacientes que se presentan con ganglios linfáticos regionales positivos sin metástasis a distancia o que desarrollan compromiso subsecuente de ganglios linfáticos. El vaciamiento inguinal en la mujer se lleva a cabo de la misma manera que en el cáncer peniano masculino.

Patología

La histología tumoral depende del sitio de origen dentro de la uretra y el carcinoma espinocelular es el tipo tumoral predominante en los dos tercios proximales (fig. 84-22). En general, los carcinomas de la uretra anterior son de bajo grado y menos extensos. **Las neoplasias que afectan la uretra proximal o toda la uretra tienden a ser de alto grado y avanzados en el nivel local. El carcinoma espinocelular comprende el 60%; el de células transicionales, el 20%; el adenocarcinoma, el 10%; los tumores indiferenciados y los sarcomas, el 8% y el melanoma, el 2%.** La histología no parece afectar el pronóstico en grado significativo; por lo tanto, los distintos tipos tumorales se tratan en forma similar.

Evaluación y estadificación

Se requiere examen pelviano (con anestesia), combinado con cistouretroscopia y biopsia. La evaluación radiológica implica radiografía de tórax, TC del abdomen y la pelvis y, en pacientes sintomáticos, centellograma óseo.

En el cuadro 84-1 se presenta el sistema de estadificación TNM para el cáncer uretral femenino. Aunque es deseable su incorporación, el tratamiento y el pronóstico se simplifican, clínicamente, mediante la división de los tumores de uretra en anterior, posterior o completa.

Tratamiento

El factor pronóstico más significativo para el control local y la supervivencia es la localización anatómica y extensión del tumor (cuadro 84-3). Los tumores de estadio bajo de la uretra distal tienen mejor pronóstico que los uretrales proximales con estadio alto. En una serie en la que se evaluaron 72 mujeres tratadas a lo largo de un período de 36 años, la supervivencia específica de enfermedad a 5 años fue del 46% en forma global. La supervivencia en los tumores de estadio bajo fue del 89%, comparada con un 33% para los tumores de estadio avanzado (Dalbagni y col., 1998). El estadio, la localización de la enfermedad y el estado de los ganglios fueron predictores de supervivencia global. En la enfermedad avanzada el mal pronóstico se asocia con compromiso de órganos adyacentes, incapacidad de obtener un margen quirúrgico neto debido a la infiltración de los tejidos blandos, enfermedad ganglionar, morbilidad del tratamiento intensivo y terapéutica sistémica inadecuada para la enfermedad metastásica. El tratamiento con modalidades únicas en general fracasa en la enfermedad localmente avanzada, con tasas de supervivencia a 5 años de menos del 20% y una incidencia de recurrencia local mayor que el 66% (Narayan y Konety, 1992).

Cuadro 84-3. *Pronóstico de los tumores tempranos y avanzados*

Estadio	*Tratamiento*	*Nº pacientes*	*Supervivencia*
Temprano	Radioterapia	140	94 (67%)
	Cirugía	24	20 (83%)
	Radioterapia más cirugía	5	4 (80%)
Avanzado	Radioterapia	157	54 (34%)
	Radioterapia más cirugía	39	21 (54%)

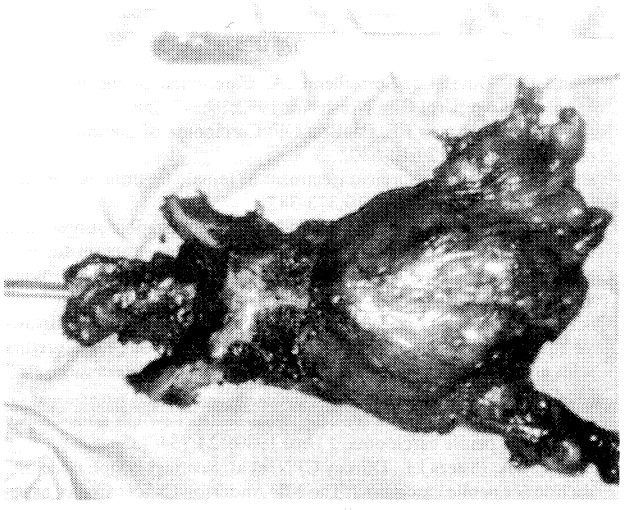


Fig. 84-23. Resección extendida de cáncer uretral en una mujer.

Cáncer de la uretra distal

La resección local en general es suficiente para el carcinoma de la uretra distal, que tiende a ser superficial y bien localizado, con baja incidencia de metástasis en ganglios linfáticos. Puede lograrse la resección local circunferencial de la uretra distal y las porciones adyacentes de la pared vaginal anterior en las lesiones bien diferenciadas pequeñas y exofíticas del meato externo o del tercio distal de la uretra. Una incisión para ampliar la boca uretral y la aproximación a la vagina subyacente y los labios preservan la continencia urinaria, al tiempo que ayudan a prevenir la estenosis del meato.

Cáncer de la uretra proximal

Para las lesiones proximales invasivas o que comprometen toda la uretra se requiere una resección extensa, incluida la cistouretrectomía (exenteración anterior) con margen amplio de vagina o, en algunos casos, la vagina completa. La incisión perineal es similar a la utilizada para la exenteración pelviana anterior transvaginal estándar, aunque más amplia. Se reclinan los labios mayores y se inicia la incisión del introito en forma anterior al clítoris. La incisión continúa en sentido inferior para incluir los labios menores y la vagina distal, donde se une con las vaginotomías comenzadas en la pelvis. Al disecar en dirección anterior se libera la sínfisis, mientras la disección lateral expone la aponeurosis que cubre el origen de los aductores a lo largo de las ramas pubianas inferiores. Si se requiere la resección del arco pubiano o su porción subsinfisial, ésta se logra en forma similar a la descrita para el hombre (fig. 84-23). En general no se realiza el vaciamiento ganglionar inguinal en ausencia de enfermedad palpable en la ingle.

Radioterapia y tratamiento multimodal

La radioterapia sola, al igual que la resección quirúrgica, a menudo es suficiente para controlar lesiones pequeñas en la uretra distal (Sailer y col., 1988). Se puede lograr la irradiación de lesiones pequeñas mediante braquiterapia con implantes de iridio 192 o radiación intersticial o intracavitaria, con dosis de 50 a 65 cGy sobre el tumor. Los tumores de la uretra proximal, la invasión del cuello vesical o el compromiso de la uretra completa requieren la combinación de radiación externa y braquiterapia. Entre las complicaciones de la radiación se incluyen obstrucción intestinal, formación de fístulas, estenosis uretral e incontinencia. Aunque el número de casos de carcinoma uretral femenino avanzado es pequeño, es evidente que tanto la cirugía amplia como la irradiación con altas dosis, por sí solas, producen morbilidad inaceptablemente elevada y mal control tumoral (véase cuadro 84-3). Los estudios se orientan a enfoques combinados multimodales de irradiación perioperatoria y quimioterapia con varios agentes, seguida de cistouretrectomía radical y con frecuencia combinados con radiación intraoperatoria. No están disponibles los resultados en el largo plazo de los estudios de tratamientos combinados.

BIBLIOGRAFÍA

Abi-Aad SA, deKernion JB: Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. Urol Clin North Am 1992:19:319-324.

Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, et al: The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Internat 2000;85:299-301.

Airhart RA, DeKernion JG, Guillermo EO: Tensor fascia lata myocutaneous flap for coverage of skin defect after radical groin dissection for metastatic penile carcinoma. J Urol 1982;128:599-601.

Arconti JS, Goodwin WE: Use of scrotal skin to cover wound defects in the groin and pubic area. J Urol 1956;75:292-296.

Bandieramonte G, Santoro O, Boracchi P, et al: Total resection of glans penis surface by CO_2. laser microsurgery. Acta Oncol 1988;27:575-578.

Beahrs OH, Henson DV, Hutter RV, Kennedy B: Manual for Staging of Cancer, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 191-209.

Bracken RB: Exenterative surgery for posterior urethral cancer. Urology 1982;19:248-251.

Bracken RB, Grabstaldt H: Primary carcinoma of the urethra. J Urol 1976;116:188-192.

Bretton PR, Herr HW: Intravesical BCG for in situ transitional cell carcinoma involving the prostatic urethra. J Urol 1989;141:853-856.

Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466.

Carpiniello VL, Schoenberg M: Laser treatment of condyloma and other external genital lesions. Semin Urol 1991;9:175-179.

Catalona WJ: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous vein: Technique and preliminary results. J Urol 1988;140:306-310.

Cottel WJ, Bailin PL, Alborn MJ, et al: Essentials of Mohs' micrographic surgery. J Dermatol Surg Oncol 1988;14:11-13.

Cupp MR, Reza MS, Goellner JR, et al: Detection of human papillomavirus DNA in primary squamous cell carcinoma of the male urethra. Urology 1996;48:551-555.

Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW: Female urethral carcinoma: An analysis of treatment outcome and a plea for a standardized management strategy. Br J Urol 1998;82:835-841.

Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L, Herr HW: Male urethral carcinoma: Analysis of treatment outcome. Urology 1999;53:1126- 1132.

Dinney CP, Johnson PE, Swanson DA, et al: Therapy and prognosis for male urethral carcinoma: An update. Urology 1994;43:506-514.

Foens CS, Hussey JHJ, Staples JJ, et al: A comparison of the role of surgery and radiation therapy in the management of carcinoma of the female urethra. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:961-968.

Fraley EE, Hutchens HC: Radical ilio-inguinal node dissection: The skin bridge technique. A new procedure. J Urol 1972;108:279-281.

Gheiler EL, Tefilli MV, Tighert R, et al: Management of primary urethral cancer. Urology 1998;52:487-493.

Grabstaldt H: Tumors of the urethra in men and women. Cancer 1973;32:1236-1255.
Grabstaldt H, Whitmore WF: Cancer of the female urethra. JAMA 1966;197:835-842.
Greenbaum SS, Glogan R, Stegman SJ, Tromovitch TA: Carbon dioxide laser treatment of erythroplasia of Queyrat. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:747-750.
Greenberger ML, Lowe BA: Penile stump advancement as an alternative to perineal urethrostomy after penile amputation. J Urol 1999;161:893-894.
Grigsby PW, Corn BW: Localized urethral tumors in women: Indications for conservative versus exenterative therapies. J Urol 1992;147:1516-1520.
Crigsby PW, Herr HW: Urethral tumors. In Vogelang N, Scardino PT, Shipley WU, et al (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1996, pp 1117- 1123.
Grigsby PW, Herr HW: Urethral tumors. In Vogelzang N, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Baltimore, Williams & Wilkins, 2000, pp 1133- 1139.
Hahn P, Krepart G, Malaker K: Carcinoma of the female urethra. Manitoba experience, 1958-1987. Urology 1991;37:106-109.
Hall RR, Robinson MC: Transitional cell carcinoma of the prostate. Eur Urol Update Series 1998;7:1-7.
Hermansen DK, Badalament RA, Whitmore WF Jr, et al: Detection of carcinoma in the post-cystectomy urethral remnant by flow cytometric analysis. J Urol 1988;139:304-307.
Hoffman MA, Renshaw AA, Loughlin KR: Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins: How much margin is needed for local cure? Cancer 1999;85:1565-1568.
Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. J Urol 2000;163:100-104.
Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JFM, et al: Squamous cell carcinoma of the penis: II. Treatment of the primary tumor. J Urol 1992;147:1533-1538.
Jimenez-Cruz JF, Osca JM: Laser treatment of glans penis hemangioma. Eur Urol 1993;24:81-83.
Johnson DE, Schoenwald MB, Bracken B, Jesse R: Rotational skin flaps to cover wound defect in groin. Urology 1975;6:461-463.
Johnson DE, O'Connell JR: Primary carcinoma of the female urethra. Urology 1983;21:42-45.
Jordan GH: Reconstruction of the fossa navicularis. J Urol 1987;138:102-104.
Kaplan GW, Buckey GJ, Grayhack JT: Carcinoma of the male urethra. J Urol 1967;98:365-371.
Klein EA, Herr HW, Whitmore WF, et al: Inferior pubic rami resection with en bloc radical excision for invasive proximal urethral carcinoma. Cancer 1983;51:1238-1242.
Konnak JW: Conservative management of low-grade neoplasms of the male urethra: A preliminary report. J Urol 1980,123:175-177.
Larson DL, Bracken RB: Use of gracilis musculocutaneous flap in urologic cancer surgery. Urology 1982;14:148-151.
Levine RL: Urethral cancer. Cancer 1980;45:1965-1972.
Licht MR, Klein EA, Bukowski R, et al: Combination radiation and chemotherapy for the treatrnent of squamous cell carcinoma of the male and female urethra. J Urol 1995;153:1918-1920.
Mackenzie AR, Whitmore WF: Resection of the pubic rami for urologic cancer. J Urol 1968;100:546-551.
Malloy TR, Wein AJ, Carpiniello VL: Carcinoma of penis treated with neodymium YAG laser. Urology 1988;31:26-29.
Mayer R, Fowler JE Jr, Clayton M: Localized urethral cancer in women. Cancer 1987;60:1548-1551.
McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al: Treatment of carcinoma of the penis: The case for primary lymphadenectomy. J Urol 1986;136:38-41.
Mikhail GR: Cancers of the genitalia and the perineum. In Mikhail GR (ed): Mohs' Micrographic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1991, pp 237-260.
Mohs FE, Snow SN, Larson PO: Mohs micrographic surgery for penile tumors. Urol Clin North Am 1992,19:291-304.
Mohs FE, Snow SN, Messing EM, et al: Microscopically controlled surgery in the treatnent of carcinoma of the penis. J Urol 1985;133:961-966.
Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA: Carcinoma of the male and female urethra. Urol Clin North Am 1992;19:347-358.
Mullen EM, Anderson EE, Paulson DF: Carcinoma of the male urethra. J Urol 1974;112:610-630.
Narayan P, Konety B: Surgical treatment of female urethral carcinoma. Urol Clin North Am 1992;19:373-382.
Nash PA, Bihrle R, Gleason PE, et al: Mohs' micrographic surgery and distal urethrectomy with immediate urethral reconstruction for glanular carcinoma in situ with significant urethral extension. Urology 1996;47(1):108-10.
Oberfield A, Zinman LN, Leibenhaut M, et al: Management of invasive squamous cell carcinoma of the bulbomembranous male urethra with coordinated chemo-radiotherapy and genital preservation. Br J Urol 1996;78:573-578.
Perinetti E, Catalona WJ: Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol 1980;124:734-735.
Pettaway CA, Pisters LL, Dilmey CPN, et al: Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: The MD Anderson Cancer Center experience. J Urol 1995,154:1999-2003.
Raghavaiah NV: Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the male urethra. Cancer 1978;41:1313-1316.
Ray B, Grabstaldt H: Experience with primary carcinoma of the male urethra. J Urol 1977;117:591-594.
Rosemberg SK: Lasers and squamous cell carcinoma of external genitalia. Urology 1986;27:430-433.
Sailer SL, Shipley WU, Wang CC: Carcinoma of the female urethra: A review of results with radiation therapy. J Urol 1988;140:1-5.
Sasaki K, Nozaki M, Morioka K, Huang TT: Penile reconstruction: Combined use of an innervated forearm osteocutaneous flap and big toe pulp. Plastic Reconstr Surg 1999;104:1054-1058.
Schellhammer PF, Whitmore WF Jr: Transitional cell carcinoma of the urethra in men having cystectomy for bladder cancer. J Urol 1976a;115:56-60.
Schellhammer PF, Whitmore WF Jr: Urethral meatal carcinoma following cystourethrectomy for bladder carcinoma. J Urol 1976b;115: 61-64.
Scher HI, Herr HW, Yagoda A, et al: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for extravesical urinary tract tumors. J Urol 1988;139:475-477.
Shuttleworth KED, Lloyd-Davies RW: Radical resection for tumors involving the posterior urethra. Br J Urol 1969;41:739-743.
Skinner DG, Leadbetter WF, Kelley SB: The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. J Urol 1972;107:273-277.
Skinner DJ: Management of extensive localized neoplasms of the lower abdominal wall. Urology 1974;3:34-37.
Sogani PC, Hindsley P, Whitmore WF: Lymphocele after pelvic lymphadenectomy for urologic cancer. Urology 1981;17:39-43.
Spratt JS, et al: Anatomy and Surgical Technique of Groin Dissection. St. Louis, CV Mosby, 1965.
Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al: Penile cancer: Relation of extent of nodal metastasis to survival. J Urol 1987 137:880-882.
Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR: Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. Urol Clin North Am 1992;19:257-266.
von Eschenbach AC, Johnson DE, Wishnow KI, et al: Results of laser therapy for carcinoma of the penis: Organ preservation. Prog Clin Biol Res 1991:370:407-412.
Weiner JS, Liu ET, Walther PJ: Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. Cancer Res 1992;52:5018-5023.
Wespes E, Simon J, Schulman CC: Cabanas approach: Is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? Urology 1986;28:278-279.
Whitmore WF Jr, Vagaiwala MR: A technique of ilioinguinal lymph node dissection for carcinoma of the penis. Surg Gynecol Obstet 1984;159:573-578.
Zeidman EJ, Desmond P, Thompson I: Surgical treatment of carcinoma of the male urethra. Urol Clin North Am 1992;19:359-372.

XI
CARCINOMA DE PRÓSTATA

85
EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Robert E. Reiter
y Jean B. deKernion

Epidemiología
Incidencia

Mortalidad
Papel del screening en la reducción de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata

Factores de riesgo
Cáncer de próstata hereditario
Andrógenos
Polimorfismos genéticos
Factor de crecimiento similar a la insulina 1
Dieta
Vasectomía
Actividad sexual, tabaquismo, altura y peso, y consumo de alcohol

Etiología y genética molecular
Inicio del cáncer de próstata
Progresión del cáncer de próstata

Desarrollo futuro: eras genómica y posgenómica
Prevención

El cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en el hombre y la segunda causa de muerte por cáncer en varones en los Estados Unidos. A nivel mundial el cáncer de próstata es el cuarto en frecuencia en los hombres, con tasas de incidencia y de mortalidad que varían ampliamente entre los diferentes países y dentro de cada uno de ellos. Desde principios de la década de 1990 los nuevos métodos de screening y la disponibilidad de mejores tratamientos se acompañaron de modificaciones notables en la incidencia, en el estadio al momento del diagnóstico y en la mortalidad de esta afección. Los importantes progresos que se registraron en la biología molecular y en la epidemiología han aportado nuevas perspectivas en relación con la etiología y la biología del cáncer de próstata. Estos desarrollos prometen transformar nuestra comprensión sobre la enfermedad y conducirán muy probablemente a nuevas y mejores modalidades de prevención y tratamiento del cáncer de próstata en el futuro cercano.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

En Estados Unidos

La incidencia del cáncer de próstata en los Estados Unidos ha mostrado una de las modificaciones más dramáticas que se haya registrado en una neoplasia humana. **La información más completa sobre la epidemiología del cáncer de próstata en ese país es provista por el programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del National Cancer Institute.** Este programa monitorea los diagnósticos de cáncer en las regiones representativas de los Estados Unidos y brinda un panorama certero de lo que está sucediendo en todo el país.

La incidencia del cáncer de próstata aumentó aproximadamente 2,3% por año entre 1975 y 1985, se elevó a cerca de 6% anual **entre 1985 y 1989** (alrededor de la época en que estuvo disponible por primera vez el antígeno prostático específico [PSA]) **y luego ascendió precipitadamente a un incremento anual aproximado de 18,4% entre 1989 y 1992** (Hankey y col., 1999). **Sin embargo, entre 1992 y 1995 la incidencia declinó a un ritmo aproximado de 14% anual (fig. 85-1). Los estudios en curso sugieren que las tasas de incidencia se estarían nivelando en la actualidad.**

Los afroamericanos muestran la incidencia más elevada de cáncer de próstata en los Estados Unidos. Entre 1986 y 1993 la incidencia global de cáncer de próstata en afroamericanos aumentó de 124 por 100.000 a 250 por 100.000, un incremento de 102%. Los blancos norteamericanos tuvieron una probabilidad más baja de desarrollar cáncer de próstata, con una incidencia general de 86 por 100.000 en 1986 y de 179 por 100.000 en 1992.

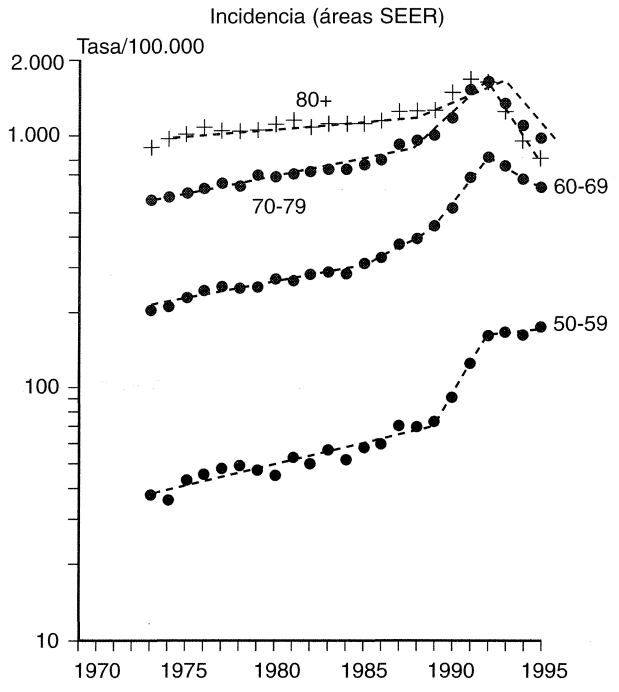


Fig. 85-1. Gráfico de incidencia de cáncer de próstata por edades según el programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Obsérvese el incremento en la incidencia de cáncer de próstata a partir de 1992, seguido de una declinación progresiva en todos los grupos etarios, excepto el de 50 a 59 años. Estos hallazgos son compatibles con la difusión del screening.

En 1995 la incidencia del cáncer de próstata disminuyó en los blancos norteamericanos a 110 casos por 100.000, cifra más cercana a la incidencia de la era pre-PSA, que era de 86 a 95 por 100.000 entre 1986 y 1989. Una disminución similar, aunque más lenta, se observó en los afroamericanos cuya incidencia disminuyó a aproximadamente 170 por 100.000 en 1995. Se considera que esta incidencia continuará reduciéndose hasta llegar a la línea basal del mismo modo en que disminuyó en los blancos norteamericanos (Hankey y col., 1999).

Aunque los registros del programa SEER no recaban datos específicos sobre otros grupos étnicos que viven en los Estados Unidos, la incidencia global del cáncer de próstata en estos grupos (asiáticos norteamericanos, hispanoamericanos, norteamericanos nativos) es más baja que en los norteamericanos blancos y en los afroamericanos, con un pico de unos 80 casos por 100.000 en 1992 y un descenso a cerca de 70 por 100.000 en 1995. **La incidencia anualizada más baja del cáncer de próstata entre 1990 y 1995 se halló en asiáticos norteamericanos, con una tasa ajustada por edad de 82 por 100.000. En el mismo período, los hispanoamericanos presentaron una incidencia intermedia de 104 por 100.000.**

En el mundo

El cáncer de próstata es la cuarta neoplasia en orden de frecuencia a nivel mundial. Las tasas de incidencia y mortalidad varían en forma acentuada entre los países, de manera similar a las variaciones observadas entre los distintos grupos étnicos dentro de los Estados Unidos. Las tasas de incidencia y mortalidad por lo general son más elevadas en los países occidentales que en los países en vías de desarrollo. **Los países escandinavos muestran tasas particularmente elevadas de diagnóstico y mortalidad por cáncer de próstata en comparación con los países europeos septentrionales.** Por ejemplo, la mortalidad por cáncer de próstata en Noruega duplica a la registrada en España (24 por 100.000 frente a 13 por 100.000) (Landis y col., 1998; 1999). **Los países asiáticos, sobre todo Japón y China, presentan una de las tasas más bajas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en el mundo.** La mortalidad por cáncer de próstata en Japón entre 1992 y 1995 fue de 4 por 100.000 (Landis y col., 1998; 1999).

Las causas de las variaciones geográficas y étnicas en la incidencia del cáncer de próstata son múltiples y complejas. Las más importantes corresponden a los factores genéticos y ambientales. Los estudios epidemiológicos indican que los varones de ascendencia africana tienen una incidencia elevada de cáncer de próstata en las Américas. En Jamaica, por ejemplo, esta incidencia se estima en 305 por 100.000 (Glover y col., 1998a; 1998b). Aunque es posible atribuir este hecho a una exposición ambiental común que afecta a los diferentes países, es más probable que los africanos tengan una predisposición genética a desarrollar cáncer de próstata clínico. Esta hipótesis es avalada también por un informe que revela que la incidencia de cáncer de próstata en nigerianos es semejante a la que se observa en afroamericanos (Osegbe, 1997). Las posibles causas genéticas de esta susceptibilidad aumentada frente al cáncer de próstata se describen más adelante en el presente capítulo.

El medio ambiente también desempeña un papel significativo en la modulación del riesgo de cáncer de próstata a nivel mundial. En los Estados Unidos los japoneses y chinos muestran un riesgo mayor de desarrollar cáncer de próstata y de morir como consecuencia de la enfermedad que sus parientes en Japón y China (Muir y col., 1991; Shimizu y col., 1991). Al mismo tiempo, la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata han aumentado en Japón al ritmo de la occidentalización del país (Landis y col., 1998). Sin embargo es importante puntualizar que los asiáticos norteamericanos tienen una incidencia menor de cáncer de próstata que los norteamericanos blancos o los afronorteamericanos, lo cual indica que el factor genético sigue desempeñando un papel importante en la predisposición al cáncer de próstata.

Igual que en los Estados Unidos, la incidencia del cáncer de próstata ha aumentado en muchos países desde principios de la década de 1990. Aunque una buena parte de este aumento, como se explica después, se relaciona con la difusión de la prueba del PSA, otra parte es anterior al screening del cáncer de próstata. En el sudeste de los Países Bajos la incidencia de cáncer de próstata aumentó de 36 por 100.000 en 1971 a 55 por 100.000 en 1989 (Post y col., 1998; 1999). Después de la introducción del PSA en 1990, la incidencia continuó creciendo hasta llegar a 80 por 100.000. En Dinamarca se informaron cifras similares a pesar de no existir un screening ex-

tenso del cáncer de próstata. La incidencia aumentó de 11,5 por 100.000 en 1943 a 30,9 por 100.000 (Brasso y col., 1998; Brasso & Iverson, 1999). Estos hallazgos sugieren que parte del aumento mundial en la incidencia del cáncer de próstata refleja un incremento real del número de pacientes con cáncer de próstata clínico, más que el mero aumento en la detección.

Edad en el momento del diagnóstico

El cáncer de próstata es predominantemente una enfermedad del anciano, con 75% de los casos nuevos diagnosticados después de los 65 años de edad. **Sin embargo, la incidencia de cáncer de próstata en hombres de 50 a 59 años ha aumentado considerablemente desde la década de 1970 (véase fig. 85-1).** La incidencia se elevó de 35 por 100.000 en 1973 a 70 por 100.000 en 1989 (Hankey y col., 1999) y llegó a 105 por 100.000 entre 1989 y 1992. Es importante destacar que, a diferencia de los mayores de 60 años, la incidencia de cáncer de próstata en este grupo etario no ha declinado desde 1992. Por el contrario, continuó en ascenso aunque a un ritmo mucho menor de 1,9% por año. **Estas tendencias son características de un efecto del screening**, por el cual aumenta la probabilidad de que los cánceres de próstata nuevos sean diagnosticados en un estadio más temprano. El cáncer de próstata se está transformando claramente en una afección de la mediana edad.

Estadio en el momento del diagnóstico

Además de los cambios pronunciados en la incidencia del cáncer de próstata, se produjo una modificación en el estadio al momento del diagnóstico. **A partir de la introducción de la prueba del PSA aumentó la incidencia de la enfermedad locorregional, mientras que ha decrecido la incidencia de la enfermedad metastásica** (Newcomer y col., 1997) (fig. 85-2). El diagnóstico de la enfermedad locorregional (por estadificación clínica o anatomopatológica) aumentó un 18,7% anual en los hombres blancos entre 1988 y 1992, y luego disminuyó en promedio un 9,8% anual hasta 1995 (Hankey y col., 1999). En contraposición, la incidencia de enfermedad metastásica disminuyó 1,3% por año entre 1988 y 1992, y luego descendió a un ritmo sorprendente de 17,9% anual hasta 1995. Paralelamente a estos cambios, el porcentaje de pacientes tratados con prostatectomía radical por enfermedad clínicamente localizada aumentó de 7% en 1983 a 32% en 1992 (Hankey y col., 1999).

Las tendencias de estadio informadas por el programa SEER se reflejan en los estadios clínicos y antomopatológicos de los pacientes sometidos a prostatectomía radical durante ese período. Stamey y col. (1998) informaron que el porcentaje de prostatectomizados con neoplasias en estadio clínico T1c aumentó de 10% en 1988 a 73% en 1996 (P = 0,0001) (fig. 85-3). Las neoplasias restringidas al órgano por estudio anatomopatológico aumentaron del 40 al 75% mientras que la incidencia de márgenes quirúrgicos positivos y de invasión de la vesícula seminal disminuyó de 30 a 14% y de 18 a 5%, respectivamente. La edad media de los pacientes quirúrgicos descendió de 65 a 62 años (P = 0,0001). Debe destacarse que el porcentaje de tumores inferiores a 0,5 cm de tamaño no sufrió alteraciones durante ese intervalo. Los resultados precedentes sugieren que el screening del cáncer de próstata condujo a un desplazamiento de las curvas de edad y de estadio en el momento del diagnóstico.

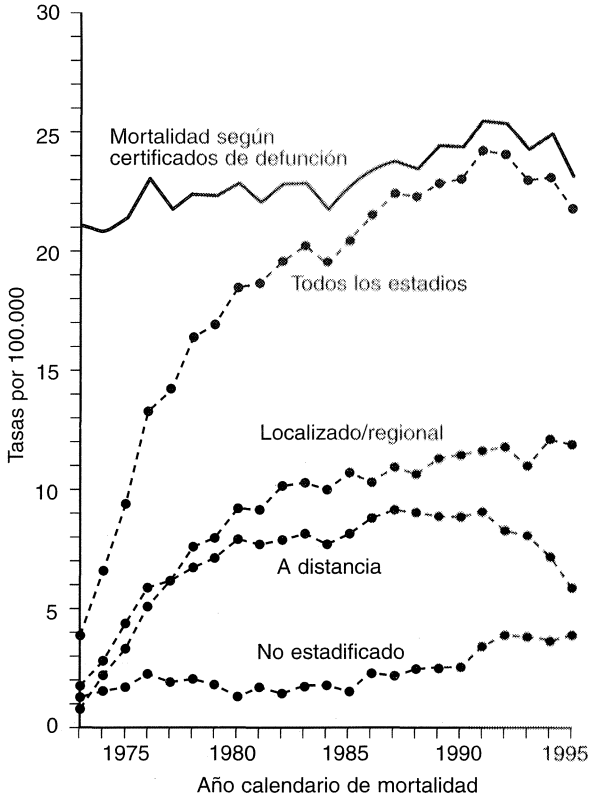


Fig. 85-2. Tasas de migración de estadio y mortalidad asociada en cáncer de próstata. Las muertes secundarias a cáncer de próstata han declinado desde principios de la década de 1990. Concomitantemente se produjo un desplazamiento en el estadio de la neoplasia al momento del diagnóstico, con aumento sostenido de la enfermedad locorregional y disminución de la enfermedad metastásica.

MORTALIDAD

La mortalidad por cáncer de próstata en los Estados Unidos aumentó gradualmente durante las décadas de 1970 y 1980 a un ritmo anual de 0,7 y 1,6% en pacientes blancos y afroamericanos, respectivamente. **Entre 1987 y 1991 (1992 para los afroamericanos)** la mortalidad por cáncer de próstata **creció a un ritmo anual de 3,1%, para luego descender a 1,9% por año hasta 1995** (Hankey y col., 1999; Merrill y Stephenson, 2000) (véase fig. 85-2). Es sorprendente que se produjera esta disminución global de la mortalidad pese al aumento de la mortalidad en la subpoblación de pacientes mayores de 85 años. Aparentemente la mortalidad por cáncer de próstata disminuyó a pesar de la población cada vez más añosa.

Como reflejo de la disminución continua en la mortalidad del cáncer de próstata en los Estados Unidos desde

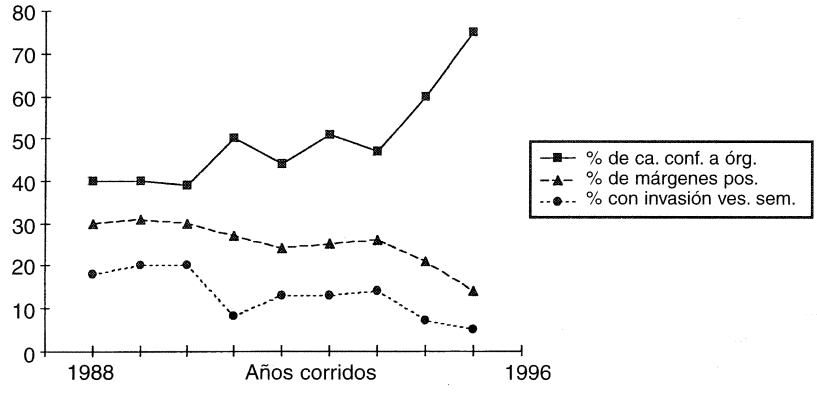


Fig. 85-3. Desplazamiento del estadio anatomopatológico en muestras de prostatectomía radical en un contexto clínico. Obsérvese el incremento en las neoplasias confinadas a órganos y la disminución progresiva en el porcentaje de cánceres localmente avanzados. (De Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE: J Urol 1998;160:2412-2417.)

1991 a 1992, la American Cancer Society predijo que el número total de muertes por cáncer de próstata en los Estados Unidos descendería de 37.400 en 1999 a 31.900 en 2000. Esto representa una disminución del 25% con respecto al principio de la década de 1990, cuando fallecían aproximadamente 40.000 hombres por año de cáncer de próstata en los Estados Unidos.

Regionalmente se han comunicado descensos equivalentes en la mortalidad por cáncer de próstata dentro de los Estados Unidos. En Minnesota aumentó de 25,8 por 100.000 a 34 por 100.000 entre 1980 y 1992, para luego caer abruptamente a 19,4 por 100.000 en 1997, un nivel aún más bajo que antes del advenimiento del screening con PSA (Roberts y col., 1999).

En contraste con los Estados Unidos, en algunas áreas de Europa la mortalidad por cáncer de próstata no ha disminuido. Siguió aumentando en el sudeste de los Países Bajos hasta 1994, cuando alcanzó un nivel de 33 por 100.000 (Post y col., 1998; 1999). En la región sudeste de Suecia la mortalidad por cáncer de próstata osciló entre 28 y 33 por 100.000 durante los años 1987 a 1995 sin mostrar ninguna tendencia decreciente (Helgesen y col., 1996; Sandblom y col., 2000).

Papel del screening en la reducción de la tasa de mortalidad por cáncer de próstata

El screening del cáncer de próstata es uno de los temas más controvertidos de la oncología moderna. Sus defensores argumentan que posibilita una detección más temprana así como un aumento del número de pacientes con tumores curables mediante tratamiento local. Los investigadores opuestos al screening sostienen que no está comprobado que la detección temprana modifique las cifras de mortalidad del cáncer de próstata y que la intensificación del tratamiento puede ser más perjudicial que beneficiosa.

En una serie de estudios se examinó la relación entre el screening con PSA y las modificaciones en incidencia, estadio tumoral y mortalidad del cáncer de próstata. Hankey y col. (1999) examinaron las estadísticas del programa SEER para comprobar si existía alguna evidencia de "efecto screening". **Llegaron a la conclusión de que el aumento y la disminución en la incidencia del cáncer de próstata así como la migración de estadios tardíos a estadios tempranos de la enfermedad podían ser en gran medida atribuidos al screening.** Resulta menos claro que el screening sea directamente responsable de la mortalidad decreciente del cáncer de próstata (Feuer y col., 1999; Merrill y Stephenson, 2000). Se ha sugerido que la evolución prolongada del cáncer de próstata determina que la reducción de la mortalidad relacionada con el screening sería evidente una vez transcurridos muchos años después de iniciado el screening. Sin embargo, se ha señalado que es posible relacionar la declinación de la enfermedad en los estadios terminales con la reducción en la tasa de mortalidad. Asimismo, Etzioni y col. (1999) consideraron que el screening puede haber llevado a tasas decrecientes de mortalidad en pacientes portadores de tumores con períodos de progresión más cortos (es decir, cánceres más agresivos). También es posible que durante los primeros años de screening se detectaran muchos cánceres metastásicos asintomáticos, y que en estos casos la intervención temprana redujera la mortalidad. En un editorial, Walsh (1999) indicó que la reducción de la mortalidad puede haber sido producto de las estrategias agresivas de tratamiento (es decir, prostatectomía radical) instauradas a principios de la década de 1980.

En síntesis, la mayoría de los autores concuerdan en que es plausible que el screening y el tratamiento intensivo sean responsables de la disminución de la mortalidad del cáncer de próstata. Esta conclusión es particularmente convincente cuando se tiene en cuenta que las tasas de mortalidad del cáncer de próstata no han bajado en los países en los que la prueba PSA no constituye un procedimiento de rutina. Es de esperar que el papel de PSA se aclare más todavía en la medida en que estén disponibles resultados de ensayos de screening como Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening.

FACTORES DE RIESGO

Aunque todavía se desconocen las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del cáncer de próstata, abundan las evidencias que sugieren un papel preponderante **de los factores genéticos y ambientales en la evolución de esta enfermedad**. En estudios epidemiológicos clásicos y moleculares se han identificado di-

versos factores potenciales de riesgo en asociación con el desarrollo de cáncer de próstata.

Cáncer de próstata hereditario

Numerosos estudios de casos y controles han demostrado un agrupamiento familiar de pacientes con cáncer de próstata que sugiere la participación de un factor hereditario en algunos casos. En un estudio sobre 691 hombres con cáncer de próstata, Steinberg y col. (1990) comprobaron que los familiares de primer grado de pacientes con cáncer de próstata presentaban un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad que los controles (Carter y col., 1991; 1992; 1993). **Los individuos con un familiar de primer grado con cáncer de próstata tenían un riesgo duplicado de desarrollar la neoplasia, mientras que en los casos con dos o tres familiares de primer grado afectados el riesgo aumentaba de 5 a 11 veces, respectivamente.** El riesgo de experimentar cáncer de próstata estaba en relación con el número de familiares afectados y la edad en que fueron diagnosticados. A menor edad, el cáncer de próstata tenía un riesgo más elevado. Se han comunicado resultados equivalentes tanto en los Estados Unidos como en otros países (p. ej., Jamaica, Suecia) que acentúan la recomendación actual de iniciar a una edad más temprana el screening con PSA en individuos que tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata (Gronberg y col., 1996; 1997a; Glover y col., 1998a).

Carter y col. (1992) estudiaron el patrón de agrupamiento familiar en el cáncer de próstata para establecer un modelo genético hereditario. Nuevamente, constataron que una edad menor al comienzo de la enfermedad y la existencia de múltiples familiares afectados constituían las características primarias del cáncer de próstata hereditario. **Los análisis de segregación sugirieron que la explicación más probable para este agrupamiento familiar consistía en la herencia autosómica dominante de un alelo raro (frecuencia en la población = 0,003).** La predicción del riesgo acumulado de desarrollar cáncer de próstata en los portadores de este alelo mutante fue del 88%, en comparación con el 5% únicamente en los no portadores. Los autores estiman que esta forma de cáncer de próstata hereditario representa aproximadamente el 9% de todas las neoplasias prostáticas diagnosticadas, pero que puede alcanzar el 43% en los casos de instalación temprana (es decir, en pacientes menores de 55 años). Debe señalarse, sin embargo, que la definición de "edad temprana" con respecto al screening de PSA está sufriendo modificaciones y puede constituir un factor de confusión en la identificación de personas de alto riesgo.

Se han establecido también las características clínicas de los cánceres de próstata familiares para determinar si el cáncer de próstata hereditario es más agresivo. En un estudio se comunicó un riesgo más elevado de recidiva en los casos familiares que en los esporádicos (Kupelian y col., 1997). Otros estudios no mostraron diferencias. Un grupo del Johns Hopkins Hospital no comprobó diferencias anatomopatológicas entre los cánceres de próstata esporádicos y familiares (Carter y col., 1993; Bastacky y col., 1995). Ambos grupos registraron también evoluciones equivalentes después de la prostatectomía radical, lo cual sugiere que el comportamiento de las neoplasias esporádicas y familiares sería similar.

Andrógenos

El comienzo y la progresión del cáncer de próstata están influidos por los andrógenos. Los tumores de la próstata son sumamente sensibles a los andrógenos y sufren regresión después de la castración médica o quirúrgica. Ross y col. (1986) plantearon la hipótesis de que la mayor incidencia de cáncer de próstata en los afronorteamericanos podría guardar relación con los niveles elevados de andrógenos circulantes. En un estudio (1998) informaron que los hombres jóvenes afronorteamericanos mostraban un nivel de testosterona circulante total que superaba en 15% al de los hombres blancos. Asimismo, tenían niveles más altos de metabolitos androgénicos, como el 3α,17β-androstenodiol glucurónido y la androsterona glucurónido, que los hombres japoneses (Ross y col., 1992). Se considera que estos metabolitos reflejan el nivel de conversión de la 5α-reductasa de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT) y que podrían ser mejores marcadores de actividad androgénica intraprostática que la testosterona total.

En una extensa serie de estudios se ha intentado determinar si los niveles elevados de andrógenos se asocian con un riesgo incrementado de cáncer de próstata. Aunque muchos de estos estudios son de difícil interpretación porque el tamaño de las muestras fue pequeño y los controles eran escasos, aún los estudios bien diseñados arrojaron resultados contradictorios. Guess y col. (1997) y Barrett-Connor y col. (1990) efectuaron estudios prospectivos para evaluar los niveles de andrógenos y el riesgo de cáncer de próstata sin hallar relación alguna entre este riesgo y las actividades de la testosterona, la globulina ligadora de hormona sexual (SHBG, que se une a la testosterona inactivándola) o la 5α-reductasa. En contraposición, Gann y col. (1996) comprobaron un incremento significativo del riesgo de cáncer de próstata con niveles aumentados de testosterona. Estos investigadores también constataron una significativa relación inversa entre la SHBG y el riesgo de cáncer de próstata. Finalmente, informaron una tendencia a riesgo aumentado de cáncer de próstata en individuos con niveles más elevados de actividad de 5α-reductasa, medidos por la relación testosterona:DHT y el nivel de androstenodiol glucurónido. En un metaanálisis de estudios publicados anteriormente sobre factores hormonales predictivos de cáncer de próstata se llegó a la conclusión de que los individuos cuyos niveles de testosterona total se encuentran en el cuartilo superior muestran una probabilidad 2,34 veces mayor de desarrollarlo (Shaneyfelt y col., 2000).

Es evidente que **el grado en el que los andrógenos o sus metabolitos contribuyen al riesgo de cáncer de próstata continúa siendo un tema controvertido.** Estos estudios se ven limitados por cuestiones técnicas y teóricas. En primer lugar, la determinación del nivel global de andrógenos es afectada por las variaciones diurnas significativas que presenta la testosterona circulante. En se-

gundo lugar, la valoración confiable del grado de exposición de la próstata a la acción de las hormonas endógenas es difícil. En tercer lugar, se desconoce la importancia de factores como la exposición temprana a los andrógenos en comparación con la exposición tardía en el transcurso de la vida de un individuo o de un cambio en su concentración a lo largo del tiempo (Henderson y col., 1988). Se publicó una hipótesis en *Cancer Research* que sugería que el cáncer de próstata podría responder a un nivel reducido de andrógenos o a su disminución asociada con el proceso de envejecimiento (Prehn, 1999). Otros investigadores han sugerido que el balance entre andrógenos y estrógenos sería crítico en la carcinogénesis prostática.

Polimorfismos genéticos

Se considera que solo un 10% de los cánceres de próstata son transmitidos por genes raros de alta penetrancia, y que es más probable que múltiples genes comunes de baja penetrancia colaboren en su desarrollo. Estos genes predispondrían al cáncer de próstata modulando la respuesta del huésped a ciertos factores ambientales o interactuando con otros genes. En estudios epidemiológicos moleculares se descubrieron asociaciones llamativas entre polimorfismos genéticos específicos (es decir, variantes congénitas de secuencias de determinado gen que pueden originar un trastorno de su función) y el riesgo del desarrollo de cáncer de próstata.

El gen de la 5α-reductasa tipo 2 y la 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 (SRD5A2) convierte a la testosterona en DHT, que es más potente. Investigadores procedentes de la Southern California University y de otros centros plantearon la hipótesis de que los polimorfismos **SRD5A2 que conducen a un grado mayor de actividad enzimática podrían asociarse con un riesgo aumentado de cáncer de próstata** (Ross y col., 1998; Henderson y Feigelson, 2000). La región 3' no traducida (UTR) del SRD5A2 contiene el dinucleótido polimórfico $(TA)_n$ (es decir, los alelos difieren en el contenido del número de repeticiones TA). **Los afroamericanos tienden a presentar alelos TA más largos (17 repeticiones o más) que otros grupos étnicos.** Los afroamericanos con cáncer de próstata suelen tomar alelos más largos que los individuos sanos, pero esta observación no ha sido constatada en la totalidad de los estudios (Lunn y col., 1999; Henderson y Feigelson, 2000).

Se han descrito otros dos polimorfismos SRD5A2 (Makridakis y col., 1997; 1999). Una variante muy común en afroamericanos consiste en una sustitución de la alanina por la treonina en el codón 49 (A49T). Es de destacar que el alelo A49T tiene una actividad enzimática cinco veces superior que la enzima de tipo salvaje, lo cual sugiere que por este mecanismo el alelo citado podría conferir mayor riesgo a los individuos afroamericanos (Makridakis y col., 1999). En contraposición, el V89L, otro polimorfismo SRD5A2 en el que la valina 89 es sustituida por la leucina, es más común en norteamericanos asiáticos que en norteamericanos africanos (Febbo y col., 1999). Este alelo muestra una eficiencia escasa para convertir la testosterona en DHT, y esto ayudaría a explicar el bajo riesgo de cáncer de próstata en algunos individuos.

La 3β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 (HSD3B2) inicia la inactivación de DHT y es otro ejemplo de gen modulador de riesgo para cáncer de próstata. Devgan y col. (1997) identificaron una repetición dinucleotídica polimórfica en este gen que se segrega según grupos étnicos específicos. Se aguarda la realización de más estudios para determinar si existe una asociación entre polimorfismos específicos y riesgo de cáncer de próstata.

Citocromo P459C17α y citocromo P450 3A4

El citocromo P459C17α (CYP17) cataliza las actividades de la 17α-hidroxilasa/17,20 liasa en puntos clave de la biosíntesis de la testosterona. La 5' UTR del CYP17 contiene un polimorfismo de base que distingue dos variantes alélicas, A1 y A2. Se ha comunicado que las mujeres portadoras de dos alelos A2 presentan un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de mama (Henderson y Feigelson, 2000). El hallazgo de individuos homocigotas para el alelo A1 fue más común en una serie sueca de cáncer de próstata que en la población control, lo cual sugiere que este alelo podría incrementar el riesgo de desarrollar cáncer de próstata (Wadelius y col., 1999). Asimismo se demostró que el alelo A1 codificaría una enzima más activa que el A2, y ello vuelve a avalar la hipótesis general de que la producción aumentada de andrógenos estaría en relación con el riesgo de cáncer de próstata.

El CYP3A4 participa de la degradación oxidativa de la testosterona. Se ha identificado un polimorfismo en la 5' UTR del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (o sea, CYP3A4-V) (Rebbeck y col., 1988; Ando y col., 1999; Paris y col., 1999; Rebbeck, 2000). El CYP3A4-V era frecuente en hombres blancos con tumores de próstata localmente avanzados y de escasa diferenciación (Rebbeck y col., 1998). Este alelo variante también fue identificado más a menudo en los afroamericanos que en sus pares blancos, japoneses, chinos o hispanos (Ando y col., 1999). Asimismo, la frecuencia fue mayor en afroamericanos con cáncer de próstata que en sus pares sanos y se asoció con tumores más agresivos (Paris y col., 1999). Aunque se desconocen los efectos biológicos del CYP3A4-V, los estudios preliminares descritos sugieren que los polimorfismos de este gen se asocian con riesgo aumentado de cáncer de próstata.

Receptor de andrógenos. El receptor de andrógenos (AR) media la actividad de la testosterona y de la DHT e inicia la transcripción de genes susceptibles a los andrógenos. El gen AR presenta dos polimorfismos que desempeñarían un papel en la iniciación y progresión del cáncer de próstata. El exón 1 contiene una repetición trinucleotídica polimorfa $(CAG)_n$ que codifica la poliglutamina (Kantoff y col., 1988). **La longitud de la repetición polimorfa es inversamente proporcional a la actividad transcripcional del gen AR (es decir, modula la respuesta de AR a los andrógenos)** (Wieacker y col., 1998; Knoke y col., 1999). Por ejemplo, las repeticiones CAG extensas se asocian con falta de sensibilidad androgénica en los pacientes con atrofia muscular mielobulbar (enfermedad de Kennedy).

Se piensa que las repeticiones CAG cortas determinarían aumento de la actividad androgénica mediada por AR e incremento de la susceptibilidad a la hiperplasia prostática benigna (HPB) y al cáncer de próstata. En concordancia con esta hipótesis, diversos estudios epidemiológicos hallaron una correlación entre la longitud de las repeticiones CAG y el riesgo de cáncer de próstata y la agresividad de los tumores de próstata establecidos. **Giovannucci y col. (1997) comunicaron que los individuos con menos de 18 repeticiones CAG presentaban un riesgo relativo (RR) 1,5 veces mayor de cáncer de próstata que aquellos cuyas extensiones de repetición superaban las 26.** Las extensiones CAG más cortas presentaban un riesgo más elevado de estadios avanzados (RR 2,2) y enfermedad de alto grado (RR 1.9). Stanford y col. (1997) estimaron que cada repetición CAG adicional se asociaba con un descenso de 3% en el riesgo de cáncer de próstata. Otros estudios también revelaron un RR ligeramente aumentado en asociación con longitudes de repetición polimorfa CAG más cortas (Kantoff y col., 1998).

Estudios realizados en hombres sin cáncer de próstata demostraron que la prevalencia de repeticiones CAG cortas era más elevada en los afroamericanos, intermedia en los blancos no hispanos y más baja en los asiáticos (Sartor y col., 1999). Estos datos sugieren que los polimorfismos AR pueden explicar en parte las diferencias étnicas en la incidencia de cáncer de próstata.

Existe una segunda repetición trinucleotídica polimórfica (GGN) que también está localizada en el exón 1 del gen AR (Platz y col., 1998). La información sobre la distribución étnica y el perfil de riesgo de este polimorfismo es más escasa que para la repetición CAG. Tampoco se conocen los efectos de la extensión de la repetición GGN sobre el potencial de transactivación del gen AR. Aunque algunos informes señalaron una asociación entre la extensión de la repetición GGN y el riesgo de cáncer de próstata y su progresión (Irvine y col., 1995; Stanford y col., 1997; Platz y col., 1998), otros estudios no detectaron correlación alguna cuando se examinaba el GGN como variable independiente (Giovannucci y col., 1997).

Receptor de la vitamina D. La vitamina D –o sea, la $1,25(OH)_2D$– es una hormona esteroide que inhibe la proliferación de líneas celulares de cáncer de próstata e induce su diferenciación. Los análogos de la vitamina D inhiben el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de próstata y se ha comprobado su actividad antitumoral en ensayos clínicos preliminares (Peehl y col., 1994; Getzenberg y col., 1997; Lokeshwar y col., 1999). En algunos estudios epidemiológicos se ha sugerido que los niveles plasmáticos reducidos de vitamina D podrían asociarse con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Schwartz y Hulka (1990) consideraron que la incidencia más elevada de cáncer de próstata en los países nórdicos (p. ej., Suecia y Dinamarca) podría estar en relación con un nivel más bajo de vitamina D por la menor exposición a la luz ultravioleta.

Los efectos de la vitamina D son mediados por su receptor (VDR) que activa la transcripción de los genes reactivos a esta vitamina. Morrison y col. (1992, 1994) informaron que una serie de polimorfismos genéticos VDR comunes se asociaba con la densidad ósea y el riesgo de osteoporosis. El polimorfismo de longitud del fragmento de restricción Taq1 (RFLP) está localizado en el exón 9 (designado como T y t). El polimorfismo poliadenosina es un microsatélite nucleotídico único situado en la región no translocada 3' del VDR que se caracteriza por un número corto (S) (14-17) o largo (L) (18-22) de repeticiones de adenosina. La variante BsmI es un segundo RFLP localizado en el interior del intrón 8 (designado como B y b). Los tres polimorfismos se encuentran en desequilibrio de ligamiento, lo cual significa que existen alelos específicos que tienden a asociarse entre sí (p. ej., TL y tS) (Kibel y col., 1998a). Es importante destacar que aunque estas variantes genéticas no producen cambios secuenciales en el VDR, sí guardan relación tanto con los niveles de vitamina D circulante como con las valoraciones in vitro de la expresión de los genes reactivos al VDR (Morrison y col., 1994). El alelo t del RFLP Taq1 y el alelo S del polimorfismo poli A, por ejemplo, muestran mayor actividad que los alelos T y L, respectivamente.

Se han efectuado estudios de casos y controles con el objeto de determinar si el riesgo de cáncer de próstata guardaba relación con polimorfismos VDR específicos. Ingles y col. (1997) estudiaron 57 pacientes blancos no hispánicos con cáncer de próstata y 169 controles. Comprobaron que la presencia de un único alelo poli A "largo" (L) determinaba un aumento de 4,6 veces en el riesgo de cáncer de próstata. De manera similar, Taylor y col. (1996) demostraron que los homocigotas para el alelo t del RFLP Taq1 presentan la tercera parte del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata que requiera prostatectomía radical en comparación con los heterocigotas u homocigotas para el alelo T.

La asociación entre los polimorfismos VDR y el cáncer de próstata no fue constatada en todos los estudios emprendidos. Kibel y col. (1998a) examinaron los genotipos VDR de 41 pacientes fallecidos por cáncer de próstata y de 41 controles. Los investigadores no hallaron diferencias en la prevalencia de polimorfismos VDR específicos entre ambas poblaciones, pero confirmaron que los polimorfismos Taq1 y poli A se encuentran en fuerte desequilibrio de asociación. Tampoco se comprobó relación entre los genotipos Taq1 o BsmI y el cáncer de próstata en el Physicians Health Study (Ma y col., 1998). Se requieren estudios adicionales para determinar la importancia de los genotipos VDR en el desarrollo del cáncer de próstata.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) ejerce efectos mitogénicos y antiapoptóticos sobre las células epiteliales prostáticas normales y transformadas (Cohen y col., 1994; Peehl y col., 1995; Rajah y col., 1995; Peehl y col., 1996; Grimberg y Cohen, 2000). Los datos disponibles indican al IGF-1 en la iniciación y progresión del cáncer de próstata. La actividad del IGF-1 es modulada por un grupo de proteínas ligadoras de IGF (IGFBP) que se unen al IGF-1 y lo secuestran. **En tres estudios se ha relacionado el nivel de IGF-1 con el riesgo de cáncer de próstata.** Wolk y col. (1998) midieron los niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 en

210 pacientes suecos portadores de cáncer de próstata recientemente diagnosticado y en 224 controles. Se constató una asociación significativa entre los niveles de IGF sérico y el cáncer de próstata, sobre todo en hombres menores de 70 años (RR 2,93). Mantzoros y col. (1997) comunicaron resultados similares en un estudio griego de casos y controles. Estos estudios adolecen de un error potencial dado que los niveles de IGF se midieron en pacientes con cáncer de próstata, lo cual plantea la posibilidad de que su aumento fuera ocasionado por el tumor. Para evitar esta contingencia, Chan y col. (1998) examinaron los niveles de IGF e IGFBP-3 en sueros procedentes del Physicians Health Study que se recolectaron en forma prospectiva. Los investigadores hallaron una fuerte asociación entre los niveles séricos de IGF y el desarrollo de cáncer de próstata. **Los hombres con niveles de IGF que alcanzaban el cuartilo más elevado mostraban un riesgo 4,3 veces mayor en comparación con quienes tenían niveles situados en el cuartilo más bajo.** La medición de los niveles de IGFBP-3 arrojó resultados más sorprendentes aún. En conjunto estos estudios aportaron evidencias *uniformes* acerca del papel relevante que desempeñaría el eje IGF en el desarrollo del cáncer de próstata.

Se desconoce por qué en ciertos individuos los niveles de IGF circulante son más elevados que en otros. Rosen y col. (1998) demostraron una fuerte correlación entre un polimorfismo genético IGF-1 y los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con osteoporosis. Será interesante investigar si el riesgo de cáncer de próstata se segrega junto con alelos IGF-1 específicos.

Dieta

El riesgo de cáncer de próstata está determinado por factores genéticos y ambientales. La evidencia más clara sobre el papel que desempeña el medio ambiente procede de los estudios efectuados sobre migraciones, que revelan una incidencia aumentada de cáncer de próstata en la primera generación de inmigrantes de Japón y China (Muir y col., 1991; Shimizu y col., 1991). Estos estudios llevaron a plantear la hipótesis de que la dieta podría ser un determinante en la modulación del riesgo de cáncer de próstata. Se considera que la dieta influiría sobre todo en la transformación de neoplasias denominadas latentes o histológicas en tumores clínicamente manifiestos. Como se describe en otro apartado del presente capítulo, la incidencia de cáncer de próstata latente o histológico es similar en todo el mundo, pero la incidencia de neoplasias clínicamente manifiestas es variable, y las tasas globales más bajas de cáncer de próstata clínico se registran en los asiáticos. Estas diferencias sugieren que la dieta no influiría tanto en el inicio del cáncer de próstata como en su progresión. La presente sección describe los factores dietéticos que han sido epidemiológicamente asociados con el cáncer de próstata. En la sección final sobre prevención se mencionan otros factores dietéticos potencialmente protectores frente al desarrollo de cáncer de próstata, pero que no han sido estudiados de manera específica como factores de riesgo epidemiológicos (p. ej., proteína de la soja, té verde).

Grasas. Desde hace tiempo se sospecha que la ingesta de grasas representa un factor de riesgo de cáncer de próstata. Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata guardan estrecha correlación con la cifra media del consumo de grasas a nivel mundial. Los niveles elevados de grasa en la dieta estimulan la proliferación de células de cáncer de próstata tanto in vitro como in vivo. **Clinton y col. (1988) demostraron que una dieta exenta de grasas podía reducir el crecimiento de tumores dependientes de andrógenos en el modelo Dunning de cáncer de próstata. Estudios efectuados en el Memorial Sloan-Kettering Hospital en la University of Southern California-Los Angeles revelaron que una dieta rica en grasas promueve el crecimiento de células LNCaP de cáncer de próstata** (Wang y col., 1995; Aronson y col., 1999).

Las grasas pueden aumentar el riesgo de cáncer de próstata por medio de diversos mecanismos alternativos. En primer lugar, hay evidencias de que podrían modificar los niveles de andrógenos. En algunos estudios (Hill y col., 1979; Hamalainen y col., 1984; Rosenthal y col., 1998) se constató que quienes ingerían menos grasas (manteniendo la misma ingesta calórica total) presentaban niveles más bajos de testosterona plasmática. En segundo lugar, las grasas pueden ser una fuente de radicales libres (Kolonel y col., 1999). Tercero, los metabolitos proinflamatorios de los ácidos grasos pueden ser carcinógenos. El ácido araquidónico, por ejemplo, es un ácido graso poliinsaturado omega-6 capaz de estimular el crecimiento de células de cáncer de próstata in vitro, que es convertido en ácido 5-hidroxieicosatetraenoico (5-HETE). La inhibición del 5-HETE detiene específicamente el crecimiento de células de cáncer de próstata, hecho que sugiere la participación de este metabolito en la formación o el crecimiento tumoral (Ghosh y Myers, 1997; 1998; 1999).

Diversos estudios epidemiológicos mostraron correlación entre la ingesta de grasas y el riesgo de cáncer de próstata. **Giovannucci y col. (1993) efectuaron un estudio prospectivo sobre la relación entre dieta y cáncer de próstata en participantes del Health Professionals Follow-Up Study. Los hombres con ingestas de alto contenido graso presentaban un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de próstata avanzado** (RR 1,6). Se comprobó que los alimentos con asociación positiva más intensa eran las carnes rojas, y el único ácido graso que confiere riesgo de cáncer de próstata es el ácido poliinsaturado linoleico. Se observaron asociaciones similares entre ingesta de grasas de origen animal (carnes y productos lácteos) y cáncer de próstata en dos estudios de cohortes del Seventh Day Adventists (Snowdon y col., 1984; Mills y col., 1989) y en un estudio prospectivo efectuado en Hawaii (LeMarchand y col., 1994). La asociación entre ácido linoleico y cáncer de próstata también fue confirmada en dos estudios prospectivos (Gan y col., 1994; Harvei y col., 1997).

Aunque en muchos estudios se ha observado una asociación entre la ingesta de grasas y el cáncer de próstata, este hallazgo no ha sido unánime. Se efectuaron numerosos estudios de casos controles en los que no fue posible confirmar esa relación (Rohan y col., 1995; Andersson y col., 1996; Zhou y Blackburn, 1997). En un amplio estu-

dio prospectivo noruego no se comprobó riesgo aumentado de cáncer de próstata en hombres con ingestas de alto contenido graso (Veierod y col., 1997). La falta de coherencia en los estudios sobre dieta y cáncer de próstata responde a muchas causas probables. Los estudios de casos y controles, por ejemplo, dependen de que los pacientes vuelvan a la consulta para examinar los hábitos dietéticos. Puede existir un sesgo en el caso de los pacientes con cáncer de próstata debido a su propia percepción sobre la relación entre las dietas de alto contenido graso y la neoplasia. Las consultas a lo largo de períodos cortos pueden también no ser indicativas de la ingesta nutricional a largo plazo. Finalmente, muchos estudios se ven limitados por la selección inadecuada de los controles y por el tamaño reducido de las muestras.

En una revisión efectuada por Kolonel y col. (1999) los autores llegaron a la conclusión de que el aval a la hipótesis del papel que desempeñan las grasas como factor de riesgo de cáncer de próstata es puramente presuntivo. Aunque la asociación entre grasas de origen animal y cáncer de próstata es constante ni siquiera en estos estudios queda totalmente claro el papel que desempeñan las grasas como agente causal. Las dietas ricas en carne son habitualmente pobres en vegetales. La carne y los productos lácteos contienen otros elementos, como el cinc y el calcio, que pueden influir en el riesgo de cáncer de próstata. En estudios prospectivos y de casos y controles tanto el calcio como el cinc han sido implicados en un aumento del riesgo de cáncer de próstata, aunque aún queda por determinar su contribución precisa (Snowdon y col., 1984; LeMarchand y col., 1994; Chan y col, 1998; Giovannucci y col., 1998). **En síntesis, aunque muchos estudios epidemiológicos y biológicos avalan la hipótesis de que las dietas de alto contenido graso constituyen un factor de riesgo para el cáncer de próstata, su comprobación definitiva requiere de estudios epidemiológicos adicionales.**

Calcio. De acuerdo con lo mencionado, en algunos estudios se estableció una asociación entre el consumo elevado de calcio y el aumento del riesgo de cáncer de próstata. Chan y col. (1998) efectuaron un estudio de casos y controles en hombres suecos con cáncer de próstata y sin éste. Los investigadores constataron que la ingesta de calcio representaba un factor predictivo independiente de riesgo (RR 1,91). En un estudio prospectivo de cohortes llevado a cabo en Estados Unidos (Giovannucci y col., 1998) se arribó a una conclusión similar. Aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual el calcio aumentaría el riesgo de cáncer de próstata, se plantea la hipótesis de que los niveles elevados de calcio producirían una regulación descendente de la producción de vitamina D y estimularían de ese modo la proliferación celular.

Licopeno. El licopeno es un carotenoide que se encuentra en altas concentraciones en el tomate. Constituye un potente antioxidante y ha sido ampliamente estudiado como posible factor de riesgo negativo para el cáncer (DiMascio y col., 1989). En cuatro estudios de cohortes se estudió la relación entre consumo de licopeno y riesgo de cáncer de próstata. En el Health Professionals Follow-Up Study, Giovannuci y col. informaron que la ingesta elevada de licopeno se asociaba con una disminución del 21% en el riesgo de cáncer de próstata (Giovannucci y col., 1995; Giovannucci, 1999). **Se constató un 36% de incidencia menor de cáncer de próstata en hombres que consumían grandes cantidades de salsa de tomate, en comparación con los que no lo hacían. Es interesante advertir que la ingesta de jugo de tomate no evidenció ningún efecto protector, hecho que sugiere que la biodisponibilidad del licopeno aumenta con la cocción.** En una cohorte de 14.000 individuos del Seventh Day Adventists la ingesta de tomate fue asociada con una reducción estadísticamente significativa del 35% en el riesgo global de cáncer de próstata (Mills y col., 1989). Se comunicaron asociaciones similares entre la ingesta de licopeno y la reducción de la incidencia de cáncer de próstata en estudios séricos y de casos y controles. En el Physicians Health Study, por ejemplo, quienes al ingreso presentaron niveles plasmáticos más elevados de licopeno tuvieron una reducción del 25% en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata durante el seguimiento (Gann y col., 1999).

Se desconocen los mecanismos por los cuales el licopeno disminuye el riesgo de cáncer de próstata. Una posibilidad sería que protegiera a las células epiteliales en proceso de envejecimiento de las especies reactivas del oxígeno producidas en el curso de la inflamación prostática. DeMarzo y col. (1999) plantearon que el cáncer de próstata podría relacionarse con un proceso de inflamación crónica; sin embargo, ningún estudio epidemiológico ha establecido una relación entre prostatitis y cáncer de próstata. Una segunda explicación posible y llamativa es que el licopeno bloquea la proliferación celular mediada por IGF (Karas y col., 2000). Karas y col. observaron que podía bloquear la fosforilación de la tirosina del receptor IGF en células de cáncer de mama.

Selenio. El selenio es un oligoelemento del antioxidante glutatión peroxidasa. El interés por el selenio surgió de la observación de que la mortalidad en determinados cánceres es más baja cuando existe una concentración elevada de selenio en el suelo (van den Brandt y col,. 1993). **La evidencia más sugestiva que vincula al selenio con el riesgo de cáncer de próstata procede de un estudio prospectivo aleatorizado que se efectuó para determinar si el suplemento de selenio podía reducir el riesgo de cáncer de piel** (Clark y col., 1996). **Aunque el protocolo no permitió establecer una relación entre el selenio y el cáncer de piel, se descubrió casualmente una reducción notable en la incidencia de cáncer de próstata.** Yoshizawa y col. (1998) comprobaron una reducción similar en un informe del Health Professionals Follow-Up Study. Los individuos con los niveles más elevados de selenio en las uñas de los pies tenían la mitad del riesgo de desarrollar cáncer de próstata que aquellos con niveles bajos antes del diagnóstico.

Vitamina E. La vitamina E (α-tocoferol) es un antioxidante que protege las membranas celulares de la acción nociva de los radicales libres. Estudios in vitro demostraron un efecto proapoptótico y antiproliferativo de la vitamina E sobre las células del cáncer de próstata (Sigounas y col., 1997). **Un ensayo prospectivo finlandés diseñado para examinar el efecto de los suplementos de la**

vitamina E sobre la incidencia de cáncer de pulmón en fumadores mostró una reducción del 32% en la incidencia de cáncer de próstata y una disminución del 41% en la mortalidad por cáncer de próstata en comparación con el placebo (Heinonen y col., 1998). De la misma manera, un pequeño estudio prospectivo suizo demostró que los fumadores con niveles plasmáticos bajos de vitamina E presentaban un riesgo aumentado de cáncer de próstata (Eichholzer y col., 1996). Otros estudios efectuados en fumadores y en no fumadores no evidenciaron relación entre la ingesta o los niveles plasmáticos de vitamina E y el riesgo de cáncer de próstata (Hsing y col., 1990a; Nomura y col., 1997; Hartman y col., 1998). Se requieren estudios adicionales para confirmar el vínculo entre la vitamina E y el riesgo de cáncer de próstata.

Vasectomía

La relación entre vasectomía y riesgo de cáncer de próstata sigue siendo objeto de controversias. Dos grandes estudios de cohortes (uno retrospectivo y otro prospectivo) conducidos por Giovannucci informaron un riesgo incrementado de cáncer de próstata en hombres vasectomizados (RR 1,6) (Giovannucci y col., 1993a; 1993b). El riesgo aumentaba en el transcurso del tiempo, de manera que los vasectomizados a una edad temprana presentaban el riesgo más elevado. Otros estudios, como el de casos y controles de Seattle, no hallaron asociación entre la vasectomía y el cáncer de próstata (Stanford y col., 1999). Se desconoce el mecanismo por el cual la vasectomía predispondría al cáncer de próstata, pero se han propuesto una serie de hipótesis como la producción de anticuerpos antiesperma, la disminución de la concentración de andrógenos en el líquido seminal y la disminución de la actividad secretoria prostática. También es posible que los vasectomizados acudan con mayor frecuencia a la consulta urológica y se pueda efectuar el diagnóstico de cáncer de próstata. Hasta la fecha, sin embargo, estas hipótesis no han sido comprobadas experimentalmente.

Actividad sexual, tabaquismo, altura y peso, y consumo de alcohol

Se ha sugerido que diversas exposiciones genéticas (altura y peso) y ambientales (actividad sexual, tabaquismo y consumo de alcohol) influirían en la modulación del riesgo de cáncer de próstata. En general no se ha logrado establecer ninguna relación consistente entre esos factores y la enfermedad. Por ejemplo, se planteó la hipótesis de que la actividad sexual favorecería la exposición de la próstata a agentes infecciosos pasibles de incrementar el riesgo de transformación maligna, de manera similar a la relación causal que existe entre el papilomavirus humano (HPV) y el cáncer cervical en las mujeres. Aunque algunos estudios hallaron cierta relación entre la actividad sexual temprana, el número de parejas sexuales y el cáncer de próstata (Honda y col., 1988), los resultados no han sido uniformes (Ewings y Bowie, 1996). Tampoco se logró identificar sistemáticamente el HPV u otros patógenos (p. ej., clamidias) en el tejido canceroso prostático (Wideroff y col., 1996).

El consumo de cigarrillos es un factor de riesgo común para el cáncer de pulmón, de vejiga y otras neoplasias epiteliales. El consenso acerca del papel que desempeña el hábito de fumar en el riesgo de cáncer de próstata es escaso. Se han comunicado estudios prospectivos tanto positivos (Hsing y col., 1990b; Hiatt y col., 1994) como negativos (Adami y col., 1996; Engeland y col., 1996). En un estudio se sugería que los fumadores presentaban peor pronóstico que los no fumadores, probablemente por el incremento en el nivel de andrógenos asociado con el tabaquismo (Daniell, 1995; Giovannucci y col., 1999).

Se sabe que el consumo excesivo de alcohol incrementa la producción de estrógenos y disminuye los niveles de testosterona, y podría preverse que redujera el riesgo de cáncer de próstata (Breslow y col., 1999). A pesar de esta hipótesis, no se ha establecido ninguna relación entre consumo de alcohol y cáncer de próstata (Pollack y col., 1984).

Se sabe que los niveles de IGF-1 guardan relación con la altura, por lo cual se supuso que los hombres más altos podrían presentar un riesgo más elevado de cáncer de próstata. Los datos sobre la asociación entre altura y cáncer de próstata son variables, con estudios positivos y negativos (Whittemore y col., 1985; Andersson y col., 1997). En un estudio se estableció una correlación entre la talla y el cáncer de próstata avanzado (Giovannucci y col., 1997).

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA MOLECULAR

Aunque la etiología exacta del cáncer de próstata sigue siendo desconocida, se lograron importantes adelantos en la definición de los procesos moleculares responsables de la iniciación y la progresión de esta enfermedad. Estos adelantos derivaron de distintos factores. El aumento de los fondos destinados a la investigación del cáncer de próstata ha concentrado y acelerado los esfuerzos en este campo. Los estudios epidemiológicos que revelaron la existencia de un componente hereditario en la enfermedad condujeron a la realización de esfuerzos en gran escala para identificar los genes asociados con el cáncer de próstata. Los avances concomitantes en genómica y genética del cáncer aceleraron el ritmo de esta búsqueda de genes. Finalmente, el desarrollo de múltiples modelos animales de cáncer de próstata y la capacidad de crear animales con alteraciones genéticas programadas han brindado los medios de probar directamente las hipótesis sobre la etiología del cáncer de próstata (fig. 85-4).

Inicio del cáncer de próstata

El cáncer de próstata es único entre los tumores sólidos por su característica de presentarse bajo dos modalidades: una forma histológica o latente, que puede ser identificada en un 30% de los hombres de más de 50 años y en el 60 a 70% de los mayores de 80 años, y otra forma clínicamente manifiesta que afecta

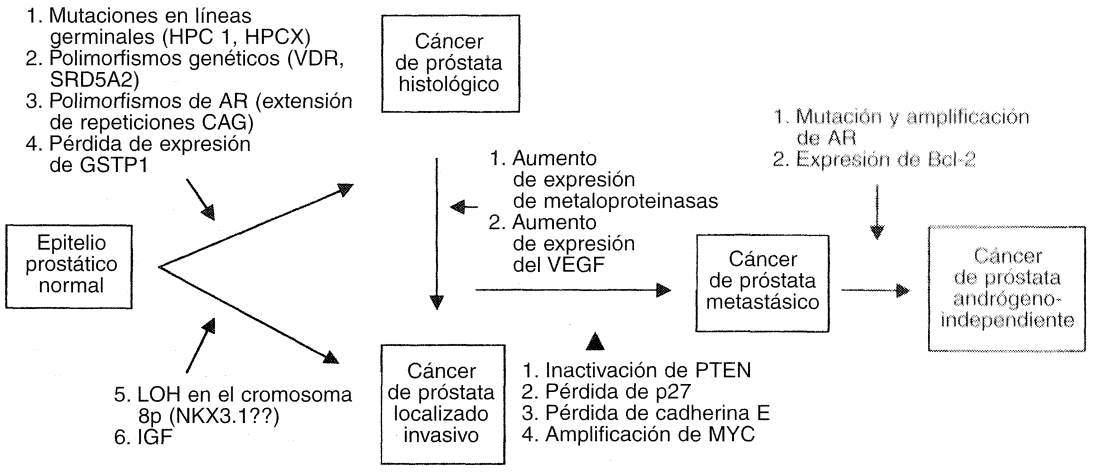


Fig. 85-4. Resumen de las alteraciones genéticas asociadas con la progresión del cáncer de próstata.

aproximadamente a 1 de cada 6 hombres norteamericanos. Se considera que la prevalencia del cáncer de próstata latente es similar en todo el mundo y entre las distintas etnias, mientras que la incidencia del cáncer de próstata clínico muestra una variación acentuada entre los diferentes países y dentro de cada uno de ellos. **En consecuencia, el conocimiento de la etiología del cáncer de próstata requiere la investigación de las etapas que conducen tanto a la iniciación del cáncer histológico como a la progresión hacia el cáncer de próstata clínico invasivo.** Debe señalarse, sin embargo, que se desconoce la relación molecular exacta entre el cáncer latente y el clínico y que la separación conceptual en iniciación histológica y progresión clínica que se mencionó puede ser una simplificación.

Herencia

Se estima que el 10% de los cánceres de próstata son de origen hereditario (Steinberg y col., 1990). Este hallazgo epidemiológico estimuló un considerable esfuerzo de investigación en gran escala a fin de identificar los genes responsables mediante análisis de ligamiento en pacientes que procedían de familias con carga elevada de cáncer de próstata. Una hipótesis que surgió de este trabajo sugiere que los genes involucrados en las formas hereditarias de cáncer de próstata podrían desempeñar también un papel en el desarrollo del cáncer de próstata esporádico. Las mutaciones del gen de la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), por ejemplo, son responsables tanto de los carcinomas de células renales (CCR) congénitos en los pacientes con enfermedad de VHL, como del 90% de los CCR esporádicos (Zbar, 1995). La diferencia entre el cáncer familiar y el esporádico en el CCR radica en que los pacientes con VHL heredan una mutación en un alelo del gen VHL y adquieren una segunda mutación en el alelo restante, mientras que los pacientes con enfermedad esporádica presentan mutaciones adquiridas en ambos alelos. La adquisición de dos mutaciones requiere más tiempo que una mutación simple y, por lo tanto, los casos esporádicos se presentan a una edad más avanzada que los casos familares. Como los individuos con predisposición congénita al cáncer de próstata tienden a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana que los individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad, se investiga la hipótesis de que esta neoplasia siga un modelo similar al del VHL.

Cáncer de próstata hereditario 1. El análisis de ligamiento efectuado en 91 familias suecas y norteamericanas de alto riesgo para el cáncer de próstata **condujo a la identificación de un locus de mayor susceptibilidad en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25)** (Smith y col., 1996). **Los individuos con este locus tienden a desarrollar cáncer de próstata a una edad temprana.** Entre las familias suecas con fuertes antecedentes familiares de cáncer de próstata solo se hallaron vínculos con el cáncer de próstata hereditario 1 (HPC1) en aquellos pacientes cuya enfermedad había comenzado antes de los 65 años de edad (Gronberg y col., 1997b). Hallazgos similares fueron informados por el International Consortium for Prostate Cancer Genetics (Xu, 2000) y por un grupo de la University of Washington, que en un estudio anterior que abarcaba 150 familias de alto riesgo (Goode y col., 2000) no había podido descubrir el ligamiento de este locus. En las familias vinculadas con el HPC1, el último grupo constató la presencia de cinco o más miembros afectados que tenían una edad promedio inferior a los 65 años en el momento del diagnóstico. Los esfuerzos actuales se encaminan a clonar el gen de la enfermedad en el interior de esta región.

PCAP y CAPB. Los estudios efectuados en familias de alto riesgo han llevado a la identificación de múltiples loci de susceptibilidad potencial, lo cual sugiere que podría existir más de un gen asociado con el cáncer de próstata hereditario (o sea, heterogeneidad del locus genético). Se desarrolló un proceso análogo en el campo del cáncer de mama con el aislamiento de los genes BRCA1 y del BRCA2. Berthon y col. (1998) estudiaron 47 familias francesas y alemanas con alta incidencia de cáncer de próstata y comprobaron que el 50% de estas familias estaba ligada al cromosoma 1q42.2-43 (PCAP). Los investigadores advirtieron que, al igual que con el gen

HPC1, el vínculo con este locus se acompañaba del inicio temprano de la enfermedad. El grupo Seattle identificó también un subgrupo de familias vinculadas con esta región, aunque estimó que el PCAP era responsable solo del 4 al 9% de las neoplasias familiares (Gibbs y col., 1999). Este grupo comunicó también el descubrimiento de un locus de susceptibilidad raro en 1p36 (CAPB) (Gibbs y col., 1999). Es interesante destacar que el gen CAPB se asocia con neoplasias tanto prostáticas como cerebrales.

Cáncer de próstata hereditario X. Los estudios poblacionales han sugerido la presencia en algunas familias de un tipo de herencia ligada a X en el cáncer de próstata. Esta predicción se basa en el hallazgo de que el cáncer de próstata puede ser más común en individuos cuyos hermanos padecen la enfermedad que en otros cuyos padres son los afectados. En concordancia con esta hipótesis, Xu y col. (1998) identificaron un locus de susceptibilidad en el cromosoma Xq27-28 en el curso de un estudio que abarcó a 369 familias con cáncer de próstata procedentes de Estados Unidos, Suecia y Finlandia. Se cree que el gen HPCX es responsable del 16% de las neoplasias prostáticas familiares. La existencia de este locus fue confirmada recientemente por un grupo de la University of Michigan (Lange y col., 1999).

Resumen. El HPC es un problema complejo. La presencia de heterogeneidad del locus genético (es decir, más de un gen HPC) determina que el descubrimiento de genes de susceptibilidad al cáncer de próstata sea un verdadero desafío. La identificación de los genes asociados al cáncer de próstata se complica también por la dificultad para clasificar con precisión a las familias de alto riesgo. El screening con PSA ha dado por resultado un diagnóstico más temprano, que torna confusa la definición de comienzo precoz. De igual modo, la elevada prevalencia del cáncer de próstata dificulta la diferenciación en neoplasias hereditarias y esporádicas en el seno de las familias (es decir, tasa elevada de fenocopias). A pesar de estos inconvenientes, el progreso logrado ha sido rápido. Con la disponibilidad de la secuenciación completa del genoma humano, no ha de transcurrir demasiado tiempo hasta lograr el conocimiento más acabado del HPC.

Cáncer de próstata esporádico

Se considera que más del 90% de las neoplasias prostáticas se produce en forma esporádica. Una hipótesis sostiene que las neoplasias familiares y esporádicas tienen un origen molecular similar, como sucede con el cáncer de riñón. La comprobación de esta hipótesis requiere la identificación de genes familiares de cáncer de próstata y la demostración de que esos genes están alterados tanto en los casos hereditarios como en los esporádicos. Una hipótesis alternativa sostiene que las neoplasias esporádicas se originan a partir de cambios moleculares diferenciados que conducen al mismo resultado final: el cáncer de próstata.

Se ha dedicado un importante número de trabajos a identificar las regiones cromosómicas alteradas en el cáncer de próstata. La hipótesis de fondo en estos estudios es que esas regiones anómalas pueden albergar supresores tumorales u oncogenes asociados con la iniciación y la progresión del cáncer de próstata. Se considera que en la mayoría de los tumores las regiones cromosómicas alteradas contienen genes involucrados en las fases tempranas de la carcinogénesis prostática, mientras que en el proceso de invasión o de metástasis intervendrían cambios cromosómicos menos comunes.

Pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 8p. Knudson y col. (1975) plantearon la hipótesis de que las neoplasias surgirían por la pérdida de genes que controlan procesos celulares vitales como la replicación y la muerte de las células. Los ejemplos incluyen el gen VHL del cáncer de riñón, descrito antes, así como los genes p53 y retinoblastoma (Rb). **La existencia de un locus supresor tumoral es sugerida por la deleción de regiones cromosómicas específicas identificadas por la pérdida de heterocigosidad y por estudios de hibridación genómica comparativa (CGH). El análisis de las neoplasias prostáticas esporádicas ha revelado una serie de sitios potenciales de supresión tumoral, entre los cuales el más común está localizado en el cromosoma 8p.** Macoska y col. (2000) comunicaron que hasta un 70% de los tumores prostáticos primarios presentan deleciones en el cromosoma 8p. De manera similar, en un estudio CGH llevado a cabo por Cher y col. (1996) se demostró que el 80% de los tumores metastásicos habían perdido el brazo corto del cromosoma 8p. El locus específico perdido en el cromosoma 8p es objeto de debate. La mayoría de los investigadores localizó la región de la pérdida en el cromosoma 8p22 (Macoska y col., 1994; 2000). Otros investigadores comunicaron un ritmo elevado de pérdida en un área más proximal en el cromosoma 8p12-21, lo cual sugiere que puede existir más de un gen de supresión tumoral en esta región (Emmert-Buck y col., 1995; Vocke y col., 1996). Un dato importante es que varios investigadores han demostrado pérdidas del cromosoma 8p tanto en neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN) como en tumores invasivos adyacentes (Vocke y col., 1996; Haggman y col., 1997). Estos datos sugieren que: 1) la pérdida de 8p representa un acontecimiento temprano en la carcinogénesis prostática, y 2) las PIN pueden ser las lesiones precursoras del cáncer invasivo. También es importante que la pérdida de heterocigosidad de 8p no guardó correlación con el estadio o el grado tumoral ni tuvo significado pronóstico, lo cual coincide con la hipótesis de que representaría un proceso temprano y quizá iniciador.

Nkx3.1. Se desconoce cuál es realmente el gen que interviene en la carcinogénesis prostática en el cromosoma 8p. Un candidato excelente es el **Nkx3.1, un gen específico prostático regulado por andrógenos que se localiza en el cromosoma 8p21** (He y col., 1997; Prescott y col., 1998). **El Nkx3.1 pertenece a una familia extensa de genes homeobox** que desempeñan papeles importantes en el desarrollo y la homeostasis de los órganos. La expresión aberrante de genes homeobox ha sido señalada en diversos tumores, hecho que sugiere que el Nkx3.1 podría intervenir en la tumorogénesis prostática. **Bhatia-Gaur y col. (1999) demostraron que ratones deficientes en Nkx3.1 (a través de blancos genéticos) presentan defectos significativos en la morfogénesis ductal**

prostática y en la producción secretoria de proteínas (Bhatia-Gaur y col., 1999; Tanaka y col., 2000). **Más llamativo fue el hallazgo de que los ratones deficientes en Nkx3.1 desarrollaban cambios displásicos e incluso cáncer al envejecer.** Los investigadores efectuaron una observación importante al advertir que la pérdida de un único alelo Nkx3.1 (en ratones heterocigotas) era suficiente para originar esta displasia, y ello indica que puede bastar con la haploinsuficiencia para producir el cáncer (Bhatia-Gaur y col., 1999). Los esfuerzos actuales apuntan a determinar si el Nkx3.1 está implicado en el cáncer de próstata humano. Los estudios iniciales sobre los niveles de RNA mensajero (mRNA) del Nkx3.1 no establecieron correlación entre la pérdida de expresión y el cáncer (Xu y col., 2000). Sin embargo, en estudios más recientes Abate-Shen y col. investigaron los niveles proteicos de Nkx3.1 y sugirieron que la pérdida de expresión podría desempeñar un papel en la carcinogénesis prostática (Abate-Shen, comunicación personal, 2000).

Otros cambios genéticos

Telomerasa. El envejecimiento celular normal se caracteriza por la pérdida progresiva de material genético a partir de los telómeros, o extremos del cromosoma. Las células madres o pluripotenciales, que se definen por su capacidad de autorrenovarse y proliferar perpetuamente, no desarrollan telómeros cortos y son inmortales por definición. **Las células pluripotenciales evitan el acortamiento de los telómeros mediante la producción de telomerasa, una transcriptasa inversa que reemplaza las unidades teloméricas perdidas** (DeMarzo y col., 1998). La expresión de la telomerasa aumenta en la próstata de la rata después de la castración y es probable que desempeñe un papel en la capacidad de persistencia de las glándulas residuales en ausencia de andrógenos (Mecker y col., 1996). **Se ha informado que la mayoría de los cánceres de próstata también expresa telomerasa** (Sommerfeld y col., 1996). Es importante destacar que las lesiones PIN expresan asimismo telomerasa, de manera que se trataría de un proceso temprano que podría desempeñar un papel crítico en la carcinogénesis prostática (Sommerfeld y col., 1996). Los mecanismos que gobiernan la regulación positiva de la telomerasa en las células tempranas del cáncer de próstata no son conocidos. Una hipótesis sostiene que el cáncer de próstata puede originarse en células prostáticas pluripotenciales o progenitoras que normalmente expresan esta enzima (Bui y Reiter, 1998; DeMarzo y col., 1998). La transformación de tales células por la pérdida de un gen de supresión tumoral en el cromosoma 8p, por ejemplo, puede provocar su proliferación anómala y posibilitar la acumulación de modificaciones genéticas adicionales y la producción del fenotipo canceroso.

Glutatión-S-transferasa Pi. Las especies reactivas del oxígeno (es decir, los radicales libres) que se producen durante el metabolismo normal o como respuesta a fenómenos ambientales o de otra naturaleza pueden ser altamente mutagénicas y carcinógenas. **Las especies reactivas del oxígeno son inactivadas por varias enzimas protectoras como la glutatión-S-transferasa (GST), la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa. Se ha informado la ausencia de expresión de una de estas enzimas, la GST-pi, virtualmente en todos los casos de PIN y de cáncer de próstata** (Lee y col., 1994). La pérdida de expresión es producto de la hipermetilación de las secuencias reguladoras del GST-pi, aunque se desconoce la causa de esta hipermetilación (Lee y col., 1997; Brooks y col., 1998). La pérdida del GST-pi puede ocasionar un aumento de la propensión a desarrollar nuevas mutaciones, que determinan a su vez el desarrollo de cáncer. Se trata de una de las alteraciones genómicas más comunes que se han descrito en el cáncer de próstata humano y representa probablemente uno de los fenómenos iniciadores de la enfermedad.

Modelo de célula pluripotencial del cáncer de próstata. Una clave para develar la etiología del cáncer de próstata consiste en conocer los tipos celulares que le dan origen. El estudio de estas células diana puede llevar al entendimiento más preciso de los orígenes moleculares del cáncer de próstata.

Como la mayoría de los órganos epiteliales, se cree que la próstata contiene células pluripotenciales capaces de producir una diferenciación multilinaje. La evidencia más firme acerca de la existencia de células pluripotenciales prostáticas procede de estudios que demuestran la capacidad de regeneración del epitelio prostático cuando se administran andrógenos a roedores castrados (Isaacs y Coffey, 1989; Bui y Reiter, 1998; DeMarzo y col., 1998). Se considera que las células prostáticas pluripotenciales residen en el epitelio basal y dan origen a una jerarquía de células progenitoras destinadas a diferenciarse en células secretorias o neuroendocrinas.

Los estudios sugieren que el cáncer de próstata puede originarse en la transformación de las células prostáticas pluripotenciales o de las células progenitoras. El cáncer de próstata expresa una serie de productos genéticos que normalmente se encuentran restringidos a las células basales, como los receptores her-2/neu y c-met, el gen antiapoptótico bcl-2 y la telomerasa (McDonnell y col., 1992; Craft y col., 1999; Morote y col., 1999). Asimismo, los cánceres de próstata se tornan inevitablemente independientes de los andrógenos, y esto constituye una característica de las células prostáticas pluripotenciales y progenitoras (Bui y Reiter, 1998).

El tipo celular exacto que sufriría esta transformación sigue siendo desconocido. DeMarzo y col. (1998) especularon acerca de una célula progenitora localizada en el epitelio secretorio que podría ser el blanco de la transformación. En diversas neoplasias prostáticas, Verhagen y col. (1992) identificaron tipos celulares que en la diferenciación se consideran intermedios entre las células pluripotenciales y las células secretorias. Un impedimento para el progreso en este campo ha sido la falta de marcadores de superficie celular capaces de discriminar estirpes celulares específicas dentro del epitelio prostático. El descubrimiento de nuevos marcadores, como el antígeno de células pluripotenciales prostáticas (PSCA), ha de mejorar nuestro conocimiento acerca del desarrollo prostático normal y, por ende, de la carcinogénesis prostática (Bui y Reiter, 1998; Reiter y col., 1998; Gu y col., 2000).

Progresión del cáncer de próstata

Como se expuso previamente, el cáncer de próstata es único por su característica de presentarse tanto en forma latente como clínica. Sin desmedro de la gran importancia que tienen los estudios sobre iniciación del cáncer de próstata, sería de suma utilidad llegar a un conocimiento más profundo de la biología subyacente a la conversión de tumores "benignos" desde el punto de vista histológico en procesos agresivos en el aspecto clínico, con el objeto de poder desarrollar nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en esta enfermedad. El aumento de los conocimientos sobre los fenómenos genéticos específicos involucrados en el cáncer de próstata ha sido considerable. En esta sección se pasará revista a algunos de los genes, anomalías cromosómicas y vías señalizadoras que se consideran críticos en la progresión del cáncer de próstata y en la producción de metástasis.

Pten/Akt

La pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 10q es una alteración genética observada frecuentemente en el cáncer de próstata. A diferencia de la pérdida de la heterocigosidad en el cromosoma 8p, la pérdida en 10q se asocia con enfermedad avanzada, de manera que los genes alojados en este locus guardarían relación con la progresión del cáncer de próstata. Rubin y col. (2000), por ejemplo, constataron que el 43% de los tumores con ganglios linfáticos positivos presentaba pérdida de la heterocigosidad en 10q23, frente al 14% de los casos sin compromiso ganglionar.

El gen de supresión tumoral PTEN/MMAC ha sido identificado y mapeado en el cromosoma 10q23. **El PTEN codifica una fosfatasa proteico/lipídica que sufre importantes mutaciones o deleciones en los cánceres humanos, como el glioblastoma y el cáncer endometrial** (Li y col., 1997; Steck y col., 1997). Es interesante señalar que las alteraciones del PTEN se asocian también con la enfermedad de Cowden, un síndrome neoplásico familiar que se caracteriza por el desarrollo de tumores en la piel, tiroides, mama y endometrio (Liaw y col., 1997).

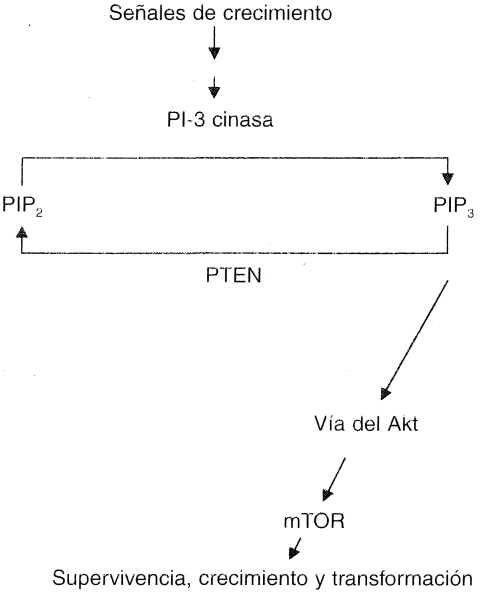


Fig. 85-5. Vía del supresor tumoral tetranitrato de pentaeritritol (PTEN).

Se han identificado alteraciones del PTEN tanto en tumores de la próstata localizados como metastásicos. En concordancia con los datos reunidos acerca de la pérdida de la heterocigosidad, del 10 al 20% de los tumores confinados a órganos y aproximadamente la mitad de los tumores avanzados presentan mutaciones en los alelos PTEN o la pérdida de éstos (Cairns y col., 1997; 1998). Se ha informado que la pérdida de la función PTEN también se produciría por la pérdida de expresión. Whang y col. (1998) comunicaron que el 50% de los xenoinjertos de cáncer de próstata humano avanzado mostraban expresión escasa o ausente de PTEN pese a la falta de mutaciones inactivantes o pérdida de alelos. La demetilación restauró la expresión PTEN, lo cual indica que la hipermetilación de las secuencias reguladoras del PTEN puede inactivar este gen. De manera similar, en un estudio inmunohistoquímico de expresión de PTEN se sugirió que la pérdida de esta expresión puede ser más común que la mutación o la pérdida de heterocigosidad (McMenamin y col., 1999).

Diversos estudios han demostrado que el PTEN es un modulador negativo de la vía señalizadora de la PI3 quinasa/Akt (fig. 85-5) (Wu y col., 1998). La PI3 cinasa es un blanco aguas abajo de una serie de factores de crecimiento que participan en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de IGF (IGFR) y el her-2/neu. **La activación de la PI3 cinasa por la vía de estas señales y de otras conduce a la activación de Akt, un conocido oncogén, que está entonces en condiciones de producir proliferación y/o inhibición de la apoptosis.** La función normal del PTEN consiste en la desfosforilación e inactivación de la PI3 cinasa. La pérdida de PTEN en el cáncer de próstata lleva a la activación de la PI3 cinasa y, a su vez, del Akt y de sus señales aguas abajo. En correspondencia con este modelo, Wu y col. (1998) mostraron una correlación inversa perfecta entre la pérdida de PTEN y la activación de Akt en una serie de muestras de cáncer de próstata.

La investigación se ha centrado en la identificación de los blancos aguas abajo de las pérdidas PTEN que resultan esenciales para la progresión del cáncer de próstata. Una vía que recibió significativa atención es la cascada señalizadora Akt-mTOR-S6 cinasa, que interviene en la traducción proteica (Nave y col., 1999; Sekulic y col., 2000). Esta vía es particularmente apasionante dada la existencia de la rapamicina, un conocido inhibidor de la actividad mTOR (Nave y col., 1999; Sekulic y col., 2000). Sawyers y col. han demostrado que los tumores nulos para PTEN muestran regulación positiva sobre el mTOR y su blanco aguas abajo, la S6 cinasa. La inhibición de esta vía con rapamicina o sus análogos conduce a la detención del crecimiento de los tumores PTEN nu-

los, hecho que sugiere que la vía Akt-mTOR es crítica en el crecimiento del cáncer de próstata (Neshat y col., 2001).

p27

El p27 es un gen candidato de supresión tumoral localizado en el cromosoma 12p12. Los estudios de Kibel y col. han constatado LOH en el cromosoma 12p12 del 50% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico (Kibel y col., 1998b; 1999; 2000). Algunos xenoinjertos de cáncer de próstata evidenciaron también pérdida de material genético en este locus (Klein y col., 1997). **Los estudios realizados en pacientes sometidos a prostatectomía radical establecieron una asociación entre la pérdida de expresión de p27 y el riesgo incrementado de recurrencia bioquímica** (Guo y col., 1997; Cordon-Cardo y col., 1998; Cote y col., 1998; Yang y col., 1998; Tsihlias y col., 1999). Yang y col. (1988), por ejemplo, demostraron que los pacientes con tumores que expresaban niveles bajos de p27 mostraban un riesgo tres veces mayor de fracaso con el tratamiento quirúrgico en comparación con otros que presentaban expresión normal. La pérdida de la expresión de p27 se ha relacionado también con una disminución de la sobrevida en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. Por último, un estudio realizado por Thomas y col. (2000) demostró que era posible detectar la pérdida de expresión de p27 en muestras de biopsia prostática, y esto plantea la posibilidad de contar con un marcador molecular útil en el diagnóstico del cáncer de próstata. Tales resultados sugieren que la pérdida de expresión de p27 representaría un paso crítico en la progresión del cáncer de próstata.

Los mecanismos mediante los cuales se pierde la expresión de p27 y por los que este proceso confiere potencial maligno a los tumores no son cabalmente conocidos. **El p27 pertenece a la familia Cip/Kip de inhibidores de la cinasa ciclina-dependientes (cdk). Regula la progresión del ciclo celular desde la fase G1 a la S uniéndose al complejo ciclina E/cdk2 e inhibiéndolo. Por ende, la pérdida de p27 puede acelerar la tumorogénesis al posibilitar el progreso de las células a través del ciclo celular.** La pérdida de expresión de p27 puede surgir de una pérdida genética, como lo indican los datos de pérdida de la heterocigosidad. Sin embargo, la pérdida de expresión de p27 es mucho más común que la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma l2p12 y ocurre en los estadios muy tempranos de cánceres invasivos, como lo demuestran los estudios inmunohistoquímicos. Loda y col. (1997) han demostrado que la proteína p27 puede ser degradada por tumores de manera rápida y específica a través de la vía del ubiquitin-proteasoma. La causa de esta rápida depuración proteica no se conoce, aunque existen ciertas evidencias de que podría ser regulada a través de la ras-mitógeno-proteincinasa activada (MAP), una cascada señalizadora que interviene en el cáncer de próstata (Rivard y col., 1999). La expresión de p27 también puede recibir regulación negativa por la vía del Akt mencionada anteriormente (Graff y col., 2000).

Los ratones deficientes en p27 desarrollan hiperplasia prostática, y ello confirma la importancia potencial de este gen en la homeostasis prostática (Cordon-Cardo y col., 1998). Más apasionante es la demostración de Pandolfi y col. de que los ratones deficientes tanto en p27 como en PTEN presentan incidencia elevada de cáncer de próstata (Pandolfi y col., 2001). Estos resultados aportan la mejor prueba lograda hasta el presente de que el PTEN y el p27 desempeñan papeles fundamentales en la etiología molecular del cáncer de próstata.

MYC

Una de las modificaciones cromosómicas más comunes en el cáncer de próstata es la ganancia del brazo largo del cromosoma 8q. A diferencia de las alteraciones del cromosoma 8p, que aparecerían en una fase temprana en la carcinogénesis prostática, **la ganancia de 8q es más común en tumores localmente avanzados y metastásicos.** Por ejemplo, Visakorpi y col. (1995) informaron que solo el 6% de los tumores primarios presentaba ganancia de secuencias en 8q, en comparación con el 89% de los tumores hormonorrefractarios. Igualmente, el 85% de las metástasis ganglionares muestra ganancia 8q y el 50% de las metástasis óseas amplificación 8q (Cher y col., 1996; Alers y col., 1997). La ganancia o la amplificación de genes en el cromosoma 8q se asocia con un riesgo aumentado de metástasis y con reducción de la sobrevida global (Macoska y col., 2000). Estos resultados sugieren que uno o más genes localizados en el cromosoma 8q participan en la progresión del cáncer de próstata.

El oncogén MYC fue mapeado en el cromosoma 8q24 y probablemente sea uno de los genes involucrados en la progresión del cáncer de próstata. Diversas evidencias avalan esta suposición. **Primero, el MYC se halla amplificado y sobreexpresado en muchos tumores localmente avanzados y metastásicos** (Jenkins y col., 1997). **La amplificación del MYC en los tumores localmente avanzados es pedictiva de la progresión sistémica y de la muerte por cáncer de próstata** (Sato y col., 1999). El MYC puede colaborar con otros oncogenes para inducir cáncer de próstata en modelos murinos (Thompson y col., 1991). Los ratones transgénicos que sobreexpresan MYC en la próstata desarrollan lesiones similares a PIN (Zhang y col., 2000). Finalmente, en un xenoinjerto de cáncer de próstata la inhibición de la expresión de MYC puede mediar la regresión tumoral (Steiner y col., 1998).

Aunque es probable que el MYC sea el oncogén diana en el cromosoma 8q, se han identificado otros genes posibles. El PSCA, un antígeno de superficie celular que se expresa predominantemente en la próstata, ocupa una situación distal al MYC sobre el cromosoma 8q24.2, y en los tumores localmente avanzados se coamplifica y sobreexpresa junto con el MYC (Reiter y col., 2000). El EIF3-p40 es un gen que participa en la maquinaria de traducción proteica celular también localizado en esta región y que está amplificado en un subgrupo de tumores avanzados (Nupponen y col., 1999). Se requieren estudios adicionales para aclarar en qué medida uno o varios genes de esta región se hallan envueltos en la progresión del cáncer de próstata.

Receptor androgénico

Otro sitio común de ganancia/amplificación genética en el cáncer de próstata es el cromosoma X, en el locus AR (Koivisto y col., 1997). Como se explicó antes, los polimorfismos de los metabolitos de AR y de los andrógenos se vinculan epidemiológicamente con el desarrollo de cáncer de próstata. El andrógeno constituye también un factor de "crecimiento" necesario para el cáncer de próstata en sus estadios tempranos. Visakorpi y col. (1995) comunicaron la existencia de un gen de amplificación AR en los tumores hormonorrefractarios, lo cual sugiere que **el aumento del número de copias AR podría desempeñar un papel en la progresión de los tumores andrógeno-independientes** (Koivisto y col., 1997). Asimismo, se han informado **mutaciones AR** en tumores andrógeno-independientes (Taplin y col., 1995). Estas mutaciones **tornan al AR susceptible a ligandos no androgénicos y pueden contribuir a la progresión del cáncer de próstata** (Fenton y col., 1997). **Por ejemplo, las mutaciones AR pueden transformar a los antagonistas AR, como la bicalutamida, en agonistas AR.**

Varios investigadores indicaron que muchos de los factores de crecimiento (p. ej., IGF, factor de crecimiento epidérmico [EGF], her-2/neu, interleucina-6 [IL-6]) que intervienen en la iniciación y la progresión del cáncer de próstata podrían ejercer sus efectos por la vía de interferencias con el AR. Culig y col. (1994) demostraron que el IGF, el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y el EGF podían activar la transcripción relacionada con el AR. Craft y col. (1999) demostraron interferencias entre el oncogén her-2/neu y el AR, de manera que podría existir un mecanismo por el cual los receptores de la tirosincinasa desempeñarían un papel en la progresión del cáncer de próstata.

Otros genes asociados con la etiología molecular del cáncer de próstata

Hasta aquí solo se analizó un pequeño número de genes que pueden desempeñar papeles críticos en la etiología del cáncer de próstata. Todos ellos se asocian con anomalías cromosómicas específicas halladas en esta enfermedad. En la presente sección se analizarán brevemente otros genes cuya participación en la carcinogénesis prostática se considera probable.

bcl-2. El cáncer se caracteriza tanto por el aumento de la proliferación celular como por la reducción de la muerte celular (apoptosis). El bcl-2 es un oncogén que impide la apoptosis. En la próstata normal el bcl-2 se expresa por células basales, las células putativas pluripotenciales/progenitoras. **Se expresa también en una proporción significativa de tumores prostáticos, sobre todo en los andrógeno-independientes** (McDonnell y col., 1992). Se está explorando la inhibición de la actividad de bcl-2 como terapéutica potencial para el cáncer de próstata. Gleave y col. utilizaron oligonucléotidos antisentido para reducir la expresión de bcl-2 y demostraron que demoraban la progresión andrógeno-independiente en una muestra modelo de cáncer de próstata (Gleave y col., 1999; Miyake y col., 1999).

p53. Es uno de los genes de supresión tumoral más importantes en el cáncer. La pérdida de p53 se asocia con proliferación celular descontrolada y con reducción de la apoptosis. El papel de la mutación p53 en estadios tempranos del cáncer de próstata es controvertido. Sin embargo, se han comprobado claramente mutaciones y pérdidas de p53 en tumores localmente avanzados y metastásicos que podrían desempeñar un papel importante en la progresión tumoral (Bookstein y col., 1993). La mutación p53, definida por la presencia de expresión detectable de proteína p53, se ha relacionado también con un pronóstico desfavorable en pacientes tratados con prostatectomía radical y terapia radiante (Bauer y col., 1996).

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El crecimiento neoplásico requiere un abastecimiento sanguíneo activo. Los genes que codifican las proteínas proangiogénicas son necesarios para la progresión del cáncer de próstata desde la latencia hacia la invasividad clínica. El EGF vascular es uno de los genes proangiogénicos mejor descritos y más activos que expresan las neoplasias. El VEGF es expresado en la mayoría de los cánceres de próstata, y el aumento de expresión puede guardar correlación con la agresividad clínica (Latil y col., 2000). Es interesante el hecho de que el VEGF sea regulado por los andrógenos, hecho que sugiere una posible vía mediante la cual los andrógenos regularían el crecimiento del cáncer de próstata (Joseph e Isaacs, 1997). Las terapéuticas dirigidas contra el VEGF podrían mostrar eficacia clínica (Melnyk y col., 1999).

Metaloproteinasa. La transición de cáncer de próstata desde PIN a enfermedad invasiva podría ser regulada en gran medida por la expresión de metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz celular y promueven la angiogénesis. Por ejemplo, Fang y col. (2000) demostraron que se requiere MMP-2, una metaloproteinasa que forma parte de un grupo más amplio de estas enzimas, para que un tumor se transforme en un fenotipo angiogénico. Otro grupo informó el requerimiento de MMP-9 para las metástasis de cáncer de próstata en un modelo murino (Sehgal y col., 1998). Se ha comunicado la expresión de múltiples metaloproteinasas en muestras clínicas de cáncer de próstata humano (Upadhyay y col., 1999).

Cadherina E. Las células neoplásicas se caracterizan también por la pérdida del contacto intercelular normal. La cadherina E, que forma parte de la familia de las adhesinas, fue mapeada en el cromosoma 16q23, una región de pérdida alélica en el cáncer de próstata. **La expresión de cadherina E disminuye significativamente en el cáncer de próstata, sobre todo en los tumores escasamente diferenciados** (Umbas y col., 1992). La pérdida de cadherina E se debe a la pérdida de heterocigosidad y a la hipermetilación de su promotor. La restauración de la expresión de cadherina E se asocia con pérdida de la tumorigenicidad (Ewing y col., 1995).

DESARROLLO FUTURO: ERAS GENÓMICA Y POSGENÓMICA

Resulta claro que la etiología molecular del cáncer de próstata es compleja. Probablemente, múltiples vías al-

ternativas conduzcan al punto final común del cáncer. Los adelantos en el campo de la genómica prometen transformar nuestra comprensión acerca del cáncer de próstata. Los arreglos complementarios de DNA que permiten a los investigadores analizar la expresión de 20.000 a 40.000 genes en forma simultánea a partir de un tumor único y en un único experimento nos darán la posibilidad de clasificar los tumores de próstata de acuerdo con sus características moleculares individuales. Estudios similares en linfomas ya han conducido a nuevas clasificaciones moleculares que reflejan la diversidad de vías, aunque limitadas, que están comprometidas en el desarrollo de los linfomas (Alizadeh y col., 2000). Los investigadores pueden explorar también la expresión de un único gen o proteína en cientos de muestras de tejido en forma simultánea utilizando microarreglos de tejido (Bubendorf y col., 1999).

Se ha anunciado la secuenciación completa del genoma humano. El análisis de esta secuenciación acelerará el descubrimiento de genes de supresión tumoral y de oncogenes localizados en sitios de anomalías cromosómicas en el cáncer de próstata. La próxima fase de descubrimientos, la denominada era posgenómica, se centrará en la identificación de las funciones e interacciones de una miríada de genes codificados en nuestro DNA. Los años venideros habrán de aportar progresos científicos aún más sorprendentes que los registrados en los últimos años.

Prevención

El objetivo a largo plazo del conocimiento de los factores de riesgo y la base molecular del cáncer de próstata consiste en utilizar la información para desarrollar estrategias racionales de prevención y tratamiento de la enfermedad. En la siguiente sección se describen las estrategias de prevención y algunos de los enfoques considerados en futuros ensayos terapéuticos, a la vez que se destacan aquellos que se encuentran actualmente en curso.

Estrategias

Prevención o modulación

Como se expuso a lo largo del presente capítulo, el cáncer de próstata se presenta bajo las formas latente y clínicamente agresiva. El cáncer de próstata histológico es muy común y puede ser hallado aproximadamente en el 27% de los hombres en la cuarta década de la vida (Schwartz y col., 1999). En contraposición, el cáncer de próstata invasivo es mucho menos frecuente y rara vez se detecta en hombres jóvenes. Se cree que el cáncer invasivo se origina en tumores latentes y/o PIN, aunque la relación exacta entre estas entidades patológicas aún es desconocida. Además, el cáncer de próstata es una enfermedad de progresión lenta: el lapso entre el diagnóstico y la muerte en el caso de un tumor moderadamente diferenciado puede superar los 20 años.

Estas características del cáncer de próstata lo hacen particularmente susceptible a las estrategias preventivas y permiten intervenciones dirigidas a una serie de blancos alternativos. Un enfoque consiste en impedir la instalación de las lesiones preinvasivas, como los tumores latentes o las PIN. Otra estrategia apunta a evitar la conversión de las lesiones preinvasivas en tumores clínicamente significativos. Debido a los tiempos prolongados de duplicación de la mayoría de los tumores tempranos, una tercera posibilidad es reducir el ritmo de progresión de las neoplasias prostáticas que se encuentran en estadios tempranos.

Screening de individuos de alto riesgo

El 10% de las neoplasias prostáticas es de origen hereditario. Además, los polimorfismos heredados pueden contribuir al riesgo de cáncer de próstata en el caso de los tumores esporádicos. Los niveles elevados de IGF pueden indicar también un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que las pruebas genéticas o séricas cumplan un papel en las estrategias preventivas de la enfermedad. Los portadores de mutaciones genéticas relacionadas con el cáncer de próstata o de polimorfismos asociados con incidencia elevada de cáncer de próstata podrían beneficiarse de estrategias dietéticas o quimioprofilácticas intensivas con el objeto de disminuir el riesgo de padecerlo. En el futuro podrían volverse factibles las intervenciones específicas dirigidas a la alteración genética en sí misma. Los individuos de alto riesgo podrían tener la opción de prevenir el cáncer de próstata mediante la resección o la irradiación de la glándula. Se ha demostrado la efectividad de estrategias similares en el cáncer de colon y de mama (Clark, 1999). Es posible estudiar a los individuos procedentes de familias con poliposis adenomatosa familiar en búsqueda de mutaciones heredadas en el gen de las células presentadoras de antígenos (APC) y luego tratarlos con derivados del sulindac o mediante colectomía total (Torrance y col., 2000). Las mujeres que heredaron mutaciones en BRCA1 o BRCA2 pueden ser tratadas mediante quimioprevención con tamoxifeno o mastectomía bilateral (Clark, 1999).

Si se comprobara que el IGF-1 es una causa de cáncer de próstata, podrían implementarse estrategias para reducir los niveles de este factor. Las posibilidades de reducir el IGF-1 consisten en el uso de análogos de la somatostatina o de antagonistas de la hormona de crecimiento; se sabe que la hormona de crecimiento induce niveles elevados de IGF-1, y su empleo se ha difundido en gran medida por sus propiedades antienvejecimiento.

El screening genético y sérico para la prevención del cáncer de próstata es aún especulativo. Los genes que intervienen en el cáncer de próstata hereditario no han sido identificados aún. Asimismo, existe controversia acerca del grado en que diferentes loci de susceptibilidad o los niveles elevados de IGF predicen o producen cáncer de próstata. Ningún estudio ha demostrado que la irradiación electiva o la prostatectomía pueda prevenirlo y mejorar la sobrevida de las personas en riesgo. Sin embargo, el ritmo acelerado de los descubrimientos promete transformar estas posibilidades en una realidad en un futuro no demasiado distante.

Intervenciones dietéticas

Existen evidencias importantes acerca de la influencia de la dieta en el riesgo de cáncer de próstata. Es razonable inferir que las intervenciones dietéticas podrían evitar su instalación o modificar su evolución natural una vez establecido. Hasta el presente existen escasas evidencias clínicas directas de que una dieta o un nutriente específico reduzca el riesgo de cáncer de próstata o module su crecimiento. Sin embargo, se han propuesto intervenciones potenciales que merecen la comprobación clínica.

Grasas

Las dietas de alto contenido graso se asocian con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. La reducción de la ingesta de grasa puede disminuir el ritmo de crecimiento en xenoinjertos de cáncer de próstata humano. Las grasas asociadas a un riesgo aumentado son las saturadas y los ácidos grasos omega-6, como el ácido linoleico. Sin embargo, la relación entre grasas y cáncer de próstata es controvertida. Asimismo, ningún estudio ha demostrado que la modificación de la dieta evite el cáncer de próstata o disminuya su ritmo de crecimiento. Son necesarios estudios de prevención bien realizados para formarse una opinión definitiva. Mientras tanto, el sentido común sugiere que las dietas de bajo contenido graso, en especial el de grasas saturadas, son saludables, previenen enfermedades cardiovasculares y podrían brindar el beneficio adicional de reducir el riesgo de cáncer de próstata.

Isoflavonas de la soja

Una de las diferencias principales entre la dieta asiática y la occidental consiste en el consumo de productos de la soja. La soja tiene diversos constituyentes con actividad estrogénica débil. Se supone que estos fitoestrógenos, o isoflavonas, ejercerían propiedades anticarcinógenas. **La isoflavona más abundante en los productos de soja es la genisteína, de particular interés dado que es un inhibidor natural de los receptores de la tirosincinasa, como el EGFR y el her-2/neu, ambos señalados en la carcinogénesis prostática** (Dalu y col., 1998). **Se ha demostrado que la genisteína inhibe la proliferación de células neoplásicas, como las del cáncer de próstata, tanto in vitro como in vivo** (Messina y col., 1994; Barnes, 1995).

Diversos estudios efectuados en modelos animales han demostrado que los productos de la soja pueden inhibir la carcinogénesis prostática (Pollard y Luckert, 1997; Pollard, 1999). Landstrom y col., por ejemplo, comunicaron que la soja inhibía el desarrollo de tumores de Dunning en las ratas. Otros investigadores han demostrado que las isoflavonas de la soja pueden tener un efecto protector ante el crecimiento tumoral en ratones sometidos a una dieta con alto contenido graso (Fair y col., 1997).

Aunque los datos preclínicos sugieren que los productos de la soja son útiles en la prevención del cáncer de próstata, esta hipótesis no ha sido aún comprobada en estudios clínicos. Un estudio del California Seventh Day Adventists constató que quienes consumían leche de soja mostraban una incidencia 70% menor de cáncer de próstata que los que no lo hacían (Jacobsen y col., 1998). La fuerza estadística de este estudio fue baja y existe la posibilidad de que los resultados estuvieran afectados por factores dietéticos desconocidos. Se requieren estudios adicionales para determinar si la soja es efectivamente un agente preventivo del cáncer de próstata.

Licopeno

Numerosos estudios han asociado el consumo de licopeno con una disminución del riesgo de cáncer de próstata, lo cual plantea la posibilidad de que desempeñe un papel en su prevención. Hasta la fecha no hay estudios clínicos que demuestren que el licopeno pueda prevenir el cáncer de próstata o disminuir su ritmo de progresión. Igual que en el caso de las grasas, el sentido común sugiere que una dieta rica en productos de tomate cocidos puede ser beneficiosa. Se requieren estudios adicionales para confirmar esta posibilidad.

Selenio

Los niveles reducidos de selenio han sido asociados con riesgo más elevado de cáncer de próstata. Clark y col. (1998) informaron que los suplementos de selenio reducían significativamente el riesgo de cáncer de próstata en un ensayo preventivo sobre melanoma. En este ensayo clínico se utilizó una dosis de 200 μg/día. Aunque se necesitan por supuesto datos adicionales para establecer el papel del selenio en la prevención del cáncer de próstata, la dosis utilizada en el ensayo de Clark y col. fue bien tolerada y presentó una toxicidad gastrointestinal mínima.

Vitamina E

La administración prolongada de suplementos dietéticos de α-tocoferol (vitamina E) determinó una reducción en la incidencia de cáncer de próstata en varones fumadores (Heinonen y col., 1998). La disminución del riesgo se observó al poco tiempo de iniciado el estudio, lo cual sugiere que la vitamina E podría prevenir la progresión de lesiones precursoras. Como se expuso antes, la vitamina E ha demostrado reducir el crecimiento in vitro de las células neoplásicas prostáticas. La dosis de vitamina E utilizada en el ensayo finlandés fue de 50 UI. Aunque ningún estudio ha demostrado que la vitamina E reduce la incidencia de cáncer de próstata en no fumadores, es razonable recomendar bajas dosis de suplementos de vitamina E a los pacientes interesados.

Té verde

Otra diferencia entre la dieta asiática y la occidental radica en el consumo de té verde. El té verde contiene polifenoles, en particular epigalocatequin-3-galato (EGCG), conocidos por su potente actividad antioxidante. El EGCG induce apoptosis en líneas celulares de cáncer de

próstata tanto andrógeno-dependientes como andrógeno-independientes (Ahmad y col., 1997; Paschka y col., 1998). Se ha demostrado también que el EGCG inhibe la actividad de la ornitina descarboxilasa, enzima asociada con la proliferación del cáncer de próstata (Gupta y col., 1999). Estos resultados sugieren que el té verde podría ser un agente preventivo de esta enfermedad.

Quimioprofilaxis

Antiandrógenos

Como se expuso previamente en este capítulo, los andrógenos y los metabolitos androgénicos tienen un papel crítico en la iniciación y progresión del cáncer de próstata. Los polimorfismos en los genes involucrados en la regulación androgénica pueden asociarse con aumento del riesgo de cáncer de próstata. De manera similar, la mutación o amplificación del AR puede contribuir a la progresión de la enfermedad. Estos datos sugieren que la modulación de la actividad androgénica podría ser una estrategia razonable para la prevención del cáncer de próstata. Se ha demostrado que el tamoxifeno, un antagonista de los receptores estrogénicos, reduce la incidencia de cáncer de mama esporádico y se está probando en mujeres con predisposición hereditaria para el desarrollo de esta neoplasia.

La toxicidad constituye un obstáculo importante en el desarrollo de antiandrógenos para la prevención del cáncer de próstata. La castración médica o quirúrgica es inaceptable para la mayoría de los hombres. Los inhibidores del AR, como la flutamida o la bicalutamida, son mejor tolerados pero pueden disminuir la libido y ocasionar tanto oleadas de calor como ginecomastia severa. **Debido a estas limitaciones, el interés se ha centrado en los inhibidores de la actividad de la 5α-reductasa, como el finasteride. El National Cancer Institute está estudiando el uso del finasteride para la prevención del cáncer de próstata en el Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT).** Éste es un estudio a 7 años que incluirá 18.000 hombres de 55 a 70 años de edad, aleatorizados para recibir diariamente finasteride o placebo (Coltman y col., 1999). Todos los pacientes enrolados presentan niveles de PSA inferiores a 3 al comenzar el estudio. Ambos grupos serán sometidos a biopsia al cumplirse los 7 años. Los resultados estarían disponibles en el curso de unos pocos años.

El uso de finasteride para prevenir el cáncer de próstata es objeto de controversias. La inhibición de la 5α-reductasa produce un aumento de la testosterona prostática. Dada la posibilidad de cáncer latente en muchos hombres de 55 a 70 años de edad, una de las preocupaciones es que los niveles aumentados de testosterona promuevan el crecimiento de la neoplasia. Un pequeño estudio piloto efectuado en hombres que presentaban niveles elevados de PSA sugirió que el finasteride podía acelerar la conversión de PIN en cáncer invasor (Cote y col., 1998). El 30% de los portadores de PIN tratados con finasteride desarrollaron cáncer, en comparación con el 4% únicamente de los que no recibieron tratamiento. Estos resultados deben ser evaluados con precaución porque al momento de ingresar en el estudio muchos individuos presentaban PIN y todos tenían niveles elevados de PSA. Es posible que la biopsia original no detectara algunas neoplasias preexistentes. Se aguardan los resultados del estudio PCPT con gran expectativa.

Ácidos retinoicos

Los retinoides desempeñan un papel esencial en el control normal de la proliferación y diferenciación celulares. La mediación de sus respuestas se produce por la unión a miembros de la superfamilia de receptores hormonales nucleares, específicamente RAR y RXR. Dado que los retinoides son capaces de inducir diferenciación terminal en líneas celulares neoplásicas cultivadas (Strickland y Mahdavi, 1978), el interés por su empleo en la prevención del cáncer ha sido sostenido. Uno de los éxitos más notables de la terapéutica con retinoides se comprueba en la leucemia promielocítica aguda (PML). El tratamiento de la PML con dosis elevadas de ácido retinoico provoca una elevada proporción de remisiones completas (Huang y col., 1993).

La eficacia de los retinoides en la prevención o el tratamiento del cáncer de próstata no es clara. El retinoide sintético fenretinida inhibe la proliferación de células neoplásicas prostáticas in vitro (Hsieh y Wu, 1997; Webber y col., 1999) y previene la carcinogénesis prostática in vivo (Slawin y col., 1993). El ácido 9-cis retinoico inhibe la carcinogénesis prostática en el modelo de rata Wistar-Unilever de cáncer de próstata (McCormick y col., 1999). A pesar de lo sugestivo de estos estudios preclínicos, existen pocos datos clínicos que avalen el uso de los retinoides en el manejo del cáncer de próstata. Un estudio piloto de fenretinida en personas de alto riesgo no reveló ningún efecto protector, aunque el tamaño reducido del estudio impide extraer conclusiones definitivas (Pienta y col., 1997). De igual modo, los ensayos terapéuticos no indicaron actividad significativa contra el cáncer de próstata (Kelly y col., 2000). Una posible causa de estos resultados negativos es que muchas neoplasias prostáticas no expresan RXR o RAR. Es probable que se requiera el screening de la expresión de los receptores del ácido retinoico en ensayos futuros (Lotan y col., 2000).

Análogos de la vitamina D

La vitamina D tiene efectos potentes de inhibición del crecimiento y diferenciación en diversos tejidos y células normales y neoplásicas (Bouillon y col., 1995). Los polimorfismos del receptor de la vitamina D pueden predisponer a ciertos individuos al cáncer de próstata. Estos datos condujeron a la hipótesis de que los análogos de la vitamina D podrían ser útiles en la prevención o en el manejo del cáncer de próstata. La hipótesis es avalada por una plétora de datos preclínicos que demuestran un efecto inhibitorio de la vitamina D sobre la proliferación celular neoplásica prostática in vitro (Skowronski y col., 1993) e in vivo (Getzenberg y col., 1997).

El uso clínico de la vitamina D y de sus análogos se ha visto limitado por el riesgo de desarrollo de hipercalce-

mia. En un estudio de fase I con calcitriol llevado a cabo en pacientes afectados de cáncer de próstata hormonorrefractario no se observó ninguna respuesta clínica, lo cual sugiere que en este grupo la dosis máxima tolerada sería demasiado baja a los fines de la eficacia terapéutica (Smith y col., 1999). Se obtuvieron resultados más alentadores en un estudio efectuado en pacientes con recurrencias bioquímicas, en el cual el calcitriol disminuyó el ritmo de aumento del PSA en 6 casos sobre un total de 7. Es evidente que hacen falta estudios adicionales sobre la vitamina D para poder determinar el papel de esta vía señalizadora en la prevención del cáncer de próstata.

Inhibición de la ornitina descarboxilasa. DFMO

La orinitina descarboxilasa es la enzima limitante del ritmo de síntesis de las poliaminas. Las poliaminas se encuentran en concentraciones elevadas en la próstata y podrían desempeñar un papel en la proliferación y la diferenciación epitelial de la glándula. El DFMO es un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa que muestra actividad inhibitoria en modelos de rata de cáncer de próstata (Heston y col., 1982). Se aguarda la realización de estudios clínicos sobre el DFMO en el cáncer de próstata para determinar su papel en la prevención de esta neoplasia.

BIBLIOGRAFÍA

Adami HO, Bergstrom R, Engholm G, et al: A prospective study of smoking and risk of prostate cancer. Int J Cancer 1996;67:764.

Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, et al: Green tea constituen epigallo-catechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. J Natl Cancer Inst 1997;89:1881.

Alers JC, Krijtenburg PJ, Rosenberg C, et al: Interphase cytogenetics of prostatic tumor progression: Specific chromosomal abnormalities are involved in metastasis to the bone. Lab Invest 1997;77:437.

Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al: Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503.

Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, et al: Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: A population-based case-control study in Sweden. Int J Cancer 1996;68:716.

Andersson SO, Wolk A, Bergstrom R, et al: Body size and prostate cancer: A 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. J Natl Cancer Inst 1997;89:385.

Ando Y, Tateishi T, Sekido Y, et al: Re: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. J Natl Cancer Inst 1999;91:1587.

Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, et al: Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. Nutr Cancer 1999;35:130.

Barnes S: Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. J Nutr 1995;125:777S.

Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, et al: A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic-cancer. Cancer Res 1990;50:169.

Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al: Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 1995;153:987.

Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al: Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. J Urol 1996;156:1511.

Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al: Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.243. Am J Hum Genet 1998;62:1416.

Bhatia-Gaur R, Donjacour AA, Sciavolino PJ, et al: Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. Genes Dev 1999;13:966.

Bookstein R, MacGrogan D, Hilsenbeck SG, et al: p53 is mutated in a subset of advanced-stage prostate cancers. Cancer Res 1993;53:3369.

Bouillon R, Okamura WH, Norman AW: Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. Endocr Rev 1995;16:200.

Brasso K, Friis S, Kjaer SK, et al: Prostate cancer in Denmark: A 50-year population-based study. Urology 1998;51:590.

Brasso K, Iverson P: Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. Scand J Urol Nephrol 1999;203(Suppl):29.

Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, et al: Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States. Ann Epidemiol 1999;9:254.

Brooks JD, Weinstein M, Lin X, et al: CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:531.

Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, et al: Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays [published erratum appears in Cancer Res 1999;59:1388]. Cancer Res 1999;59:803.

Bui M, Reiter RE: Stem cell genes in androgen-independent prostate cancer. Cancer Metastasis Rev 1998;17:391.

Cairns P, Evron E, Okami K, et al: Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers. Oncogene 1998;16:3215.

Cairns P, Okami K, Halachmi S, et al: Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. Cancer Res 1997;57:4997.

Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:3367.

Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al: Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol 1993;150:797.

Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, et al: Familial risk factors for prostate cancer. Cancer Surv 1991;11:5.

Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al: Dairy products, calcium, phosphorous, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). Cancer Causes Control 1998;9:559.

Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. Science 1998;279:563.

Cher ML, Bova GS, Moore DH, et al: Genetic alterations in untreated metastases and androgen-independent prostate cancer detected by comparative genomic hybridization and allelotyping. Cancer Res 1996;56:3091.

Clark K: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. J Insur Med 1999;31:41.

Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group [published erratum appears in JAMA 1997;277:1520]. JAMA 1996:76:1957.

Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al: Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: Results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol 1998;81:730.

Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ: (1988). Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. J Nutr 1988;118:908.

Cohen P, Peehl DM, Rosenfeld RG: The IGF axis in the prostate. Horm Metab Res 1994;26:81.

Coltman CA Jr, Thompson IM Jr, Feigl P: Prostate Cancer Prevention Trial (pcpT) update. Eur Urol 1999;35:544.

Cordon-Cardo C. Koff A, Drobnjak M, et al: Distinct altered patterns of p27Kip1 gene expression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. J Natl Cancer Inst 1998;90:1284.

Cote RJ, Shi Y, Groshen S, et al: Association of p27Kip1 levels with recurrence and survival in patients with stage C prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 1998:90:916.

Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, et al: The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. Br J Cancer 1998;78:413.

Crah N, Shostak Y, Carey M, Sawyers CL: A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. Nat Med 1999;5:280.

Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, et al: Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. Cancer Res 1994; 54:5474.

Dalu A, Haskell JF, Coward L, Lamartiniere CA: Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and ErbB2/Neu receptors in the rat dorsolateral prostate. Prostate 1998;37:36.

Daniell HW: A worse prognosis for smokers with prostate cancer. J Urol 1995;154:153.

DeMarzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 1999;155:1985.

DeMarzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS: Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. J Urol 1998; 160:2381.

Devgan SA, Henderson BE, Yu MC, et al: Genetic variation of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in three racial/ethnic groups: Implications for prostate cancer risk. Prostate 1997;33:9.

DiMascio P, Kaiser S, Sies H: Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. Arch Biochem Biophys 1989;274:532.

Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, et al: Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. Int J Cancer 1996;66:145.

Emmert-Buck MR, Vocke CD, Pozzatti RO, et al: Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Res 1995;55:2959.

Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S: Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26,000 Norwegian men and women. Cancer Causes Control 1996;7:497.

Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer–part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91:1033.

Ewing CM, Ru N, Morton RA, et al: Chromosome 5 suppresses tumorigenicity of PC3 prostate cancer cells: Correlation with re-expression of alpha-catenin and restoration of E-cadherin function. Cancer Res 1995;55:4813.

Ewings P, Bowie C: A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. Br J Cancer 1996;74:661.

Fair WR, Fleshner NE, Heston W: Cancer of the prostate: A nutritional disease? Urology 1997;50:840.

Fang J, Shing Y, Wiederschain D, et al: Matrix metalloproteinase-2 is required for the switch to the angiogenic phenotype in a tumor model. Proc Natl Acad Sci U S A 2000;97:3884.

Febbo PG, Kantoff PW, Platz EA, et al: The V89L polymorphism in the 5alpha-reductase type 2 gene and risk of prostate cancer. Cancer Res 1999;59:5878.

Fenton MA, Shuster TD, Fertig AM, et al: Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res 1997;3:1383.

Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer–part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91:1025.

Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88: 1118.

Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM. et al: Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer [published erratum appears in J Natl Cancer Inst 1994;86:728]. J Natl Cancer Inst 1994;86:281.

Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al: Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: Results of a prospective analysis. Cancer Res 1999;59:1225.

Getzenberg RH, Light BW, Lapco PE, et al: Vitamin D inhibition of prostate adenocarcinoma growth and metastasis in the Dunning rat prostate model system. Urology 1997;50:999.

Ghosh J, Myers CE: Arachidonic acid stimulates prostate cancer cell growth: critical role of 5-lipoxygenase. Biochem Biophys Res Commun 1997;235:418.

Ghosh J, Myers CE: Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:13182.

Ghosh J, Myers CE: Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells. Adv Exp Med Biol 1999;469:577.

Gibbs M, Chakrabarti L, Stanford JL, et al: Analysis of chromosome 1q42.2-43 in 152 families with high risk of prostate cancer. Am J Hum Genet 1999;64:1087.

Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, et al: Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. Am J Hum Genet 1999;64:776.

Giovannucci E: Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999; 91:317.

Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. JAMA 1993;269: 873.

Giovannucci E, Ascherio A, Rimm, EB, et al: Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1995; 87:1767.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al: Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:277.

Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1993a;85: 1571.

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Height, body weight, and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997; 6:557.

Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al: Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. Cancer Res 1998;58:442.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer [published erratum appears in Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94: 8272]. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3320.

Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. JAMA 1993b; 269:878.

Gleave ME, Miayake H, Goldie J, et al: Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. Urology 1999;54:36.

Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, et al: The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. J Urol 1998a 159:1984.

Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, et al: Familial study of prostate cancer in Jamaica. Urology 1998b-52b:441.

Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L, et al: Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25. Genet Epidemiol 2000; 18:251.

Graff JR, Konicek BW, McNulty AM, et al: Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. J Biol Chem 2000:275:24500.

Grimberg A, Cohen P: Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. J Cell Physiol 2000;183:1.

Gronberg H, Damber L, Damber JE: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer 1996;77:138.

Gronberg H, Damber L, Damber JE, Iselius L: Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: Support for dominant inheritance. Am J Epidemiol 1997a;146:552.

Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, et al: Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. JAMA 1997b;278:1251.

Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, et al: Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. Oncogene 2000;19:1288.

Guess HA, Friedman GD, Sadler MC, et al: 5 alpha-reductase activity and prostate cancer: A case-control study using stored sera. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:21.

Guo Y, Sklar GN, Borkowski A, Kyprianou N: Loss of the cyclindependent kinase inhibitor p27(Kip1) protein in human prostate cancer correlates with tumor grade. Clin Cancer Res 1997;3:2269.

Cupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al: Prostate cancer chemoprevention by green tea: In vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. Cancer Res 1999;59:2115.

Haggman MJ, Wojno KJ, Pearsall CP, Macoska JA: Allelic loss of 8p sequences in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma. Urology 1997;50:643.

Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P: Diet and serum sex hormones in healthy men. J Steroid Biochem 1984;20:459.

Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer–part I: Evidence of the effects of

screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Natl Cancer Inst 1999;91:1017.
Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, et al: The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:335.
Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, et al: Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: Omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. Int J Cancer 1997;71:545.
He WW, Sciavolino PJ, Wing J, et al: A novel human prostate-specific, androgen-regulated homeobox gene (NKX3.1) that maps to 8p21, a region frequently deleted in prostate cancer. Genomics 1997;43:69.
Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al: Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. J Natl Cancer Inst 1998;90:440.
Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al: Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: Evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. J Natl Cancer Inst 1996;88:1216.
Henderson BE. Bernstein L, Ross RK, et al: The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: Potential effects on male offspring. Br J Cancer 1988;57:216.
Henderson BE, Feigelson HS: Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis 2000;21:427.
Heston WD, Kadmon D, Lazan DW, Fair WR: Copenhagen rat prostatic tumor ornithine decarboxylase activity (ODC) and the effect of the ODC inhibitor alpha-difluoromethylornithine. Prostate 1982;3:383.
Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S: Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). Cancer Causes Control 1994;5:66.
Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, et al: Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. Cancer Res 1979;39:5101.
Honda GD, Bernstein L, Ross RK, et al: Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. Br J Cancer 1988;57:326.
Hsieh TC, Wu JM: Effects of Fenretinide (4-HPR) on prostate LNCaP cell growth, apoptosis, and prostate-specific gene expression. Prostate 1997;33:97.
Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF: Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1990a;82:941.
Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, et al: Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: Results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. Cancer Res 1990b;50:6836.
Huang W, Sun GL, Li XS, et al: Acute promyelocytic leukemia: Clinical relevance of two major PML-RAR alpha isoforms and detection of minimal residual disease by retrotranscriptase/polymerase chain reaction to predict relapse. Blood 1993;82:1264.
Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al: Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. J Natl Cancer Inst 1997;89:166.
Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA: The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. Cancer Res 1995;55:1937.
Isaacs JT, Coffey DS: Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1989;2(Suppl):33.
Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE: Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). Cancer Causes Control 1998;9:553.
Jenkins RB, Qian J, Lieber MM, Bostwick DG: Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridization. Cancer Res 1997;57:524.
Joseph IB, Isaacs JT: Potentiation of the antiangiogenic ability of linomide by androgen ablation involves down-regulation of vascular endothelial growth factor in human androgen-responsive prostatic cancers. Cancer Res 1997;57:1054.
Kantoff P, Giovannucci E, Brown M: The androgen receptor CAG repeat polymorphism and its relationship to prostate cancer. Biochim Biophys Acta 1998;1378:C1.
Karas M, Amir H, Fishman D, et al: Lycopene interferes with cell cycle progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. Nutr Cancer 2000,36:101.
Kelly WK, Osman I, Reuter VE, et al: The development of biologic end points in patients treated with differentiation agents: An experience of retinoids in prostate cancer. Clin Cancer Res 2000;6:838.
Kibel AS, Faith DA, Bova GS. Isaacs WB: Loss of heterozygosity at 12p12-13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. J Urol 2000;164:192.
Kibel AS, Freije D, Isaacs WB, Bova GS: Deletion mapping at 12p12-13 in metastatic prostate cancer. Genes Chromosomes Cancer 1999; 25:270.
Kibel AS, Isaacs SD, Isaacs WB, Bova GS: Vitamin D receptor polymorphisms and lethal prostate cancer. J Urol 1998a;160:1405.
Kibel AS, Schutte M, Kern SE, et al: Identification of 12p as a region of frequent deletion in advanced prostate cancer. Cancer Res 1998b; 58:5652.
Klein KA, Reiter RE, Redula J, et al: Progression of metastatic human prostate cancer to androgen independence in immunodeficient SCID mice. Nat Med 1997;3:402.
Knoke I, Allera A, Wieacker P: Significance of the CAG repeat length in the androgen receptor gene (AR) for the transactivation function of an M7801 mutant AR. Hum Genet 1999;104:257.
Knudson AG Jr, Hethcote HW, Brown BW: Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1975;72:5116.
Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al: Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. Cancer Res 1997;57:314.
Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV: Dietary fat and prostate cancer: Current status. J Natl Cancer Inst 1999;91:414.
Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, et al: Familial prostate cancer: A different disease. J Urol 1997;158:2197.
Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1998 [published errata appear in CA Cancer J Clin 1998;48:192 and 1998; 48:329]. CA Cancer J Clin 1998;48:6.
Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8.
Landstrom M, Zhang JX, Hallmans G, et al: Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. Prostate 1998;36:151.
Lange EM, Chen H, Brierley K, et al: Linkage analysis of 153 prostate cancer families over a 30-cM region containing the putative susceptibility locus HPCX. Clin Cancer Res 1999;5:4013.
Latil A, Bieche I, Pesche S. et al: VEGF overexpression in clinically localized prostate tumors and neuropilin-1 overexpression in metastatic forms. Int J Cancer 2000;89:167.
LeMarchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, et al: Animal fat consumption and prostate cancer: A prospective study in Hawaii. Epidemiology 1994:5:276.
Lee WH, Isaacs WB, Bova GS, Nelson WG: CG island methylation changes near the GSTP1 gene in prostatic carcinoma cells detected using the polymerase chain reaction: A new prostate cancer biomarker. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:443.
Lee WH, Morton RA, Epstein JI, et al: Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1994;91:11733.
Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, et al: PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. Science 1997;275:1943.
Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 1997;16:64.
Loda M, Cukor B, Tam SW, et al: Increased proteasome-dependent degradation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 in aggressive colorectal carcinomas. Nat Med 1997;3:231.
Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG, et al: Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: A comparison of 1,23-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999; 8:241.
Lotan Y, Xu XC, Shalev M, et al: Differential expression of nuclear retinoid receptors in normal and malignant prostates. J Clin Oncol 2000;18:116.
Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA: Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP17) and steroid reductase (SRD5A2). Carcinogenesis 1999;20:1727.
Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, et al: Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer

in United States physicians. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:385.
Macoska JA, Trybus TM, Sakr WA, et al: Fluorescence in situ hybridization analysis of 8p allelic loss and chromosome 8 instability in human prostate cancer. Cancer Res 1994;54:3824.
Macoska JA, Trybus TM, Wojno KJ: 8p22 loss concurrent with 8c gain is associated with poor outcome in prostate cancer. Urology 2000;55:776.
Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al: Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. Lancet 1999;354:975.
Makridakis N, Ross RK, Pike MC, et al: A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5alpha-reductase. Cancer Res 1997;57:1020.
Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, et al: Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Br J Cancer 1997;76:1115.
McCormick DL, Rao KV, Steele VE, et al: Chemoprevention of rat prostate carcinogenesis by 9-cis-retinoic acid. Cancer Res 1999;59: 521.
McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, et al: Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 1992;52:6940.
McMenamin ME, Soung P, Perera S, et al: Loss of PTEN expression in paraffin-embedded primary prostate cancer correlates with high Gleason score and advanced stage. Cancer Res 1999;59:4291.
Meeker AK, Sommerfeld HJ, Coffey DS: Telomerase is activated in the prostate and seminal vesicles of the castrated rat. Endocrinology 1996;137:5743.
Melnyk O, Zimmerman M, Kim KJ, Shuman M: Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody inhibits further growth of established prostate cancer and metastases in a pre-clinical model. J Urol 1999;161:960.
Merrill RM, Stephenson RA: Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. J Urol 2000;163:503.
Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S: Soy intake and cancer risk: A review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 1994;21:113.
Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE: Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. Cancer 1989;64:598.
Miyake H, Tolcher A, Gleave ME: Antisense Bcl-2 oligodeoxynucleotides inhibit progression to androgen-independence after castration in the Shionogi tumor model. Cancer Res 1999;59:4030.
Morote J, deTorres I, Caceres C, et al: Prognostic value of immunohistochemical expression of the c-erbB-2 oncoprotein in metastatic prostate cancer. Int J Cancer 1999;84:421.
Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles [published erratum appears in Nature 1997;387:106]. Nature 1994;367:284.
Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA: Contribution of transacting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89:6665.
Muir CS, Nectoux J, Staszewski J: The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. Acta Oncol 1991;30: 133.
Nave BT, Ouwens M, Withers DJ, et al: Mammalian target of rapamycin is a direct target for protein kinase B: Identification of a convergence point for opposing effects of insulin and amino-acid deficiency on protein translation. Biochem J 1999;344(Pt 2):427.
Neshat MS, Mellinghoff IK, Tran C, et al: Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:10314.
Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK: Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J Urol 1997;158:1427.
Noble RL: The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. Cancer Res 1977; 37:1929.
Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE: Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997;6:487.
Nupponen NN, Porkka K, Kakkola L, et al: Amplification and overexpression of p40 subunit of eukaryotic translation initiation factor 3 in breast and prostate cancer. Am J Pathol 1999;154:1777.
Osegbe DN: Prostate cancer in Nigerians: Facts and nonfacts. J Urol 1997;157:1340.
Pandolfi PP, Di Cristofano A, De Acetis M, et al: PTEN and p27 Kip 1 cooperate in prostate cancer tumor suppression in the mouse. Nat Genet 2001;27:222-224.
Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, et al: Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:901.
Paschka AG, Butler R, Young CY: Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (–)-epigallocatechin-3-gallate. Cancer Lett 1998;130:1.
Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG: The insulin-like growth factor system in the prostate. World J Urol 1995;13:306.
Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG: The role of insulin-like growth factors in prostate biology. J Androl 1996;17:2.
Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, et al: Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. Cancer Res 1994;54:805.
Pienta KJ, Esper PS, Zwas F, et al: Phase II chemoprevention trial of oral Fenretinide in patients at risk for adenocarcinoma of the prostate. Am J Clin Oncol 1997;20:36.
Platz EA, Giovannucci E, Dahl DM, et al: The androgen receptor gene GGN microsatellite and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:379.
Pollack ES, Nomura AM, Heilbrun LK, et al: Prospective study of alcohol consumption and cancer. N Engl J Med 1984;310:617.
Pollard M: Prevention of prostate-related cancers in Lobund-Wistar rats. Prostate 1999;39:305.
Pollard M, Luckert PH: Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats. Nutr Cancer 1997;28:41.
Post PN, Kil PJ, Coebergh JW: Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands, 1971-1989. Int J Cancer 1999;81:551.
Post PN, Kil PJ, Crommelin MA, et al: Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in southeastern Netherlands, 1971-1995. Eur J Cancer 1998;34:705.
Prehn RT: On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. Cancer Res 1999;59:4161.
Prescott JL, Blok L, Tindall DJ: Isolation and androgen regulation of the human homeobox cDNA, NKX3.1. Prostate 1998;35:71.
Rajah R, Katz L, Nunn S, et al: Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) proteases: Functional regulators of cell growth. Prog Growth Factor Res 1995;6:273.
Rebbeck TR: More about: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. J Natl Cancer Inst 2000;92:76.
Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, et al: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 [published erratum appears in J Natl Cancer Inst 1999;91:1082]. J Natl Cancer Inst 1998;90:1225.
Reiter RE, Gu Z, Watabe T, et al: Prostate stem cell antigen: A cell surface marker overexpressed in prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:1735.
Reiter RE, Sato I, Thomas G, et al: Coamplification of prostate stem cell antigen (PSCA) and MYC in locally advanced prostate cancer. Genes Chromosomes Cancer 2000;27:95.
Rivard N, Boucher MJ, Asselin C, L'Allemain G: MAP kinase cascade is required for p27 downregulation and S phase entry in fibroblasts and epithelial cells. Am J Physiol 1999;277:C652.
Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al: Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. J Urol 1999;161:529.
Rohan TE, Howe GR, Burch JD, Jain M: Dietary factors and risk of prostate cancer: A case-control study in Ontario, Canada. Cancer Causes Control 1995;6:145.
Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, et al: Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: Implications for genetic studies of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2286.
Rosenthal MA, Taneja S, Bosland MC: Phytoestrogens and prostate cancer: Possible preventive role. Med J Aust 1998;168:467.
Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al: 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet 1992;339:887.

Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al: Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility. Cancer Res 1998;58:4497.

Ross R, Bernstein L, Judd H, et al: Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst 1986;76:45.

Rubin MA, Gerstein A, Reid K, et al: 10q23.3 loss of heterozygosity is higher in lymph node-positive (pT2-3,N+) versus lymph node-negative (pT2-3,N0) prostate cancer. Hum Pathol 2000;31:504.

Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E: Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: Results from a population-based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. Cancer 2000;88:1445.

Sartor O, Zheng Q, Eastham JA: Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate cancer. Urology 1999;53:378.

Sato K, Qian J, Slezak JM, et al: Clinical significance of alterations of chromosome 8 in high-grade, advanced, nonmetastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999;91:1574.

Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). Anticancer Res 1990;10:1307.

Schwartz KL, Grignon DJ, Sakr WA, Wood DP Jr: Prostate cancer histologic trends in the metropolitan Detroit area, 1982 to 1996. Urology 1999;53:769.

Sehgal G, Hua J, Bernhard EJ, et al: Requirement for matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) expression in metastasis by murine prostate carcinoma. Am J Pathol 1998;152:591.

Sekulic A, Hudson CC, Homme JL, et al: A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. Cancer Res 2000;60:3504.

Shaneyfelt T, Husein R, Bubley G, Mantzoros CS: Hormonal predictors of prostate cancer: A meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18:847.

Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 1991;63:963.

Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M: dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. Nutr Cancer 1997;28:30.

Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D: Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors and actions in human prostate cancer cell lines. Endocnnology 1993;132:1952.

Slawin K, Kadmon D, Park SH, et al: Dietary Fenretinide, a synthetic retinoid, decreases the tumor incidence and the tumor mass of ras+myc-induced carcinomas in the mouse prostate reconstitution model system. Cancer Res 1993;53:4461.

Smith DC, Johnson CS, Freeman CC, et al: A phase I trial of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) in patients with advanced malignancy. Clin Cancer Res 1999;5:1339.

Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996;274:1371.

Snowdon DA, Phillips RL, Choi W: Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. Am J Epidemiol 1984;120:244.

Sommerfeld HJ, Meeker AK, Piatyszek MA, et al: Telomerase activity: A prevalent marker of malignant human prostate tissue. Cancer Res 1996;56:218.

Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, et al: Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: Epidemiologic significance of annual changes. J Urol 1998;160:2412.

Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al: Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: Molecular markers of prostate cancer risk. Cancer Res 1997;57:1194.

Stanford JL, Wicklund KG, McKnight B, et al: Vasectomy and risk of prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8:881.

Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al: Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. Nat Genet 1997;15:356.

Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al: Family history and the risk of prostate cancer. Prostate 1990;17:337.

Steiner MS, Anthony CT, Lu Y, Holt JT: Antisense c-myc retroviral vector suppresses established human prostate cancer. Hum Gene Ther 1998;9:747.

Strickland S, Mahdavi V: The induction of differentiation in teratocarcinoma stem cells by retinoic acid. Cell 1978;15:393.

Tanaka M, Komuro I, Inagaki H, et al: Nkx3.1, a murine homolog of *Drosophila bagpipe*, regulates epithelial ductal branching and proliferation of the prostate and palatine glands. Dev Dyn 2000;219:248.

Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 1995;332:1393.

Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, et al: Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. Cancer Res 1996;56:4108.

Thomas GV, Schrage MI, Rosenfelt L, et al: Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason score, and pathological stage. J Urol 2000;164:1987.

Thompson TC, Kadmon D, Timme TL, et al: Experimental oncogene induced prostate cancer. Cancer Surv 1991;11:55.

Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al: Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. Nat Med 2000;6:1024.

Tsihlias J, Kapusta L, Slingerland J: The prognostic significance of altered cyclin-dependent kinase inhibitors in human cancer. Annu Rev Med 1999;50:401.

Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, et al: Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. Cancer Res 1992;52:5104.

Upadhyay J, Shekarriz B, Nemeth JA, et al: Membrane type l-matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 immunolocalization in human prostate: Change in cellular localization associated with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Clin Cancer Res 1999;5:4105.

van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, et al: A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. J Natl Cancer Inst 1993;85:224.

Veierod MB, Laake P, Thelle DS: Dietary fat intake and risk of prostate cancer: A prospective study of 25,708 Norwegian men. Int J Cancer 1997;73:634.

Verhagen AP, Ramaekers FC, Aalders TW, et al: Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. Cancer Res 1992;52:6182.

Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, et al: Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. Cancer Res 1995;55:342.

Vocke CD, Pozzaffi RO, Boswick DG, et al: Analysis of 99 microdissected prostate carcinomas reveals a high frequency of allelic loss on chromosome 8p12-21. Cancer Res 1996;56:2411.

Wadelius M, Andersson AO, Johansson JE, et al: Prostate cancer associated with CYP17 genotype. Pharmacogenetics 1999;9:635.

Wang Y, Corr JG, Thaler HT, et al: Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low-fat diet. J Natl Cancer Inst 1995;87:1456.

Webber MM, Bello-Decampo D, Quader S, et al: Modulation of the malignant phenotype of human prostate cancer cells by N-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR). Clin Exp Metastasis 1999;17:255.

Whang YE, Wu X, Suzuki H, et al: Inactivation of the tumor suppressor PTEN/MMAC1 in advanced human prostate cancer through loss of expression. Proc Nati Acad Sci U S A 1998;95:5246.

Whinemore AS, Paffenbarger RS Jr, Anderson K, Lee JE: Early precursors of site-specific cancers in college men and women. J Natl Cancer Inst 1985;74:43.

Wideroff L, Schottenfeld D, Carey TE, et al: Human papillomavirus DNA in malignant and hyperplastic prostate tissue of black and white males. Prostate 1996;28:117.

Wieacker PF, Knoke I, Jakubiczka S: Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998;106:446.

Wilding G: Endocrine control of prostate cancer. Cancer Surv 1995;23:43.

Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, et al: Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: A population-based, case-control study. J Natl Cancer Inst 1998;90:911.

Wu X, Senechal K, Neshat MS, et al: The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:15587.

Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF Jr: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971;28:344.

Xu J: Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: Results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. Am J Hum Genet 2000;66:945.

Xu J, Meyers D, Freije D, et al: Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. Nat Genet 1998;20:175.

Xu LL, Srikantan V, Sesterhenn IA, et al: Expression profile of an androgen regulated prostate specific homeobox gene NKX3.1 in primary prostate cancer. J Urol 2000;163:972.

Yang RM, Naitoh J, Murphy M, et al: Low p27 expression predicts poor disease-free survival in patients with prostate cancer. J Urol 1998;159:941.

Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al: Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1219.

Zbar B: Von Hippel-Lindau disease and sporadic renal cell carcinoma. Cancer Surv 1995;25:219.

Zhang X, Lee C, Ng PY, et al: Prostatic neoplasia in transgenic mice with prostate-directed overexpression of the c-myc oncoprotein. Prostate 2000;43:278.

Zhou JR, Blackburn GL: Bridging animal and human studies: What are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? Am J Clin Nutr 1997;66:1572S.

86
ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA NEOPLASIA PROSTÁTICA

Jonathan I. Epstein

Neoplasia intraepitelial prostática

Adenocarcinoma
Ubicación
Diseminación del tumor
Volumen tumoral
Grado
Evaluación de las biopsias con aguja
Evaluación de las muestras de resección transuretral
Evaluación de las piezas de prostatectomía radical
Adenocarcinoma con efecto del tratamiento

Subtipos de adenocarcinoma prostático
Tumores mesenquimatosos
Carcinoma de células transicionales
Otros tumores malignos

El papel del anatomopatólogo en la evaluación de las neoplasias de la próstata cada vez es mayor. La posibilidad de obtener los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA) estimuló la correlación entre los hallazgos anatomopatológicos y la progresión después de la prostatectomía radical. La segunda función principal de los anatomopatólogos es el diagnóstico de los tumores de la próstata. Tras el advenimiento de las pistolas de biopsias con aguja fina y del screening sérico del PSA, se produjo un incremento notable en el número de biopsias con aguja realizadas para descartar adenocarcinomas de próstata. Con estas muestras, los anatomopatólogos están confrontados a realizar diagnósticos con una cantidad muy limitada de tejido, además de estadificar y cuantificar el tumor en forma precisa.

Este capítulo abarca la anatomía patológica del adenocarcinoma de próstata, desde las lesiones precursoras hasta los carcinomas invasores, desde las biopsias con aguja hasta las protatectomías radicales. También se comentan otros tumores que comprometen la próstata. En particular, se destacan los puntos prácticos de la anatomía patológica, críticos dentro del conocimiento del urólogo para manejar a sus pacientes.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA

La neoplasia intraepitelial de la próstata (NIP) está compuesta por ácinos o conductos prostáticos con estructura benigna, tapizados por células con citología atípica. En un primer momento, esta lesión se denominaba *displasia intraductal* y la NIP1 correspondía a la displasia leve, la NIP2 a la displasia moderada y la NIP3 a la displasia severa (McNeal y Bostwick, 1986). Sin embargo, la mayoría de los expertos usa el término *NIP de alto grado* para abarcar tanto al NIP2 como al NIP3, y el término *NIP de bajo grado,* para la NIP1 (fig. 86-1).

La NIP de bajo grado no se debe informar como diagnóstico. En primer lugar, los anatomopatólogos no pueden distinguir en forma reproducible entre la NIP de bajo grado y la enfermedad prostática benigna (Epstein y col., 1995). En segundo lugar, cuando se diagnostica una NIP con biopsia con aguja, estos pacientes no tienen un riesgo mayor de padecer un carcinoma al repetir la biopsia (Brawer y col., 1991; Keetch y col., 1995). Hay varias razones por las cuales se deben combinar la NIP2 y la NIP3 como NIP de alto grado. Una razón es que hay gran variabilidad entre observadores para distinguir entre la NIP2 y la NIP3 (Epstein y col., 1995). Otra razón es que el hallazgo de la NIP2 o la NIP3 en la biopsia con aguja se asocia con el mismo riesgo de carcinoma en la biopsia posterior (Weinstein y Epstein, 1993).

En próstatas con carcinoma hay un incremento del tamaño y el número de focos de NIP de alto grado en comparación con las próstatas sin carcinoma. Asimismo, al aumentar la cantidad de NIP de alto grado, aparecen más carcinomas multifocales (McNeal y Bostwick, 1986). **Varios estudios destacaron un aumento de la NIP de alto grado en la zona periférica de la próstata, que corresponde al sitio de origen de la mayoría de los ade-**

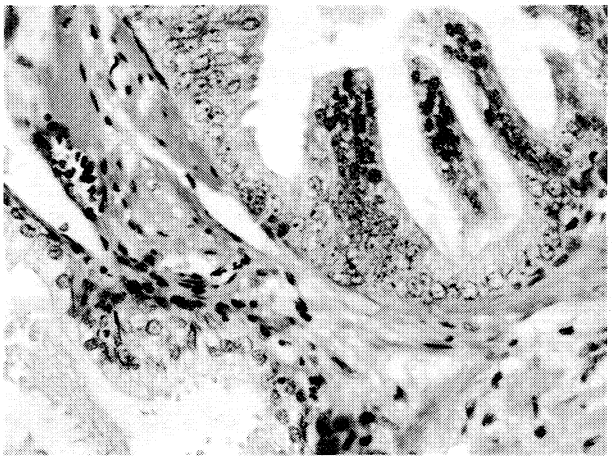


Fig. 86-1. Neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado. Nótense las células con citología atípica, con nucléolo prominente en una glándula con estructura benigna, en comparación con una glándula benigna *(inferior izquierda).*

nocarcinomas. Una cantidad creciente de datos demuestra que la expresión de varios biomarcadores en la NIP de alto grado es: 1) igual en la NIP de alto grado y en el carcinoma, a diferencia del tejido prostático benigno, o 2) intermedia entre el tejido benigno y el carcinoma. Se esperan todos estos hallazgos si la NIP de alto grado se considera una lesión precursora del carcinoma de próstata (Bostwick y col., 1996; Haggman y col., 1997).

La NIP de alto grado es más crítica cuando aparece en biopsias con aguja. Las incidencias de NIP de alto grado en las biopsias oscila desde 1,5 hasta 16,5% (Mettlin y col., 1991; Bostwick y col., 1995; Langer y col., 1996; Cheville y col., 1997; Wills y col., 1997; Hu y col., 1998; Orozco y col., 1998; Renshaw y col., 1998; Reyes y Humphrey, 1998; Hoedemacker y col., 1999; Novis y col., 1999), con un promedio del 6%. La explicación más probable de esta variación es el umbral entre los observadores. La distinción entre NIP2 de bajo grado y de alto grado se basa en la prominencia del nucléolo. Éste es un ejercicio subjetivo, y los anatomopatólogos con un umbral más bajo para lo que se define como prominencia del nucléolo tendrán una mayor incidencia de NIP de alto grado. Otras explicaciones probables para la variación de la incidencia informada de NIP de alto grado se relacionan con los parámetros usados y con las diferencias en las tomas de muestras. **Los estudios más grandes informaron un 23 a un 35% de riesgo de cáncer en la biopsia posterior** (Davidson y col., 1995; O'Dowd y col., 1999; Kronz y col., 2001). Respecto de los pacientes con NIP de alto grado en la biopsia con aguja, hay estudios contradictorios acerca de si los niveles séricos de PSA, los resultados del examen rectal digital y los hallazgos ecográficos transrectales pueden mejorar la predicción de qué muestra tiene más probabilidades de resultar un carcinoma al repetirse la biopsia. **La NIP por sí sola no genera niveles séricos elevados de PSA** (Ronette y col., 1993). **La repetición de la biopsia se debe efectuar cuando aparece una NIP de alto grado en la biopsia con aguja, aunque puede haber algunos hombres con un riesgo relativamente bajo de cáncer, dependiendo de la extensión y la naturaleza de la NIP de alto grado.** La aparición de una NIP de alto grado en la prostatectomía transuretral (PRTU) también parece aumentar el riesgo de que el paciente sea portador de un cáncer, aunque hay menos estudios sobre este tema (Gaudin y col., 1997; Pacelli y Botwick, 1997). Es razonable realizar biopsias con aguja en pacientes con NIP de alto grado en la PRTU, en especial en hombres más jóvenes. El hallazgo de una NIP de alto grado en la biopsia con aguja no es un indicador tan preciso de dónde se puede encontrar el carcinoma, sino que representa un efecto de campo que indica que toda la próstata corre mayor riesgo de albergar un carcinoma, de modo que la repetición de las biopsias con aguja debe incluir nuevas biopsias al azar de los sectores de la glándula (Langer y col., 1996; Shepherd y col., 1996).

Desde el punto de vista histológico, la NIP se puede confundir con varias entidades benignas, además de con los adenocarcinomas ductal y acinoso (ordinario) de próstata. Asimismo, algunos patrones histológicos son diagnósticos de la NIP de alto grado para ciertos anatomopatólogos, aunque representan NIP de alto grado y adenocarcinomas asociados para otros. La ploidía no discrimina entre la NIP de alto grado y el cáncer invasor (Baretton y col., 1994).

La evidencia disponible de que disponemos en lesiones premalignas en otros órganos y que falta en la próstata es la evolución natural de la NIP de alto grado. En la próstata no es posible monitorear un foco de NIP para determinar si: 1) no hay ya un carcinoma invasor en ese sitio, o 2) si se formó un carcinoma invasor en la vecindad inmediata del foco de NIP. Como no se sabe qué porcentaje de pacientes desarrolla un carcinoma invasor después de un intervalo de seguimiento determinado cuando aparece una NIP de alto grado en el material de biopsia, la mayoría de los expertos no usa el término *carcinoma in situ de próstata.* Algunos datos también hacen surgir dudas con respecto a la relación entre la NIP y el carcinoma. La mayoría de las próstatas con carcinomas iniciales carece de NIP de alto grado. Asimismo, cuando aparece una NIP en glándulas con carcinomas iniciales, a menudo ésta no se halla junto al carcinoma (Sakr y col., 1993). **La NIP de alto grado sería una lesión precursora de muchos adenocarcinomas de próstata periféricos de grados intermedio y alto. Sin embargo, no es necesario que haya una NIP para que surja el carcinoma.** Los carcinomas de bajo grado, en especial los presentes dentro de la zona de transición, no se relacionan en forma estrecha con la NIP de alto grado.

ADENOCARCINOMA

Ubicación

En los carcinomas en estadio clínico T2 y en el 85% de los tumores no palpables diagnosticados mediante biopsia con aguja (estadio T1c), la masa tumoral principal se encuentra en la periferia (McNeal, 1969; Byar y col., 1972; Epstein y col., 1994). En el resto de los

casos, los tumores se localizan predominantemente en la zona de transición (periuretral o anterior). Los tumores que parecen unilaterales en el examen rectal, son bilaterales en un 70% de los casos cuando se examinan anatomopatológicamente. **El adenocarcinoma de próstata es multifocal en más del 85% de los casos** (Byar y col., 1972). En muchos de estos casos de tumores bilaterales, multifocales o ambos, los demás tumores son pequeños, de bajo grado e insignificantes desde el punto de vista clínico. En consecuencia, la distinción entre los estadios anatomopatológicos T2a y T2b no tiene sentido.

Diseminación del tumor

Como la próstata carece de una cápsula histológica diferenciada, es preferible utilizar la expresión *extensión extraprostática* a *penetración capsular* para referirse al tumor que se extendió fuera de la próstata y dentro del tejido blando periprostático (Ayala y col., 1989). Algunos autores usan el término *invasión capsular* cuando está infiltrada la "cápsula" por el tumor pero éste no se extiende fuera de la próstata. **Como no existe una entidad definida como cápsula prostática, la "invasión capsular" no tiene sentido.** Los adenocarcinomas situados en la periferia de la próstata tienden a extenderse fuera de la glándula a través de la invasión del espacio perineural (Villers y col., 1989). **La invasión perineural por sí misma en las muestras de prostatectomía radical no empeora el pronóstico, porque solo representa la extensión del tumor a lo largo de un plano de menor resistencia y no la invasión de los linfáticos** (Hassan y Maksem, 1980). La extensión extraprostática se produce preferentemente hacia la cara posterior y posteroexterna, paralela a la ubicación de la mayoría de los adenocarcinomas.

La diseminación local ulterior del tumor puede desencadenar la invasión de las vesículas seminales, que se diagnostica cuando el tumor se extiende en la pared muscular de las mismas. La vía más frecuente de la invasión de la vesícula seminal es por penetración tumoral de la cápsula prostática en la base de la glándula, con crecimiento e invasión en el tejido blando que rodea a las vesículas y, en definitiva, en las vesículas seminales. Con menor frecuencia, puede producirse una invasión directa a través de los conductos eyaculadores hacias las vesículas seminales o una invasión directa desde la base de la próstata y dentro de la pared de las vesículas seminales. Todavía con menor asiduidad pueden producirse metástasis aisladas en la vesícula seminal (Ohori y col., 1993). La diseminación local del cáncer de próstata también puede comprometer el recto, donde es a veces difícil de distinguir de un cáncer rectal primario (Fry y col., 1979).

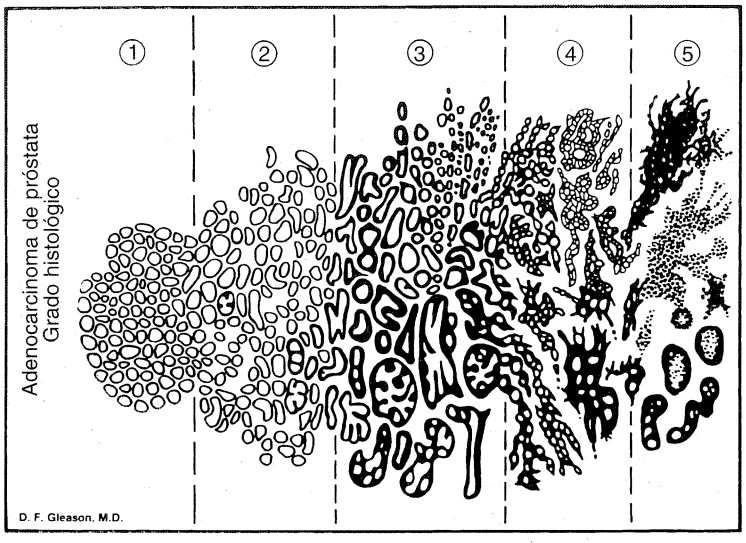
Los sitios más frecuentes donde aparecen metástasis del carcinoma de próstata son los ganglios linfáticos y el hueso. El cáncer de próstata puede debutar con metástasis en los ganglios linfáticos supradiafragmáticos izquierdos. Las metástasis pulmonares del cáncer de próstata son muy frecuentes en la autopsia y casi todos los casos también tienen compromiso óseo (Varkarakis y col., 1974). Las lesiones metastásicas suelen tomar la forma de múltiples nódulos pequeños o de una diseminación linfática difusa, en lugar de presentarse como grandes depósitos. En la clínica, el carcinoma de próstata metastásico en el pulmón suele ser asintomático. Seguidas en frecuencia después de los ganglios linfáticos, los huesos y el pulmón, las regiones más frecuentes de diseminación del cáncer de próstata en la autopsia son la vejiga, el hígado y la glándula suprarrenal (Saitoh y col., 1984). Un sitio común donde aparece el carcinoma de próstata metastásico diagnosticado antes de la muerte es el testículo (Haupt y col., 1984).

Volumen tumoral

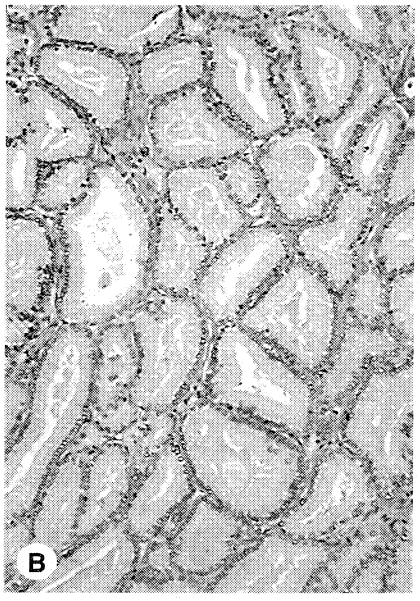
En general, el tamaño del cáncer de próstata se correlaciona con su extensión (McNeal, 1992). La extensión extraprostática no es común en tumores menores de 0,5 cm^2. Los tumores menores de 4 cm^2 dan metástasis en los ganglios linfáticos o invaden las vesículas seminales con escasa frecuencia. El volumen tumoral también es proporcional al grado (véase el comentario siguiente). La localización y el grado del tumor también modulan el efecto del volumen tumoral (Christensen y col., 1990; Greene y col., 1991; McNeal, 1992). Por ejemplo, **los tumores de la zona de transición se extienden fuera de la próstata con volúmenes más grandes que los tumores de la zona periférica, como consecuencia de su menor grado y de su mayor distancia desde el borde de la glándula.**

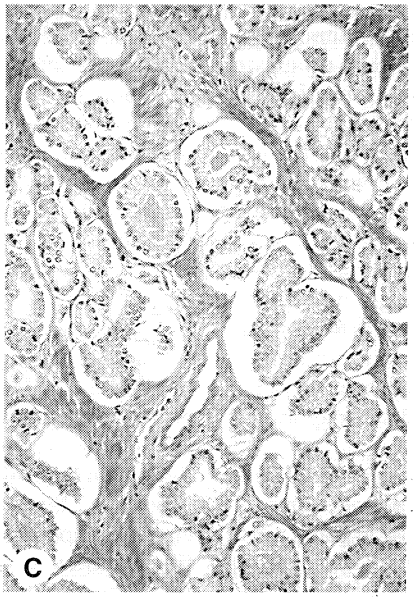
Grado

Aunque hay numerosos sistemas de estadificación para evaluar el adenocarcinoma prostático, el propugnado por Gleason es el más utilizado (Gleason y col., 1974). **El sistema de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor identificado con un aumento relativamente bajo (fig. 86-2). Las características citológicas no cumplen función alguna en el grado tumoral. Se identifican patrones estructurales primario (predominante) y secundario (segundo más prevalente) y se les asigna un grado de 1 a 5, con 1 como el más diferenciado y 5 el menos diferenciado. Cuando Gleason comparó su sistema de estadificación con las tasas de supervivencia, observó que en tumores con dos patrones tumorales diferentes, el número esperado de muertes por lo general caía hasta un valor que se encontraba entre el número previsto de acuerdo con el patrón primario y el del patrón secundario.** Como tanto los patrones primario y secundario influían sobre la predicción del pronóstico, se obtuvo una suma mediante la adición de los grados primario y secundario. Si un tumor tiene solamente un patrón histológico, los patrones primario y secundario reciben el mismo grado. Las sumas de Gleason varían desde 2 (1 + 1 = 2), que representa tumores compuestos por un tumor con patrón de Gleason 1 en forma uniforme, hasta 10 (5 + 5 = 10), que representa tumores totalmente indiferenciados. Los sinónimos de la suma de Gleason son el *grado de Gleason combinado* y el *puntaje de Gleason.* Los anatomopatólogos pueden asignar solo un patrón de Gleason en lugar de la suma de Gleason en casos de adenocarcinomas de

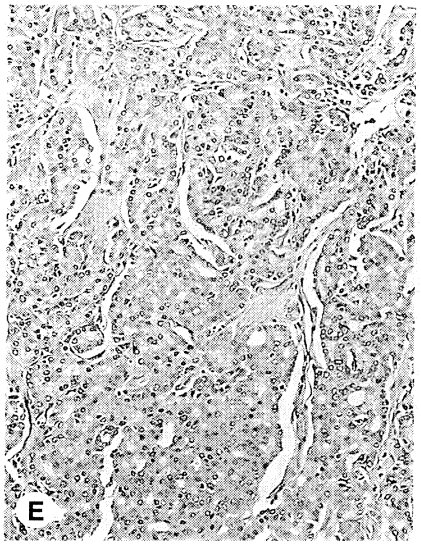


A









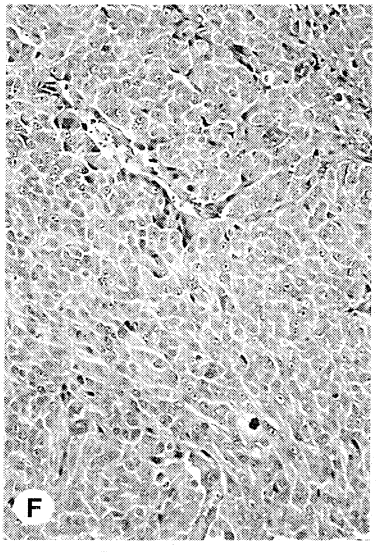


Fig. 86-2. Diagrama esquemático del sistema de estadificación de Gleason.

próstata limitados en la biopsia con aguja. Sin embargo, tiene que quedar bien claro que indican únicamente un patrón y no una suma. Los casos en los cuales los anatomopatólogos asignan un grado 4 de Gleason (es decir, patrón 4 de Gleason) se pueden malinterpretar como suma 4 de Gleason. En consecuencia, para no generar confusiones, el autor prefiere fijar tanto un patrón primario como uno secundario incluso aunque exista un cáncer limitado. El sistema de Gleason no incluye un patrón terciario (tercero más prevalente). En las muestras de prostatectomía radical se demostró que los componentes terciarios de alto grado afectan adversamente el comportamiento biológico. Se propuso modificar el sistema de Gleason para las muestras de prostatectomía, sea mediante el registro del grado de Gleason como combinación del patrón más común junto con el patrón de mayor grado, o mediante el otorgamiento del grado de Gleason en forma sistemática (patrones primario y secundario) con una nota que establezca que existe un patrón terciario de alto grado (Pan y col., 2000).

Los tumores con patrones 1 y 2 de Gleason están compuestos por nódulos relativamente circunscritos de glándulas uniformes, únicas, aisladas, muy agrupadas y de tamaño mediano (figs. 86-2B y 86-2C). Algunos investigadores acuñaron el término *carcinoma de células claras*. El autor cree que esta denominación no es necesaria porque solo describe los carcinomas de bajo grado, que con frecuencia tienen citoplasmas pálidos. Los tumores con patrones de Gleason 3 infiltran la próstata no neoplásica, y las glándulas presentan una variación marcada de tamaño y forma, con glándulas más pequeñas que las observadas en los patrones de Gleason 1 o 2 (fig. 86-2D). Las glándulas con patrón de Gleason 4 ya no son únicas y aisladas como las que se observan en los patrones 1 a 3. En el patrón de Gleason 4 también se pueden distinguir glándulas grandes, irregulares y cribiformes, en comparación con los nódulos más pequeños y circunscritos en forma regular del patrón 3 de Gleason cribiforme (fig. 86-2E). **Es importante reconocer los tumores con patrón de Gleason 4 porque tienen un pronóstico significativamente peor que aquellos con un patrón de Gleason 3 puro** (McNeal y col., 1990; Epstein y col., 1993b). También se ha demostrado en las piezas de prostatectomía radical que los tumores con puntaje de Gleason 4 + 3 = 7 son de peor pronóstico que los de puntaje de Gleason 3 + 4 = 7 (Chan y col., 2000). El tumor con patrón de Gleason 5 no muestra diferenciación glandular y está compuesto por láminas sólidas, cordones, células aisladas o nidos tumorales sólidos con comedonecrosis central (fig. 86-2F).

Hay una reproducibilidad bastante buena entre observadores si el sistema de Gleason es usado por uropatólogos hábiles, y la reproducibilidad es escasa entre anatomopatólogos con poca experiencia (Allsbrook y col., 1999). Se demostró que aunque el empleo actual del sistema de Gleason no es óptimo, se pueden efectuar mejoras significativas después de la participación en programas educativos relativamente breves, como los que se ofrecen en algunos sitios de Internet (p. ej., www.pathology.jhu.edu/prostate) (Kronz y col., 2001).

También se demostró que el grado de Gleason en el material de biopsia se correlaciona bastante bien con el de la prostatectomía (Bostwick, 1994; Spires y col., 1994; Steinberg y col., 1997). Una de las causas más frecuentes de estadificación discordante es clasificar tumores intermedios entre dos grados. La subestadificación de la biopsia con aguja es más problemática que la sobreestadificación y es inevitable hasta cierto punto debido a errores en la toma de la muestra. **Una manera de mejorar la práctica del puntaje de Gleason es no asignar puntajes entre 2 y 4 para el adenocarcinoma de próstata en la biopsia con aguja.** Las razones de esta conducta son las siguientes: 1) la vasta mayoría de los tumores estadificados con puntaje de Gleason entre 2 y 4 en la biopsia con aguja reciben puntajes de Gleason entre 5 y 6 o mayores cuando los revisan expertos en anatomía patológica urológica; en un estudio realizado en pacientes que se atendían en el Johns Hopkins Hospital para someterse a prostatectomías radicales, el grado del puntaje de Gleason de la biopsia con aguja externa de 2 a 4 se correlacionó solo en 4 de 87 casos (Steinberg y col., 1997). 2) Hay escasa reproducibilidad en el diagnóstico de un puntaje de Gleason de 2 a 4 en la biopsia con aguja incluso entre patólogos urológicos expertos (Allsbrook y col., 1999). 3) Lo más importante, asignar puntajes de 2 a 4 a adenocarcinomas sometidos a biopsias con aguja puede afectar en forma adversa la atención de los pacientes porque los médicos podrían presumir que los cánceres de bajo grado en la biopsia con aguja no necesitan un tratamiento definitivo. De 87 biopsias con aguja de cánceres clasificados en grados de Gleason 2 a 4 en instituciones externas, 48 (55%) demostraron extensión extraprostática en la prostatectomía radical, incluidos 4 casos de invasión de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos (Steinberg y col., 1997). Aunque con escaso volumen, los adenocarcinomas de próstata grados 2 a 4 de Gleason tienen en la PRTU una evolución indolente y el cáncer de bajo grado en la biopsia con aguja no muestra este tipo de evolución.

El beneficio definitivo de cualquier sistema de estadificación es su capacidad pronóstica. Tanto los datos de Gleason de 2.911 pacientes como los estudios posteriores de seguimiento a largo plazo demostraron una buena correlación entre la suma de Gleason y el pronóstico (Gleason y col., 1977; Sogani y col., 1985). Cuando se relaciona el estadio del tumor con su grado, mejoran las posibilidades pronósticas (Gleason y col., 1977). El grado de Gleason del tumor en la prostatectomía radical y el grado de Gleason preoperatorio también se correlacionan con el estadio anatomopatológico final (Oesterling y col., 1987).

Algunos pacientes con cánceres de bajo grado desarrollan tumores de alto grado después de varios años (Brawn, 1983). No está claro si el cáncer residual de bajo grado progresó o si se produjo un desarrollo posterior de un tumor multifocal más agresivo. Aunque en general los tumores más grandes son de alto grado y los más pequeños son de bajo grado, existen excepciones (Epstein y col., 1994). Hay una tendencia a creer que los tumores comienzan con un grado bajo y que, al alcanzar cierto tamaño, se desdiferencian en lesiones de mayor grado, lo cual es responsable de la relación entre el tamaño y el grado. Por otra parte, los tumores de alto grado pueden

serlo desde el comienzo, pero se detectan con un tamaño avanzado debido a su rápido crecimiento. Asimismo, los tumores de bajo grado pueden evolucionar con tanta lentitud que tienden a detectarse con menores volúmenes.

Evaluación de las biopsias con aguja

Procesamiento. Cuando se toman biopsias de diferentes sectores de la próstata, se deben remitir al patólogo en recipientes separados. De este modo, si el patólogo diagnostica un foco atípico en un núcleo, el urólogo puede dirigir su toma de muestra en el momento de repetir la biopsia en la región atípica (Allen, 1998).

Diagnóstico diferencial. El subdiagnóstico de los adenocarcinomas limitados a la próstata en la biopsia con aguja es uno de los problemas más comunes en la patología prostática (Epstein y col., 1995). No es infrecuente recibir varias muestras de tejido prostático donde solo aparecen unas pocas glándulas malignas, que pueden ser difíciles de diagnosticar. También hay varias patologías benignas que se confunden con el adenocarcinoma de próstata (Epstein y col., 1995). En algunos de estos casos, el uso de anticuerpos contra las citoqueratinas de alto peso molecular puede resolver el diagnóstico (Kahne y col., 1995; Wojno y Epstein, 1995). Las glándulas benignas contienen células basales y se marcan con estos anticuerpos, mientras que el cáncer de próstata no se tiñe. En ciertos casos aparecen hallazgos sospechosos pero no diagnósticos de carcinoma. La incidencia de biopsias con aguja atípicas informadas en la literatura varía entre 0,4 y 23,4% (Bostwick y col., 1995; Kahne y col., 1995; Cheville y col., 1997; Wills y col., 1997; Orozco y col., 1998; Renshaw y col., 1998; Reyes y Humphrey, 1998; Weinstein y col., 1998; Hoedemaeker y col., 1999; Novis y col., 1999). El promedio entre estos estudios es del 5,5%, con una incidencia del 4,1% en el Johns Hopkins Hospital. **Los anatomopatólogos deben describir bien los casos atípicos, como "un foco de glándulas atípicas", en lugar de usar terminología ambigua como "hiperplasia atípica" o "proliferación acinosa pequeña atípica".** Se debe añadir un comentario en el informe que describa por qué se sospecha que el foco es canceroso, si bien no se efectúa diagnóstico, con una recomendación de repetir la biopsia. De esta manera, no habrá confusiones en la mente del urólogo porque sabe que enfrentará una lesión que probablemente sea un cáncer infiltrante pero que el anatomopatólogo no se siente seguro para establecer el diagnóstico. Si la repetición de la biopsia es negativa, esto no excluye la presencia del carcinoma porque las biopsias con aguja de la próstata se asocian con tasas de falsos negativos bastante altas (Keetch y col., 1994). Yo observé varios casos en los que la primera biopsia fue atípica y la repetición de la biopsia resultó completamente benigna, después de lo cual la revisión de la biopsia inicial hizo el diagnóstico de cáncer. En estos casos es de la incumbencia del patólogo enviar la biopsia inicial para una segunda opinión o tratar de resolver la biopsia primera con técnicas auxiliares, como la de la inmunoperoxidasa con anticuerpos contra la queratina de alto peso molecular. La probabilidad de aparición de un cáncer después de un diagnóstico atípico es del 42 al 49%, de acuerdo con los dos estudios más grandes de la Mayo Clinic y del Johns Hopkins Hospital, respectivamente (Iczkowski y col., 1997; Chan y Epstein, 1999). **Sorprende que en hombres con antecedentes de biopsias atípicas, el nivel de elevación del PSA sérico, los resultados del examen rectal digital o ambos no se correlacionen con el riesgo de una biopsia posterior que revele carcinoma. Sea cual fuere el nivel de PSA sérico, en todos los pacientes con un diagnóstico atípico inicial en la biopsia con aguja se debe efectuar una nueva biopsia.**

Pronóstico. En general, los hallazgos adversos en la biopsia con aguja predicen en forma precisa hallazgos adversos en la pieza de prostatectomía radical, mientras que los hallazgos favorables en la biopsia con aguja no anticipan necesariamente hallazgos favorables en las piezas de prostatectomía radical. Por ejemplo, en términos de grado, un puntaje de Gleason 5 a 6 en la biopsia representa el mismo grado en la pieza de prostatectomía radical solo en el 64% de los casos (Steinberg y col., 1997). Cuando el puntaje de Gleason es mayor de 7 en la biopsia, el grado de la prostatectomía radical es el mismo en el 88% de los casos. Asimismo, con la extensión del tumor en la biopsia, si solamente un núcleo es positivo, hasta el 40% de los tumores puede revelar extensión extraprostática (Badalament y col., 1996). Incluso con menos de 3 mm de cáncer en un núcleo y el cáncer no es de alto grado (puntaje de Gleason menor de 7), el 21% de las muestras de prostatectomía radical todavía presenta un tumor moderado o avanzado (Epstein y col., 1994). Estos hallazgos reflejan un problema en la toma de la muestra, por el cual tumores más extensos o de mayor grado pueden pasar inadvertidos en la pieza de biopsia con aguja. Por otra parte, con cinco o seis núcleos positivos hay mayor probabilidad de predecir un tumor fuera de la próstata (Badalament y col., 1996). Los elementos para medir el cáncer en la biopsia con aguja son: 1) el número de núcleos positivos; 2) los milímetros totales de cáncer sumados todos los núcleos; 3) el porcentaje de cáncer en cada núcleo, y 4) el porcentaje total de cáncer en toda la muestra. Hay una cantidad equitativa de estudios que afirman la superioridad de una técnica sobre la otra, y ninguna técnica fue adoptada uniformemente. Se propone que los anatomopatólogos informen el número de núcleos positivos junto con alguna otra determinación de la extensión del tumor. En el Johns Hopkins Hospital se informan los porcentajes de cada núcleo, por ejemplo, como "adenocarcinoma de próstata, grado de Gleason 3 + 3 = 6, que compromete dos núcleos (70%, 30%)". Si se combina el grado de la biopsia con el estadio clínico y los valores séricos de PSA, se puede predecir con mayor exactitud la extensión del cáncer (Partin y col., 1997). Cuando se observa invasión perineural en la biopsia con aguja, ésta se asocia con un aumento del riesgo de extensión extraprostática en la pieza de prostatectomía (Bastacky y col., 1993; Ravery y col., 1994; Egan y Bostwick, 1997; Ukimura y col., 1998; Holmes y col., 1999; Taille y col., 1999a; Vargas y col., 1999). Hay estudios contradictorios acerca de si la invasión perineural en la biopsia con aguja permite una predicción independiente de la extensión extraprostática más allá de la provista por el gra-

do de Gleason en la biopsia y por los niveles séricos preoperatorios de PSA. La invasión perineural en la biopsia con aguja también ha demostrado predecir de modo independiente las metástasis en los ganglios linfáticos y la progresión posoperatoria (Stone y col., 1998; Taille y col., 1999b). Cuando se observa invasión perineural en la biopsia, la morbilidad (posible pérdida de la potencia sexual) de la resección innecesaria de un ramo neurovascular unilateral se debe sopesar con el beneficio de reducir la incidencia de márgenes positivos en el 17,5% de los casos (Holmes y col., 1999). La ausencia de invasión perineural en la biopsia no indica que la enfermedad esté limitada al órgano. El hallazgo de diseminación extraprostática en la biopsia con aguja es infrecuente.

Si el grado de Gleason en la biopsia con aguja es preciso, la ploidía carece de utilidad para predecir los hallazgos de la prostatectomía (Brinker y col., 1999). No obstante, la ploidía del cáncer en la biopsia con aguja sí se correlaciona con el estadio y el grado de la prostatectomía y puede ser valiosa si lo que preocupa es obtener un grado de Gleason exacto.

Evaluación de las muestras de resección transuretral

Procesamiento. El sistema recomendado se basa en el porcentaje de la muestra comprometida por el tumor, siendo el 5% el valor de corte entre el estadio T1a y el T1b (Cantrell y col., 1981). Todos los tumores en estadio T1b se detectan procesando de seis a ocho tacos de una muestra de una resección transuretral (RTU). Si se procesan entre 8 y 10 tacos, se identifica más del 90% de las lesiones en estadio T1a (Newman y col., 1982; Murphy y col., 1986; Vollmer, 1986; Rohr, 1987). Según la institución, se pueden examinar todos los tejidos obtenidos con RTU en hombres menores de 65 años, en los cuales es posible instituir un tratamiento agresivo para el estadio T1a de la enfermedad. Hay opiniones dispares acerca de si el grado del cáncer debe ser incluido en el sistema de estadificación para el cáncer limitado que se detecta en la PRTU. Sobre la base de los datos de la institución del autor, los casos con menos del 5% de tumor detectado en la RTU y con puntajes de Gleason menores de 7 se estadifican como T1a; si los puntajes de Gleason son mayores de 7, se estadifican como T1b (Larsen y col., 1991).

Diagnóstico diferencial. Una de las lesiones que más frecuentemente se confunde con el adenocarcinoma de bajo grado es la adenosis (hiperplasia adenomatosa atípica) (Gaudin y Epstein, 1994). En la institución del autor, el 1,6% de las RTU benignas y el 0,8% de todas las biopsias con aguja contienen adenosis. Ésta aparece en forma característica en la zona de transición de la próstata, con frecuencia es multifocal y más comúnmente corresponde a un hallazgo incidental en una RTU realizada por una obstrucción urinaria. **Aunque la adenosis simula un carcinoma, no hay evidencia concluyente que sugiera que los pacientes con adenosis tienen mayor riesgo de albergar o desarrollar luego un adenocarcinoma de próstata.**

Evaluación de las piezas de prostatectomía radical

Evaluación. Dentro de las instituciones que no incluyen para citología toda la pieza de prostatectomía radical, hay técnicas para tomar las muestras que permiten una estadificación anatomopatológica precisa (Hall y col., 1992; Smith y col., 2001). **La resección total de la próstata permite obtener secciones más satisfactorias desde el punto de vista estético para la enseñanza y la publicación, aunque la información obtenida con cortes convencionales es idéntica.** En una minoría de casos, los cortes procesados en láminas delgadas identifican márgenes positivos no descubiertos con secciones de tejido más gruesas, necesarias para el procesamiento completo.

Cuando el urólogo planea abortar la prostatectomía radical si los ganglios linfáticos son positivos, el patólogo debe congelar los ganglios representativos, porque es posible identificar alrededor de las dos terceras partes de las metástasis microscópicas con cortes por congelación al azar (Epstein y Woodruff, 1986). Para los urólogos que realizan prostatectomías radicales en presencia de metástasis microscópicas a fin de lograr el control local, se demostró que los pacientes con sumas de Gleason menores de 8 en la biopsia con aguja tienen un intervalo relativamente prolongado hasta que aparecen las metástasis a distancia; el anatomopatólogo no necesita examinar los ganglios por congelación en estos casos porque el urólogo proseguirá la cirugía incluso aunque aparezcan metástasis ganglionares. En pacientes con puntajes de Gleason de 8 a 10 en la biopsia con aguja, se demostró que si los ganglios linfáticos están comprometidos, los pacientes no se benefician con la cirugía radical, mientras que si los ganglios están libres de tumor, es posible la curación después de la prostatectomía radical (Sgrignoli y col., 1994). En consecuencia, en pacientes con sumas de Gleason entre 8 y 10 en la biopsia, se deben examinar todos los ganglios en el momento de la cirugía y el urólogo debe renunciar a la prostatectomía si los ganglios son positivos. Otras características que se han correlacionado con el pronóstico son la extensión, el grado y la ploidía de las metástasis ganglionares (Seay y col., 1988).

Pronóstico. Solo el 25% de los pacientes con invasión de las vesículas seminales, y ninguno de los que tienen metástasis en los ganglios linfáticos, están libres de progresión desde el punto de vista bioquímico a los 10 años de la prostatectomía radical (Epstein y col., 1993b; Epstein y col., 2000). Existe cierta controversia acerca de la definición de la invasión de las vesículas seminales. Algunos investigadores reconocen tanto una porción intraprostática como una extraprostática de la vesícula seminal, si bien puede existir una enfermedad limitada al órgano y una invasión de la vesícula seminal (Soh y col., 1998). Sin embargo, estos estudios han demostrado que el hallazgo de invasión de las vesículas seminales intraprostáticas no afecta en forma adversa el pronóstico más allá del que implica el hallazgo de extensión extraprostática sin invasión de las vesículas seminales. Por lo tanto, el autor solo diagnostica invasión de las vesículas seminales cuando el tumor se extiende fuera de la próstata en la cubierta muscular de la vesícula seminal; con esta definición, la invasión de la vesícula seminal se

Cuadro 86-1. *Estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de progresión con vesículas seminales negativas y ganglios linfáticos negativos*

Anatomía patológica de la prostatectomía	*5 años después de la prostatectomía*	*10 años después de la prostatectomía*
Suma de Gleason 2-4	0%	4%
Suma de Gleason 5-6	3%	19%
Suma de Gleason 7	25%	50%
Suma de Gleason 8-10	43%	66%
Limitado al órgano (LO)	0%	17%
Extensión extraprostática focal (EEPF)	10%	33%
Extensión extraprostática establecida (EEPE)	24%	43%
Márgenes negativos (MAR–)	6%	22%
Márgenes positivos (MAR+)	27%	46%
Suma de Gleason 5-6 (LO y MAR–)*	1%	8%
Suma de Gleason 5-6 (EEPF y MAR +/–) o (EEPE y MAR–)*	2%	23%
Suma de Gleason 5-6 (EEPE y MAR+)*	15%	28%
Suma de Gleason 7 (MAR–)	15%	39%
Suma de Gleason 7 (EEPF y MAR+)	36%	36%
Suma de Gleason 7 (EEPE y MAR+)	57%	67%

* Se excluyen los tumores con patrón 4 de Gleason.

asocia con un pronóstico notablemente desfavorable (Epstein y col., 2000). La presencia de diseminación extraprostática y su extensión también influyen sobre la progresión (cuadro 86-1). Los anatomopatólogos con frecuencia subdiagnostican la extensión extraprostática. Cuando el tumor se extiende fuera de la glándula prostática, induce una respuesta desmoplástica densa en el tejido adiposo periprostático, donde puede ser difícil de juzgar si el tumor se ha extendido fuera de la glándula o dentro del tejido fibroso de la próstata. Las regiones posterior, posteroexterna y externa son responsables del 18, 17 y 4% de los márgenes positivos, respectivamente, en el material del autor. Estos sitios son paralelos a la localización de la mayoría de los carcinomas en estadio T2. En particular, están afectados en forma desproporcionada hacia el vértice (Stamey y col., 1990; Epstein y col., 1993b). **Solo en un 50% de los pacientes con márgenes positivos se produce la progresión después de la prostatectomía radical (véase cuadro 86-1)** (Epstein y col., 1993b). Una fuente importante de discrepancia es que, incluso en casos en los cuales los márgenes parecen positivos en la histología, el tejido adicional resecado del sitio no siempre muestra tumor (Epstein, 1990). **También se ha demostrado que el tumor cercano a los márgenes no genera mayor riesgo de recurrencia** (Epstein y Sauvageot, 1997). Los márgenes artificialmente positivos se relacionan con la escasez de tejido alrededor de la próstata, que con facilidad puede sufrir efracción durante la cirugía o la evaluación anatomopatológica de la glándula.

En un análisis multivariado, el grado de Gleason, la extensión extraprostática y los márgenes de resección son factores predictivos independientes de la progresión (nivel sérico de PSA elevado después de la cirugía). No es necesario un pronóstico más refinado en pacientes con sumas de Gleason entre 2 y 4, porque en estos casos casi siempre la cirugía es curativa (véase cuadro 86-1). Los pacientes con sumas de Gleason entre 8 y 10 tienen mal pronóstico después de la prostatectomía, y las metástasis ganglionares constituyen al respecto el determinante principal (Partin, 1994). Cuando las vesículas seminales y los ganglios linfáticos resultan negativos, las sumas de Gleason entre 5 y 7 son responsables del 88% de los tumores resecados con prostatectomía radical y tienen un pronóstico indeterminado. Estos casos se pueden estratificar en grupos pronósticos según el grado de extensión extraprostática y los márgenes (véase cuadro 86-1).

El volumen tumoral se correlaciona bien con el estadio anatomopatológico y con el grado de Gleason en los cánceres en estadio clínico T2 (McNeal y col., 1990). **Sin embargo, se descubrió que el volumen tumoral no predice independientemente la progresión posterior a la prostatectomía radical una vez que se evalúan el grado y el estadio anatomopatológico** (Epstein y col., 1993a; Wheeler y col., 1998). **En consecuencia, no es esencial calcular el volumen tumoral con propósitos clínicos en las muestras de prostatectomía radical.** En cambio, debe haber alguna indicación global subjetiva del volumen tumoral para identificar los casos con cantidades mínimas de tumor y un pronóstico excelente, y los que tienen tumores extensos y un pronóstico desfavorable.

La evaluación de la ploidía en las muestras de prostatectomía radical es controvertida debido a las mismas causas que afectan la ploidía en la biopsia con aguja, como se describió antes (Shankey y col., 1993; Adolfsson, 1994). **Los datos principales que apoyan la importancia pronóstica de la ploidía se obtienen de pacientes sometidos a prostatectomía radical con metástasis en los ganglios pelvianos** (Seay y col., 1988).

Adenocarcinoma con efecto del tratamiento

El efecto principal de la terapia endocrinológica combinada sobre el tejido prostático benigno es la presencia de cambios atróficos con metaplasia escamosa inmadura (Vaillancourt y col., 1996). Desde el punto de vista histológico, los cambios observados en el adenocarcinoma son más problemáticos, y para los anatomopatólogos que no han visto muchas de estas muestras, puede ser difícil reconocer el cáncer tratado (Armas y col., 1994; Vaillancourt y col., 1996). Uno de los problemas cuando se evalúan los carcinomas tratados con hormonoterapia es que el grado a menudo parece artificialmente más elevado (Smith y Murphy, 1994). Hay evidencia que apoya la idea de que el grado aparentemente más alto proviene de la evaluación de las biopsias con aguja previas a la hormonoterapia, en la cual muchas veces se asigna un grado más bajo. Asimismo, los cánceres tratados son predominantemente diploides y tienen un ritmo de proliferación bajo. Existe controversia acerca de si los anatomopatólogos pueden estadificar con precisión los cánceres tratados, debido al efecto de las hormonas. La mayoría de los investigadores cree que los carcinomas tratados no pueden recibir un grado de Gleason exacto. Sin embargo, si otras áreas del tumor no muestran un efecto hormonal

pronunciado pueden ser estadificados según la forma de Gleason.

Los cambios actínicos en la próstata suelen verse en pacientes sometidos a radiación por un adenocarcinoma de próstata. Cuando hay un carcinoma presente en una biopsia efectuada entre 12 y 18 meses después de la radioterapia, éste representa un factor predictivo importante del fracaso posirradiación, local o a distancia (Scardino y col., 1986). Algunos estudios demostraron que el aspecto morfológico del cáncer (sea que parezca estar alterado por la radiación o no) se correlaciona con el pronóstico (Crook y col., 1997). La radiación altera la histología del tejido prostático benigno, de modo que puede parecerse a un cáncer de próstata (Bostwick y col., 1982).

SUBTIPOS DE ADENOCARCINOMA PROSTÁTICA

El adenocarcinoma mucinoso de la glándula prostática es una de las variedades morfológicas menos frecuentes de carcinoma de próstata (Epstein y Lieberman, 1985; Ro y col., 1990) (fig. 86-3A). **Tiene un comportamiento biológico agresivo, y al igual que el carcinoma no mucinoso, es proclive a desarrollar metástasis óseas y niveles séricos más elevados de fosfatasa ácida y PSA con la enfermedad avanzada.**

Incluso en adenocarcinomas de próstata comunes, sin evidencias de diferenciación neuroendocrina en la microscopia óptica, casi la mitad muestra diferenciación neuroendocrina cuando se evalúa con inmunohistoquímica en busca de múltiples marcadores neuroendocrinos (diSantagnese, 1992). La mayoría de estas células neuroendocrinas contiene serotonina y, con menor frecuencia, calcitonina, somatostatina o gonadotrofina coriónica humana. En casi todos estos casos no se encuentra evidencia de secreción hormonal ectópica en la clínica. Existen controversias con respecto a si la extensión de la diferenciación neuroendocrina en el cáncer de próstata común afecta el pronóstico. Los carcinomas de células pequeñas de la próstata son idénticos a los carcinomas de células pequeñas del pulmón (Tetu y col., 1987). En un 50% de los casos, los tumores son carcinomas de células pequeñas y adenocarcinomas de próstata mixtos (fig. 86-3B). Aunque muchos de los tumores de células pequeñas de la próstata no se acompañan de evidencia clínica de producción hormonal, este tipo es responsable de la mayor parte de los tumores prostáticos con manifestaciones clínicas de producción de hormona adrenocorticotrópica o de hormona antidiurética. **La supervivencia promedio de los pacientes con carcinomas de células pequeñas de la próstata es inferior a un año.** No hay diferencias entre el pronóstico de los pacientes con carcinomas de células pequeñas puros y los que presentan carcinomas glandulares y de células pequeñas mixtos.

Entre el 0,4 y el 0,8% de los adenocarcinomas prostáticos provienen de los conductos prostáticos (Epstein y Woodruff, 1986; Christensen y col., 1991). Cuando los adenocarcinomas de los conductos prostáticos aparecen en los conductos prostáticos periuretrales primarios grandes, pueden crecer como lesión exofítica dentro de la uretra, con mayor frecuencia en el verumontanum y alrededor de éste, y originar síntomas obstructivos o hematuria (fig. 86-3C). Los tumores que aparecen en los conductos prostáticos más periféricos pueden presentarse como adenocarcinomas comunes (acinosos) y se pueden diagnosticar en la biopsia con aguja (Brinker y col., 1999). Los tumores a menudo se subestiman en la clínica porque el examen rectal y los niveles séricos de PSA pueden ser normales. **La mayoría de los adenocarcinomas de los conductos prostáticos tienen un estadio avanzado en el momento de la presentación y un curso agresivo.**

El carcinoma epidermoide primario puro de próstata es raro y se asocia con una supervivencia corta (Little y col., 1993). Estos tumores producen metástasis osteolíticas, no responden a la estrogenoterapia y no dan lugar a niveles séricos elevados de fosfatasa ácida con la enfermedad metastásica. Más a menudo, se produce una diferenciación epidermoide en los depósitos primario y metastásico de los adenocarcinomas tratados con estrogenoterapia (fig. 86-3D).

Tumores mesenquimatosos

Los sarcomas de la próstata son responsables del 0,1 al 0,2% de todos los tumores malignos de la próstata. El rabdomiosarcoma es el tumor mesenquimatoso más frecuente en la próstata y se observa casi en forma exclusiva en la infancia (véase cap. 70). Los leiomiosarcomas son los sarcomas más comunes que comprometen la próstata en los adultos (Cheville y col., 1995). Hay dos lesiones benignas reactivas de células fusiformes que pueden imitar un leiomiosarcoma. Una puede ocurrir, aunque raramente, poco después de la RTU, y la otra aparece sin antecedentes de RTU (Proppe y col., 1984; Sahin y col., 1991). También se observan tumores mesenquimatosos de la próstata que surgen del estroma prostático especializado. Estas lesiones varían desde tumores estromáticos con potencial maligno incierto hasta sarcomas prostáticos. En el aspecto histológico son lesiones variables; un subtipo remeda un tumor que aparece en la mama y se denomina *tumor phyllodes de la próstata* (Gaudin y col., 1998). También se comunicaron carcinosarcomas prostáticos, los cuales tienen un pronóstico ominoso (Lauwers y col., 1993).

Carcinoma de células transicionales

El carcinoma primario de células transicionales de la próstata sin compromiso vesical es responsable del 1% de todos los carcinomas de la próstata (Sawczuk y col., 1985). En estos casos, casi siempre se identifica invasión estromal (Greene y col., 1976). Los carcinomas primarios de células transicionales de la próstata muestran una propensión a infiltrar el cuello de la vejiga y el tejido blando periférico, de modo que más del 50% de los pacientes se presentan con tumores en estadios T3 o T4. El 20% de los pacientes tiene metástasis a distancia, más frecuentemente en el hueso, el pulmón y el hígado. A diferencia del adenocarcinoma de próstata, las metástasis óseas tienden a ser osteolíticas. El tratamiento de la en-

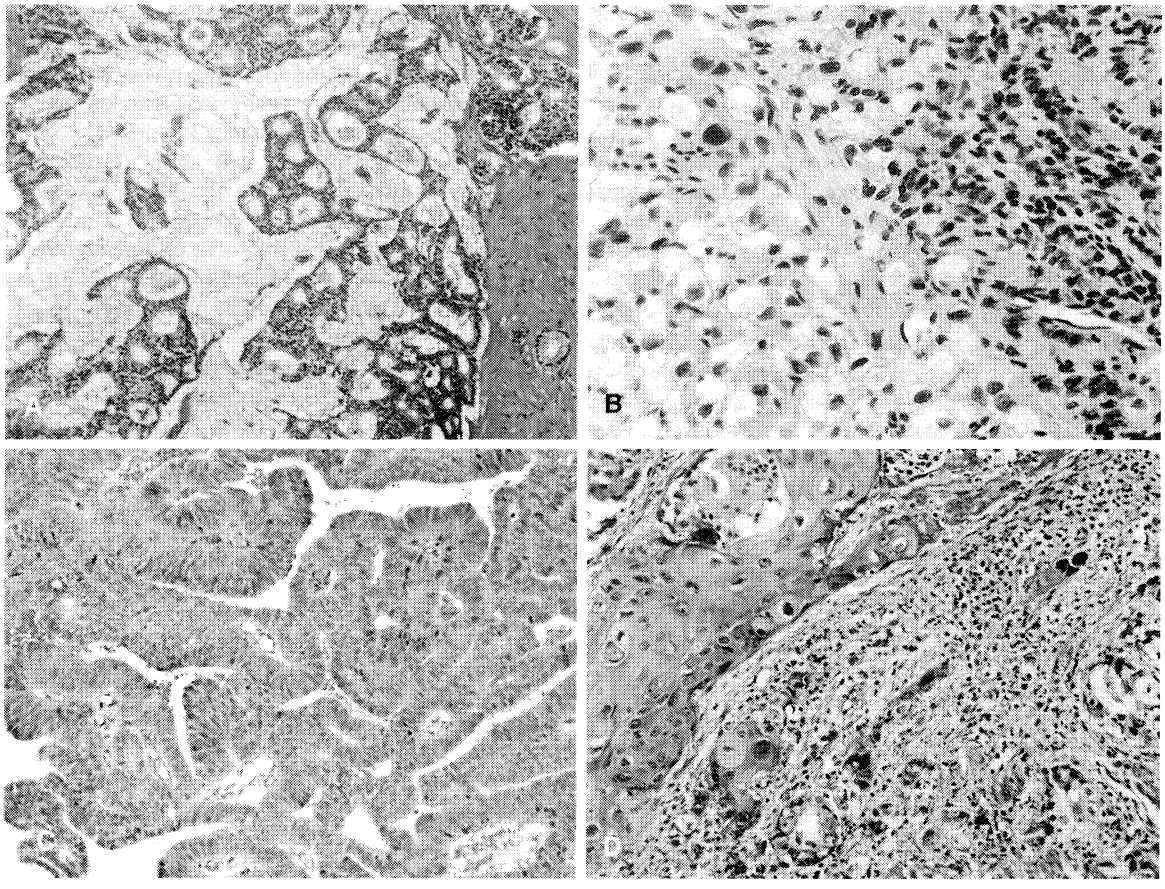


Fig. 86-3. A. Adenocarcinoma mucinoso de próstata. **B.** Adenocarcinoma de células pequeñas *(superior derecha)* y adenocarcinoma de próstata *(inferior izquierda)* mixto. **C.** Adenocarcinoma ductal de próstata. **D.** Carcinoma adenoescamoso de próstata.

fermedad en estadio T3 con radioterapia logra una tasa de supervivencia a 5 años de alrededor del 34%. En una minoría de casos de tumores localizados en la próstata (T2), la cirugía radical permite una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo en un número apreciable de pacientes.

Con mayor frecuencia, el carcinoma de células transicionales compromete los conductos prostáticos y los ácinos en pacientes con antecedentes de carcinoma de células transicionales planas in situ, tratados durante un período de meses a años con quimioterapia tópica intravesical (Schellhammer y col., 1977; Mahadevia y col., 1986; Wood y col., 1989; Matzkin y col., 1991). Entre el 35 y el 45% de las cistoprostatectomías realizadas por carcinomas de células transicionales revela compromiso prostático. Sin embargo, esta cifra depende de la cantidad de tejido para la muestra histológica y puede ser mucho mayor en piezas completamente evaluadas (Sakamoto y col., 1993). Si se efectúa una cistoprostatectomía y solo aparece un carcinoma de células transicionales intraductal, el compromiso prostático no empeora el pronóstico, que depende del estadio del tumor vesical (Esrig y col., 1996). El carcinoma intraductal de células transicionales parece comprometer la próstata a través de la extensión directa desde la uretra suprayacente, que suele estar afectada por un carcinoma in situ. Los carcinomas de células transicionales intraductales e invasores que afectan la próstata tienden a observarse en tumores vesicales con estadios más avanzados, en los cuales el paciente tiene un pronóstico peor atribuible a la enfermedad vesical o prostática avanzada. Una minoría de estos casos tendrá un tumor vesical de bajo grado y un pronóstico más desfavorable, que demostrará el efecto adverso de la infiltración de la estroma prostática (Esrig y col., 1996). En consecuencia, es importante desde el punto de vista pronóstico identificar la invasión de la estroma prostática en casos de carcinoma intraductal de células transicionales, en especial en pacientes con tumores vesicales de bajo grado. Es necesario obtener una muestra extensa del área periuretral en la cistoprostatectomía para identificar y evaluar la próstata en busca de un carcinoma de células transicionales.

Por último, se puede producir la invasión directa de la estroma de la próstata por un carcinoma de células transicionales de vejiga. La distinción entre un carcinoma de células transicionales poco diferenciado y un adenocarcinoma de próstata poco diferenciado puede ser difícil. Hay muchos estudios que demuestran que, incluso en adenocarcinomas de próstata de alto grado, las tinciones inmunohistoquímicas para PSA y fosfatasa ácida prostática específica (PSAP) suelen ser positivas (Epstein, 1993). **Como el antisuero anti-PSA es más sensible pa-**

ra identificar tumores prostáticos en algunos casos y la PSAP ofrece resultados superiores en otras oportunidades, se deben usar ambos antisueros para establecer si el tumor es de origen prostático. Con unas pocas excepciones, la tinción de la inmunoperoxidasa para PSA y PSAP es muy específica para el tejido prostático (Epstein y col., 1993c). Sin embargo, en una pequeña proporción de casos, que puede variar según la cantidad de tumor disponible para el examen, las coloraciones pueden ser negativas para ambos antígenos y aun corresponder a un adenocarcinoma de próstata. Más recientemente, algunos estudios exploraron el uso de otros marcadores que se pueden expresar en forma preferente en el carcinoma de células transicionales. El más específico es la citoqueratina de alto peso molecular (34βE12), que es negativa en el adenocarcinoma de próstata. Los carcinomas de células transicionales expresan este antígeno en el 57 al 70% de los casos (Kroll y Renshaw, 1997; Genego y col., 1999). Los otros dos marcadores que se emplean a veces son las citoqueratinas 7 y 20 (CK7 y CK20). **La positividad para CK7 y CK20 en el carcinoma de células transicionales es del 70 al 100% y del 15 al 71%, respectivamente. El problema con estos marcadores es que no son específicos.** El CK20 se observa en el 2 al 72% y el CK7 en el 19 al 35% de los adenocarcinomas de próstata (Kroll y Renshaw, 1997; Lindeman y Weidner, 1997; Genego y col., 1999). En consecuencia, el autor usa solo una combinación de PSA, PSAP y 34βE12, junto con los hallazgos habituales en la microscopia óptica, para diferenciar el carcinoma de células transicionales del adenocarcinoma prostático. Los marcadores más nuevos, que también pueden ser específicos para el carcinoma de células transicionales, son la uroplaquina y la trombomodulina.

Otros tumores malignos

El linfoma prostático primario sin compromiso de los ganglios linfáticos parece ser mucho menos frecuente que la infiltración secundaria de la próstata (Bostwick y Mann, 1985). La forma más común de compromiso leucémico de la glándula es la leucemia linfocítica crónica, aunque también se observaron en la próstata leucemias monocítica, granulocítica y linfoblástica (Dajai y Burke, 1976).

BIBLIOGRAFÍA

Neoplasia intraepitelial de la próstata

Baretton GB, Vogt T, Blasenbreu S, Löohrs U: Comparison of DNA ploidy in prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the prostate: An image cytometric study. Hum Pathol 1994;25:506-513.

Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A: Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. Prostate 1996-29:117-134.

Bostwick DG, Qian J, Frankel K: The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. J Urol 1995;154:1791-1794.

Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, et al: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. Urology 1991; 38:103-107.

Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG: The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens. Incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. Am J Clin Path 1997;108:633-640.

Davidson D, Bostwick D, Qian J, et al: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. J Urol 1995;154:1295-1299.

Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 1995;19:873-886.

Gaudin PB, Sesterhenn IA, Wojno KJ, et al: Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. Urology 1997;49:558-563.

Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE: The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: Critical issues. J Urol 1997;158:12-22.

Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JBW, et al: Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study. Cancer 1999;85:145-152.

Hu JC, Palapattu GS, Kattan MW, et al: The association of selected pathological features with prostate cancer in a single-needle biopsy accession. Hum Pathol 1998;29:1536-1538.

Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, et al: Morphometric analysis and clinical follow-up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. J Urol 1995;154:347-351.

Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI: Predicting cancer following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Data on men with more than one follow-up biopsy. Am J Surg Pathol 2001;25:1079-1085.

Langer JE, Rover ES, Coleman BG, et al: Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. J Urol 1996;155:228-231.

McNeal JE, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: A pre-malignant lesion of the prostate. Hum Pathol 1986;17:64-71.

Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP: American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cancer 1991;67:2949-2958.

Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA: Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med 1999;123:687-692.

O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW: Repeat biopsy cancer incidence rates following a negative, high grade prostatic intraepithelial neoplasia or suspicious diagnosis. J Urol 1999;161(Suppl):73.

Orozco R, O'Down G, Kunnel B, et al: Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. Urology 1998;51:186-195.

Pacelli A, Bostwick DG: Clinical significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. Urology 1997;50:355-359.

Renshaw AA, Santis WF, Richie JP: Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. J Urol 1998;159:2018-2022.

Reyes AO, Humphrey PA: Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol 1998;109:416-422.

Ronnette BM, CarMichael MJ, Carter H8, Epstein JI: Does prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? J Urol 1993;150:386-389.

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, et al: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379-385.

Shepherd D, Keetch DW, Humphrey PA, et al: Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. J Urol 1996;156:460-463.

Weinstein MH, Epstein JI: Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) on needle biopsy. Hum Pathol 1993;24:624-629.

Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI: Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. Urology 1997;49:367-373.

Adenocarcinoma: localización y diseminación del tumor

Ayala AG, Ro JY, Babaian R, et al: The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1989;13:21-27.

Byar DP, Mostofi FK, Veterans Administrative Cooperative Urologic Research Groups: Carcinoma of the prostate; prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Cancer 1972;30:5-13.
Epstein JI, Walsh PC, CarMichael M, Brendler CB: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer JAMA 1994;271:368-374.
Fry DE, Amin M, Harbrecht PJ: Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate. Ann Surg 1979;189:488-492.
Hassan MO, Maksem J: The prostatic perineural space and its relation to tumor spread. Am J Surg Pathol 1980;4:143-148.
Haupt HM, Mann RB, Trump DL, Abeloff MD: Metastatic carcinoma involving the testis: Clinical and pathologic distinction from primary testicular neoplasms. Cancer 1984;54:709-714.
McNeal JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 1969;23:24-34.
Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, et al: The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. Am J Surg Pathol 1993;17:1252-1261.
Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al: Metastatic patterns of prostatic cancer: Correlation between sites and number of organs involved. Cancer 1984;54:3078-3084.
Varkarakis MJ, Winterberger AR, Gaeta J, et al: Lung metastases in prostatic carcinoma. Urology 1974;3:447-452.
Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, et al: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol 1989;142:763-768.

Adenocarcinoma: volumen y grado tumorales

Allsbrook WC, Mangold KA, Yang X, Epstein JI: The Gleason grading system: an overview. J Urol Path 1999;10:141-157.
Bostwick DG: Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. Am J Surg Pathol 1994;18:796-803,
Brawn PN: The dedifferentiation of prostate carcinoma. Cancer 1983;52:246-251.
Chan TY, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 2001;56:823-827.
Christensen WN, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Pathologic findings in stage A2 prostate cancer: Relation of tumor volume, grade and location to pathologic stage. Cancer 1990;65:1021-1027.
Epstein JI, Carmichael MJ, Partin AW: Small high grade adenocarcinomas of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for non-palpable disease: Pathogenic and clinical implications. J Urol 1994;151:1587-1592.
Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.
Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, et al: A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. J Urol 1991;146:1069-1076.
Kronz JD, Silberman MA, Allsbrook WC Jr, Epstein JI: A web-based tutorial improves practicing pathologists' Gleason grading of prostate cancer on needle biopsies: Validation of a new medical education paradigm. Cancer 2000;89:1818-1823.
McNeal JE: Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma of the prostate: Relationship to local and distant spread. Hum Pathol 1992; 23:258-266.
Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, et al: Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase, and pre-operative Gleason grade with final pathologic stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1987;138: 92-98.
Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI: The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: A proposal to modify the Gleason grading system. Am J Surg Pathol 2000;24:563-569.
Sogani PC, Israel A, Lieberman PH, et al: Gleason grading of prostate cancer: A predictor of survival. Urology 1985;25:223-227.
Spires SE, Cibull ML, Wood DP Jr, et al: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. Arch Pathol Lab Med 1994;118:705-708.
Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997;21:566-576.

Evaluación de las biopsias con aguja

Allen EA, Kahane H, Epstein JI: Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. Urology 1998; 52:803-807.
Badalament RA, Miller MC, Peller PA, et al: An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. J Urol 1996;156:1375-1380.
Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1993;17:336-341.
Bostwick DG, Qian J, Frankel K: The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. J Urol 1995;154:1791-1794.
Brinker DA, Ross JS, Tran TA, et al: Can ploidy of prostate carcinoma diagnosed on needle biopsy predict radical prostatectomy stage and grade? J Urol 1999;162:2036-2039.
Chan TY, Epstein JI: Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology 1999:53:351-355.
Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG: The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens. Incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. Am J Clin Path 1997;108:633-640.
Egan AJM, Bostwick DG: Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. Am J Surg Pathol 1997; 21:1496-1500.
Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 1995;19:873-886.
Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994;271:368-374.
Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JBW, et al: Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study. Cancer 1999;85:145-152.
Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI: Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. Urology 1999;53:752-756.
Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG: Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies. Clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1489-1495.
Kahne H, Sharp JW, Shuman GB, et al: Utilization of high molecular weight cytokeratin on prostate biopsies in an independent laboratory. Urology 1995;45:981-986.
Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994;151:1571-1574.
Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA: Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. Arch Pathol Lab Med 1999;123:687-692.
Orozco R, O'Down, G, Kunnel B, et al: Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. Urology 1998;51:186-195.
Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.
Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al: Systemic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. Urology 1994;44:371-376.
Renshaw AA, Santis WF, Richie JP: Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. J Urol 1998;159:2018-2022.

Reyes AO, Humphrey PA: Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol 1998;109:416-422.
Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997;21:566-576.
Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al: Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol 1998;160:1722-1726.
Taille A, Katz A, Bagiella E, et al: Perineural invasion on prostate needle biopsy: An independent predictor of final pathologic stage. Urology 1999a;54:1039-1043.
Taille A, Rubin MA, Bagiella E, et al: Can perineural invasion on prostate needle biopsy predict prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy? J Urol 1999b;162:103-106.
Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, Babaian RJ: Prostate cancer staging: Correlation between determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. J Urol 1998;159: 1251-1259.
Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, et al: Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection . Am J Clin Pathol 1999;111:223-228.
Weinstein MH, Greenspan DL, Bhagavan B, Epstein JI: Diagnoses rendered on prostate needle biopsies in community hospitals. Prostate 1998;35:50-55.
Wills ML, Hamper UM, Partin AW, Epstein JI: Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. Urology 1997;49;367-373.
Wojno KJ, Epstein JI: The utility of basal cell specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer: a review of 28 cases. Am J Surg Pathol 1995;19:251-260.

Evaluación de las muestras de resección transuretral

Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, et al: Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer. The influence of extent versus grade. J Urol 1981;125:516-520.
Gaudin PB, Epstein JI: Adenosis of the prostate: Histologic features in transurethral resection specimens. Am J Surg Pathol 1994;18:863-870.
Larsen MP, Carter HB, Epstein JI: Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection tumor volume, per cent, or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stage A2 and B disease. J Urol 1991;146:1059-1063.
Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, Tatum L: Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? Am J Surg Pathol 1986;10:170-174.
Newman AJ, Graham MA, Carlton CE, Lieman S: Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: Importance of evaluating every chip. J Urol 1982;128:948-950.
Rohr LR: Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate: Partial versus complete microscopic examination. Am J Surg Pathol 1987;11:53-58.
Vollmer RT: Prostate cancer and chip specimens: Complete versus partial sampling. Hum Pathol 1986;17:285-290.

Evaluación de las piezas de prostatectomía radical

Adolfsson J: Prognostic value of deoxyribonucleic acid content in prostate cancer: A review of current results. Int J Cancer 1994;58:211-216.
Epstein JI: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection: The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. Am J Surg Pathol 1990;14:626-632.
Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC: Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with five years follow-up. J Urol 1993a;149:1478-1481.
Epstein JI, Oesterling JE. Eggleston JC, Walsh PC: Frozen section detection of lymph node metastases in prostatic carcinoma: Accuracy in grossly uninvolved pelvic lymphadenectomy specimens. J Urol 1986;136:1234-1237.
Epstein JI, Partin AW, Potter SR, Walsh PC: Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: Prognostic stratification based on pathologic parameters. Urology 2000;56:283-288.
Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression following radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993b;71:3582-3593.
Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC: Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. J Urol 1998;160:97-101.
Epstein JI, Sauvageot J: Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of post-operative progression? J Urol 1997;157:241-243.
Hall GS, Kramer CE, Epstein JI: Evaluation of radical prostatectomy specimens: A comparative analysis of various sampling methods. Am J Surg Pathol 1992;16:315-324.
McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, et al: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990;66:1225-1233.
Partin AW, Lee BR, CarMichael M, et al: Radical prostatectomy for high grade disease: A re-evaluation 1993. J Urol 1994;151:1583-1586.
Seay TM, Blute ML, Zincke H: Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. J Urol 1998;159:357-364.
Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al: Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: Identification of patients less likely to benefit from radical surgery. J Urol 1994;152:1077-1081.
Shankey TV, Kallioniemi OP, Koslowski JM, et al: Consensus review of the clinical utility of DNA content cytometry in prostate cancer. Cytometry 1993;14:497-500.
Smith AE, Pan CC, Epstein JI: Comparative analysis of sampling methods in stage T1c radical prostatectomy specimens. Hum Pathol 2001;32:494-499.
Soh S, Arakawa A, Suyama K, et al: The prognosis of patients with seminal vesicle involvement depends upon the level of extraprostatic extension. J Urol 1998;159:296A.
Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al: Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection. J Urol 1990;143:1166-1173.
Wheeler TM, Dilliogluglil Ö, Kattan MW, et al: Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol 1998;29:856-862.

Adenocarcinoma con efecto del tratamiento

Armas OA, Aprikian AG, Melamed J, et al: Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1994;18: 979-991.
Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF: Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. Am J Surg Pathol 1982;6:501-551.
Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ, et al: Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. Cancer 1997;79:79-81.
Scardino PT, Frankel IM, Wheeler TM. et al: The prognostic significance of post-irradiation biopsy results in patient with prostatic cancer. J Urol 1986;135:510-516.
Smith DM, Murphy WM: Histologic changes in prostate carcinomas treated with Leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation. Cancer 1994;73: 1472-1477.
Vaillancourt L, Têtu B, Fradet Y, et al: Effect of neoadjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. Am J Surg Pathol 1996;20:86-93.

Subtipos de adenocarcinoma de la próstata

Brinker DA, Potter SR, Epstein JI: Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: Correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. Am J Surg Pathol 1999;23: 1471-1479.
Christensen WN, Steinberg WN, Walsh PC, Epstein JI: Prostatic duct adenocarcinoma: Findings at radical prostatectomy. Cancer 1991;67: 2118-2124.

diSantagnese PA: Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992;23:287-296.
Epstein JI, Lieberman P: Mucinous adenocarcinomas of the prostate gland. Am J Surg Pathol 1985;9:299-307.
Epstein JI, Woodruff J: Prostatic carcinomas with endometrioid features: A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. Cancer 1986;57:119.
Little NA, Wiener JS, Walther PJ, et al: Squamous cell carcinoma of the prostate: 2 cases of a rare malignancy and review of the literature. J Urol 1993;149:137-139.
Ro JY, Grignon J, Ayala AG, et al: Mucinous adenocarcinoma of the prostate: Histochemical and immunohistochemical studies. Hum Pathol 1990;21:593-600.
Têtu B, Ro JY, Ayala AG, et al: Small cell carcinoma of prostate Part I: A clinicopathologic study of 20 cases. Cancer 1987;59:1803-1809.

Tumores mesenquimatosos

Cheville JC, Dundore PA, Nascimento AG, et al: Leiomyosarcoma of the prostate. Report of 23 cases. Cancer 1995;76:1422-1427.
Gaudin PB, Rosai J, Epstein JI: Sarcomas and related proliferative lesions of specialized prostatic stroma. Am J Surg Pathol 1998:22:148-162.
Lauwers GY, Schevchuk M, Armenakas N, Reuter VE: Carcinosarcoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1993;17:342-349.
Proppe KH, Scully RE, Rosai J: Postoperative spindle cell nodules of genitourinary tract resembling sarcoma. Am J Surg Pathol 1984:8: 101-108.
Sahin AA, Ro JY, El-Naggar AK, et al: Pseudosarcomatous fibromyxoid tumor of the prostate. A case report with immunohistochemical, electron microscopic, and DNA flow cytometric analysis. Am J Clin Pathol 1991;96:253-258.

Carcinoma de células transicionales

Epstein JI: PSAP and PSA as immunohistochemical markers. Urol Clin North Am 1993;20:757-770.
Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, et al: Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. J Urol 1996;156:1071-1076.
Genego EM, Hutchinson B, Reuter VE, Gaudin PB: Immunophenotype of intermediate and high grade prostatic urothelial carcinoma. Mod Pathol 1999;12:98A.
Greene LF, O'Dea MJ, Dockerty MB: Primary transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1976;116:761-763.
Kroll TG, Renshaw AA: Immunohistochemical distinction between poorly differentiated prostate and transitional cell carcinoma. Mod Pathol 1997;10:79A.
Lindeman N, Weidner N: Immunohistochemical profile of prostatic and urothelial carcinoma: Impact of heat-induced epitope retrieval and presentation of tumors with intermediate features. Mod Pathol 1997; 10:80A.
Mahadevia PS, Koss LG, Tar IJ: Prostatic involvement in bladder cancer: prostate mapping in 20 cystoprostatectomy specimens. Cancer 1986;58:2096-2102.
Matzkin H, Soloway MS, Hardeman S: Transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1991;146:1207-1212.
Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, Kumazawa J: An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. J Urol 1993;149:318-21.
Sawczuk I, Tannenbaum M, Olsson CA, White RD: Primary transitional cell carcinoma of prostatic periurethral ducts. Urology 1985;25: 339-343.
Schellhammer PF, Bean MA, Whitmore WF Jr: Prostatic involvement by transitional cell carcinoma: Pathogenesis, patterns, and prognosis. J Urol 1977;118:399-403.
Wood DP, Montie JE, Pontes JE, et al: Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. J Urol 1989;141:346-349.

Otros tumores malignos

Bostwick DG, Mann RB: Malignant lymphoma involving the prostate. A study of 13 cases. Cancer 1985;56:2932-2938.
Dajai YF, Burke M: Leukemic infiltration of the prostate: A case study and clinicopathologic review. Cancer 1976;38:2442-2446.

87
ECOGRAFÍA Y BIOPSIA DE LA PRÓSTATA

Martha K. Terris

Historia
Indicaciones

Instrumentación y técnica
Equipamiento
Preparación del paciente
Técnica de diagnóstico por imágenes de la próstata

Diagnóstico por imágenes de la próstata
Anatomía de la zona
Variedades anatómicas
Artificios
Ecografía de las neoplasias prostáticas
Técnicas de biopsia
Estadificación local del adenocarcinoma con ecografía transrectal

HISTORIA

La ecografía se desarrolló como un instrumento militar y se difundió en la medicina pasada la Segunda Guerra Mundial. Su uso inicial en urología fue para detectar cálculos renales (Schlegel y col., 1961). Siete años después, Watanabe y col. (1968) describieron imágenes prostáticas con ecografía intrarrectal. La técnica no tuvo divulgación hasta mediados de la década de 1980, cuando el desarrollo de la prostatectomía radical anatómica (Walsh y col., 1983) y de la evaluación del antígeno prostático específico (PSA) (Nadji y col., 1981) estimularon el interés por la detección temprana del cáncer de próstata y generaron un incremento notable del número de pacientes que requerían biopsias de próstata. Tres adelantos determinaron que la ecografía transrectal (ETR) fuera el abordaje preferido para la biopsia de próstata. En primer lugar se desarrollaron transductores de alta frecuencia, que permitieron mayor resolución y la identificación del cáncer prostático (Lee y col., 1985). El segundo avance fue el dispositivo para biopsia accionado a resorte, que convirtió a la biopsia de la próstata en un procedimiento clínico rápido sin anestesia (Radge y col., 1988). Por último, la descripción del método de biopsia sextante (Hodge y col., 1989b) eliminó gran parte de la subjetividad de las biopsias prostáticas.

Indicaciones

Las biopsias prostáticas bajo guía de la ETR están indicadas claramente en pacientes con una expectativa de vida superior a 10 años y tacto rectal (TR) anormal, sea que el nivel de PSA esté elevado o no. Las biopsias prostáticas suelen ser apropiadas en hombres con TR normal y PSA elevado; no obstante, la indicación de la biopsia en estos pacientes está en una etapa de transición, como se comentará en el capítulo 88. La ETR fue sugerida como un recurso para el screening del cáncer de próstata (Lee y col., 1988; Rifkin, 1988), pero **teniendo en cuenta su costo y la limitada sensibilidad y especificidad, el entusiasmo por el screening con ETR se ha disipado** (Chodak, 1993). La ETR también se empleó para planificar el tratamiento y guiar la braquiterapia. Las ETR para enfermedades diferentes del cáncer de próstata se comentaron en el capítulo 5.

INSTRUMENTACIÓN Y TÉCNICA

Equipamiento

La ETR requiere una sonda intrarrectal, una consola y una pantalla o monitor. **Las imágenes de la próstata se suelen observar en dos planos, el plano transversal (también denominado axial o transaxial) y el plano sagital (también denominado parasagital o longitudinal).** Las imágenes transversales usualmente se observan con el lado izquierdo de la próstata a la derecha del monitor y con el recto abajo, similar a como se observan en la tomografía computarizada (TC) y en la resonancia magnética (RM). Las imágenes sagitales se orientan por lo general con la parte cefálica a la izquierda del monitor y el recto en la parte inferior.

Equipo en escala de grises

La sonda ecográfica es la estructura que aloja al transductor y el cable que lo conecta a la consola. La sonda tiene la forma para la aplicación deseada (es decir, cilíndrico para el uso intrarrectal). El transductor envía ondas de sonido y luego recoge las señales (o ecos) que regresan a diferentes velocidades según las propiedades de los tejidos. Por medio de un proceso denominado *conversión electroacústica,* las señales ecográficas se transforman en impulsos eléctricos, que se observan en el monitor en forma de puntos blancos y negros (píxeles) que producen sombras variadas de grises (Kossoff, 2000).

El transductor emite ondas de sonido en una sola banda estrecha. Para producir una imagen reconocible, el transductor debe barrer el área de interés a fin de obtener múltiples bandas que se combinan para formar una imagen. El sistema para desplazar el transductor se denomina escáner. A medida que disminuye la velocidad del escáner, aumenta la resolución (Kossoff, 2000). La ETR usa velocidades de escáner lentas con alta resolución porque la próstata es un órgano estático; la obtención de estructuras en movimiento, como el corazón, requiere velocidades rápidas del escáner en detrimento de la resolución.

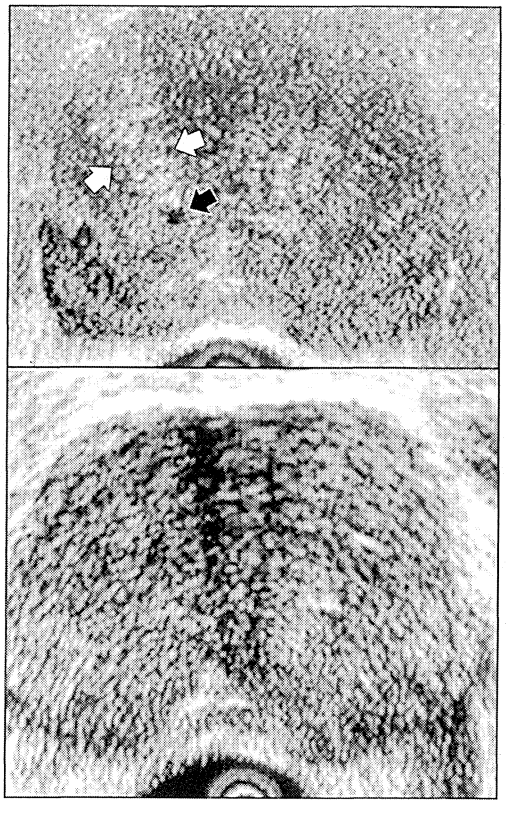


Fig. 87-1. Imagen transversal de una próstata de 275 g observada con un transductor de 7 MHz (*superior*) y con uno de 4 MHz (*inferior*). Con el transductor de 7 MHz, la porción anterior de la próstata está fuera de foco, si bien se pueden observar los detalles intraprostáticos en la porción de la imagen enfocada. Se aprecia un quiste *(flecha negra)* con refuerzo posterior. Con el transductor de 4 MHz, se visualiza la parte anterior de la próstata, pero la resolución es inadecuada para distinguir la estructura interna.

Las diversas sondas disponibles difieren en forma principal en las configuraciones del transductor y del escáner. Para la ETR, primero se utilizaron escáneres radiales. Durante el barrido radial, el transductor rota 360° y ofrece una imagen circunferencial de las estructuras perirrectales. Los escáneres sectoriales desplazan los transductores hacia atrás y hacia adelante en una trayectoria de 90° a 110°. Los transductores de los primeros escáneres sectoriales manuales estaban en el extremo de la sonda (denominada *sonda de disparo terminal* o *vaginal*) o formaban un ángulo de 45° con la sonda (denominada *sonda de disparo lateral*). Éstos permitían tomar imágenes transversales y sagitales mediante la rotación manual de la sonda en 90°. Los sectoriales más nuevos no requieren rotación manual. Estas sondas, llamadas *sondas biplano, multiplano* o *bidimensionales* tienen dos diseños básicos. En un diseño, la orientación del transductor cambia dentro de la sonda por el movimiento de un interruptor. En general, las imágenes transversales y sagitales no se pueden observar en forma simultánea; no obstante, si se mantiene la sonda estable cuando se cambia la orientación, las imágenes transversal y sagital se encuentran en el mismo nivel, lo cual permite la inspección de las anomalías en dos planos. En el otro diseño, hay dos transductores separados perpendiculares entre sí. Como los dos transductores no pueden ocupar el mismo espacio, las imágenes transversal y sagital no están a la misma altura pero se pueden observar en forma simultánea en el monitor. A diferencia de los escáneres mecánicos, en los cuales el transductor se traslada en sentido literal a través del área de interés, los electrónicos contienen múltiples transductores estacionarios (50 a 100). El barrido se logra mediante el disparo seriado, breve y electrónico de los transductores en múltiples ciclos. Los transductores se pueden orientar para obtener imágenes transversales, sagitales o ambas. Esta tecnología disminuye al mínimo los artefactos experimentados con los escáneres sectoriales mecánicos. Algunas consolas de ETR pueden convertir las imágenes transversales y sagitales en imágenes tridimensionales que son útiles para confirmar lesiones muy pequeñas, para la braquiterapia o para la aplicación de terapias de ablación prostática mínimamente invasivas (Hamper y col., 1999).

Los transductores de ETR funcionan a una frecuencia aproximada de 7 MHz (en un rango de 4 a 8 MHz). Al aumentar la frecuencia, se incrementa la resolución y la porción de la imagen que se enfoca (denominada el *espectro focal*) está más cerca del transductor (Kossoff, 2000). Un transductor de 7 MHz produce una imagen de alta resolución con un espectro focal entre 1 y 4 cm desde el transductor, que es mejor para obtener imágenes de la zona periférica (ZP), donde surgen la mayor parte de los cánceres. Los transductores de menor frecuencia, como el transductor de 4 MHz empleado en los primeros estudios de ETR, tienen un espectro focal de 2 a 8 cm desde el transductor pero con menor resolución. Las imágenes a 4 MHz ofrecen mejor definición del borde anterior de las glándulas más grandes, lo cual permite mediciones más precisas del volumen pero mala observación de la estructura interna (fig. 87-1). Como el espectro focal de todos los transductores es por lo menos de 1 cm

desde la superficie de la sonda, a veces se usa un balón de separación, también denominado *camino de agua*, para separar la sonda de la próstata y lograr un mejor enfoque de la cara posterior de la glándula. Este balón se llena con líquido que no impide la transmisión de las ondas de sonido. Aunque los balones de separación ofrecen una calidad de la imagen levemente mejor si se usan en forma correcta, son incómodos y demandan mucho tiempo, de manera que la mayor parte de los urólogos no los utilizan en las ETR para guiar biopsias, que es su aplicación principal.

Las propiedades acústicas del tejido blando son muy similares a las del agua, pero el aire es diferente: la presencia de aire entre la sonda y el tejido puede distorsionar u oscurecer la imagen. Por esa causa, se emplea una sustancia con la densidad del agua, llamada *medio de acoplamiento*. Este medio, que por lo general es gel para ecografía o lubricante, se coloca entre la sonda y la superficie rectal. Si la sonda se cubre con un condón protector, el medio de acoplamiento se dispone entre la sonda y el condón, y también entre éste y la superficie rectal.

Doppler color

La neovascularización de la neoplasia ha estimulado el interés por el Doppler color para detectar el aumento del flujo sanguíneo en tumores pequeños. Varios investigadores hallaron un incremento de las señales Doppler en el cáncer de próstata, pero este aumento del flujo no es específico; también ocurre en la inflamación y en la hiperplasia benigna de la próstata (HBP) (Halpern y Strup, 2000). Para mejorar la especificidad del análisis Doppler, se evaluó el Doppler potenciado, que aún debe demostrar una mejora sustancial sobre el Doppler color estándar (Halpern y col., 2000). El desarrollo de agentes de contraste ecográfico puede mejorar la utilidad del Doppler (Halpern y col., 2000).

Instrumentación de la biopsia

El dispositivo para biopsia accionado a resorte (o pistola para biopsia) se diseñó en forma original para realizar biopsias renales, pero lo han usado más que nada los urólogos para la biopsia de próstata (Ragde y col., 1988). Las pistolas para biopsia toman muestras de tejido con una aguja tipo Tru-Cut® en una fracción de segundo, sin las molestias de la manipulación manual o el artificio del aplastamiento y la hemorragia observado en el tejido obtenido en forma manual (Narayan y col., 1991). Las agujas de biopsia suelen ser de calibre 18 gauge con puntas en las que se les han grabado pequeñas salientes para que sean más ecogénicas. **Las imágenes de la ETR se deben superponer con una trayectoria que corresponda al recorrido anticipado de la aguja.** La pistola de biopsia avanza la aguja 0,5 cm y toma una muestra de los siguientes 1,5 cm de tejido, con la punta que se extiende 0,5 cm más allá del área biopsiada (Kaye, 1989). En consecuencia, cuando se biopsia la ZP, se debe colocar la punta de la aguja 0,5 cm por detrás de la cápsula de la próstata antes de disparar; el avance de la aguja hasta la cápsula o a través de ésta produce el muestreo de tejido más anterior y como resultado no toma muestras de la localización más frecuente del cáncer. Asimismo, cuando se toman muestras de la parte anterior, la punta de la aguja debe estar a más de 2 cm del plexo venoso anterior antes de disparar, para evitar la formación de hematomas (Choyke y col., 1986).

Accesorios adicionales

La sala de ecografía no debe tener ventanas y debe contar con un reóstato que oscurezca las luces cenitales y una lámpara para el área donde se organizan y etiquetan las muestras. La mesa examinadora debe poder colocarse en posición de Trendelenburg. Se debe disponer de una bandeja para anoscopia de emergencia, que contenga un anoscopio, hisopos de algodón anoscópicos, un portaagujas largo y material de sutura crómico, además de los insumos para el acceso intravenoso (IV) rápido. También son útiles los orinales, el gel de lidocaína al 2% y los caramelos (véase luego). **Deben estar disponibles formularios impresos con información, que incluyan una lista de los síntomas preocupantes y de los que se deben esperar, además de los números de teléfono a los cuales los pacientes pueden llamar durante las 24 horas o un servicio de emergencias donde informar si tienen un problema.**

Preparación del paciente

Todos los pacientes sometidos a ETR de la próstata deben firmar un formulario de consentimiento después de ser asesorados por el médico. Los pacientes en los que solo se obtendrán imágenes no necesitan una preparación importante, con excepción de un enema de limpieza si hay abundante materia fecal en la cúpula rectal que podría interferir con la obtención de imágenes.

Precauciones

El riesgo de complicaciones puede disminuir al mínimo si se obtiene una historia clínica adecuada. Se les debe preguntar a todos los pacientes acerca de la presencia de implantes, enfermedad cardíaca valvular y alergias. También se los interrogará acerca de síntomas de prostatitis aguda. Las infecciones urinarias resueltas no incrementan el riesgo de complicaciones, así como tampoco los síntomas de obstrucción miccional, la hipertrofia prostática, las biopsias repetidas, el dolor durante las biopsias, la hematuria posbiopsia o la presencia de cáncer (Lindert y col., 2000). Los pacientes no circuncidados pueden correr mayor riesgo de desarrollar bacteriemia (Lai y col., 2001). También existe relación entre la edad del paciente y la bacteriuria posprocedimiento (Lindert y col., 2000).

Se debe tomar nota de las medicaciones que reciben los pacientes, y se les debe indicar que no omitan los fármacos cardíacos o antihipertensivos habituales el día del procedimiento. Se informó que el 52% de los radiólogos y el 27% de los urólogos recomiendan suspender la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE) an-

tes de las biopsias (Connor y Wingate, 1999). En dos estudios, el uso de aspirina no generó mayor riesgo de sangrado después de las biopsias (Rodriguez y Terris, 1998; Herget y col., 1999). **Se debe desalentar a los pacientes a tomar aspirina o AINE 10 días antes del procedimiento, pero no se debe considerar el uso reciente una contraindicación de la biopsia.** La actitud con respecto a la terapia anticoagulante es más estricta; el 95% de los radiólogos y el 84% de los urólogos aconsejan suspender la warfarina antes de la biopsia (Connor y Wingate, 1999). La presencia de vasos hemorroidales extensos o de proctitis puede aumentar el riesgo de sangrado rectal. La hipoglucemia incrementa el riesgo de episodios vasovagales. En consecuencia, se les debe explicar a los pacientes, en particular a los diabéticos, que reciban su comida habitual o un refrigerio antes del procedimiento.

Profilaxis antibiótica

Un informe reveló amplia variabilidad en la profilaxis antibiótica para la biopsia prostática (Shandera y col., 1998b). El 93,3% de los urólogos empleó antibióticos por vía oral, el 3,5% antibióticos por vía intramuscular (IM) y el 3,3% una combinación de antibióticos por vía oral e IM. Se informó un total de 11 antibióticos diferentes, con 20 dosis distintas y una duración del tratamiento que osciló entre 1 y 17 días. Se ha preconizado cada vez más la profilaxis con una sola dosis para pacientes no complicados (Shandera y col., 1998a). Aron y col. (2000), en una comparación controlada con placebo de una dosis única de ciprofloxacina y tinidazol durante 3 días, demostraron que los antibióticos reducían la incidencia de complicaciones infecciosas, pero que la diferencia no era significativa entre la monodosis y la administración durante 3 días. Sea cual fuere el régimen empleado, la tasa de infección es muy baja, menor del 1%, y se debe considerar la relación costo-beneficio cuando se elige un régimen antibiótico. La mayor reducción en una incidencia que ya es poco significativa no justifica el uso sistemático de antibióticos más costosos por vía parenteral o de ciclos prolongados de antibióticos por vía oral, los cuales se deben reservar para pacientes con mayor riesgo. **Más frecuentemente se recomienda una fluoroquinolona por vía oral de larga duración de acción antes del procedimiento como cobertura antibiótica en pacientes no complicados** (Rodriguez y Terris, 1998; Kraklau y Wolf, 1999). Algunos autores usan una cobertura adicional para anaerobios (Rodriguez y Terris, 1998; Aron y col., 2000). **En pacientes con implantes protésicos o enfermedad valvular cardíaca, se recomienda una profilaxis adicional con 1 g de ampicilina IM (o 1 g de vancomicina IV en pacientes alérgicos a la penicilina) y 80 mg de gentamicina IM** (Rodriguez y Terris, 1998; Kraklau y Wolf, 1999).

Preparación intestinal

En un informe sobre métodos para la preparación del paciente, el 81% de los urólogos entrevistados afirmó que administraban enemas (Shandera y col., 1998b). Vallencien y col. (1991) sugirieron que los enemas aumentaban la tasa de complicaciones después de la biopsia. La mayoría de los autores, no obstante, considera que los enemas disminuyen la frecuencia de bacteriemia, y han informado que ésta se desarrolla en el 38 al 76% de los pacientes que no las recibieron antes de las biopsias prostáticas, mientras que solo se observa en el 17 al 19% de los pacientes cuando se administra un enema de yodopovidona (Brown y col., 1981; Melekos y col., 1990). Sharpe y col. (1982) hallaron que los enemas de fosfato eran tan efectivos como los de yodopovidona. **Los enemas de fosfato son efectivos, económicos, fácilmente accesibles y sencillos de administrar y, por lo tanto, se estima que representan la preparación intestinal óptima para la ETR** (Lindert y col., 2000).

Anestesia

Por lo general, la anestesia es innecesaria para la ETR y las biopsias (Westenberg y col., 1999). En realidad, solo el 20% de los pacientes con cáncer de próstata recordaba que se les hubiera efectuado una biopsia en la serie informada por Miles y col. (1999). En cambio, entre el 20 y el 30% de los pacientes comunicó molestias significativas en las biopsias prostáticas en otras series (Rodriguez y Terris, 1998; Crundwell y col., 1999). No parece existir correlación entre el dolor experimentado y el número o la localización de las biopsias realizadas (Rodriguez y Terris, 1998; Westenberg y col., 1999). Se informaron menos molestias con el uso de gel de lidocaína al 2% (Issa y col., 2000), aunque un estudio grande controlado con placebo, llevado a cabo por Desgrandchamps y col. (1999), demostró que esto no era beneficioso. **El uso de gel de lidocaína en pacientes con hemorroides dolorosas, fisuras rectales o proctitis tiene un valor incuestionable.** También se propuso el bloqueo de los nervios periprostáticos para la anestesia de la próstata (Nash y col., 1996; Soloway y col., 2000).

Parte de las molestias asociadas con la ETR se debe a la distensión del esfínter anal en pacientes no relajados. La existencia de un equipo tranquilizador y de una explicación detallada acerca del procedimiento disminuyen la ansiedad al mínimo. Un TR antes de insertar la sonda tiene la doble función de efectuar una comprobación final en busca de nodularidad y de la dilatación del esfínter. Es indispensable el empleo de lubricantes en forma profusa. Algunos pacientes sienten urgencia urinaria debido a la estimulación del cuello de la vejiga durante la biopsia. Los pacientes con inflamación prostática pueden tolerar mejor las biopsias después de un ciclo de antibióticos y antiinflamatorios, alguna forma de anestesia o ambas medidas.

Posición

Los pacientes suelen ser colocados en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas y las caderas flexionadas en 90°. Un soporte para el brazo paralelo a la mesa y una almohada entre las rodillas, ayudan a mantener esta posición. Los glúteos deben quedar en el extremo de la camilla para permitir la manipulación sin inconvenientes del

transductor y de la pistola para biopsia. Si el paciente tiene dolor o contracturas, se puede emplear la posición de decúbito lateral derecho o de litotomía. Aunque la posición de litotomía es más incómoda para las biopsias transrectales, es preferible para las biopsias transperineales o para la braquiterapia.

Técnica de diagnóstico por imágenes de la próstata

La ecografía es efectuada predominantemente por radiólogos. Sin embargo, muchas veces profesionales que no son radiólogos efectúan e interpretan ecografías específicas; por ejemplo, los obstetras realizan ecografías fetales y los urólogos ETR.

Disposición del equipo

La mayor parte de las unidades de ETR se programa en forma automática para una visión óptima. Esto incluye una amplificación gradual de los ecos, que disminuyen a medida que aumenta la distancia desde el transductor. Esta amplificación se denomina *compensación de tiempo-ganancia, control temporal de la sensibilidad* o *supresión de la ganancia cercana;* la ubicación y el grado de amplificación están preprogramados para atenuar el sonido, lo cual ocurre en la próstata del promedio de la población.

Se debe ajustar la amplificación de las imágenes de modo que se pueda observar la mayor parte de la próstata sin que la imagen sea demasiado pequeña para impedir la detección de anomalías. En general, la amplificación es escasa durante las mediciones de la próstata para poder incluir toda la glándula. Durante las biopsias, la amplificación es máxima para ver el pasaje de la aguja. El ecografista suele modificar ligeramente el brillo (o ganancia) ante cada nuevo paciente y en ocasiones durante la obtención de imágenes de distintos sectores dentro de la misma próstata. **El establecimiento del brillo óptimo produce una imagen color gris intermedio de la ZP normal. Este tono de gris sirve como punto de referencia para evaluar lesiones como hipoecoicas (más oscura que la ZP normal), isoecoica (similar a la ZP normal), hiperecoica (más clara que la ZP normal) o anecoica (negra por completo).**

Manipulación del transductor

En la ETR se deben evaluar tanto los planos transversal como sagital. Hay dos abordajes para manipular el transductor y observar las imágenes transversales (fig. 87-2). Con los transductores radiales y algunos transductores biplano, el avance del transductor en sentido cefálico dentro del recto toma imágenes de la base de la próstata, las vesículas seminales (VS) y el cuello de la vejiga. Si se mueve el transductor en sentido caudal hacia el esfínter anal, se obtienen imágenes del vértice de la próstata y de la uretra proximal. Para lograr imágenes transversales con transductores de disparo terminal o lateral y con algunos transductores biplano, se mueve el transductor hacia la derecha o hacia la izquierda con el esfínter anal como punto de apoyo. El movimiento del transductor hacia el escroto produce imágenes más cefálicas y su desvío hacia el sacro logra imágenes más caudales. Además, hay dos maneras de manipular el transductor y obtener imágenes sagitales (fig. 87-3). Un método consiste en rotarlo. La rotación en el sentido de las agujas del reloj produce imágenes del lado izquierdo de la próstata, y la rotación en sentido opuesto al de las agujas del reloj obtiene imágenes del lado derecho. También se pueden lograr imágenes sagitales mediante el movimiento de la sonda hacia arriba o hacia abajo con el esfínter anal como punto de apoyo. En la posición de decúbito lateral izquierdo, el movimiento hacia abajo (hacia el piso) logra imágenes del lado derecho de la próstata y el movimiento del transductor hacia arriba (hacia el techo) obtiene imágenes del lado izquierdo. Los urólogos con frecuencia prefieren mover el transductor porque este método es similar a la manipulación de un cistoscopio y es menos incómodo para el paciente.

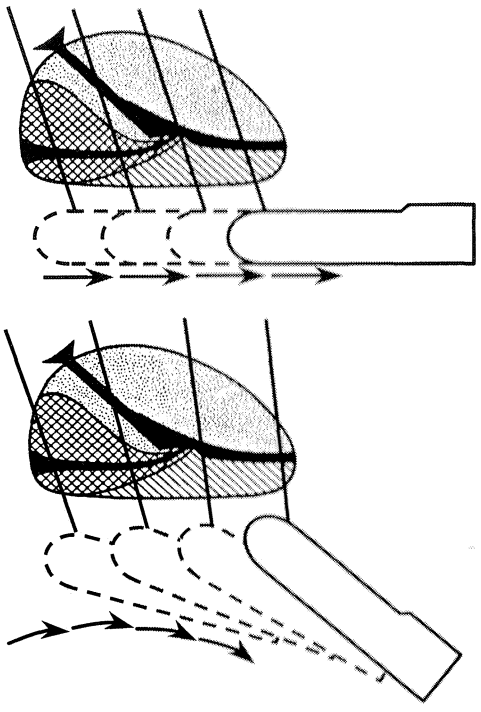


Fig. 87-2. La obtención de imágenes en el plano transversal se logra mediante el avance adicional del transductor dentro del recto para obtener imágenes más cefálicas y del desplazamiento del transductor hacia el esfínter anal para obtener imágenes caudales (*superior*) o de la angulación del transductor a la derecha o a la izquierda con el esfínter anal como punto de apoyo (*inferior*).

Para evitar la proctorragia, se debe intentar no ajustar la posición del transductor mientras la aguja para biopsia está en contacto con la superficie rectal y aplicar presión con el transductor para comprimir la mucosa rectal antes de la biopsia. La presión del transductor contra el recto también disminuye al mínimo las molestias que produce la aguja para biopsia al atravesar la mucosa rectal, que es similar a la tensión de la piel para disminuir al mínimo las molestias durante la flebotomía.

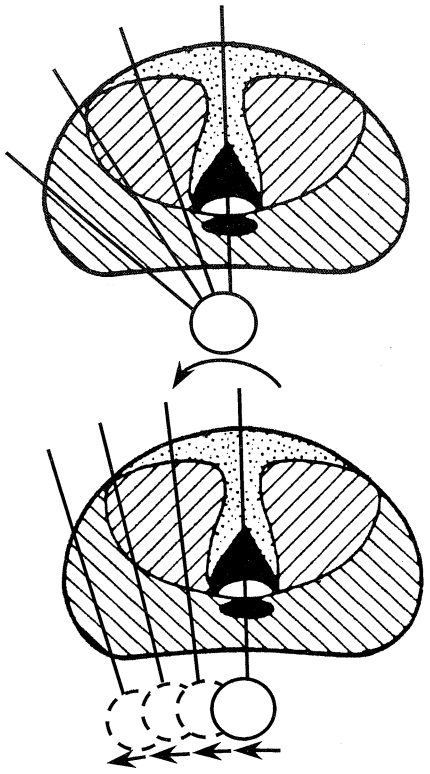


Fig. 87-3. La obtención de imágenes sagitales puede ser llevada a cabo mediante la rotación del transductor en el sentido de las agujas del reloj y en sentido contrario para lograr imágenes de las caras izquierda y derecha de la próstata (*superior*) o mediante la angulación del transductor hacia abajo o hacia arriba con el esfínter anal como punto de apoyo (*inferior*).

Determinación del volumen

La determinación del volumen prostático puede ser útil cuando se planifica el tratamiento y cuando se monitorea la respuesta. El volumen se calcula en mililitros. **Como la densidad del tejido prostático es 1,05 (Watanabe y col., 1974), el volumen en mililitros es comparable con el peso en gramos.** Se suele calcular el volumen por medio de alguno de dos métodos, con la presunción de que la próstata es elíptica (es decir, en forma de pelota de rugby). En un método, se señala con un cursor la imagen de la próstata en la dimensión transversal mayor en el plano axial, lo cual permite que la computadora calcule el área superficial de ese corte. Entonces, se mide la dimensión transversal (desde el lado izquierdo hasta el lado derecho de la glándula) y se calcula el volumen por medio de la fórmula

$$8 \times \text{área superficial}^2 \div 3\pi \times \text{dimensión transversal}$$

El método empleado con mayor frecuencia para calcular el volumen de la próstata requiere la medición de tres dimensiones. En el plano axial, se miden las dimensiones transversal y anteroposterior (AP) en el punto donde se considera que está el diámetro transversal mayor. La dimensión longitudinal se mide en el plano sagital justo por fuera de la línea media porque el cuello de la vejiga oculta a menudo la extensión cefálica de la glándula. Se aplica la fórmula

$$\pi \div 6 \times \text{dimensión transversal} \times \text{dimensión AP} \times \text{dimensión longitudinal}$$

El cálculo del volumen se puede mejorar mediante la eliminación de la dimensión longitudinal, que es muy imprecisa, y aplicar el cálculo del volumen del esferoide alargado:

$$\pi \div 6 \times \text{dimensión transversal}^2 \times \text{dimensión AP}$$

La fórmula del esferoide alargado es más exacta para las glándulas menores de 80 g (Terris y Stamey, 1991); las próstatas más grandes son más esféricas, de manera que el volumen se calcula mejor con la fórmula para la esfera:

$$\pi \div 6 \times \text{dimensión transversal}^3$$

Infortunadamente, **ninguna próstata es una esfera, una elipse o un óvalo perfecto, por lo cual los cálculos anteriores son un poco imprecisos;** sin embargo, todos los métodos tienen coeficientes de correlación superiores a 0,90 con los pesos de las muestras prostáticas (Terris y Stamey, 1991). **El método más preciso para medir el volumen es la planimetría, que permite introducir variaciones en la forma.** Para efectuar este método, se coloca el transductor sobre un dispositivo escalonado y se envía la señal a través de la glándula a intervalos determinados, por lo general cada 5 mm. En cada intervalo se obtiene una imagen del área superficial de la próstata. Se calcula el volumen mediante la multiplicación de la suma de las áreas superficiales por el intervalo de escalonamiento. Debido a su mayor precisión, éste es el método de elección para planear el tratamiento de braquiterapia.

El volumen prostático puede ser útil para juzgar si la elevación del PSA se debe a una HBP o a una neoplasia. La determinación del volumen de la zona de transición (ZT) también puede aportar información sobre la contribución de la HBP al valor de PSA sérico. El volumen de la ZT se determina por medio de la medición de las dimensiones transversal, AP y longitudinal de la ZT y utiliza la fórmula:

$$\pi \div 6 \times \text{dimensión transversal} \times \text{dimensión AP} \times \text{dimensión longitudinal}$$

Se ha demostrado que existe buena relación entre estos cálculos y los especímenes quirúrgicos con HBP o sin ella (Greene y col., 1990; Zlotta y col., 1999).

Riesgos y complicaciones

La biopsia prostática se considera un procedimiento seguro. Por otro lado, entre el 64 y el 78% de los pacientes experimenta por lo menos una complicación menor (Norberg y col., 1996; Rodriguez y Terris, 1998). Esta tasa elevada de complicaciones menores se debe comentar con los pacientes cuando se realiza el consentimiento informado.

Infección

La complicación más grave de la biopsia prostática bajo guía de la ETR es la sepsis bacteriana. Incluso con la profilaxis más intensiva se producen complicaciones infecciosas en una pequeña proporción de los pacientes. **La clave para evitar la morbimortalidad mayor es el reconocimiento y la intervención tempranos. Se debe asesorar con cuidado a los pacientes para que conozcan los signos y síntomas de las complicaciones infecciosas y sepan a quién acudir para obtener información de emergencia.**

En la literatura se le otorgó atención significativa a la incidencia de complicaciones infecciosas después de las biopsias prostáticas. Sin embargo, no existe una descripción unificadora de los síntomas infecciosos como fiebre, escalofríos y disuria. Los estudios en los cuales se obtuvieron urocultivos y hemocultivos son más precisos. La tasa de bacteriuria oscila entre el 20 y el 53%, y la de bacteriemia, entre el 16 y el 73%, pero éstas suelen ser asintomáticas (Brown y col., 1981; Lindert y col., 2000). Las infecciones sintomáticas se deben con mayor frecuencia a *Escherichia coli,* seguidas de *Enterococcus, Klebsiella, Bacteroides fragilis* y *Clostridium* (Enlund y Verenhorst, 1997; Lindert y col., 2000). Se informaron por lo menos 4 muertes secundarias a sepsis por anaerobios después de la biopsia prostática transrectal (Breslin y col., 1978; Brewster y col., 1993; Bates y col., 1999; DaSilva y col., 1999).

Hemorragia

La complicación más frecuente después de la biopsia prostática es el sangrado, principalmente, hematuria. Aunque no suele poner en peligro la vida de la misma manera que las complicaciones infecciosas, la hemorragia puede ser muy alarmante para los pacientes. Si se asesora con cuidado acerca del sangrado normal y anormal, se disminuye al mínimo la preocupación innecesaria y se reconoce tempranamente la pérdida de sangre de mayor magnitud. Por lo menos el 50% de los pacientes padece hematuria hasta 7 días después del procedimiento (Enlund y Varenhorst, 1997; Rodriguez y Terris, 1998). La incidencia promedio de hematospermia es de alrededor del 30% y puede persistir hasta un mes. La hematoquezia suele ser leve y se resuelve con rapidez. **La proctorragia importante inmediata secundaria a la punción de un vaso hemorroidal se maneja generalmente mediante compresión digital, pero puede requerir una intervención anoscópica.** La magnitud de la proctorragia en el momento del procedimiento se asocia con la localización de las biopsias, el volumen prostático o la presencia de cáncer (Rodriguez y Terris, 1998).

Obstrucción urinaria

Puede sobrevenir retención urinaria en el 1 al 2% de los pacientes después del procedimiento y habitualmente se soluciona con rapidez mediante el cateterismo uretral temporario. Alrededor del 10% de los pacientes informa dificultades miccionales después de la biopsia. Los pacientes con puntuación elevada de síntomas de la American Urological Association (AUA) antes del procedimiento corren mayor riesgo de que sus síntomas miccionales empeoren después de la biopsia (Rodriguez y Terris, 1998).

Reacción vasovagal

La estimulación de los nervios vagos por la ansiedad y las molestias durante las biopsias produce vasodilatación y disminución de la perfusión. Rodriguez y Terris (1998) informaron que el 8% de los pacientes experimentó un episodio vasovagal y el 5,3% tuvo un episodio moderado, definido como tensión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg, diaforesis y bradicardia. Para esto suele ser suficiente colocar al paciente en posición de Trendelenburg, pero puede ser necesaria la infusión IV de líquidos. Se debe disponer de glucosa por vía oral (p. ej., caramelos) porque la hipoglucemia puede ser un factor predisponente para un episodio vasovagal.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES DE LA PRÓSTATA

El médico debe evaluar las ETR en el momento del examen. La interpretación de las imágenes reproducidas es mucho menos precisa (Resnick y col., 1997).

Anatomía de la zona

Es esencial conocer la anatomía de la próstata, descrita en el capítulo 2, para comprender la ETR (Villers y col., 1989; Kaye y Richter, 1990). La distinción entre la zona central (ZC) y la ZP no es habitualmente visualizada por ETR a pesar de las diferencias histológicas entre ambas. **La ZC y la ZP normales deben ser áreas homogéneas de color gris claro o intermedio, que ocupan el tercio posterior de la próstata (fig. 87-4). En relación con estas dos zonas, la ZT localizada anteriormente muestra ecogenicidad heterogénea. Los nódulos de la HBP en la ZT pueden ser isoecoicos o hiperecoicos, pero con mayor frecuencia son hipoecoicos.** La heterogeneidad y la hipoecogenicidad se vuelven más prominentes si aumenta la HBP y es probable que estas características se deban a variaciones en la estroma y las glándulas que componen la HBP. La ZT puede representar escasamente el 5% de una próstata normal hasta más del 90% de una próstata con HBP. **A medida que aumenta el tamaño de la ZT, la ZP y la ZC se comprimen cada vez más (fig. 87-5).** En condiciones normales, la ZT no se extiende más allá del colículo seminal; sin embargo, a medida que se agranda, la ZT se expande en sentido distal y queda suspendida sobre la ZP apical. La HBP con frecuencia contiene una estructura cíclica o numerosas estructuras cíclicas de diversos tamaños. **Los quistes son estructuras esféricas, anecoicas, de paredes regulares, con refuerzo posterior (véase fig. 87-1).** El refuerzo posterior se debe a las ondas de ultrasonido que se desplazan con rapidez, sin reflejarse, a través del líquido del quiste y golpean luego la pared opuesta en

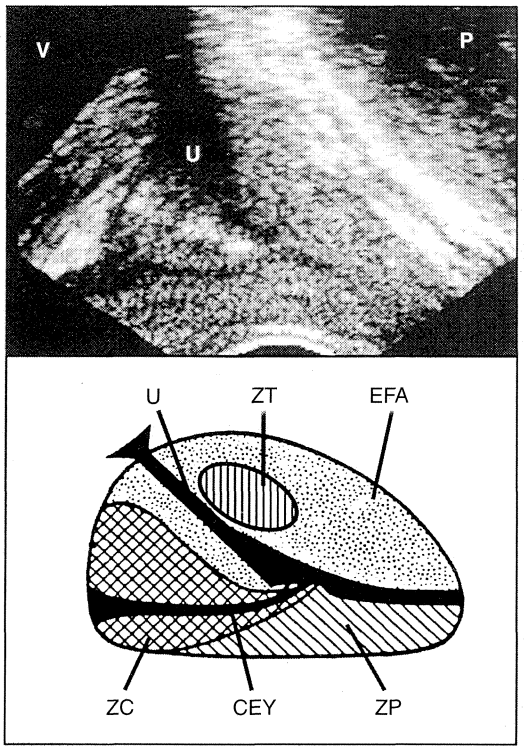


Fig. 87-4. Imagen ecográfica sagital normal de la línea media *(superior)* y esquema correspondiente *(inferior)*. V, vejiga; P, hueso pubiano; U, uretra; ZT, zona de transición; EFA, estroma fibromuscular anterior; ZC, zona central; CEY, conductos eyaculadores; ZP, zona periférica.

forma abrupta; la compensación de tiempo-ganancia y la mayor concentración de ondas de sonido que llegan a la pared opuesta y a los tejidos más alejados hacen que estas áreas parezcan brillantes (Hamper y col., 1990a; Rosenfeld, 1991). El límite entre la ZT y la ZP, o cápsula quirúrgica, es una línea convexa hipoecoica en condiciones normales. Al aumentar la HBP, este límite es menos convexo (véase fig. 87-5). Este borde suele presentar también cuerpos amiláceos hiperecoicos (véase fig. 87-5); cuanto más calcificados y condensados están estos depósitos, interrumpen las ondas de sonido y causan una sombra acústica posterior que oculta la ZT (Hamper y col., 1990c; Rosenfeld, 1991). Estas calcificaciones se relacionan con antecedentes de prostatitis, pero a menudo se observan en hombres sanos sin antecedentes de inflamación prostática (Ludwig y col., 1994).

El cuello de la vejiga y el esfínter preprostático se sitúan entre los lóbulos de la ZT y revelan la gran hipoecogenicidad típica del músculo. Estos músculos tienen la forma de una Y invertida (denominado *signo de la Torre Eiffel)* en el plano axial y la forma de un embudo curvo en el plano sagital (fig. 87-6). La ZT y la región periuretral se denominaron glándula central o glándula interna, y la ZP y la ZC se denominaron glándula externa en la jerga ecográfica inicial. Se debe evitar esta nomenclatura porque es imprecisa y genera confusión con el nombre anatómico convencional de la ZC. La luz de la uretra prostática no se puede ver ecográficamente salvo que practique la resección transuretral de la próstata (RTP) (fig. 87-7) o que la luz se distienda con un gel lubricante o una sonda. Durante la ETR efectuada para la braquiterapia se realiza una distensión para delimitar la uretra y evitar la siembra periuretral.

En el vértice, el tejido periuretral se observa como una letra U invertida hipoecoica en el plano axial. En el plano sagital, esta estructura lineal se extiende hasta el esfínter externo y la uretra bulbar proximal. El hueso pubiano tiene un borde hiperecoico con sombra posterior (véase fig. 87-6). Se compara el límite interno del hueso pubiano con el límite externo de la próstata para descartar una interferencia con el arco pubiano durante la braquiterapia (Wallner y col., 1999). Si esto ocurre, esa interferencia se suele resolver mediante la reducción del volumen prostático con la supresión de andrógenos.

La pared muscular gruesa y las cavidades llenas de líquido de las VS, los conductos deferentes y los conductos eyaculadores dan a estas estructuras un patrón de ecos de color gris oscuro (Villers y col., 1989). Por delante de las VS, la pared muscular de la vejiga es de color gris oscuro y tiene un espesor variable. La orina dentro de la vejiga es anecoica (fig. 87-6) y puede ayudar a delinear la extensión anterior de la próstata y la presencia de algún lóbulo mediano.

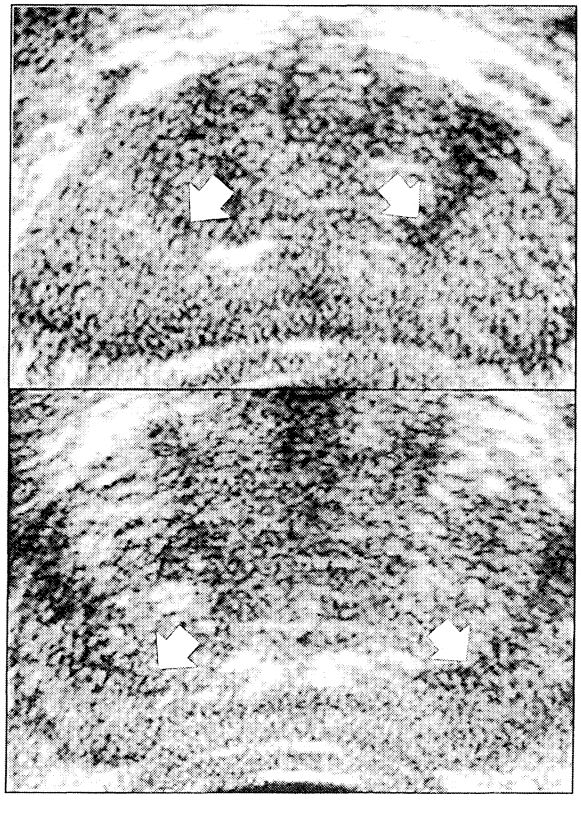


Fig. 87-5. Glándula prostática normal, de alrededor de 30 g, con mínima hiperplasia benigna de la próstata (HBP) *(superior)*, y glándula prostática agrandada, de alrededor de 80 g, con importante HBP *(inferior)*. En ambas imágenes se pueden observar los límites hipoecoicos entre la zona periférica y la zona de transición *(flechas)*, con cuerpos amiláceos hiperecoicos cerca de la línea media. La zona periférica está comprimida significativamente en la próstata agrandada en comparación con la próstata normal.

Debido a su composición adiposa predominante, los tejidos periprostáticos suelen ser hiperecoicos. En la parte posterolateral de la próstata, las estructuras neurovasculares que ingresan en la glándula suelen ser de color gris oscuro, con áreas anecoicas por las venas de pared delgada y llenas de líquido (véase fig. 87-4). Con el paciente en décubito lateral izquierdo, el ramo neurovascular izquierdo en la zona declive suele ser más prominente que el derecho (Hamper y col., 1990d). El complejo de la vena dorsal anterointerna también es anecoico dentro del tejido adiposo periprostático blanco (véase fig. 87-4). Como la velocidad del escáner para la ETR es lenta, el flujo en estas estructuras vasculares no suele ser evidente. El músculo elevador, que se extiende desde el hueso pubiano, justo por fuera y distal al vértice de la próstata, es hipoecoico, con líneas hiperecoicas paralelas que representan el tejido conectivo que separa los ramos musculares y contiene tejido adiposo (véase fig. 87-4).

Variedades anatómicas

Villers y col. (1989) evaluaron 100 piezas de prostatectomía radical y correlacionaron las variedades anatómicas con los hallazgos en la ETR. En el 2% de las muestras, las VS y los conductos deferentes continuaban como estructuras separadas dentro de la ZC y causaban hipoecogenicidad basilar bilateral en la ETR. En el 12% de los casos se observó una penetración anormal de las VS y de los conductos deferentes en la superficie rectal de la próstata, sin tejido detrás de estas estructuras, que causaba hipoecogenicidad en la línea media de la base de la próstata. En el 6% de los casos se visualizaron ramos musculares grandes anormales en la vaina del conducto eyaculador, que también produjo hipoecogenicidad en la línea media de la base. En el 3% de los pacientes, las VS estaban incluidas en la ZC externa sin interposición de tejido fibroadiposo, que aparecía en la ETR como hipoecogenicidad externa en la base. En el 2% de los pacientes se identificó un utrículo quístico que tenía el aspecto ecográfico de una estructura quística mediana en la base con luz anecoica y refuerzo posterior.

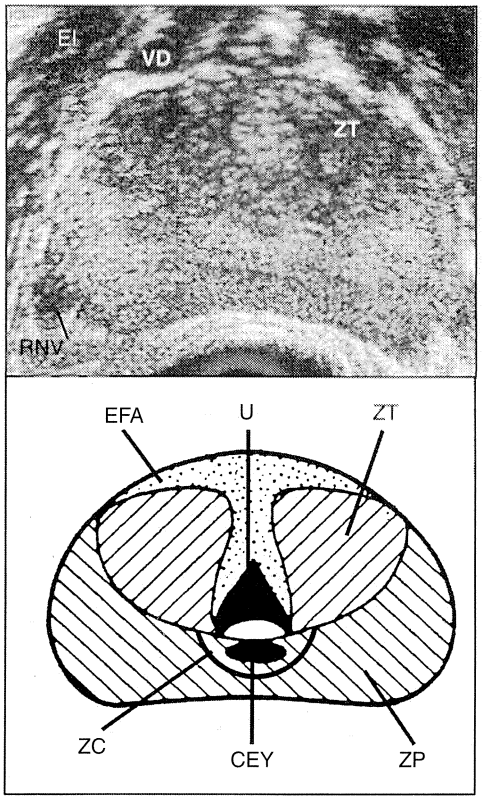


Fig. 87-6. Imagen ecográfica transversal normal (*superior*), y esquema *(inferior)* que corresponde aproximadamente al nivel del colículo seminal. EI, músculos elevadores; VD, complejo de la vena dorsal; ZT, zona de transición; RNV, ramo neurovascular; EFA, estroma fibromuscular anterior; U, uretra; ZC, zona central; CEY, conductos eyaculadores; ZP, zona periférica.

Artificios

Las imágenes ecográficas se proyectan con la presunción de que las ondas de sonido se propagan a través del tejido a una velocidad constante y se reflejan en una línea recta y estrecha. En realidad, la velocidad y el ángu-

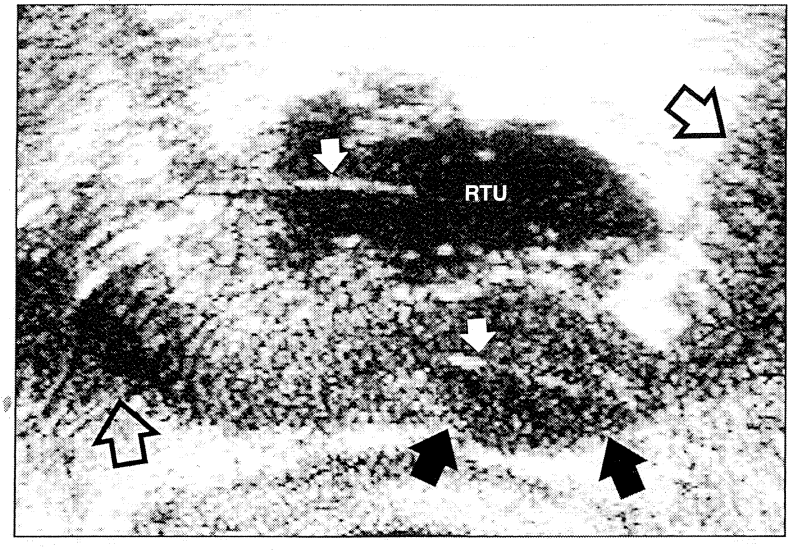


Fig. 87-7. Imagen ecográfica transversal que muestra una solución de continuidad anecoica grande como consecuencia de una resección transuretral previa (indicada como RTU). Se pueden observar arcos hiperecoicos que representan artificios por reverberación (*flechas blancas*), además de sombras laterales provenientes de la cancelación en fase de las señales ecográficas que chocan contra el borde posteroexterno curvo de la próstata *(flechas abiertas)*. Se observa una lesión hipoecoica grande (*flechas negras*) que representa el compromiso de la estroma prostática por el carcinoma de células transicionales. RTU, resección transuretral. (De Terris MK, Villers A, Freiha FS: Transrectal ultrasound appearance of transicional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1990; 143:953-956).

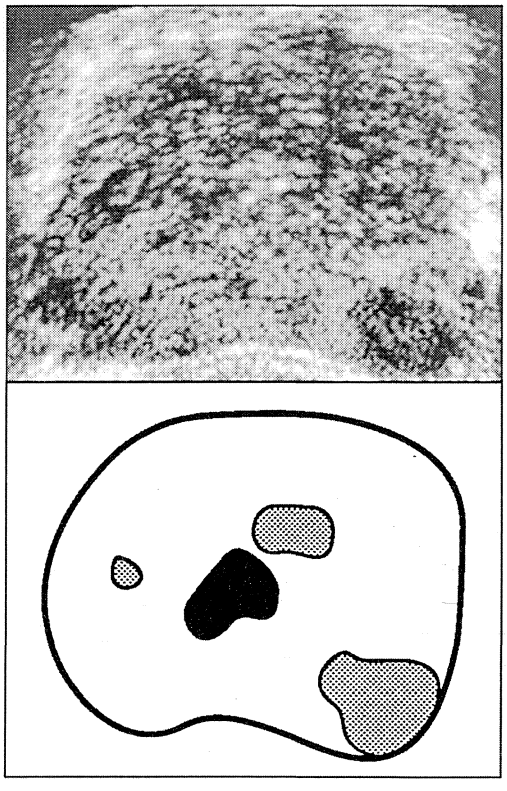


Fig. 87-8. Imagen ecográfica transversal de la próstata de un paciente con cáncer de próstata (*superior*) y esquema del corte correspondiente de la pieza de prostatectomía radical, con el cáncer ilustrado como áreas sombreadas *(inferior)*. El gran tumor posterior se puede identificar con claridad en la imagen ecográfica; no obstante, los tumores anteriores más pequeños no se ven en la ecografía. Obsérvese la similitud entre la ecogenicidad de la neoplasia y de la zona de transición de la parte anterior.

lo de la señal de ultrasonido son afectados por la densidad del tejido y por los cambios en su densidad (abruptos o graduales). Estas variaciones producen el desvío de la señal y crean artificios (Kossoff, 2000), entre ellos la aparición de sombras por reflejos intensos, como calcificaciones o aire, y al aumento del refuerzo en estructuras llenas de líquido como los quistes (comentado antes).

El artificio por reverberación se debe al choque de las ondas de sonido contra una superficie muy ecogénica; esta señal rebota hacia adelante y hacia atrás entre el transductor y el reflector (Hulsmans y col., 1995). Se produce una imagen exacta que representa una estructura ecogénica, pero los rebotes posteriores de la señal, cada uno de los cuales mide el doble de longitud con respecto a la señal previa, se observan como imágenes idénticas a la sustancia original que las reflejó pero con menor intensidad. En la ETR, el reflejo intenso corresponde generalmente a la pared rectal y ésta genera múltiples arcos hiperecoicos equidistantes de la pared rectal y de la cara anterior de la imagen (véase fig. 87-7). Si se confirma que hay abundante medio de acoplamiento y no hay aire entre el transductor y el recto, se puede disminuir este artefacto al mínimo.

La cancelación de la fase puede producirse cuando la señal choca tangencial contra una estructura curva (Kossoff y col., 1989) y se refleja hacia los costados en lugar de volver al transductor. El transductor interpreta esta falta de señal como la ausencia de tejido y genera una imagen negra. En la ETR, este artificio aparece con frecuencia durante el barrido de próstatas anchas. Las ondas de sonido se dispersan al chocar contra el borde posteroexterno curvo de la próstata y producen una sombra hipoecoica que se extiende desde su extremo (véase fig. 87-7). También se pueden generar sombras similares producidas por el borde posteroexterno de la ZT. Si se centra el transductor debajo de las porciones externas de la glándula cuando se examina esta área, se pueden disminuir esas sombras al mínimo (Hamper y col., 1990b).

La refracción externa y anterior, también llamada dispersión o diseminación (Rosenfeld, 1991), es una distribución de las ondas de sonido en forma de abanico. La refracción anterior no es un problema en la ETR porque la próstata está cerca del transductor. La refracción lateral produce una elongación curva de la imagen y genera una imagen de la próstata en forma de poroto.

Las seudomasas rectales se deben a pliegues rectales o a materia fecal en la ampolla rectal y por lo general parece que desplazan la próstata hacia adelante en lugar de abarcar la próstata en forma directa (Rosenfield, 1991).

Ecografía de las neoplasias prostáticas

Aspecto del adenocarcinoma

Lee y col. (1985) fueron los primeros en describir el aspecto hipoecoico del cáncer (fig. 87-8). Alrededor del 70% de los nódulos palpables es hipoecoico (Hodge y col., 1989a) y más del 50% de los cánceres no palpables es hipoecoico (Carter y col., 1989; Terris y col., 1991). **Esta hipoecogenicidad es inespecífica y también se puede observar en la inflamación, la atrofia, la hiperplasia e incluso en el tejido prostático normal** (Hodge y col., 1989a). Por lo menos el 80% de las neoplasias de la ZT es isoecoica (véase fig. 87-8), igual que entre el 30 y el 50% de los tumores de la ZP (Terris y col., 1991). **El puntaje de Gleason y el estadio anatomopatológico de los cánceres hipoecoicos e isoecoicos son similares (Ellis y Brawer, 1994).** Egawa y col. (1992) informaron que el 1,3% de los tumores en su serie era hiperecoico. Los tumores hiperecoicos pueden aparecer en la ZP o en la ZT y se han relacionado con la variedad ductal del adenocarcinoma de próstata. La hiperecogenicidad producida por las calcificaciones también se puede asociar con neoplasias prostáticas (Hamper y col., 1990c).

Aspecto después del tratamiento

Radioterapia externa

El volumen prostático también disminuye en forma significativa a los 6 meses de la radioterapia. La velocidad y la magnitud de la reducción se relacionan con el grado histológico (los tumores poco diferenciados disminuyen con mayor rapidez) y con la evolución del tratamiento, pero no con el estadio (Fujino y Scardino, 1986). **La próstata irradiada es hipoecoica en forma difusa,**

la anatomía prostática está mal definida y la superficie rectal engrosada desplaza a la glándula hacia adelante. Los tumores hipoecoicos grandes, en particular los que no responden bien al tratamiento, revelan escasos cambios en la ecogenicidad una vez que se irradian, pero los focos más pequeños que responden bien al tratamiento tienden a transformarse en isoecoicos (Egawa y col., 1991). **En general, los hallazgos de la ETR se relacionan poco con los hallazgos anatomopatológicos en las próstatas irradiadas.** El 65% de las áreas hipoecoicas y el 65% de las áreas isoecoicas presentaron recurrencias después de la irradiación en la serie de Kabalin y col. (1989).

Braquiterapia

Después de la braquiterapia, la próstata muestra gran parte de los mismos cambios a largo plazo en el volumen y en el aspecto que después de la radioterapia externa. **Dentro de las primeras semanas posteriores al implante, sin embargo, un tercio de los pacientes presenta un incremento del volumen prostático como producto del edema posimplantación** (Whittington y col., 1999). Ningún parámetro único, como el volumen prostático y la supresión hormonal previos al implante o la radioterapia externa suplementaria, puede predecir con exactitud la magnitud de la inflamación (Badiozamani y col., 1999). La característica más distintiva de la ETR posbraquiterapia es el aspecto de numerosas semillas distribuidas en forma más o menos uniforme en toda la glándula. Estas semillas son hiperecoicas y pueden revelar sombra acústica posterior.

Hormonoterapia

Se observa un 30% de disminución del volumen cuando se efectúa la supresión de andrógenos en próstatas con cáncer y sin éste (Bosch y col., 1989; Matzkin y col., 1990; Whittington y col., 1999). **El volumen puede disminuir hasta un 60% en las glándulas grandes y solo un 10% en las glándulas pequeñas.** La reducción del volumen no se relaciona con la respuesta terapéutica (Matzkin y col., 1990). Las lesiones hipoecoicas y la extensión extraprostática disminuyen durante la hormonoterapia (Broseta y col., 1989). Después de suspender el tratamiento la glándula prostática vuelve a crecer (Bosch y col., 1989).

Prostatectomía radical

La ETR posprostatectomía radical se considera normal si se observa un afinamiento regular del cuello de la vejiga hacia la uretra (Wasserman y col., 1992a; Kapoor y col., 1993). Las anastomosis vesicouretrales romas y sin estrangulamientos se asocian con incontinencia posoperatoria (Wasserman y col., 1992a). El plano adiposo retroanastomótico ecogénico debe estar indemne (Salomon y col., 1993). En el 75 al 95% de los pacientes con recurrencias locales de los cánceres se comunicaron lesiones hipoecoicas (Kapoor y col., 1993; Connolly y col., 1996). Se ha empleado Doppler color para mejorar la detección del cáncer en la fosa prostática (Sudakoff y col., 1996). Lightner y col. (1990) informaron que el 42% de los pacientes con PSA detectable después de la prostatectomía radical presentó cáncer en la fosa sin indicios de recurrencia en el TR, la ETR, el centellograma óseo o la TC. En consecuencia, se debe considerar la realización de biopsias en el área perianastomótica, en el cuello de la vejiga y en el trígono en los pacientes con PSA detectable y que son candidatos a radioterapia (Connolly y col., 1996). En las recurrencias detectadas con ETR, alrededor de las dos terceras partes se identificarán en la biopsia inicial y una tercera parte se descubrirá al repetir la biopsia (Foster y col., 1993; Connolly y col., 1996).

Aspecto de las neoplasias no adenocarcinomatosas

Carcinoma de células transicionales

Es frecuente el compromiso prostático en el carcinoma de células transicionales (CCT) que se extiende desde la vejiga. El control de la invasión prostática se efectúa en forma principal con cistoscopia, pero el CCT puede afectar otras regiones de la próstata que son inaccesibles con endoscopia. **La invasión de la uretra prostática no suele ser detectable con ETR, pero el 71% de las lesiones de la estroma prostática es hipoecogénica** (véase fig. 87-7). Los conductos eyaculadores cargados con CCT suelen ser prominentes y se ven hipoecoicos en la ETR (Terris y col., 1989a). El CCT también evidencia invasión periprostática en forma de áreas irregulares hipoecogénicas. El CCT de próstata detectado con ETR se debe confirmar con biopsia porque en los pacientes con CCT son frecuentes los granulomas bacilares de Calmette-Guérin, los cuales también son hipoecoicos (Miyashita y col., 1992; Terris y col., 1997a).

Carcinoma epidermoide

La extensión del carcinoma epidermoide (CE) de vejiga o uretra hacia la próstata es mucho más frecuente que el CE primario de próstata. La irradiación de la próstata y el tratamiento con supresión de andrógenos son factores de riesgo para el CE de próstata, que tiene aspecto de masa anterior irregular, con hiperecogenicidad relativa en comparación con la próstata normal (Terris, 1999b).

Carcinoma adenoide quístico

Se informaron menos de 30 casos de carcinoma adenoide quístico de la próstata. La existencia de muchas glándulas quísticas le dan a este tumor un aspecto poco habitual en la ETR, caracterizado por múltiples quistes pequeños y anecoicos, distribuidos en forma difusa, con refuerzo posterior (Terris, 1999a).

Sarcoma

El sarcoma prostático es una complicación infrecuente de la irradiación de la próstata. El aspecto en la ETR corresponde a una masa hipoecoica irregular que presen-

ta un área anecoica compatible con necrosis (Terris, 1998). Este tipo de hallazgos ecográficos debe hacer sospechar la existencia de un sarcoma de próstata en pacientes con antecedentes de irradiación pelviana y un TR anormal, empeoramiento de los síntomas miccionales a pesar de un nivel estable de PSA o ambos.

A diferencia del sarcoma inducido por radiación, la ecogenicidad del rabdomiosarcoma es similar a la de la próstata normal. Se puede emplear ETR para monitorear el tamaño de la próstata y para tomar muestras de tejidos en pacientes de edad avanzada, pero ésta tiene escaso valor diagnóstico (Terris y col., 1994). La ETR es inapropiada en niños, que con mayor frecuencia padecen rabdomiosarcomas de próstata.

El cistosarcoma phyllodes que afecta la próstata tiene el aspecto de una masa grande irregular con múltiples quistes anecoicos grandes de tamaño variable (Jackson y Clements, 1999).

Neoplasias hematolinfoides

Las neoplasias hematolinfoides que afectan la próstata no suelen evidenciarse en la ETR (Terris y Freiha, 1998). Las biopsias con aguja pueden revelar un infiltrado linfocitario, pero con frecuencia esto se atribuye a una inflamación crónica si no se sospecha una neoplasia hematolinfoide.

Técnicas de biopsia

Como resultado de la migración en fases del cáncer de próstata, en la actualidad los pacientes suelen presentar un TR normal e imágenes normales en la ETR. Como consecuencia, los urólogos cada vez dependen más de los esquemas de biopsias prescritos, concebidos para tomar muestras difusas de la próstata y detectar neoplasias. Cuando se obtienen biopsias prostáticas de múltiples sitios, la distinción del origen de los diferentes núcleos tisulares reviste importancia para planear el tratamiento. Esto se puede lograr si se envían los núcleos por separado, pero tal vez se generen más gastos en anatomía patológica. Una alternativa consiste en marcar los núcleos de distintos orígenes con tinta para tejidos y combinarlos en menos recipientes (Terris, 2000).

Biopsia dirigida

Al principio, se usaban las biopsias dirigidas junto con la ETR para tomar muestras de la próstata. **La biopsia dirigida solo se obtiene de áreas sospechosas en la ETR, el TR o ambos.** Este método es muy superior al empleado en forma previa, la biopsia "a ciegas" guiada por el tacto. Hodge y col. (1989a) hallaron cáncer en el 53% de los pacientes sometidos a biopsias bajo guía de la ETR, en los cuales se habían realizado previamente biopsias dirigidas con tacto que no habían revelado cáncer. Al surgir el esquema de la biopsia sextante (Hodge y col., 1989b), las biopsias dirigidas se han efectuado con menor frecuencia, pero aún se utilizan cuando se detecta una lesión fuera de la región que se puede biopsiar en el sextante. Chang y col. (1998a) sugirieron que incluso estas biopsias dirigidas ocasionales son innecesarias si se efectúan biopsias laterales.

Biopsia sextante

Como las biopsias limitadas a los sitios de lesiones hipoecoicas o de anomalías palpables tienden a que muchas neoplasias pasen inadvertidas, Hodge y col. (1989b) desarrollaron un método para obtener biopsias distanciadas de cada sextante de la próstata. **En un principio, los sitios de biopsia se describían en el plano parasagital de la mitad del lóbulo, a la altura del vértice, en la mitad de la glándula y en la base en forma bilateral (fig. 87-9). Algunos autores luego recomendaron realizar las biopsias por sextantes en el tercio externo de cada lóbulo y no en la mitad del lóbulo** (Stamey, 1995; Littrup y Bailey, 2000). Aunque las biopsias por sextantes son superiores a las biopsias dirigidas, mantienen una tasa de falsos negativos del 15 al 34% (Keetch y col., 1994; Chen y col., 1997; Levine y col., 1998). En pacientes con TR normal, la sensibilidad global de las biopsias por sextantes es del 60%, con especificidad del 100% (Terris, 1999c). Si solo se consideran los cánceres mayores de 2 cm^2 o los que se encuentran en la ZP, la sensibilidad de la toma de muestra del sextante es del 83,3 o del 71,4%, respectivamente, con disminución mínima de la especificidad (97,3 o 97,2%, respectivamente). En cambio, cuando se consideran los cánceres de la ZT, la sensibilidad de las biopsias de sextantes disminuye hasta el 33,3% (Terris, 1999c).

Biopsias anteriores

Los cánceres de la ZT por lo general no son palpables y solo se han diagnosticado con ETR. En la ecografía, la ZT es relativamente hipoecoica, similar al cáncer de próstata (véase fig. 87-8) y no se puede biopsiar bien con el método del sextante. En un primer momento se presentó una técnica de biopsia para tomar muestras de la ZT y evaluar a los pacientes con cáncer diagnosticado por ETR en busca de enfermedad residual/recurrente y para efectuar un examen más profundo en pacientes con microfocos de cáncer de próstata en las biopsias de los sextantes originales (Terris y col., 1992a, 1992b). Desde entonces, muchos investigadores han recomendado las biopsias de la ZT junto con las biopsias de sextantes o incluso protocolos de biopsia más amplios para todos los pacientes sometidos a biopsias prostáticas (Chen y col., 1997; Eskew y col., 1997; Nava y col., 1997; Chang y col., 1998b). Otros autores sugieren que no se justifica la realización sistemática de biopsias de la ZT (Fleshner y Fair, 1997; Terris y col., 1997b). **Sin embargo, la mayor parte de los autores está de acuerdo en que las biopsias de la ZT son muy útiles cuando se considera la repetición de las biopsias después de biopsias por sextantes negativas previas** (Keetch y Catalona, 1995; Lui y col., 1995; Fleshner y Fair, 1997; Babaian, 2000). **Las biopsias de la ZT se deben llevar a cabo cerca de la línea media, tan cerca como sea posible de la uretra y de la estroma fibromuscular anterior (véase fig. 87-9).** Para realizar biopsias de la ZT, se avanza la aguja a tra-

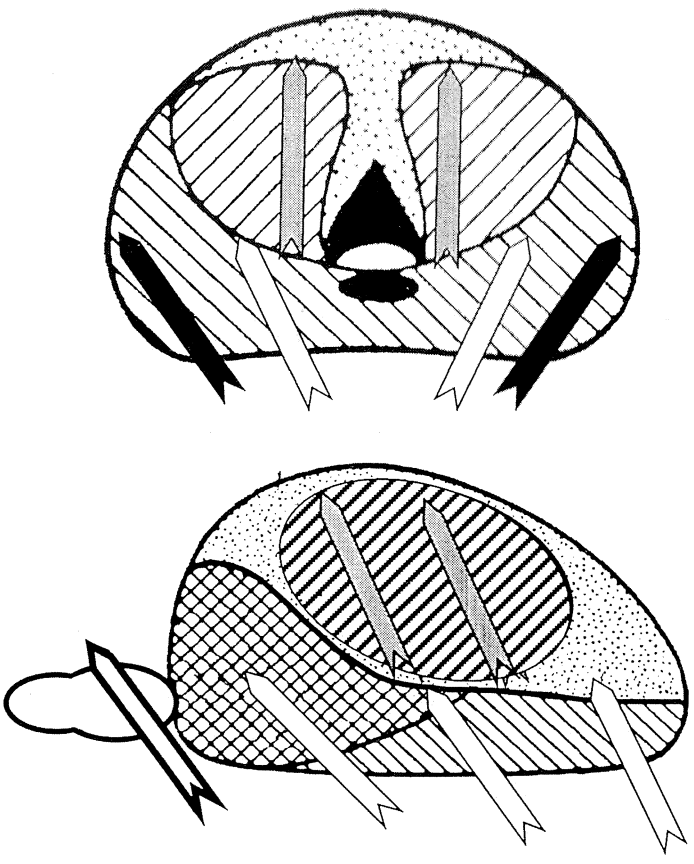


Fig. 87-9. Esquema de la localización de la biopsia de próstata en el plano transversal (*superior*) y en el plano sagital (*inferior*). Las flechas blancas indican la posición de las biopsias de sextantes en el plano mediano parasagital a la altura del vértice, de la mitad de la glándula y de la base en forma bilateral. Las flechas negras muestran la posición de las biopsias dirigidas desde los lados, que toman muestras de las porciones más externas de la zona periférica que envuelve anteriormente a la zona de transición. Las flechas grises delimitan la posición anterointerna de las biopsias de la zona de transición. La flecha blanca remarcada muestra la situación de las biopsias en la vesícula seminal.

vés de la cápsula posterior de la próstata y dentro de la ZP hasta 2 o 3 mm por dentro de la cápsula quirúrgica evidenciada ecográficamente entre la ZT y la ZP; en las próstatas que se extienden más hacia adelante (determinado a través de una dimensión AP de la ZT que exceda los 2 cm), se hace progresar la aguja a través de la cápsula quirúrgica y dentro de la ZT para tomar una muestra de tejido más anterior, donde reside la mayor parte de los tumores de la ZT (Babaian, 2000). Algunos urólogos obtienen tres biopsias de cada lado de la próstata, de acuerdo con una versión anterior de las biopsias de sextantes (Chang y col., 1998b). La mayor parte de los autores obtiene dos núcleos de cada lóbulo de la ZT (Keetch y Catalona, 1995; Fleshner y Fair, 1997).

Biopsias laterales

El análisis anatomopatológico de las muestras de prostatectomía radical sugiere que los cánceres pequeños de próstata se producen en la porción posteroexterna de la glándula (Stamey, 1995). En esta región, con frecuencia denominada cuerno anterior, la ZP envuelve a la ZT un poco hacia adelante (véase fig. 87-9). En un principio se introdujeron las biopsias laterales para evaluar mejor a los pacientes con microfocos de cáncer de próstata en las biopsias iniciales por sextantes (Terris y col., 1992a). Varios autores incorporaron las biopsias laterales en los protocolos de biopsia más amplios (Chen y col., 1997; Eskew y col., 1997; Nava y col., 1997; Chang y col., 1998b). Naughton y col. (2000b) no hallaron otros beneficios de la biopsia dirigida lateralmente, incluso aunque los pacientes se estratificaran de acuerdo con la raza, el PSA, el volumen prostático o la densidad del PSA. Las biopsias laterales tienen la tasa de positividad más elevada en pacientes con nodularidades palpables o con lesiones hipoecoicas en la cara externa de la glándula y en pacientes con biopsias de sextantes negativas anteriores (Terris y col., 1997c). **Las biopsias por sextantes dirigidas lateralmente logran una tasa de detección del cáncer un poco mejor que las biopsias por sextantes convencionales.** Sin embargo, la presencia de cáncer en las biopsias laterales no ofrece en forma necesaria significativamente más información que las biopsias por sextantes con respecto a los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de prostatectomía posteriores (Wallen y Terris, 1999). Los cánceres detectados con biopsias laterales aisladas tienden a ser mucho más pequeños que los detectados con biopsias por sextantes o con biopsias por sextantes y biopsias laterales.

Biopsias de campo extendido

Se han descrito varios métodos de biopsia extendida (Chen y col., 1997; Eskew y col., 1997; Nava y col., 1997). **Estos métodos incluyen una combinación de biopsias prostáticas por sextantes, laterales, anteriores y, en algunos protocolos, de la línea media. Las tasas de detección de cáncer en los protocolos de campo extendido son mejores que las de las biopsias por sextantes, pero aquéllas son más costosas y no disminuyen forzosamente la necesidad de repetir las biopsias** (Babaian, 2000; Terris, 2000).

Biopsias repetidas

Desde la introducción de las biopsias por sextantes, el número medio de biopsias efectuadas por paciente ha aumentado, la tasa de detección de cáncer ha disminuido y la tasa de repetición de las biopsias se ha incrementado (Terris, 2000). Esto se debe en gran medida a que se reconocen cada vez más los índices de falsos negativos relativamente elevados de las biopsias. **Se debe recomendar la repetición de la biopsia en pacientes con un conjunto inicial de biopsias que no revelan cáncer pero en los cuales se sospecha que existe una neoplasia.** Estos pacientes son los que tienen un nivel muy elevado de PSA o un nivel de PSA que aumenta con rapidez, los afroamericanos, los que tienen antecedentes familiares de cáncer de próstata y los que presentan una neoplasia intraepitelial de la próstata en la biopsia inicial, aunque no se limitan a estos casos. **La repetición de las biopsias debe incluir biopsias de los sextantes, junto con biopsias adicionales de la ZT, laterales o ambas, en un esquema de biopsia de campo extendido** (Babaian, 2000; Boboroglu y col., 2000). En la figura 87-10 se observa un diagrama de flujo propuesto para la repetición de las biopsias. **Muchos pacientes en los cuales se repiten las**

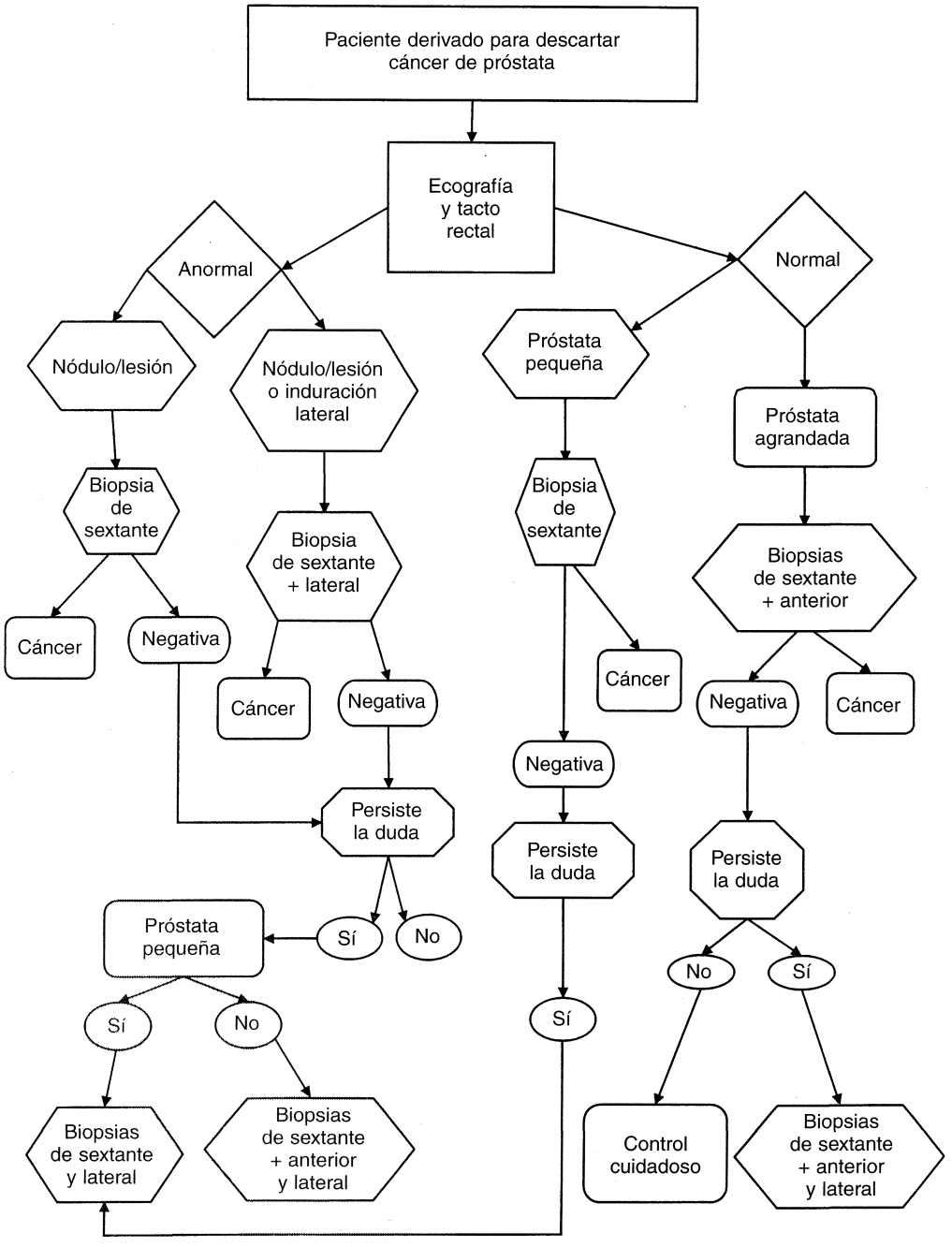


Fig. 87-10. Algoritmo para efectuar las biopsias de sextantes y biopsias prostáticas adicionales. (Reproducida de Terris MK: Extended field prostate biopsies: Too much of a good thing? Urology 2000;55:457-460. Copyright 2000, con autorización de Exerpta Medica, Inc.).

biopsias pueden requerir otra repetición porque la tasa de detección del cáncer en el tercer conjunto de biopsias alcanza al 30% (Terris, 2000).

Biopsias transperineales

El screening y el diagnóstico del cáncer de próstata en hombres sometidos a resección abdominoperineal son desafiantes por la ausencia de recto. La ecografía transperineal (ETP) es efectiva para determinar la situación y el volumen de la próstata pero tiene una utilidad limitada para detectar anomalías ecográficas (Terris y col., 1998). Las biopsias bajo guía de ETP solo logran una tasa de detección del 10% para los cánceres pequeños limitados al órgano (PSA media, 9,3 ng/mL), en comparación con el 65% con la biopsia de sextante (Shinghal y Terris, 1999). En una serie de cánceres más grandes (PSA media, 23,1 ng/mL), las biopsias bajo guía de la ETP revelaron cáncer en el 88% de los pacientes (Koppie y col., 2000). La posición de litotomía es óptima para lograr el acceso al periné en las biopsias bajo guía de la ETP. Un transductor de disparo terminal o biplano, de ser posible con una frecuencia pequeña, de 5 a 6 MHz, permite buenas imágenes de la próstata. También se puede usar un transductor transabdominal para la ETP. Se debe infiltrar la piel del periné con un anestésico local. Se aplica en el periné un lubricante o un gel para ecografía. La fosa residual donde antes se hallaba el recto es la mejor ubicación para el transductor, aunque algunos pacientes tendrán fibrosis o inflamación que hará que el sitio sea menos óptimo.

Los pacientes con biopsias negativas bajo guía de la ETP y sospecha elevada de cáncer se deben someter a un segundo conjunto de biopsias bajo guía de la ETP. Si éstas tampoco logran el diagnóstico, se pueden realizar biopsias bajo guía de TC o RM, biopsias de tejido transuretral, biopsias transperineales bajo guía ecográfica transuretral o biopsias bajo guía ecográfica transabdominal. La tasa de detección del cáncer relativamente baja y la dificultad para realizar biopsias con aguja bajo guía de la ETP destacan la importancia del screening en busca del cáncer de próstata antes de la resección abdominoperineal en hombres con una expectativa de vida de más de 10 años.

Estadificación local del adenocarcinoma con ecografía transrectal

En la ETR se observa fácilmente la extensión extracapsular (EEC) palpable de los tumores prostáticos o las VS palpables (Hamper y Sheth, 1993) y esto se puede confirmar por biopsia ETR con dificultad mínima. **La ETR y las biopsias agregan poca información para la estadificación a la obtenida con el TR en pacientes con EEC palpable.** La ETR puede ser útil en casos de EEC menos evidente.

Estimación del tamaño tumoral

Varios autores intentaron usar las imágenes de la ETR, las biopsias prostáticas o ambas para estimar el volumen del cáncer de próstata como medida indirecta del riesgo de EEC, pero estos intentos fueron infructuosos debido a las variaciones en la ecogenicidad tumoral, la forma y la extensión de la infiltración dentro del tejido prostático normal adyacente (Terris y col., 1992c; Cupp y col., 1995).

Extensión extracapsular

Muchos artículos informan una sensibilidad de menos del 60% para la ETR en la detección de la EEC (Santucci y Brawer, 1994; Yu y Hricak, 2000). Se atribuyó esta imprecisión a la resolución limitada de la ETR y a la naturaleza invasora del cáncer (Scardino y col., 1989; Selzman y col., 1994). Asimismo, existe variabilidad significativa entre los observadores para interpretar la EEC o el compromiso de las VS en la ETR (Resnick y col., 1997). La evaluación multiinstitucional ha confirmado que la ETR no permite detectar la EEC microscópica (Rifkin y col., 1990; Smith y col., 1997). Los progresos en la ETR tridimensional y el Doppler podrían mejorar estos resultados (Bree , 1997; Garg y col., 1999). La EEC evidente con ecografía se evalúa mejor en las imágenes transversales y se caracteriza por una protrusión capsular irregular o una extensión franca de una lesión hipoecoica en la grasa periprostática. Este tipo de irregularidades en la unión del ramo neurovascular y la próstata son comunes y no se deben interpretar necesariamente como una EEC (Hamper y col., 1990d). Ukimura y col. (1998) hallaron que el aumento de la longitud del contacto entre la lesión hipoecoica y la cápsula se correlacionaba con la presencia de EEC; desafortunadamente, este parámetro solo se puede evaluar en tumores hipoecoicos. Lee (1989) describió la pérdida del triángulo formado en el plano sagital por el vértice de la próstata, la uretra y la pared rectal (denominado el *área trapezoide*) como factor predictivo de la EEC.

Algunos investigadores tomaron muestras directas de los tejidos periprostáticos, en particular de los ramos neurovasculares y del área trapezoide, con biopsias bajo guía de ETR (Lee y col., 1987; Saliken y col., 2000), pero esto suele requerir que el paciente regrese para una segunda sesión de biopsias a fin de efectuar la estadificación. Otros autores demostraron que la EEC se correlaciona mejor con un número creciente de biopsias positivas en el método del sextante (Borirakchanyavat y col., 1997; D'Amico y col., 1997; Goto y col., 1998; Wills y col., 1998; Sebo y col., 2000) y con la presencia de invasión perineural intraprostática en las biopsias de los sextantes (Egan y Bostwick, 1997; Epstein, 1998; de la Taille y col., 1999). Los pacientes con tres o más biopsias de sextantes positivas demostraron tener una probabilidad del 43 al 62% de presentar una EEC (Borirakchanyavat y col., 1997; D'Amico y col., 1997). **Se recomendó considerar la invasión perineural en la biopsia con aguja como indicación para resecar el ramo neurovascular del lado comprometido, pero ésta no constituye contraindicación para intentar un tratamiento curativo** (Egan y Bostwick, 1997; Epstein, 1998). El valor predictivo de los resultados de las biopsias puede mejorar cuando también se emplean PSA, TR y otras características, como se comentará en el capítulo 88.

Compromiso de la vesícula seminal

La ETR puede detectar la invasión de las VS en el cáncer de próstata, que es demasiado sutil para ser hallada con TR. Una revisión de los primeros estudios en pacientes con cáncer de próstata demostró que entre el 15 y el 40% de las VS de aspecto normal contenía cáncer (Santucci y Brawer, 1994). **Las VS afectadas por cáncer tienen un aspecto anormal en la ecografía hasta en el 90% de los casos** (Scardino y col., 1989; Terris y col., 1990b). Lee y col. (1989) describieron la pérdida de la configuración normal en forma de "pico", la unión afinada y en ángulo entre las VS y la base de la próstata en el plano sagital, que sugiere una infiltración de las VS por parte del tumor. También se observó la pérdida de este ángulo para producir un desplazamiento anterior de las VS tanto en el plano transversal como en el sagital (Terris y col., 1990b). Otros hallazgos ecográficos que sugieren la invasión de las VS son su hiperecogenicidad y su agrandamiento notable (más de 1 cm, dimensión AP). La dilatación quística, aunque se suele asociar con cáncer dentro de la próstata secundario a la obstrucción de los conductos eyaculadores, no sugiere forzosamente la invasión neoplásica de la VS. **La asimetría de los lóbulos de las VS es muy común en hombres normales y no tiene significación clínica si no aparecen otras características sospechosas.**

La detección de una invasión microscópica de las VS en la biopsia es mucho menos subjetiva que con ETR (Vallencien y col., 1991). Los núcleos de las VS tienden a ser significativamente más pequeños en la biopsia que los obtenidos de la próstata a causa de su estrechez, los múltiples espacios luminales que son comprimidos durante la biopsia y la localización cefálica que requiere un ángulo de ingreso más agudo en la biopsia con aguja. **Entre el 20 y el 50% de las biopsias realizadas en las VS no contiene epitelio de las VS** (Terris y col., 1993; Pandey y col., 1995). Las biopsias de las VS tienen un índice de resultados falsos negativos del 3 al 8%; este porcentaje desciende hasta cero si el anatomopatólogo es capaz de identificar cáncer de próstata justo adyacente al epitelio de la VS. **En las biopsias sin epitelio de la VS, la presencia de cáncer se relaciona con la invasión de la VS solo en el 33% de los casos** (Terris y col., 1993). Se recomienda colocar la aguja con cuidadosamente en los sitios de las biopsias bilaterales cefálicos a la base de la próstata, a la vez que se evita la próstata para no tomar una muestra inadvertida de cáncer del interior de la glándula (véase fig. 87-9). El pigmento característico del epitelio de las VS suele evidenciarse macroscópicamente en los núcleos tisulares si se examinan minuciosamente y esto puede ofrecer la confirmación de la toma adecuada de la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

General

Nadji M, Tabei SZ, Castro A. et al: Prostatic-specific antigen: An immunohistologic marker for prostatic neoplasms. Cancer 1981;48:1229-1232.

Schlegel JU, Diggdon P, Cuellar J: The use of ultrasound for localizing renal calculi. J Urol 1961;86:367-371.

Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473-485.

Física del ultrasonido y artefícios

Hamper UM, Epstein JI, Sheth S, et al: Cystic lesions of the prostate. A sonographic-pathologic correlation. J Ultrasound Med 1990a;9: 395-402.

Hamper UM, Sheth S, Savader BL: Positional hypoechoic pseudolesions on transrectal sonography of the prostate. AJR Am J Roentgenol 1990b;155:1138-1139.

Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Epstein JI: Bright echogenic foci in early prostatic carcinoma: Sonographic and pathologic correlation. Radiology 1990c;176:339-343.

Hulsmans FJ, Castelijns JA, Reeders JW, Tytgat GN: Review of artifacts associated with transrectal ultrasound: Understanding, recognition, and prevention of misinterpretation. J Clin Ultrasound 1995; 23:483-494.

Kossoff G: Basic physics and imaging characteristics of ultrasound. World J Surg 2000;24:134-142.

Kossoff G, Carpenter DA, Robinson DE, et al: A sonographic technique to reduce beam distortion by curved interfaces. Ultrasound Med Biol 1989;15:375-382.

Rosenfield AT: Artifacts in urinary tract ultrasonography. Urol Radiol 1991;1:228-232.

Complicaciones y su prevención

Aron M. Rajeev TP, Gupta NP: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: A randomized controlled study. BJU Int 2000;85:682-685.

Bates TS, Porter T, Gingell JC: Prophylaxis for transrectal prostatic biopsies: a randomized controlled study of intravenous co-amoxiclav given as a single dose compared with an intravenous dose followed by oral co-amoxiclav for 24 hours. Urology 1999;53:169-174.

Breslin JA, Turner BI, Faber RB, Rhamy RK: Anaerobic infection as a consequence of transrectal prostatic biopsy. J Urol 1978;120:502-503.

Brewster SF, Rooney N, Kabala J, Feneley RC: Fatal anaerobic infection following transrectal biopsy of a rare prostatic tumour. Br J Urol 1993;72:977-978.

Brown RW, Warner JI, Turner BI, et al: Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology 1981;18:145-148.

Choyke PL, Blei CL, Jaffe MH, et al: Prevesical hematoma: A complication of prostatic biopsy. Urol Radiol 1986;8:32-34.

Connor SE, Wingate JP: Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: A survey of current practice amongst radiologists and urologists. Clin Radiol 1999;54:598-603.

Crundwell MC, Cooke PW, Wallace DM: Patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: An audit of 104 cases. BJU Int 1999;83:792-795.

DaSilva E, Periero Alvarez B, Garimaldi Perez S, et al: Peritonitis following transrectal biopsy of the prostate. Arch Esp Urol 1999;52: 167-168.

Desgrandchamps F, Meria P, Irani J. et al: The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: A prospective randomized placebo-controlled study. BJU Int 1999;83:1007-1009.

Enlund AL, Varenhorst E: Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. Br J Urol 1997;79:777-780.

Herget EJ, Saliken JC, Donnelly BJ, et al: Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: Relation between ASA use and bleeding complications. Can Assoc Radiol J 1999;50:173-176.

Issa MM, Bux S, Chun T, et al: A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: The Emory University experience. J Urol 2000;164:397-399.

Kraklau DM, Wolf JS Jr: Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office-based urologic procedures. Tech Urol 1999;5:123-128.

Lai FC, Kennedy WA, Lindert KA, Terris MK: The effect of circumcision on prostatic colonization and bacterial seeding following transrectal ultrasound guided prostate biopsies. Technol Urol 2001;7:305-309.

Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK: Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000;164:76-80.
Melekos MD: Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infections complications after transrectal biopsy of the prostate. Int Urol Nephrol 1990;22:257-262.
Miles BJ, Giesler B, Kattan MW: Recall and attitudes in patients with prostate cancer. Urology 1999;53:169-174.
Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K: Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. J Urol 1996;155:607-609.
Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ: Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol 2000a;163:168-171.
Norberg M, Holmberg L, Haggman M, Magnusson A: Determinants of complications after multiple transrectal core biopsies of the prostate. Eur Radiol 1996;6:457-461.
Rodriguez LV, Terris MK: Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and reviev of the literature. J Urol 1998;160:2115-2120.
Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr: Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. Urology 1998;52:641-646.
Soloway MS, Obek C: Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2000;163:172-173.
Westenberg AM, Cossar EH, Lorimer LB, Costello JP: The acceptability of transrectal ultrasound guided prostatic biopsy without anesthesia. N Z Med J 1999;112:231-232.

Anatomía

Kaye KW, Richter L: Ultrasonographic anatomy of normal prostate gland: Reconstruction by computer graphics. Urology 1990;35:12-17.
Ludwig M, Weidner W, Schroeder-Printzen I, et al: Transrectal prostatic sonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia. Br J Urol 1994;73:664-668.
Villers A, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Ultrasound anatomy of the prostate: The normal gland and anatomic variations. J Urol 1989; 143:732-738.
Wallner K, Ellis W, Russell K, et al: Use of TRUS to predict pubic arch interference of prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:583-585.

Medición del volumen

Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, Scardino PT: Sonographic measurements of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. Urology 1990;36:293-299.
Terris MK, Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol 1991;145:984-987.
Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, et al: Measurements of size and weight of prostate by means of transrectal ultrasonotomography. Tohoku J Exp Med 1974;114:277-285.
Zlotta AR, Djavan B, Damoun M, et al: The importance of measuring the prostatic transition zone: An anatomical and radiological study. BJU Int 1999;84:661-666.

Imágenes ecográficas del adenocarcinoma

Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al: Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. J Urol 1989;142:1008-1010.
Chodak GW: Screening and early detection of prostate cancer. Cancer 1993;71:981-983.
Egawa S, Wheeler TM, Greene DR, Scardino PT: Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. Br J Urol 1992;69:169-74.
Halpern EJ, Strup SE: Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer. AJR Am J Roentgenol 2000;174:623-627.
Halpern EJ, Verkh L, Forsberg F, et al: Initial experience with contrast-enhanced sonography of the prostate. AJR Am J Roentgenol 2000; 174:1575-1580.
Hamper UM, Sheth S: Prostate ultrasonography. Semin Roentgenol 1993;28:57-73.
Hamper UM, Trapanotto V, DeJong MR, et al: Three-dimensional US of the prostate: Early experience. Radiology 1999;212:719-723.
Lee F, Gray JM, McLeary RD, et al: Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: Location, echogenicity, histopathology, and staging. Prostate 1985;7:117-129.
Lee F, Littrup PJ, Kumasaka GH, et al: The use of transrectal ultrasound in the diagnosis, guided biopsy, staging and screening of prostate cancer. Radiographics 1987;7:627-644.
Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST, et al: Prostate cancer: Comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. Radiology 1988;168:389-394.
Newman JS, Bree RL, Rubin JM: Prostate cancer: Diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. Radiology 1995;195:86-90.
Resnick MI, Smith JA Jr, Scardino PT, et al: Transrectal prostate ultrasonography: Variability of interpretation. J Urol 1997;158:856-860.
Rifkin MD: Is prostate ultrasound a screening tool? Semin Ultrasound CT MR 1988;9:370-371.
Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA: Prostate: Techniques, results, and potential applications of color Doppler US scanning. Radiology 1993:186:509-513.
Selzman AA, Resnick MI: Transrectal ultrasound and prostate biopsy. Semin Urol 1994;12:265-273.
Terris MK, Freiha FS, McNeal JE, Stamey TA: Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. J Urol 1991;146:78-84.
Watanabe H, Kato H, Kato T, Masayoshi M: Diagnostic application of the ultrasonotomography for the prostate. Jpn J Urol 1968;59:273-279.

Imágenes de las neoplasias no adenocarcinomatosas

Jackson D, Clements R: Sonographic and radiological features of cystosarcoma phyllodes of the prostate. Clin Radiol 1999;54:473-475.
Miyashita H, Troncoso P, Babaian RJ: BCG-induced granulomatous prostatitis: A comparative ultrasound and pathologic study. Urology 1992;39:364-367.
Terris MK: Transrectal ultrasound appearance of radiation-induced prostatic sarcoma. Prostate 1998;37:182-186.
Terris MK: The appearance of adenoid cystic carcinoma of the prostate on transrectal ultrasonography. BJU Int 1999a;83:875-876.
Terris MK: Transrectal ultrasound appearance of squamous cell carcinoma involving the prostate. Urol Int 1999b;63:133-135.
Terris MK, Eigner EB, Briggs EM, et al: Transrectal ultrasound appearance of rhabdomyosarcoma involving the prostate. Br J Urol 1994;74:341-344.
Terris MK, Freiha FS: Transrectal ultrasound appearance of hematolymphoid malignancies involving the prostate. Urology 1998;51: 339-341.
Terris MK, Macy M, Freiha FS: Transrectal ultrasound appearance of prostatic granulomas secondary to bacillus Calmette-Guérin instillation. J Urol 1997a;158:126-127.
Terris MK, Villers A, Freiha FS: Transrectal ultrasound appearance of transitional cell carcinoma of the prostate. J Urol 1990a;143:953-956.

Monitoreo de la terapia

Badiozamani KR, Wallner K, Sutlief S, et al: Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy. Radiat Oncol Investig 1999;7:360-364.
Bosch RJ, Griffiths DJ, Blom JH, Schroeder FH: Treatment of benign prostatic hyperplasia by androgen deprivation: Effects on prostate size and urodynamic parameters. J Urol 1989;141:68-72.
Broseta E, Boronat F, Dominguez C, et al: Modification of the echographic pattern of carcinoma of the prostate treated with LH-RH agonists. Arch Esp Urol 1989;42:125-128.
Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR: Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. Urology 1996;47:225-231.
Egawa S, Wheeler TM, Scardino PT: The sonographic appearance of irradiated prostate cancer. Br J Urol 1991;68:172-177.
Fujino A, Scardino PT: Transrectal ultrasonography for prostatic cancer. II. The response of the prostate to definitive radiotherapy. Cancer 1986;57:935-940.
Goldenberg SL, Carter M, Dashefsky S, Cooperberg PL: Sonographic characteristics of the urethrovesical anastomosis in the early post-radical prostatectomy patient. J Urol 1992;147:1307-1309.

Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, et al: Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: Role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. J Urol 1989; 142:326-331.
Kapoor DA, Wasserman NF, Zhang G, Reddy PK: Value of transrectal ultrasound in identifying local disease after radical prostatectomy. Urology 1993;41:594-597.
Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, Moore L: Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. J Urol 1990;144: 921-926.
Matzkin H, Greenstein A, Braf Z: Clinical importance of prostatic measurements in follow-up of GnRH analogue-treated prostatic carcinoma patients. Urology 1990;36:214-218.
Salomon CG, Flisak ME, Olson MC, et al: Radical prostatectomy: Transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. Radiology 1993;189:713-719.
Sudakoff GS, Smith R, Vogelzang NJ, et al: Color Doppler imaging and transrectal sonography of the prostatic fossa after radical prostatectomy: Early experience. AJR Am J Roentgenol 1996;167:883-888.
Wasserman NF, Kapoor DA, Hildebrandt WC, et al: Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part I. Normal postoperative anatomy. Radiology 1992a;185:361-366.
Wasserman NF, Kapoor DA, Hildebrandt WC, et al: Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part II. Transrectal US and biopsy findings in the presence of residual and early recurrent prostatic cancer. Radiology 1992b;185:367-372.
Whittington R, Broderick GA, Arger P, et al: The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:1107-1110.

Técnicas de biopsia

Babaian RJ: Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. Urology 2000;55:453-456.
Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL: Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. J Urol 2000;163:158-162.
Chang JJ, Shinohara K, Bhargava V, Presti JC Jr: Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. J Urol 1998a;160:2111-2114.
Chang JJ, Shinohara K, Hovey RM, et al: Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection. Urology 1998b;52:89-93.
Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al: Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. J Urol 1997;158: 2168-2175.
Ellis WJ, Brawer MK: The significance of isoechoic prostatic carcinoma. J Urol 1994;152:2304-2307.
Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. J Urol 1997;157:199-202.
Fleshner NE, Fair WR: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. J Urol 1997;157:556-558.
Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA: Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. J Urol 1989b;142:66-70.
Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989a;142:71-75.
Kaye KW: Prostate biopsy using automatic gun. Technique for determination of precise biopsy site. Urology 1989;34:111-112.
Keetch DW, Catalona WJ: Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1995;154:1795-1797.
Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 1994;151:1571-1574.
Koppie TM, Presti JC Jr, Shinohara K, et al: Transperineal biopsy after abdominoperineal resection: A two center experience. J Urol 2000; 163:260.
Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H: Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol 1998:159:471-475.
Littrup PJ, Bailey SE: Prostate cancer: The role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. Radiol Clin North Am 2000:38:87-113.
Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Indications for ultrasound-guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. J Urol 1995;153:1000-1003.
Narayan P, Jajodia P, Stein R: Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: Superior accuracy to fine needle aspiration. J Urol 1991;145:795-797.
Naughton CK, Miller DC, Mager DE, et al: Prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores: Impact on cancer detection. J Urol 2000b;64:388-392.
Norberg M, Egevad L, Holmberg L, et al: The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology 1997;50:562-566.
Ragde H, Aldape HC, Bagley CM Jr: Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration. Urology 1988;32:503-506.
Shinghal R, Terris MK: Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. Urology 1999;54:706-708.
Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology 1995;45:2-12.
Terris MK: Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: Preliminary report. Urology 1999c;54:486-489.
Terris MK: Extended field prostate biopsies: Too much of a good thing? Urology 2000;55:457-460.
Terris MK, Hammerer PG, Nickas ME: Comparison of ultrasound imaging in patients undergoing transperineal and transrectal prostate ultrasound. Urology 1998;52:1070-1072.
Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. J Urol 1992a;148:829-832.
Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Transrectal ultrasound imaging and ultrasound-guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of the prostate. J Urol 1992b; 146:864-869.
Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN: Routine performance of transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies is not indicated. J Urol 1997b;157:204-206.
Terris MK, Wallen E, Stamey TA: Comparison of lateral versus midlobe systematic extant biopsies in the detection of prostate cancer. Urol Inter 1997c;59:239-242.
Vallencien G, Prapotnich D, Veillon B, et al: Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. J Urol 1991;146:1308-1312.
Wallen E, Terris MK: Prediction of radical prostatectomy specimen pathology by lateral sextant biopsies compared to midlobe sextant biopsies. J Urol 1999;161:322.

Estadificación

Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K, et al: Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. Urology 1997;50:373-378.
Bree RL: The role of color Doppler and staging biopsies in prostate cancer detection. Urology 1997;49:31-34.
Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE: The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. J Urol 1995;153:1543-1548.
D'Amico AV, Chang H, Holupka E, et al: Calculated prostate cancer volume: The optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. Urology 1997;49:385-391.
de la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al: Perineural invasion on prostate needle biopsy: An independent predictor of final pathologic stage. Urology 1999;54:1039-1143.
Egan AJ, Bostwick DG: Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. Am J Surg Pathol 1997;21: 1496-1500.
Epstein JI: The role of perineural invasion and other biopsy characteristics as prognostic markers or localized prostate cancer. Semin Urol Oncol 1998;16:124-128.
Garg S, Fortling B, Chadwick D, et al: Staging of prostate cancer using 3-dimensional transrectal ultrasound images: A pilot study. J Urol 1999;162:1318-1321.

Goto Y, Ohori M, Scardino PT: Use of systematic biopsy results to predict pathologic stage in patients with clinically localized prostate cancer: A preliminary report. Int J Urol 1998:5:337-342.

Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, et al: Carcinoma of the prostate: Value of transrectal sonography in detecting extension into the neurovascular bundle. AJR Am J Roentgenol 1990b;155:1015-1019.

Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, et al: Capsular transgression of prostatic carcinoma: Evaluation with transrectal US with pathologic correlation. Radiology 1991;178:791-795.

Lee F: Transrectal ultrasound: Diagnosis and staging of prostatic carcinoma. Urology 1989;33:5-10.

Lee F, Bahn DK, Siders DB, Greene C: The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer. Semin Urol Oncol 1998;16:129-136.

Pandey P, Fowler JE Jr, Seaver LE, et al: Ultrasound guided seminal vesicle biopsies in men with suspected prostate cancer. J Urol 1995; 154:1798-1801.

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. N Engl J Med 1990;323:621-626.

Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, et al: Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. Can Assoc Radiol J 2000;51:114-120.

Santucci RA, Brawer MK: Correlation of prostate-specific antigen and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate. Semin Urol 1994;12:252-264.

Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS: Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. Urol Clin North 1989;16:713-734.

Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. J Urol 2000;163: 174-178.

Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, et al: Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: Results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol 1997;157:902-906.

Terris MK, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA: Efficacy of transrectal ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in the detection of seminal vesicle invasion by prostate cancer. J Urol 1993;149:1035-1039.

Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Invasion of the seminal vesicles by prostatic cancer: Detection with transrectal sonography. AJR Am J Roentgenol. 1990;155:811-815.

Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Estimation of prostate cancer volume by transrectal ultrasound imaging. J Urol 1992c;146:855-857.

Ukimura O, Troncoso P, Ramirez EI, Babaian RJ: Prostate cancer staging: Correlation between ultrasound determined tumor contact length and pathologically confirmed extraprostatic extension. J Urol 1998;159:1251-1259.

Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al: Seminal vesicle biopsies in the preoperative staging of prostatic cancer. Eur Urol 1991;19:196-200.

Wills ML, Sauvageot J, Partin AW, et al: Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. Urology 1998;51:759-764.

Yu KK, Hricak H: Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am 2000;38:59-85.

88
DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

H. Ballentine Carter
y Alan W. Partin

Detección del cáncer de próstata
Temas concernientes a la detección

Métodos de diagnóstico
Marcadores tumorales de calicreína
Antígeno prostático específico
Tacto rectal
Biopsia prostática bajo guía ecográfica transrectal

Estadificación del cáncer de próstata
Sistemas de clasificación
Estadificación clínica y anatomopatológica
Métodos de estadificación

El diagnóstico histológico del cáncer de próstata se efectúa en la mayor parte de los casos por medio de la biopsia con aguja. El cáncer de próstata rara vez causa síntomas hasta que está avanzado. Por lo tanto, la biopsia prostática se recomienda con mayor frecuencia cuando se sospecha un cáncer de próstata por anormalidades en el tacto rectal (TR) o elevaciones de los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA). Aunque existen controversias en torno de los beneficios del diagnóstico temprano, se ha demostrado que para lograr un diagnóstico temprano en el cáncer de próstata deben combinar el TR y el PSA. En la actualidad, el uso sistemático de la biopsia con aguja bajo guía ecográfica transrectal (ETR) es el método más confiable para asegurarse de obtener una muestra adecuada de tejido prostático en los pacientes con alto riesgo de padecer un cáncer de próstata sobre la base de los hallazgos en el TR y el PSA.

El objetivo de estadificar el cáncer es determinar la extensión de la enfermedad en forma tan precisa como sea posible para formular el pronóstico y guiar las recomendaciones terapéuticas. La extensión local de la enfermedad determinada con TR (estadio tumoral [T]), el nivel sérico de PSA antes de la biopsia prostática y el grado tumoral se relacionan directamente con la extensión anatomopatológica de la enfermedad y son útiles para estadificar pacientes con adenocarcinomas de próstata. No hay estudios por imágenes disponibles que puedan identificar en forma temprana y confiable la diseminación extraprostática de la enfermedad. Se han empleado métodos de biopsia ganglionar menos invasivos (linfadenectomía por vía laparoscópica) para detectar enfermedad metastásica en pacientes de alto riesgo conforme con la evaluación preliminar obtenida por medio del TR, el nivel sérico de PSA y el grado tumoral.

DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata rara vez causa síntomas al principio de la evolución porque la mayor parte de los adenocarcinomas aparecen en la periferia de la glándula, distantes de la uretra. La presencia de síntomas producidos por el cáncer de próstata sugiere una enfermedad localmente avanzada o metastásica. El crecimiento del cáncer de próstata dentro de la uretra o el cuello de la vejiga puede causar síntomas miccionales obstructivos (p. ej., dificultad para iniciar la micción, disminución de la fuerza del chorro, intermitencia) e irritativos (p. ej., poliuria, nocturia, urgencia, incontinencia de urgencia). La progresión local de la enfermedad y la obstrucción de los conductos eyaculadores pueden dar lugar a hematospermia y al hallazgo de disminución del volumen eyaculado. La impotencia puede ser la manifestación de un cáncer que se diseminó fuera de la cápsula prostática para comprometer las ramas del plexo pelviano (ramo neurovascular), responsable de la inervación de los cuerpos cavernosos.

La enfermedad metastásica que compromete el esqueleto axial o apendicular puede generar dolor óseo o anemia secundaria al reemplazo de la médula ósea. El compromiso neoplásico de los ganglios linfáticos pelvianos y la compresión de las venas ilíacas pueden producir edema de los miembros inferiores. Hay hallazgos menos comunes causados por la enfermedad metastásica, como fi-

brosis retroperitoneal maligna por diseminación de la células cancerosas a través de los linfáticos periureterales, síndromes paraneoplásicos por la producción de hormonas ectópicas y coagulación intravascular diseminada (CID).

Aunque el paciente con cáncer de próstata puede presentar síntomas miccionales que sugieren enfermedad prostática y signos y síntomas relacionados con la enfermedad metastásica, en la vasta mayoría de los casos la enfermedad se sospecha primero por las anormalidades en el TR o las elevaciones del nivel sérico de PSA. Los cambios en el screening del cáncer de próstata –sobre todo como resultado del uso amplio de la determinación del PSA desde fines de la década de 1980– redujeron la proporción de pacientes con cáncer de próstata que se detectan a causa de esos síntomas indicativos de enfermedad avanzada. Esta tendencia continúa, con una tasa de enfermedad en estadios avanzados que disminuye en hombres blancos a un ritmo del 17,9% anual desde 1991 (Hankey y col., 1999).

Temas concernientes a la detección

Aún existen controversias acerca del uso habitual del TR y de la determinación del PSA en hombres asintomáticos como métodos para reducir la mortalidad por cáncer de próstata mediante la detección y el tratamiento más tempranos (Coley y col., 1997; Houston y col., 1998; Denis y col., 2000; Smith y col., 2000; Thompson y col., 2000). El ensayo sobre próstata, pulmón, colon y ovario del National Cancer Institute (NCI) y el Estudio Aleatorizado Europeo del Screening del Cáncer de Próstata realizan en la actualidad ensayos aleatorizados que se diseñaron para aclarar esta controversia (Avinen y col., 1996; International Prostate Cancer Screening, 1999).

Los Preventive Services Task Force de los Estados Unidos no recomiendan el screening sistemático en busca del cáncer de próstata con TR, marcadores tumorales séricos (p. ej., PSA) o ETR (Houston y col., 1998). Un informe de 1995 de la Office of Technology Assessment llegó a la conclusión de que la investigación hasta la fecha no ha determinado si el screening sistemático temprano en busca de cáncer de próstata con PSA o TR salva vidas, y que la opción de efectuar el screening depende de los valores del paciente (Congreso de los Estados Unidos, Office of Technology Assesment, 1995). Las recomendaciones de la American Cancer Society (Smith y col., 2000), la American Urological Association (Thompson y col., 2000) y el American College of Physicians (Coley y col., 1997) destacan que los profesionales de la salud deben ofrecer información acerca de los probables riesgos y beneficios de la detección y el tratamiento tempranos para que los pacientes tomen una decisión informada antes de someterse a la evaluación.

Dada la falta de ensayos aleatorizados, algunos investigadores utilizan las simulaciones computarizadas que imitan la evolución natural del cáncer de próstata para evaluar los posibles beneficios del screening (Krahn y col., 1994; Barry y col., 1995). Los resultados de estos modelos sugieren un beneficio mínimo en cuanto al rescate de vidas, en especial cuando se ajustan en función de la calidad de vida. Sin embargo, se pueden cuestionar los resultados por: 1) el uso de tasas de progresión bajas irreales para imitar la evolución natural de la enfermedad; 2) la presunción de que una sola prueba disminuirá la mortalidad por el cáncer; 3) la asignación de un valor similar (para el cálculo de los años vividos ajustados de acuerdo con la calidad) al desarrollo de enfermedad metastásica, para la cual no hay tratamiento, y a la incontinencia después de la prostatectomía radical, para la cual se dispone de un tratamiento efectivo. Aunque el nivel máximo de evidencia a favor del screening estaría representado por la demostración en un ensayo aleatorizado de una tasa de mortalidad específica inferior en los pacientes en quienes se realizó, en relación con los que no se efectuó, las tendencias de la población antes y después de la introducción de una prueba de screening también pueden aportar claves acerca de los beneficios de éste (Gann, 1997). Se han documentado cambios en la incidencia y en la mortalidad por cáncer de próstata relacionados con la amplia aceptación de la evaluación del PSA para el diagnóstico de la enfermedad (Hankey y col., 1999; Tarone y col., 2000).

En 1997, la tasa de mortalidad por cáncer de próstata fue menor que la registrada en 1986, antes de que se estableciera la prueba de PSA (Tarone y col., 2000). Esta disminución de la mortalidad podría deberse a la detección y el tratamiento tempranos del cáncer de próstata en la era del PSA y al aumento del interés por la detección temprana que comenzó antes de introducir esa prueba (Gilliland y col., 1994). No se pueden excluir otras explicaciones alternativas para estas reducciones observadas en la mortalidad (Etzioni y col., 1999a; Feuer y col., 1999). No obstante, sería dable esperar un incremento y una disminución posterior de la incidencia de cáncer de próstata, como ocurrieron después de la introducción de la evaluación del PSA (Jacobsen y col., 1995; Legler y col., 1998), si esta prueba lograra la detección del cáncer en un momento temprano de la evolución natural de la enfermedad: una característica de cualquier método de screening efectivo (Gann, 1997). Asimismo, la disminución a una tasa anual del 17,9% desde 1991 de la incidencia de enfermedad diseminada (Hankey y col., 1999) también sugiere que la evaluación del PSA podría llevar a las reducciones observadas en la mortalidad por cáncer de próstata (Gann, 1997).

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

La tríada de TR, PSA y biopsia prostática bajo guía de la ETR se usa para la detección temprana del cáncer de próstata. **La combinación del TR y el PSA sérico representa la prueba de primera línea más útil para evaluar el riesgo de cáncer de próstata en un individuo** (Catalona y col., 1994b; Littrup y col., 1994; Stone y col., 1994; Bangma y col., 1995). No se recomienda la ETR como screening de primera línea por su escaso valor predictivo en el cáncer de próstata temprano (Carter y col., 1989; Ellis y col., 1994; Flanigan y col., 1994) y el costo elevado del examen.

Marcadores tumorales de calicreína

La familia del gen de la calicreína codifica tres proteínas conocidas y relacionadas: calicreína tisular o pancreática/renal (hK1), calicreína glandular (hK2) y PSA (hK3), todas miembros de una familia de multigenes de serina proteasas localizados en el cromosoma 19 (McCormack y col., 1995; Diamandis y col., 2000; Lilja y col., 2000). hK1 tiene una homología aproximada del 60% en la secuencia de aminoácidos con el PSA y se expresa en otros tejidos además de la próstata (p. ej., riñón, páncreas, glándulas salivales) (Clements, 1989). Entre el hK2 y el PSA hay una homología en la secuencia de aminoácidos del 78% (Schedlich y col., 1987). Tanto el hK2 como el PSA se expresan en el epitelio prostático, son secretados en forma de precursor o cimógeno, están bajo la regulación androgénica, se hallan presentes en el suero y el líquido seminal, y pueden formar complejos con los inhibidores de las proteasas endógenas (p. ej., $alfa_2$-macroglobulina [MG], $alfa_1$-antiquimiotripsina [AQT]) (Young, 1995; Lilja, 1997; Rittenhouse y col., 1998; Lilja y col., 2000).

El hK2 –similar al PSA– se encuentra casi exclusivamente en la próstata (Morris, 1989). La expresión de hK2 en la próstata es menor que la de PSA (Chapdelaine y col., 1988; Henttu y col., 1990; Young y col., 1992). La relación entre el PSA y el hK2 en el suero varía de 0,1 a 34 y en el plasma seminal de 100 a 500 (Black y col., 1999). Se considera que el hK2 cumple una función en la regulación de la actividad del PSA porque se demostró que corta la forma precursora del PSA (pro-PSA) (Lovgren y col., 1997; Takayama y col., 1997). Aunque la expresión de PSA es menor en el cáncer de próstata poco diferenciado que en el cáncer bien diferenciado, la expresión de hK2 es mayor en los tejidos neoplásicos menos diferenciados que en los tejidos normales y benignos (Darson y col., 1997; Tremblay y col., 1997). Esta observación impulsó la evaluación del hK2 como un marcador del cáncer de próstata. La evidencia preliminar sugiere que la relación entre el hK2 y el PSA libre podría ser mejor que el hK2 aislado para identificar hombres con cáncer de próstata (Kwiatkowski y col., 1998; Partin y col., 1999; Becker y col., 2000).

Antígeno prostático específico

El PSA es secretado en concentraciones elevadas (mg/mL) en el líquido seminal, donde interviene la licuefacción del coágulo seminal (Lilja, 1985; McGee y col., 1988), y en condiciones normales se halla en bajas concentraciones en el suero (ng/mL). El PSA circula en el suero tanto en forma no ligada como ligada a proteínas. **La mayor parte del PSA sérico está ligado o constituye complejos con las antiproteasas AQT y MG** (Christensson y col., 1990; Lilja y col., 1991; Stenman y col., 1991). La unión del PSA libre a la AQT inactiva la proteasa, pero el complejo PSA-AQT puede ser inmunodetectado mediante las pruebas actuales. La unión del PSA a la MG aún permite alguna actividad proteolítica, si bien el complejo PSA-MG resulta indetectable con los ensayos actuales (Christensson y col., 1990). Es probable que el PSA no ligado sin actividad proteolítica sea inactivo dentro de la célula epitelial prostática antes de ser secretado en el suero. Este **PSA libre inactivo no forma complejos con las antiproteasas, circula libre en suero y es inmunodetectable con las pruebas actuales** (Lilja y col., 1991). En consecuencia, **la mayor parte del PSA detectable en el suero (entre el 65 y el 90%) está ligado a AQT, mientras que entre el 10 y el 35% del PSA detectable no se encuentra ligado o está libre** (Lilja y col., 1991; Stenman y col., 1991).

Se considera que la depuración del PSA de los complejos séricos se lleva a cabo a través del hígado porque los complejos con PSA son demasiado grandes para ser filtrados por el glomérulo y porque otros complejos con proteasas son depurados por mecanismos hepáticos (Pizzo y col., 1988). La vida media sérica del PSA, que se calcula después de eliminar todo el tejido prostático, oscila entre 2 y 3 días (Stamey y col., 1987; Oesterling y col., 1988). Por lo tanto, pueden ser necesarias varias semanas para que el PSA sea indetectable después de la prostatectomía radical. Los estudios que evalúan las velocidades de depuración sérica del PSA libre después de la resección de la glándula prostática sugieren una vida media más corta, de unas 2 a 3 horas (Partin y col., 1996; Bjork y col., 1998). El PSA libre se puede depurar a través de los riñones mediante filtración glomerular o la formación de nuevos complejos con antiproteasas (Stephan y col., 2000).

Factores que influyen en el nivel sérico del antígeno prostático específico

La expresión de PSA recibe importantes influencias de los andrógenos (Young y col., 1991; Henttu y col., 1992). La detección inmunohistoquímica del PSA en la próstata se caracteriza por picos bimodales entre el mes 0 y los 6 meses y después de los 10 años, y se correlaciona en forma directa con los niveles de testosterona (Goldfarb y col., 1986). El PSA sérico se vuelve detectable en la pubertad, junto con los incrementos de la hormona luteinizante y la testosterona (Vieira y col., 1994). **En ausencia de cáncer de próstata, los niveles séricos de PSA varían con la edad, la raza y el volumen prostático.**

En hombres sin hiperplasia benigna de próstata (HBP), la velocidad de recambio del PSA es de 0,04 ng/mL por año (Carter y col., 1992b; Oesterling y col., 1993), y en los hombres con HBP de 60 a 85 años oscila entre 0,07 y 0,27 ng/mL (Carter y col., 1992b). Los datos transversales sugieren que el PSA aumenta 4% por cada mililitro de volumen prostático y que el 30 y el 5% de la variación del PSA puede deberse al volumen prostático y a la edad, respectivamente (Oesterling y col., 1993). Los afroamericanos sin cáncer de próstata tienen valores de PSA más elevados que los blancos (Morgan y col., 1996; Fowler y col., 1999). Fowler y col. (1999) demostraron que, de acuerdo con la relación volumen/volumen, el tejido prostático benigno de los afroamericanos contribuye con más PSA en el suero que el tejido prostático benigno en blancos, diferencia que aumenta con la edad.

Las elevaciones del PSA sérico pueden ser consecuencia de la alteración de la estructura prostática normal, que permite que el PSA se difunda hacia el tejido prostático y tenga acceso a la circulación. Esto puede ocurrir en una enfermedad prostática (HBP, prostatitis, cáncer de próstata) y con la manipulación de la próstata (masaje prostático, biopsia prostática) (Stamey y col., 1987). La inflamación prostática (aguda y crónica) y la retención urinaria pueden causar elevaciones del PSA de magnitudes variables (Dalton y col., 1989; Nadler y col., 1995; Armitage y col., 1988). Los aumentos del PSA pueden no relacionarse con hallazgos histológicos de inflamación en hombres sin prostatitis clínica (Morote y col., 2000). **Los traumatismos de la próstata, como sucede después de la biopsia prostática, pueden generar una "pérdida" de PSA hacia la circulación, que podría requerir más de 4 semanas para retornar a sus valores basales** (Yuan y col., 1992). **El TR efectuado en forma ambulatoria puede desencadenar aumentos del PSA sérico. Sin embargo, el cambio del PSA después del TR no parece ser significativo desde el punto de vista clínico porque la variación está dentro del margen de error del estudio y rara vez causa resultados falsos positivos** (Chybowski y col., 1992; Crawford y col., 1992).

Los estudios que evaluaron los efectos de la eyaculación sobre el PSA sérico no demostraron, por una parte, variaciones importantes (Kirkali y col., 1995) y observaron, por otra parte, una disminución significativa de sus niveles (Simak y col., 1993; Westphal y col., 1995) en hombres de 30 a 40 años o menores. No obstante, en el grupo etario en el cual se utiliza en forma principal la evaluación del PSA para detectar tempranamente el cáncer de próstata (50 años o mayores), la eyaculación puede desencadenar un incremento del PSA susceptible de producir una elevación falsa positiva (Tchetgen y col., 1996; Herschman y col., 1997). Después de 48 horas, el PSA regresa a sus niveles basales en la mayor parte de los hombres (Tchetgen y col., 1996). Puede ser útil repetir el PSA después de 48 horas de abstinencia sexual para interpretar valores séricos mínimamente elevados.

La presencia de enfermedad prostática (cáncer de próstata, HBP y prostatitis) es el factor más importante que afecta los niveles séricos de PSA (Wang y col., 1981; Ercole y col., 1987; Robles y col., 1988). **Las elevaciones del PSA pueden indicar la presencia de enfermedad prostática, pero no todos los pacientes con enfermedad prostática tienen valores elevados de PSA. Es más, los aumentos del PSA no son específicos del cáncer.**

El tratamiento dirigido a la próstata (tanto para la HBP y el cáncer) puede disminuir el PSA sérico por medio de la reducción del volumen del epitelio prostático disponible para la producción de PSA y de la disminución de la cantidad de PSA que produce cada célula. Tanto la manipulación del ambiente hormonal para el tratamiento del cáncer y de la HBP con orquidectomía, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante y finasteride (Proscar), como la radioterapia para el cáncer y la ablación quirúrgica del tejido prostático para la HBP o el cáncer pueden disminuir el PSA sérico. **Se demostró que 5 mg de finasteride, un inhibidor de la α-reductasa que se emplea en el manejo de la HBP, reduce los niveles de PSA en un 50% a los 12 meses del tratamiento** (Guess y col., 1993). **En consecuencia, se puede multiplicar el nivel de PSA por 2 para obtener el "verdadero" nivel de PSA en un paciente que recibió finasteride durante 12 meses o más. En los pacientes que van a ser tratados con finasteride se debe obtener una medición basal de PSA antes de iniciar el tratamiento, y éstos deben ser controlados con determinaciones seriadas. Si el PSA no disminuye un 50% o si se produce un incremento del PSA mientras el paciente recibe finasteride, se debe sospechar un cáncer de próstata oculto.** El finasteride en dosis de 1 mg, se expende para el tratamiento de la alopecía masculina, y éste también podría disminuir los niveles de PSA en menor medida que la dosis de 5 mg. En la interpretación de los niveles de PSA siempre se debe tener en cuenta la presencia de enfermedad prostática, los procedimientos de diagnóstico empleados y los tratamientos dirigidos a la próstata.

Uso clínico del antígeno prostático específico

Fueron revisados los datos históricos y los aspectos clínicos del PSA como marcador del tumor prostático (Oesterling, 1991; Armbruster, 1993; Carter, 1994; Partin y Oesterling, 1994; Polascik y col., 1990a). Los ensayos iniciales para el PSA que fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en 1994 para la detección temprana del cáncer de próstata medían tanto el PSA libre como el ligado a AQT. En consecuencia, la medición del PSA libre y ligado por medio de estos ensayos se denomina nivel sérico de PSA. Más recientemente, se evaluaron ensayos específicos que detectan el PSA libre y el PSA ligado a AQT para el diagnóstico de cáncer (Catalona y col., 1995a, 1995b, 1997, 1998; Brawer y col., 2000). Sin embargo, los ensayos de PSA disponibles difieren en función de la estandarización del ensayo (Vessella y col., 1993) y los diferentes ensayos de PSA detectan diversos grados de formas libres y ligadas de PSA en el suero (Zhou y col., 1993; Sokjoloff y col., 1994). El empleo de distintas combinaciones de ensayos para detectar el PSA libre y el total origina resultados variables (Woodrum y col., 1998). En la mayor parte de los estudios que evalúan el PSA se ha empleado el ensayo Tandem (Hybritech, San Diego, California), con un rango de referencia de 0 a 3,99 ng/mL, para medir el PSA sérico y detectar el cáncer de próstata.

En un principio se creía que el PSA no era útil para la detección del cáncer de próstata debido a la superposición de los niveles séricos en pacientes con HBP y en pacientes con cáncer (Stamey y col., 1987). Los estudios iniciales sugerían que entre el 21 y el 86% de los hombres con HBP tenía un valor elevado de PSA (Stamey y col., 1987; Oesterling y col., 1988; Hudson y col., 1989). Sin embargo, numerosos estudios han documentado la validez del PSA como método para evaluar el riesgo de cáncer de próstata (Cooner y col., 1990; Catalona y col., 1991, 1994b; Brawer y col., 1992; Labrie y col., 1992;

Ellis y col., 1994; Littrup y col., 1994; Stone y col., 1994; Gann y col., 1995; Kranse y col., 1999). **El uso sistemático del PSA aumenta la detección del cáncer de próstata en comparación con el TR, mejora el valor predictivo del TR para el cáncer e incrementa la detección de los cánceres de próstata limitados al órgano pero que tienen un tamaño y un grado significativos.**

La evaluación de los métodos de detección del cáncer de próstata tanto en la población de hombres evaluada con screening como en la no evaluada demostró que **el PSA es la prueba aislada con mayor valor predictivo positivo para detectar el cáncer.** Si el nivel sérico de PSA está aumentado, una mayor proporción de pacientes tendrá cáncer en la biopsia en comparación con una anormalidad en el TR o en la ETR (Catalona y col., 1994b; Ellis y col., 1994; Stone y col., 1994). Asimismo, mientras que el TR y la ETR dependen del examinador, el PSA es una medida objetiva del riesgo de cáncer de próstata. Este riesgo se relaciona en forma directa con el nivel de PSA (Cooner y col., 1990). Si bien los estudios difieren en cuanto a la selección de la población y los protocolos de biopsia, en las poblaciones en las que se efectuó screening, la probabilidad aproximada de presentar un cáncer en la biopsia es de 1 en 50 para los hombres con niveles de PSA por debajo de 4 ng/mL (Labrie y col., 1992; Schroder y col., 1998); de 1 en 3 para los niveles de PSA de 4 ng/mL o mayores; de 1 en 4 para los niveles de PSA entre 4 y 10 ng/mL, y de 1 en 2 a 2 en 3 para los valores de PSA mayores de 10 ng/mL (Catalona y col., 1991; Brawer y col., 1992; Labrie y col., 1992; Catalona y col., 1993, 1994b; Littrup y col., 1994; Stone y col., 1994; Schroder y col., 1998). La comparación del PSA y la mamografía con respecto a la detección de cáncer revela que un hombre mayor de 50 años con un PSA anormal tiene el doble de probabilidades de ser portador de un cáncer que una mujer mayor de 50 años con una mamografía anormal (Kerlikowske y col., 1993).

El PSA aumenta el valor predictivo del TR para el cáncer (Cooner y col., 1990; Catalona y col., 1994b; Ellis y col., 1994; Hammerer y Huland, 1994; Schroder y col., 1998). El cuadro 88-1 muestra la probabilidad de padecer un cáncer en función del nivel de PSA en hombres con TR normal o anormal en estudios de poblaciones sometidas a screening o no. Como la elevación del nivel de PSA implica un riesgo importante de cáncer, se recomienda efectuar una biopsia de próstata cualesquiera que fuesen los hallazgos en el TR. **Aunque el nivel de PSA tiene el valor predictivo positivo más alto para el cáncer de próstata, no se aconseja usarlo sin el TR porque el 25% de los pacientes con cáncer de próstata presenta niveles de PSA menores de 4 ng/mL.**

El método más efectivo para detectar el cáncer de próstata tempranamente es combinar el TR y el PSA. Cuando se emplean el TR y el PSA como pruebas de screening, las tasas de detección son mayores con los valores de PSA que con el TR, y más elevadas con la combinación de ambas pruebas (Catalona y col., 1994b; Littrup y col., 1994; Stone y col., 1994; Schroder y col., 1998). De los 264 cánceres detectados en un estudio de screening de 6.630 pacientes (Catalona y col., 1994b), el 18% habría pasado inadvertido si solo se hubiera empleado la determinación del PSA, y el 45% de los cánceres hubiera permanecido oculto con el empleo exclusivo del TR. En un ensayo aleatorizado más reciente de screening de cáncer de próstata, el TR aislado logró detectar el 56% de 473 cánceres, y el 17% de ellos se habría ignorado si solo se hubiera recurrido a la medición del PSA (Schroder y col., 1998). Como el PSA y el TR no siempre detectan los mismos cánceres, las pruebas son complementarias en ese aspecto.

Cuadro 88-1. *Probabilidad de cáncer en función del nivel del antígeno prostático específico y de los hallazgos en el tacto rectal**

	Probabilidad de cáncer en la biopsia (%)		*Probabilidad de cáncer en la biopsia (%)*	
	PSA < 4 ng/mL		*PSA > 4 ng/mL*	
Estudio	*TR−*	*TR+*	*TR−*	*TR+*
Cooner y col., 1990	9	17	25	62
Hammerer y col., 1994	4	21	12	72
Ellis y col., 1994	6	13	24	42
Catalona y col., 1994a	–	10	32	49
Schroder y col., 1998	–	13	–	55

* Obsérvese la similitud entre los hallazgos de Cooner y col., 1990 (la población de referencia corresponde al comienzo de la era del PSA) y los de Schroder y col., 1998 (la población de referencia proviene de una era más actual de PSA).
TR, tacto rectal; PSA, antígeno prostático específico.

La evaluación del nivel de PSA adelanta la detección del cáncer de próstata. En consecuencia, con el PSA se detectan con mayor frecuencia cánceres de próstata limitados a la glándula, en comparación con los cánceres descubiertos solo con TR. Esto ha sido confirmado tanto por medio de estudios longitudinales como transversales. Los estudios longitudinales que emplean muestras de suero congelado para analizar los niveles de PSA años antes del diagnóstico del cáncer de próstata sugieren que los cánceres (a menudo avanzados en el momento del diagnóstico) detectados con TR en la era previa al PSA podrían haber sido descubiertos más tempranamente con la evaluación del PSA (Carter y col., 1992a; Helzlsouer y col., 1992; Stenman y col., 1994; Gann y col., 1995; Tibblin y col., 1995).

Los datos del Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) (Shock y col., 1984), que utilizó muestras múltiples de suero congelado, permitieron comparar determinaciones seriadas de PSA en pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de próstata y en hombres sin la enfermedad (fig. 88-1). Estos datos revelan que los pacientes con cáncer de próstata tienen niveles de PSA más elevados que los hombres sin cáncer de próstata años antes del diagnóstico convencional con TR. Dentro de la población del BLSA, el uso del valor de corte del PSA de 4 ng/mL como criterio para la detección podría haber acortado el tiempo hasta el diagnóstico en un promedio de 4 años en 48 pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de próstata (Carter y Pearson, 1997). Los datos del Physicians Health Studing, que solo usó una medición del valor de PSA en suero congelado obtenido antes

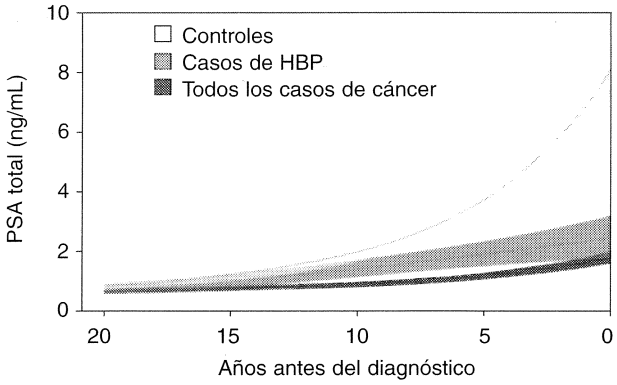


Fig. 88-1. Promedio de las curvas (intervalos de confianza percentilo 95) de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) (ng/mL) en función de los años transcurridos antes del diagnóstico en 48 pacientes con cáncer de próstata, 39 con hiperplasia benigna de la próstata (HBP) e histología benigna y 243 sin antecedentes de enfermedad prostática. En todos los pacientes se realizaron por lo menos tres determinaciones en el curso de 120 años a partir del diagnóstico. Promedio del número de determinaciones repetidas de PSA: pacientes con cáncer, 7; con HBP, 6; sin enfermedad prostática, 5.

del diagnóstico del cáncer de próstata, demostró que se podría haber reducido el tiempo hasta el diagnóstico en un promedio de 5,5 años si se hubiera adoptado un nivel de corte del PSA de 4 ng/mL (Gann y col., 1995). En un estudio similar que utilizó una sola muestra de suero congelado antes de diagnosticar el cáncer de próstata, los niveles de PSA que excedían de 4 ng/mL se asociaron con un aumento de 20 veces en el riesgo de cáncer a los 6 años de la obtención de la muestra de suero (Tibblin y col., 1995). En consecuencia, la evaluación del valor de PSA permite descubrir el cáncer de próstata en un momento temprano de la historia natural de la enfermedad.

Los estudios transversales que evaluaron la extensión de la enfermedad después de la prostatectomía radical en pacientes diagnosticados por la evaluación del PSA demostraron que éste tuvo lugar más tempranamente. En un estudio de screening del cáncer de próstata basado en el valor de PSA, el 57% de los pacientes derivados para investigar anormalidades en el TR (no por screening) presentaba una enfermedad clínica o anatomopatológicamente avanzada en comparación con el 37% y el 29% de los pacientes con cáncer de próstata diagnosticados mediante screening basado en PSA inicial o seriado, respectivamente (Catalona y col., 1993). Cuando se emplearon en conjunto un nivel de corte del valor de PSA de 4 ng/mL y un TR anormal como criterios para el screening del cáncer de próstata, éste se hallaba limitado al órgano en la anatomía patológica en el 71% de los pacientes operados por su enfermedad (Catalona y col., 1994b). En un estudio europeo aleatorizado de screening del cáncer de próstata (Rietbergen y col., 1999) que usó TR, ETR y PSA como métodos para el screening, 2 de cada 3 pacientes sometidos a prostatectomía radical como consecuencia de un cáncer detectado por screening tenía enfermedad limitada al órgano. En cambio, cuando solo se empleó TR en la búsqueda de cánceres de próstata, se encontró enfermedad limitada al órgano en menos del 50% de los pacientes operados (Thompson y col., 1987; Mueller y col., 1988; Chodak y col., 1989). Por lo tanto, el agregado de la evaluación del valor de PSA al TR lleva a detectar mayor proporción de cánceres limitados anatomopatológicamente en comparación con los cánceres detectados solo por TR.

Más del 80 al 90% de los cánceres identificados mediante la evaluación del PSA se consideran significativos por su tamaño y su grado. Epstein y col. (1994a, 1994b) evaluaron las características anatomopatológicas de los cánceres de próstata detectados por el valor del PSA y emplearon el tamaño del tumor, el grado tumoral y el estadio anatomopatológico como indicativos de la agresividad biológica. Los autores comprobaron que los cánceres descubiertos por los valores de PSA (estadio T1c) se asemejaban más a los cánceres detectados con TR (estadio B o T2) en comparación con los cánceres más pequeños detectados por resección transuretral (estadio A1 o T2), que con frecuencia se manejan en forma conservadora. Otros investigadores hallaron similitudes entre los cánceres de próstata detectados por el valor del PSA y el TR con respecto a su tamaño y su grado (Stormont y col., 1993; Ohori y col., 1994b; Skaletsky y col., 1994; Rietbergen y col., 1999). La información transversal que indica la importancia de los cánceres de próstata diagnosticados mediante la evaluación del PSA es respaldada por estudios longitudinales.

En un estudio longitudinal de Gann y col. (1995) se evaluó la capacidad de reconocer cáncer con una sola determinación de PSA efectuada en una muestra de suero congelado obtenida en condiciones basales en 366 pacientes con cáncer enrolados en el Physicians Health Study. En este estudio de casos y controles, se detectaron cánceres con TR después de una toma de muestra de sangre basal y antes de que las pruebas de PSA fueran accesibles. La medición del PSA en la muestra de suero congelado basal reveló que un valor de corte de PSA de 4 ng/mL podría haber detectado el 73% de los cánceres que surgieron dentro de los 4 años de su determinación, con especificidad entre los controles de más del 90%. El 75% de los 366 hombres con cáncer de próstata en este estudio murió por esa causa. Estos datos longitudinales sugieren que un valor de corte de 4 ng/mL tiene gran validez para detectar cánceres de próstata que amenazan la vida. En consecuencia, los datos transversales y longitudinales aportan evidencias de que la mayor parte de los cánceres detectados con PSA son significativos en términos de su potencial biológico.

En resumen, el PSA tiene el máximo valor predictivo positivo en comparación con las demás pruebas para el cáncer de próstata. Los cánceres de próstata detectados por PSA se pueden comparar con los cánceres detectados mediante TR en cuanto al tamaño y al grado. En los estudios de screening, la mayoría de los cánceres detectados por TR son avanzados desde el punto de vista patológico. En contraste, con una combinación de TR y PSA tiene una anatomía patológica limitada a la próstata. La función del PSA para detectar cánceres de próstata está en evolución gracias a la evaluación continua de los métodos que permiten distinguir mejor entre los pacientes con cáncer de próstata y sin éste.

El uso extenso del PSA para la detección temprana del cáncer de próstata ha estimulado los esfuerzos para mejorar la sensibilidad (identificación correcta de los hombres con cáncer en una población con la enfermedad) y la especificidad (identificación correcta de los hombres sin cáncer en una población sin la enfermedad) de la prueba. El valor umbral del PSA elegido como punto de corte para desarrollar la investigación en el futuro afecta tanto la sensibilidad como la especificidad; los valores de corte más bajos identifican más cánceres (mejor sensibilidad), pero aumentan en forma innecesaria las evaluaciones adicionales (biopsias prostáticas) en los pacientes sin cáncer (menor especificidad). Como al avanzar la edad a menudo aumenta el PSA debido a la elevada prevalencia de HBP, se han realizado grandes esfuerzos por mejorar la capacidad de la prueba de PSA para excluir el cáncer en aquellos hombres que no lo padecen. Se evaluó el uso de diferentes valores de corte para el PSA según la edad y la raza (Collins y col., 1993; Dalkin y col., 1993; Oesterling y col., 1993; Catalona y col., 1994a; Morgan y col., 1996), el ajuste del valor del PSA de acuerdo con los volúmenes prostáticos totales (densidad del PSA) (Babaian y col., 1990; Littrup y col., 1991; Benson y col., 1992a, 1992b; Bazinet y col., 1994; Rommel y col., 1994) y el volumen de la zona de transición (Djavan y col., 1999a, 1999b), y la consideración de la velocidad de recambio del PSA (velocidad del PSA) (Carter y col., 1992a; Smith y Catalona, 1994; Carter y col., 1995b) como métodos para mejorar el valor predictivo del PSA respecto del cáncer. Gracias al advenimiento de ensayos específicos para determinar las formas moleculares del PSA, se ha evaluado la medición del PSA libre y ligado a proteínas como métodos para distinguir entre la HBP y el cáncer (Polascik y col., 1999a; Lilja y col., 2000).

Umbrales del antígeno prostático específico

Hay controversias en torno de la elección de un umbral o un punto de corte para el PSA por encima del cual se recomendaría una evaluación más profunda para descartar el cáncer de próstata (biopsia prostática) (Carter, 2000; Catalona, 2000b). Aunque el umbral de PSA de 4 ng/mL ha sido el empleado con mayor frecuencia, no se conoce cuál es el valor que equilibra más eficientemente el objetivo doble de disminuir la mortalidad por el cáncer de próstata y reducir las pruebas innecesarias (mediciones de PSA y biopsias). Los umbrales de PSA por debajo de 4 ng/mL logran detectar más cánceres de próstata (Catalona y col., 1997) a la vez que aumentan el número de pruebas de PSA y de biopsias innecesarias (Catalona y col., 1994a; Schroder y col., 1998; Ross y col., 2000). Con un umbral de PSA de 4 ng/mL pueden pasar inadvertidos algunos cánceres de próstata importantes (Morgan y col., 1996; Catalona y col., 1997; Schroder y col., 1998), pero se logra disminuir las pruebas innecesarias en comparación con los umbrales más bajos. Hay evidencias de que la probabilidad de curación es similar cuando se detecta el cáncer de próstata con umbrales de PSA de 4 ng/mL o menores (Carter y col., 1999a; Ross y col., 2000).

En la exclusión del cáncer de próstata se ha empleado el percentil 95 entre poblaciones "sanas" de hombres sometidos a screening cuidadoso (95% de especificidad) a fin de establecer rangos de PSA específicos para la edad y la raza (Oesterling y col., 1993; Morgan y col., 1996) (cuadro 88-2). Los umbrales de PSA basados únicamente en los intervalos esperados en hombres sin cáncer de próstata pueden llevar al subdiagnóstico de cánceres significativos entre los que padecen la enfermedad (baja sensibilidad) (Catalona y col., 1994a; Morgan y col., 1996). Morgan y col. (1996) definieron de acuerdo con la edad los umbrales de PSA que podrían resultar en la detección del 95% de los cánceres de próstata en hombres blancos y afronorteamericanos portadores de la enfermedad (sensibilidad del 95%) (véase cuadro 88-2). Los umbrales para la detección del 95% de los cánceres de próstata en hombres de 40 a 50 años eran menores de 4 ng/mL, pero entre los 50 y 69 años de edad (grupo principal al que se dirigen los esfuerzos para detectar tempranamente el cáncer en la actualidad), los umbrales estaban muy cerca de los 4 ng/mL en hombres blancos (3,5 ng/mL) y en afroamericanos (4 a 4,5 ng/mL).

Cuadro 88-2. *Umbrales del PSA de acuerdo con la edad y la raza*

Edad por décadas (años)	Rango de PSA "normal" (ng/mL)			
	Basado en una especificidad del 95%*		Basado en una sensibilidad del 95%†	
	Blancos‡	Negros§	Blancos§	Negros§
40	0-2,5	0-2,4	0-2,5	0-2
50	0-3,5	0-6,5	0-3,5	0-4
60	0-4,5	0-11,3	0-3,5	0-4,5
70	0-6,5	0-12,5	0-3,5	0-5,5

* Límite superior del PSA normal determinado a partir del percentilo 95 del PSA en hombres sin cáncer de próstata.
† Límite superior del PSA normal necesario para mantener una sensibilidad del 95% para la detección del cáncer.
‡ Oesterling y col., 1993.
§ Morgan y col., 1996.
PSA, antígeno prostático específico.

Gann y col. (1995) evaluaron la capacidad de un solo valor de PSA para predecir el desarrollo posterior de cáncer de próstata en hombres enrolados en el Physicians Health Study seguidos durante más de una década tras la extracción del suero. Esta evaluación demostró que la validez máxima (consideración tanto de la sensibilidad como de la especificidad) se lograba con un umbral de PSA de 3,3 ng/mL y que los resultados globales no mostraban una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparaban los umbrales de PSA de 3,3 ng/mL y de 4 ng/mL. La determinación de la sensibilidad y la especificidad a umbrales de PSA dados no aporta información acerca de las características biológicas del cáncer detectado.

Catalona y col. (1997) descubrieron cánceres de próstata en el 22% (73 de 332) de un grupo de hombres sometidos a biopsia con valores de PSA de 2,6 a 4 ng/mL y con exámenes prostáticos normales. De los pacientes a quienes se les efectuó exéresis quirúrgica de la próstata por cáncer, el 81% (42 de 52) tenía enfermedad limitada al órgano y el 17% tenía tumores posiblemente inocuos

sobre la base del volumen y del grado tumorales. Schroder y col. (2000) evaluaron las características de los cánceres de próstata detectados por screening en hombres de 54 a 74 años en la sección de Rotterdam del Estudio Aleatorizado Europeo de Screening de Cáncer de Próstata (Schroder y col., 1997, 1999). Alrededor de la mitad de los tumores hallados con niveles de PSA de 0 a 4 ng/mL mostraba características agresivas (grado de Gleason 7 o mayor, 4 a 5 componentes de Gleason) y estaba limitado al órgano. Estos investigadores consideraron que la detección del cáncer de próstata con umbrales menores de 4 ng/mL podía mejorar las probabilidades de curación y de un curso libre de enfermedad. Sin embargo, en el estudio de Schroder y col. (2000) se diagnosticaron cánceres en pacientes con anomalías en el TR y la ETR, por lo cual los resultados no se pueden comparar con los de los cánceres detectados mediante exámenes prostáticos normales en el estudio de Catalona y col. (1997).

La proporción de pacientes con cáncer de próstata curable en las series quirúrgicas (cánceres no detectados con screening) varía en forma mínima (2 al 4%) entre niveles de PSA de 2,6 a 6 ng/mL antes del tratamiento, determinados en pacientes de la misma edad con cáncer de próstata no palpable (Carter y col., 1999a). Sin embargo, con cualquier valor de PSA antes del tratamiento, la menor edad es un factor predictivo importante de cáncer curable en pacientes con enfermedad no palpable (Carter y col., 1999a). Los hombres más jóvenes tienen cánceres menos voluminosos y menos probabilidades de presentar cánceres poco diferenciados (Carter y col., 1999a; Stamey y col., 2000a), y ambos factores predicen una evolución mejor libre de enfermedad con el tratamiento. Estos datos sugieren que se debe intentar la detección del cáncer de próstata en hombres más jóvenes como método más efectivo para reducir la mortalidad en comparación con la disminución de los umbrales de PSA por debajo de 4 ng/mL en todas las edades.

Utilizando un modelo de Markov de la evolución natural del cáncer de próstata, Ross y col. (2000) evaluaron el número de biopsias y las pruebas de PSA por cada vida salvada con las diferentes estrategias de screening y hallaron que una estrategia de PSA realizada a los 40 años, a los 45 años y cada 2 años a partir de los 50 años, con un umbral de PSA de 4 ng/mL, tenía mayor costo-efectividad (menos pruebas para evitar una muerte) cuando se comparaba con la estrategia estándar de efectuar la evaluación una vez por año después de los 50 años y con otras estrategias que disminuyen los umbrales de PSA e indican evaluar una vez por año.

Densidad del antígeno prostático específico

La mayor parte de los hombres con elevaciones del PSA (más del 80%) tiene niveles séricos que oscilan entre 4 y 10 ng/mL (Catalona y col., 1994b). En estos casos, la razón más probable de la elevación del PSA es la hipertrofia y no el cáncer de próstata, debido a la prevalencia elevada de HBP en la población. Benson y col. (1992a, 1992b) sugirieron que el ajuste del PSA de acuerdo con el tamaño de la próstata –determinado mediante el cálculo del cociente entre el PSA y el volumen prostático por ecografía– podría ayudar a distinguir entre las elevaciones del PSA secundarias a HBP y las causadas por el cáncer de próstata. Se ha documentado una relación directa entre la densidad del PSA y la probabilidad de cáncer (Seaman y col., 1993; Bazinet y col., 1994; Rommel y col., 1994) y se ha propuesto una densidad de 0,15 o mayor como umbral para recomendar la biopsia prostática en hombres con niveles de PSA de 4 a 10 ng/mL y sin sospecha de cáncer en el TR o la ETR (Seaman y col., 1993; Bazinet y col., 1994).

No se ha confirmado la utilidad de la densidad del PSA para detectar el cáncer de próstata en todos los estudios. Catalona y col. (1994b) hallaron que la mitad de los cánceres detectados en hombres con niveles de PSA de 4 a 10 ng/mL y TR y ETR normales habría pasado inadvertida con una densidad de PSA de 0,15 como umbral para la biopsia. Brawer y col. (1993) hallaron que la densidad del PSA no aumentaba la posibilidad de que su nivel por sí solo predijera la presencia de cáncer en hombres con valores de PSA de 4 a 10 ng/mL y TR normal. El hallazgo de densidades de PSA más elevadas en grupos de pacientes con biopsias positivas –en comparación con los que tienen biopsias negativas– se puede deber a que los cánceres de próstata tienen más probabilidades de ser hallados cuando se obtiene un número constante de biopsias en pacientes con volúmenes prostáticos más pequeños respecto de los pacientes con volúmenes prostáticos más grandes (Uzzo y col., 1995).

Cooner (1994) evaluó los resultados contradictorios de la densidad del PSA para predecir el cáncer. Existen variaciones en la cantidad de epitelio (origen del PSA) entre próstatas de tamaños similares, pero se carece de métodos no invasivos que permitan determinar qué cantidad de epitelio contribuye con el PSA global. Asimismo, la variabilidad de la forma de la próstata limita el uso de una ecuación común con el volumen que haga posible calcular el tamaño de la próstata. Si bien la densidad del PSA es un factor predictivo imperfecto de cáncer, constituye un método adicional para evaluar el riesgo con la utilidad potencial de asesorar a pacientes que presentan niveles intermedios de PSA (4 a 10 ng/mL) acerca de la necesidad de realizar una biopsia prostática (Benson, 1994) o de repetir la biopsia si persiste el valor elevado de PSA (Keetch y col., 1996).

El principal determinante del PSA sérico en hombres sin cáncer de próstata es el epitelio de la zona de transición, no el epitelio de la zona periférica (Lepor y col., 1994). Como la HBP representa un agrandamiento de la zona de transición –y los niveles séricos de PSA son sobre todo un reflejo de la histología de la zona de transición en hombres con HBP– el ajuste del PSA de acuerdo con el volumen de la zona de transición (PSA-ZT) podría ayudar a distinguir entre la HBP y el cáncer de próstata (Kalish y col., 1994). Djavan y col. (1999b) hallaron que el PSA del volumen de la zona de transición era el parámetro con la mayor validez global (sensibilidad y especificidad) para detectar el cáncer de próstata en 974 hombres que tenían valores de PSA comprendidos entre 4 y 10 ng/mL. El PSA del volumen de la zona de transición es un recurso experimental que aún está en vías de evaluación para la detección del cáncer de próstata.

Velocidad del antígeno prostático específico

Pueden producirse cambios sustanciales en el PSA sérico entre las determinaciones afectadas por el cáncer de próstata y no afectadas por éste (Carter y col., 1992a, 1992c, 1995b; Riehmann y col., 1993; Prestigiacomo y col., 1996). Los cambios en el PSA a corto plazo cuando se repiten las mediciones se deben sobre todo a variaciones fisiológicas (Prestigiacomo y col., 1996). Los cambios en el PSA sérico se pueden ajustar (corregir) de acuerdo con el tiempo transcurrido entre las mediciones, concepto conocido como velocidad o velocidad de cambio del PSA (Carter y col., 1992b). Carter y col. (1992b) utilizaron suero congelado para medir el PSA años antes del diagnóstico de la enfermedad prostática en hombres con cáncer de próstata y sin éste y demostraron que una velocidad de cambio del PSA de más de 0,75 ng/mL por año era un marcador específico de la presencia de cáncer de próstata, y que los pacientes con cáncer tenían velocidades de elevación del PSA significativamente más rápidas que los hombres sin cáncer de próstata en un momento (5 años antes del diagnóstico) en el cual los niveles de PSA no habían aumentado. En ese estudio, el 72% de los pacientes con cáncer y el 5% de los sujetos sin cáncer presentaron una velocidad de elevación del PSA superior a 0,75 ng/mL por año. En este estudio, la especificidad de la velocidad de elevación del PSA con un valor de corte de 0,75 ng/mL por año permaneció elevada (superior al 90%) cuando los niveles de PSA se encontraban entre 4 y 10 ng/mL o por debajo de 4 ng/mL, pero la sensibilidad para detectar el cáncer fue del 11% con valores inferiores a 4 ng/mL, en comparación con el 79% para valores que oscilaban entre 4 y 10 ng/mL (véase fig. 88-1). No se determinaron los niveles de corte de la velocidad de incremento del PSA en sujetos con valores por debajo de 4 ng/mL.

Otros estudios demostraron que los pacientes con cáncer de próstata tienen elevaciones del PSA más rápidas en comparación con quienes no son portadores de la enfermedad. En un estudio prospectivo de screening en gran escala, la tasa de detección del cáncer fue del 47% en hombres con una velocidad de aumento del PSA mayor de 0,75 ng/mL por año, en comparación con el 11% en hombres con una velocidad de incremento del PSA menor de 0,75 ng/mL por año (Smith y Catalona, 1994). Además, menos del 5% de los hombres sin antecedentes de cáncer de próstata presenta una velocidad de aumento del PSA mayor de 0,75 ng/mL por año (percentilo 95 para la velocidad de aumento del PSA), lo cual está a favor de la especificidad de la velocidad de cambio del PSA como marcador de la presencia de cáncer (Carter y col., 1995b; Kadmon y col., 1996; Lujan y col., 1999). El tiempo mínimo de seguimiento –tiempo de acuerdo con el cual se deben ajustar los cambios en el PSA– para que la velocidad del PSA sea útil en la detección del cáncer fue calculada en 18 meses en estudios separados (Smith y Catalona, 1994; Carter y col., 1995a; Kadmon y col., 1996). Asimismo, la evaluación de tres determinaciones repetidas, para establecer la velocidad media de cambios en el PSA, parece mejorar la exactitud de éstos en la detección del cáncer (Carter y col., 1992a, 1992b, 1995b).

Formas moleculares del antígeno prostático específico

El descubrimiento de que el PSA se presenta en formas moleculares ligada y no ligada en el suero y el desarrollo de ensayos específicos que permiten medir las formas moleculares del PSA impulsaron la investigación sobre su uso para la detección del cáncer de próstata (McCormack y col., 1995; Polascik y col., 1999a; Lilja y col., 2000).

Antígeno prostático específico libre

Se ha demostrado que **los pacientes con cáncer de próstata tienen una fracción mayor de PSA ligado a AQT en el suero –un menor porcentaje del PSA total libre– en comparación con los hombres sin cáncer de próstata** (Chistensson y col., 1993; Lilja y col., 1993; Stenman y col., 1994). La diferencia en la relación entre el PSA libre y el total es mayor cuando se comparan los hombres sin cáncer de próstata y con próstata aumentada de tamaño (HBP), y aquellos que padecen cáncer de próstata y no tienen hipertrofia prostática. Esta diferencia puede ser secundaria a la expresión diferencial de isoformas de PSA en el tejido de la zona de transición (zona de origen de la HBP), en comparación con el de la zona periférica (zona donde surge la mayor parte de los cánceres de próstata) (Chen, 1997, 2000a, 2000b).

Christensson y col. (1993) midieron las fracciones libre y total del PSA en pacientes con cáncer de próstata y sin éste y hallaron que un valor de corte del PSA libre/total de 0,18 (18% del PSA libre/total) mejoró significativamente la capacidad de distinguir entre los sujetos con cáncer y sin éste en comparación con el uso del valor aislado de PSA total. En el rango intermedio de 4 a 10 ng/mL, Catalona y col. (1995) observaron que el porcentaje de PSA libre aportaba información predictiva independiente acerca de la presencia de cáncer o de su ausencia en mayor medida que otros índices clínicos, como la edad, el PSA total, los resultados del TR y el tamaño de la próstata. El valor de corte para el porcentaje de PSA libre que mejora la sensibilidad y la especificidad para la detección del cáncer depende del tamaño de la próstata, porque en hombres sin cáncer y con hipertrofia prostática se superponen más los porcentajes de PSA libre que en hombres con cáncer y agrandamiento de la próstata (Catalona y col., 1995). Manteniendo una sensibilidad del 90% para detectar cáncer en hombres con niveles de PSA de 4 a 10 ng/mL y sin un TR sospechoso, Catalona y col. (1995) comprobaron que un valor de corte del 23% para el PSA libre (solo se realiza biopsia si es del 23% o menor) eliminaría un 31% de las biopsias innecesarias en pacientes con glándulas prostáticas mayores de 40 cm^3, mientras que un valor de corte del 14% para el PSA libre eliminaría el 76% de las biopsias innecesarias en hombres con glándulas prostáticas menores de 40 cm^3.

El porcentaje de PSA libre parece ser el instrumento más útil para diferenciar entre los pacientes con cáncer de próstata y sin éste cuando los niveles totales de PSA fluctúan entre 4 y 10 ng/mL. En un estudio prospectivo multiinstitucional de hombres de 50 a 75 años con valo-

res de PSA de 4 a 10 ng/mL y glándulas prostáticas palpables pero con patología benigna, un porcentaje de PSA libre del 25% permitió detectar el 95% de los cánceres, a la vez que evitó un 20% de biopsias innecesarias (Catalona y col., 1998). En este estudio, el riesgo de cáncer se clasificó de acuerdo con los niveles del porcentaje de PSA libre y osciló desde el 8% cuando el porcentaje de PSA libre era mayor del 25%, hasta el 56% cuando el porcentaje de PSA libre estaba entre el 0 y el 10%. En consecuencia, el porcentaje de PSA libre puede ser empleado para asesorar a los hombres con elevaciones del PSA de 4 a 10 ng/mL acerca del riesgo de cáncer y de la necesidad de efectuar evaluaciones adicionales para descartar la enfermedad. El ensayo de PSA libre Hybritech (San Diego, California) fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos en 1998 para la detección temprana del cáncer de próstata en hombres con TR no sospechoso y elevaciones mínimas del PSA.

Otros estudios demostraron la utilidad del porcentaje de PSA libre para detectar el cáncer de próstata (para una revisión del tema, véase Polascik y col., 1999a; Lilja y col., 2000). Sin embargo, los niveles de PSA libre fluctúan en relación directa con la edad y el volumen prostático y en relación inversa con el nivel de PSA total. En consecuencia, los valores de corte recomendados para el porcentaje de PSA libre varían en los distintos estudios debido a las diferencias en las poblaciones evaluadas con respecto a estas variables (Woodrum y col., 1998). Asimismo, como los ensayos difieren en su capacidad para determinar el PSA libre y el total, los resultados pueden variar según la prueba o la combinación de pruebas empleada (Woodrum y col., 1998).

Un estudio demostró que el valor de corte del 25% para el porcentaje de PSA libre lograba detectar el 95% de los cánceres de próstata tanto en hombres negros como blancos (Catalona y col., 2000a), lo cual sugiere que la raza puede no ser importante cuando se usa el porcentaje de PSA libre para detectar el cáncer. Tanto el PSA libre como el total disminuyen en hombres tratados con finasteride. En consecuencia, el porcentaje de PSA libre no es alterado en forma significativa por esta medicación, que se utiliza para tratar los síntomas del aparato urinario inferior en hombres con hipertrofia prostática (Keetch y col., 1997; Pannek y col., 1998).

Antígeno prostático específico ligado a proteínas

Se sugirió que la medición del PSA ligado (a AQT) en el suero como única prueba en sangre tenía un valor similar al de la medición del PSA y del PSA libre para identificar a los pacientes con cáncer de próstata (Brawer y col., 2000). Numerosos estudios que evaluaron las formas moleculares del PSA para la detección del cáncer de próstata demostraron que el PSA ligado era equivalente al PSA total, que la relación entre el PSA ligado y el total se comportaba de manera similar a la relación entre el PSA libre y el total, y que el PSA ligado tenía menor utilidad en forma aislada que la relación entre el PSA libre y el total (Filella y col., 2000; Jung y col., 2000; Okegawa y col., 2000; Stamey y col., 2000b).

Tacto rectal

Jewett (1956) informó que alrededor del 50% de las lesiones sospechosas en el TR se revela en realidad como un cáncer en la biopsia prostática. El valor predictivo positivo del tacto rectal depende de la edad, la raza y el nivel del PSA (Schroder y col., 1998; Carvalhal y col., 1999). En una población de hombres con TR sospechoso y valores de PSA menores de 4 ng/mL sometidos a screening, Carvalhal y col. (1999) hallaron que la raza negra y la edad más avanzada se asociaban con tasas de detección del cáncer más altas. El valor predictivo positivo del TR sospechoso fue del 5, el 14 y el 29% en hombres blancos con niveles de PSA de 0 a 1, de 1,1 a 2,5 y de 2,6 a 4 ng/mL, respectivamente. Schroder y col. (1998) evaluaron una población sometida a screening y hallaron que el valor predictivo positivo del TR oscilaba entre el 4 y el 11% en hombres con niveles de PSA de 0 a 2,9 ng/mL y entre el 33 y el 83% en hombres con niveles de PSA de 3 a 9,9 ng/mL o más. En ese estudio, 82 (17,3%) de los 473 cánceres no se habrían detectado solo con el screening basado en el PSA. **A causa del riesgo significativo de cáncer de próstata, se recomienda la biopsia prostática en todos los hombres con anormalidades en el TR, sea cual fuere el nivel de PSA, porque el 25% de los pacientes con cáncer tiene niveles de PSA menores de 4 ng/mL.**

Tanto en las poblaciones sometidas a screening como en las que no se ejecutaron estudios de detección, el TR no descubre entre el 23 y el 45% de los cánceres que luego aparecen en biopsias prostáticas efectuadas como resultado de elevaciones del PSA en el suero o de alteraciones en la ETR (Cooner y col., 1990; Catalona y col., 1994b; Ellis y col., 1994). Asimismo, los cánceres de próstata detectados por TR en los pacientes sometidos a screening y no sometidos a screening son patológicamente avanzados en más del 50% de los casos (Thompson y col., 1987; Epstein y col., 1994b). Antes de que existiera la prueba de PSA, solo se confiaba en el TR para la detección temprana del cáncer de próstata. **El TR es una prueba reproducible únicamente entre examinadores con experiencia** (Smith y Catalona, 1995), **que no descubre una proporción sustancial de los cánceres y detecta la mayor parte de los cánceres cuando presentan un estadio anatomopatológico más avanzado y es menos probable que el tratamiento sea efectivo.** El 75% de 366 hombres con cáncer de próstata en el Physicians Health Study falleció por la enfermedad en una época en la cual el TR era el método de diagnóstico primario disponible (Gann y col., 1995).

Biopsia prostática bajo guía ecográfica transrectal

El entusiasmo por el uso de la ecografía para identificar cánceres de próstata tempranos mediante el descubrimiento de lesiones hipoecoicas no ha sido justificado por el seguimiento prolongado (véase cap. 87). Varios estudios confirmaron que la ETR no permite localizar los cánceres de próstata tempranos (Ellis y col., 1994; Flanigan y col., 1994). Flanigan y col. (1994) hallaron que solo el 18% de 855 cuadrantes sospechosos en la ecografía

contenía realmente cáncer en la biopsia, mientras que el 65% de los cuadrantes con cáncer no era sospechoso en la ecografía. En otro estudio, el análisis de 6.006 sectores biopsiados reveló que el 17% de los sectores hipoecoicos contenía cáncer, mientras que el 37% de los sectores con cáncer no era sospechoso en la ecografía (Ellis y col., 1994). **Las limitaciones de la ETR para detectar el cáncer de próstata consisten en que la mayor parte de las lesiones hipoecoicas halladas en la ETR no son cánceres y que el 50% de los cánceres no palpables con un diámetro mayor de 1 cm no se observa en la ecografía** (Carter y col., 1989). **Si bien las áreas hipoecoicas en la ETR tienen dos veces más probabilidades de contener cáncer en comparación con las áreas isoecoicas** (Ellis y col., 1994; Hammerer y Huland, 1994), **entre el 25 y el 50% de los cánceres pasaría inadvertido si únicamente se biopsiaran las áreas hipoecoicas. Por lo tanto, en todos los pacientes con TR sospechoso de cáncer o con elevación del PSA se debe efectuar la biopsia prostática sean cuales fueren los hallazgos en la ETR, siempre que el diagnóstico temprano del cáncer sirva para establecer un tratamiento.**

Como la ETR no es un método preciso para localizar el cáncer de próstata temprano, no se recomienda como recurso de screening de primera línea. Cooner y col. (1990) destacaron en forma original la función principal de la ETR para la detección del cáncer de próstata. **El papel principal de la ETR es asegurar una biopsia precisa de un área amplia de tejido prostático en pacientes con riesgo elevado de albergar un cáncer.** Esto se logra mejor con biopsias dirigidas a lesiones sospechosas en la ETR y con biopsias sistemáticas de áreas sin lesiones hipoecoicas (Hodge y col., 1989). Existen controversias en torno de la técnica óptima para la biopsia en términos de su número y de la colocación de la aguja para obtener tejido y disminuir al mínimo la probabilidad de no descubrir un cáncer significativo (Babaian, 2000; Terris, 2000). Hay evidencias de que las biopsias efectuadas en un sector más externo dentro de la zona periférica de la próstata son importantes para descartar el cáncer en pacientes que solo presentan elevaciones del PSA (véase cap. 87).

Recomendaciones de screening

Las recomendaciones de screening determinan su costo en la población, en función del número de pruebas innecesarias, de las pruebas falsas positivas y desfavorables de éstas, por lo cual representan un aspecto importante de un programa de screening efectivo. En la actualidad, existe generalmente acuerdo en que los esfuerzos por lograr detecciones tempranas en pacientes asintomáticos deben comenzar a los 50 años, después de comentarles los riesgos y beneficios potenciales del screening, y que esos esfuerzos deben estar dirigidos a aquellos hombres con expectativa de vida superior a los 10 años. Algunos expertos consideran que los pacientes con riesgo más elevado, como los afroamericanos y los que tienen un familiar de primer grado afectado se deben evaluar antes, a los 40 o 45 años. La National Comprehensive Cancer Network desarrolló pautas prácticas para detectar el cáncer de próstata en forma temprana (Potter y col., 1999), sobre la base tanto de los resultados científicos como de la opinión de los expertos. La American Urological Association (2000) publicó un "protocolo para la mejor práctica" que trata sobre la prueba de PSA. Sin embargo, no se definieron con claridad pautas costo-efectivas para la evaluación del PSA que definan las edades de comienzo de finalización, el intervalo entre las evaluaciones y el umbral de PSA utilizado como screening (Carter y Pearson, 1999). Como no hay datos de screening a largo plazo, se utilizaron simulaciones computarizadas para explorar la efectividad de las diferentes estrategias (Etzioni y col., 1999b; Ross y col., 2000), y éstas sugieren que el estándar actual que indica realizar un screening anual a partir de los 50 años podría no ser un enfoque costo-efectivo para la detección temprana del cáncer de próstata.

Se demostró que la menor edad es un factor predictivo para la curación del cáncer de próstata (Alexander y col., 1989; Carter y col., 1999a, 1999b; Stamey y col., 2000a). Si se realizan ajustes de acuerdo con el nivel de PSA, se observa que los hombres más jóvenes con cáncer de próstata no palpable tienen tumores más pequeños y menos agresivos que los hombres mayores (Carter y col., 1999a). En consecuencia, una estrategia de screening que comience las evaluaciones antes de los 50 años podría ser más efectiva. Con el empleo de un modelo de Markov para la evolución natural del cáncer de próstata, Ross y col. (2000) examinaron el número de biopsias y de pruebas de PSA realizadas por cada vida salvada con las distintas estrategias de screening, y hallaron que la evaluación de PSA a los 40 años, a los 45 años y cada 2 años después de los 50 años con un umbral de PSA de 4 ng/mL utilizaba menos recursos y salvaba más vidas que la que efectuaba pruebas anuales a partir de los 50 años.

Parece razonable que la frecuencia del screening en busca de cáncer de próstata se relacione con el valor basal de PSA, ya que la persistencia de valores bajos de PSA indica riesgo más bajo de padecer cáncer (Gann y col., 1995; Carter y Pearson, 1999; Fang y col., 2000). Mediante el empleo de una sola muestra de suero obtenida 10 años antes de descubrir la enfermedad, Gann y col. (1995) demostraron un riesgo dos veces más alto de diagnosticar cáncer de próstata en hombres mayores (media de edad, 63 años) con valores de PSA de 1,01 a 1,5 ng/mL, y un riesgo cinco veces mayor en hombres con valores de PSA de 2,01 a 3 ng/mL, en comparación con quienes tenían valores de PSA de 1 ng/mL o menos. Fang y col. (2001), utilizando datos del Baltimore Longitudinal Study of Aging, demostraron que los hombres con valores de PSA por encima de la mediana (0,6 a 0,7 ng/mL) y que tenían entre 40 y 50 años o entre 50 y 60 años presentaban entre tres y cuatro veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata al cabo de 2 a 3 décadas, en relación con los que presentaban valores de PSA por debajo de la mediana para la edad. Leewansangtong y col. (1998), tras evaluar los datos del programa de screening (Prostate Cancer Awareness Week), demostraron que después de 3 años de seguimiento de 8.187 hombres, las tasas de detección del cáncer de próstata eran

del 6% o menores cuando el PSA basal fue de 2 ng/mL o inferior en comparación con tasas de detección del 17% cuando el PSA basal osciló entre 2,1 y 4 ng/mL. Carter y col. (1999b) observaron que si se suspendía el examen de PSA en el 25% de los hombres de 65 años con niveles por debajo de 0,5 ng/mL, aún se detectaría el 100% (intervalo de confianza del 95%, 78 a 100) de los cánceres de próstata alrededor de los 75 años. Por lo tanto, los niveles de PSA son un factor predictivo importante del riesgo futuro de cáncer de próstata y podrían ser útiles para identificar a quienes requieren una vigilancia más estricta. Son necesarios estudios adicionales para definir con mayor claridad pautas costo-efectivas en la detección temprana del cáncer de próstata.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

El estadio anatomopatológico ejerce gran influencia sobre la evolución terapéutica y la toma de decisiones en pacientes con cáncer de próstata localizado. Una vez confirmado histológicamente el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, se debe llevar a cabo una evaluación precisa del estadio o de la extensión de la enfermedad. **Los objetivos de la estadificación del cáncer de próstata son dos: 1) establecer el pronóstico, y 2) elegir el tratamiento en forma racional sobre la base de la supuesta extensión de la enfermedad.** La extensión de la enfermedad se relaciona directamente con el pronóstico en el cáncer de próstata diagnosticado en forma reciente. El estadio anatomopatológico es el método más confiable para predecir la evolución del tratamiento definitivo en los casos de enfermedad localizada desde el punto de vista clínico (Pound y col., 1999). **Es poco probable que el tratamiento que intenta erradicar el tumor primario afecte el pronóstico cuando la enfermedad no está localizada, porque en la actualidad no hay un tratamiento adyuvante confiable capaz de erradicar la enfermedad extraprostática. Por lo tanto, es fundamental realizar un examen preciso cuando se asesora a un paciente con cáncer de próstata recién diagnosticado. Las modalidades disponibles para evaluar la extensión de la enfermedad son el TR, los marcadores tumorales séricos, el grado histológico, los métodos por imágenes y la linfadenectomía pelviana.** La estadificación previa al tratamiento, aunque no es respoducible de manera uniforme, ofrece un medio para distinguir entre la enfermedad clínicamente localizada, localmente avanzada y metastásica, y ayuda a cumplir los objetivos mencionados.

Sistemas de clasificación

Whitmore (1956) presentó el primer sistema de clasificación de la estadificación clínica del cáncer de próstata, que luego fue modificado por Jewett (1975). La American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC) adoptó el sistema de tumor, ganglios (nódulos) linfáticos y metástasis (TNM) en 1975 (Wallace y col., 1975; Beahrs y col., 1983, 1988; Scdhroder y col., 1992; Fleming y col., 1997). En 1992, la AJCC y la International Union Against Cancer (UICC) propugnaron un nuevo sistema de clasificación TNM para el cáncer de próstata (Beahrs y col., 1992; Schroder y col., 1992; UICC, 1992). Este sistema de estadificación se modificó más en 1997 para combinar los estadios T2a y T2b (Fleming y col., 1997). En el cuadro 88-3 se comparan las clasificaciones de Whitmore-Jewett y TNM (1992, 1997), que son los sistemas empleados con mayor frecuencia para estadificar el cáncer de próstata. Han y col. (2000a) y Iyer y col. (1999) sugirieron que la nueva modificación de 1997 del AJCC/UICC era imperfecta.

En el sistema actual de clasificación clínica TNM, una lesión no palpable identificada con estudios por imágenes se clasifica como lesión T2. En consecuencia, un cáncer de próstata no palpable detectado mediante biopsia con motivo de una elevación del PSA se clasificaría como T2 si apareciera una lesión hipoecoica en la ETR en el momento de la biopsia. Epstein y col. (1994b) efectuaron un estudio de cánceres no palpables detectados con PSA y observaron que los hallazgos en la ETR no predecían la extensión del tumor. Ferguson y col. (1995) comunicaron hallazgos similares. Ohori y col. (2000) informaron que no existían diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con cánceres no palpables detectados en el screening, sea que fueran visibles o no con ETR. Estos hallazgos apoyan la clasificación de los cánceres no palpables detectados por screening como T1c cualesquiera que fuesen los hallazgos ecográficos. Sin embago, Tiguest y col. (2000) informaron que la proporción de pacientes con enfermedad limitada al órgano y la supervivencia libre de enfermedad después de la cirugía eran más elevadas en forma estadísticamente significativa en sujetos con cánceres no palpables detectados por screening y sin lesiones en la ETR, respecto de los pacientes con cánceres no palpables detectados mediante elevaciones del PSA y ETR anormal. Los hombres con cánceres de próstata no palpables detectados por aumento del PSA y lesiones en la ETR tuvieron supervivencias libres de enfermedad similares a las del grupo de hombres con TR anormales. Estos hallazgos sustentan la clasificación de los cánceres de próstata detectados por screening como T2 si se observan en la ETR. El tema es controvertido y muchos centros reservan el estadio clínico T2 solo para los tumores palpables. Como la mayor parte de las lesiones hipoecoicas no representa cáncer y muchos cánceres significativos no se observan en la ETR, parece poco probable que la identificación de una lesión con las técnicas de diagnóstico por imágenes actuales permita clasificar los tumores no palpables en una forma más útil.

Estadificación clínica y anatomopatológica

El *estadio clínico* representa la evaluación de la extensión de la enfermedad determinada por medio de TR, marcadores tumorales séricos, grado tumoral y modalidades de estudios por imágenes. La determinación de la extensión local de la enfermedad, principalmente por TR, se denomina estadio T (véanse los sistemas de estadificación en el cuadro 88-3). El estadio anatomopatológico es una

Cuadro 88-3. *Sistemas de estadificación del cáncer de próstata*

TNM			Whitmore-Jewett	
1997	*1992*	*Descripción*		*Descripción*
TX	TX	No se puede evaluar el tumor primario	Ninguno	Ninguno
T0	T0	Sin evidencias del tumor primario	Ninguno	Ninguno
T1	T1	El tumor no palpable no se evidencia con métodos por imágenes	A	Igual al TNM
T1a	T1a	Tumor hallado en el tejido resecado con RTU; el 5% o menos es neoplásico con un grado histológico ≤ 7	A1	Igual al TNM
T1b	T1b	Tumor hallado en el tejido resecado con RTU; > 5% es neoplásico o el grado histológico es > 7	A2	Igual al TNM
T1c	T1c	Tumor identificado en la biopsia con aguja realizada por la elevación del PSA	Ninguno	Ninguno
T2	T2	Tumor palpable limitado a la próstata	B	Igual al TNM
T2a		Tumor que compromete un lóbulo o menos	B1	Igual al TNM
	T2a	Tumor que compromete menos de la mitad de un lóbulo	B1N	Tumor que compromete la mitad del lóbulo, rodeado por tejido normal en todos los sectores
T2b		Tumor que compromete más de un lóbulo	B2	Igual al TNM
	T2b	Tumor que compromete más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos	B1	Igual al TNM
Ninguno	T2c	Tumor que compromete más de un lóbulo	B2	Igual al TNM
T3	T3	Tumor palpable más allá de la próstata	C1	Tumor < 6 cm de diámetro
T3a	T3a	Extensión extracapsular unilateral	C1	Igual al TNM
T3b	T3b	Extensión extracapsular bilateral	C1	Igual al TNM
T3c	T3c	Tumor que invade una o ambas vesícula(s) seminal(es)	C1	Igual al TNM
T4	T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes (no las vesículas seminales)	C2	Igual al TNM
T4a	T4a	Tumor que invade el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto o todas estas estructuras	C2	Igual al TNM
T4b	T4b	Tumor que invade el músculo elevador, está fijo a la pared pelviana o ambos	C2	Igual al TNM
N(+)	N(+)	Compromiso de los ganglios linfáticos regionales	D1	Igual al TNM
Ninguno	Ninguno	Ninguno	D0	Elevación de la fosfatasa ácida prostática
NX	NX	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar	Ninguno	Ninguno
N0	N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos	Ninguno	Ninguno
N1	N1	Metástasis en un solo ganglio linfático regional, ≤ 2 cm de tamaño	D1	Igual al TNM
N2	N2	Metástasis en un solo ganglio (> 2 pero ≤ 5 cm) o en múltiples ganglios pero ninguno > 5 cm	D1	Igual al TNM
N3	N3	Metástasis en los ganglios linfáticos regionales > 5 cm de tamaño	D1	Igual al TNM
M(+)	M(+)	Diseminación metastásica a distancia	D2	Igual al TNM
MX	MX	No se puede evaluar la diseminación metastásica	Ninguno	Ninguno
M0	M0	Sin evidencias de metástasis a distancia	Ninguno	Ninguno
M1	M1	Metástasis a distancia	D2	Igual al TNM
M1a	M1a	Compromiso de ganglios linfáticos no regionales	D2	Igual al TNM
M1b	M1b	Compromiso óseo	D2	Igual al TNM
M1c	M1c	Compromiso de otros sitios distantes	D2	Igual al TNM
Ninguno	Ninguno	Ninguno	D3	Enfermedad refractaria a las hormonas

TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis; RTU, resección transuretral.

representación más precisa de la extensión de la enfermedad dentro y más allá de la próstata, que se describe en la anatomía patológica después del examen histológico de los ganglios linfáticos pelvianos y de la próstata resecada. **La estadificación anatomopatológica es más útil que la estadificación clínica para predecir el pronóstico porque se pueden determinar el volumen tumoral, el estado de los márgenes quirúrgicos, la extensión de la diseminación extracapsular y el compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos pelvianos.** Solo por esta causa, aún existen limitaciones para efectuar comparaciones retrospectivas o prospectivas precisas entre los tratamientos no quirúrgicos y quirúrgicos sobre la supervivencia (Benson y Olson, 1989).

En el cuadro 88-3 se observa el sistema de estadificación anatomopatológica del AJCC. No obstante, la mayor parte de los datos referentes a la evolución después de la prostatectomía radical, que se describe en curso libre de enfermedad, se subclasifican de acuerdo con la presencia de cáncer dentro del tejido periprostático (márgenes, grasa o nervios) o su ausencia, y con la presencia de compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos pelvianos o de su ausencia, de la siguiente manera: 1) circunscripto al órgano, cuando la enfermedad está limitada dentro de la cápsula prostática (pT2); 2) penetración capsular, cuando la enfermedad se extiende más allá de la cápsula prostática dentro del tejido periprostático pero no compromete las vesículas seminales

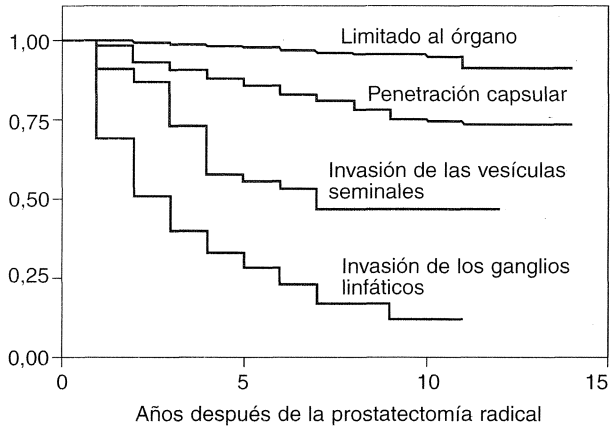


Fig. 88-2. Probabilidad bioquímica actuarial de Kaplan-Meier de presentar niveles séricos indetectables antígeno prostático específico (PSA) después de la prostatectomía radical según el estadio anatomopatológico. Las curvas representan la enfermedad limitada al órgano, la penetración capsular aislada (con márgenes quirúrgicos o sin ellos), el compromiso aislado de las vesículas seminales y el compromiso de los ganglios linfáticos. (Datos derivados de la serie de Patrick C. Walsh, The Johns Hopkins Hospital, 1982-1999.)

(pT3a); 3) compromiso de las vesículas seminales, cuando la enfermedad se extiende más allá de la cápsula prostática dentro de la pared muscular de las vesículas seminales, sin compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos (T3b), y 4) compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos (pN1). La probabilidad de que no existan indicios bioquímicos de la enfermedad (PSA indetectable) y haya supervivencia libre de cáncer se relaciona inversamente con el estadio anatomopatológico de la enfermedad (fig. 88-2). El cuadro 88-4 describe la distribución de los estadios anatomopatológicos en varias series grandes de prostatectomía radical. Se debe destacar el cambio en la distribución de los casos confinados al órgano en los informes de 1982-1991 y de 1997-1999. Se cree que este incremento se debe a la migración de los estadios generada por los esfuerzos para la detección temprana gracias a la difusión amplia de la prueba de PSA junto con el TR.

Los criterios anatomopatológicos más importantes que establecen el pronóstico tras la prostatectomía radical son el grado tumoral, el estado de los márgenes quirúrgicos y la presencia de enfermedad extracapsular, invasión de las vesículas seminales o compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos. La presencia de un margen quirúrgico positivo o de un tumor de alto grado (Gleason grado 7 o mayor) en una enfermedad extraprostática se asocia con mayor probabilidad de enfermedad residual después de la exéresis quirúrgica de la próstata (Epstein y col., 1990, 1993a, 1993b; revisado por Montie, 1990; Frazier y col., 1993; Partin y col., 1993a, 1993b; Ohori y col., 1995). El grado histológico de Gleason tiene una significación pronóstica independiente en los pacientes con enfermedad extracapsular (Epstein y col., 1993a, 1993b). Epstein y col. (1993a) demostraron una diferencia significativa en la recurrencia real del PSA entre los pacientes con grados de Gleason menores de 7 y penetración extracapsular sin compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos, y los pacientes con grados de Gleason de 7 o más y el mismo estadio anatomopatológico. Los autores también revelaron que existían diferencias notables en la verdadera recurrencia del PSA después de la prostatectomía radical entre los pacientes con penetración capsular "focal" (menos de tres glándulas más allá de la cápsula) y con penetración capsular "establecida" (más de tres glándulas más allá de la cápsula). **El hallazgo de invasión de las vesículas seminales o de metástasis en los ganglios linfáticos en la evaluación anatomopatológica posterior a la prostatectomía radical se asocia con probabilidad muy baja de erradicar el tumor por completo y probabilidad elevada de fracasos a largo plazo** (Jewett y col., 1975; Walsh y Jewett, 1980; Partin y col., 1993b; Catalona y Smith, 1994; Pound y col., 1997).

La invasión de las vesículas seminales puede ocurrir por extensión directa o hematógena (Villers y col., 1989, 1990). Wheeler y col. (1989) sugirieron subclasificar el compromiso de las vesículas seminales en tres tipos de acuerdo con los mecanismos de diseminación tumoral: tipo 1, extensión desde la próstata hacia las vesículas seminales a través del complejo eyaculador; tipo 2, invasión a través de la cápsula prostática y dentro de la cubierta muscular de la vesícula seminal, y tipo 3, diseminación hematógena sin compromiso del complejo eyaculador ni cáncer extracapsular adyacente. No se ha determinado el valor pronóstico de esta subclasificación.

Los algoritmos para la estadificación podrían incorporar los hallazgos de las biopsias con aguja que se han asociado con la extensión del cáncer, y esto podría influir sobre las decisiones terapéuticas. Por ejemplo, se demostró que la invasión del tejido periprostático (Ravery y col., 1994) y de las vesículas seminales (Stone y col., 1998) y

Cuadro 88-4. *Distribución de los estadios anatomopatológicos en las series de prostatectomías radicales*

Autor	*Institución*	*Año*	*Número*	*Nº limitado al órgano (%)*	*Nº con penetración capsular (%)*	*Nº de vesículas seminales comprometidas (%)*	*Nº con ganglios linfáticos positivos (%)*
Partin y col.	Hopkins	1982-1991	955	356 (37)	462 (48)	66 (7)	71 (7)
Pound y col.	Hopkins	1991-1997	1.111	632 (57)	384 (35)	37 (3)	58 (5)
Han y col.	Hopkins	1997-2000	436	336 (77)	79 (18)	12 (3)	9 (2)
Ohori y col.	Baylor	1983-1993	500	226 (45)	161 (32)	83 (17)	30 (6)
Zincke y col.	Mayo Clinic	1966-1991	3.170	1.497 (47)	1.339 (42)	No aclarado	334 (11)

la invasión perineural (IPN) (Bastacky y col., 1993; O'Dowd, 1997; Stone y col., 1998) hallados en el examen histológico del tejido obtenido por biopsia con aguja se relacionan con la extensión de la enfermedad. Ravery y col. (1994) sugirieron que el cáncer en la grasa periprostática observado en la biopsia tenía un valor predictivo positivo del 94% para establecer la penetración capsular, y recomendaron dirigir las biopsias a las vesículas seminales y a la cápsula prostática. Algunos investigadores aconsejaron la biopsia de las vesículas seminales como método para mejorar la estadificación antes del tratamiento (Terris y col., 1993; Vallencien y col., 1994; Stone y col., 1995). Los informes han sugerido que la biopsia sistemática de las vesículas seminales para la estadificación debe ser reservada a los tumores palpables grandes localizados en la base, para aumentar la información relativa a la estadificación (Guillonneau y col., 1997; Terris y col., 1997).

La IPN en una pieza de prostatectomía tiene escaso valor pronóstico independiente para la estadificación, como fue informado en un primer momento por Byar (1972). Sin embargo, en biopsias de núcleos, su presencia se asocia con mayor probabilidad de enfermedad no limitada al órgano durante la prostatectomía (Egan y col., 1997). **De la Taille y col. (1999) demostraron que la IPN en la biopsia se vinculaba estrechamente con valores de PSA elevados, tumores poco diferenciados y compromiso neoplásico de múltiples núcleos, y, por lo tanto, un estadio anatomopatológico más alto. El 75% de los pacientes con IPN en la biopsia tiene penetración capsular en el examen de la muestra de prostatectomía.**

Métodos de estadificación

Los métodos empleados con mayor frecuencia para evaluar la extensión o el estadio del cáncer de próstata son el TR, para determinar el estadio T, los marcadores tumorales séricos, el grado histológico, las imágenes radiológicas y la linfadenectomía quirúrgica. En otros capítulos se brindan comentarios referidos a los sistemas para clasificar el cáncer de próstata desde el punto de vista histológico, las técnicas de diagnóstico por imágenes de la próstata y la linfadenectomía quirúrgica.

Tacto rectal

El TR se emplea en forma sistemática para evaluar la extensión local del cáncer de próstata. Whitmore (1956) fue el primero que usó la "palpabilidad" de los cánceres de próstata para estadificarlos y Jewett (1975) subclasificó por primera vez la extensión local del tumor mediante TR. Sin embargo, como el TR es subjetivo y poco reproducible, a menudo se observa la subestadificación y la sobreestadificación cuando se correlaciona la extensión anatomopatológica de la enfermedad con los hallazgos en el TR.

En los estudios iniciales, cuando se sospechaba una diseminación extraprostática sobre la base de los hallazgos en el TR, esta impresión se confirmaba después de la prostatectomía radical solo en el 25% de los casos (Turner y Belt, 1957; Byar y Mostofi, 1972). **La evaluación histológica de las muestras quirúrgicas después de la prostatectomía radical en busca de una probable enfermedad limitada al órgano revela un grado significativo de subestadificación con el TR** (Walsh y Jewett, 1980). **En el cuadro 88-5 se resumen varias series grandes de prostatectomía radical en las cuales se pudo determinar cuándo se había subestadificado la supuesta enfermedad limitada al órgano o se había efectuado una predicción falsa negativa con el TR. En estas series, la subestadificación de la enfermedad aumenta con el incremento del estadio clínico.**

Cuadro 88-5. *Comparación entre el estadio clínico y el estadio anatomopatológico en series de prostatectomías radicales. Subestadificación*

Estadio clínico (TNM)	*Limitado al órgano (%)*	*No limitado al órgano (%)*
T1a	90-100	0-10
T1b	70-68	30-35
T1c	51-57	43-49
T2	37-52	48-63
T3a	19	81

TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Algunas series numerosas evaluaron la sensibilidad y la especificidad del TR para determinar el estado de la enfermedad limitada al órgano (Partin y col., 1993c) y observaron que todos los TR y las prostatectomías radicales habían sido realizadas por un urólogo y las evaluaciones anatomopatológicas habían sido efectuadas por un anatomopatólogo. En esta serie de 565 hombres en los cuales el TR sugería una enfermedad limitada al órgano (T2), el 52% tenía realmente una enfermedad circunscripta a la glándula, el 31% presentaba penetración capsular y el 17% restante revelaba compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos pelvianos. En la misma serie, de los 36 hombres en los cuales se sospechaba enfermedad extraprostática en el TR (T3a), el 19% tenía enfermedad limitada al órgano, el 36% presentaba penetración capsular y en el 45% existía compromiso de las vesículas seminales o de los ganglios linfáticos. Esto representa una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81% para predecir la enfermedad limitada al órgano solo por medio del TR.

Marcadores tumorales séricos

Dos marcadores tumorales prostáticos, la fosfatasa ácida prostática sérica (FAP) y el PSA sérico, se han empleado como indicadores de la extensión de la enfermedad en el cáncer de próstata. La menor sensibilidad de la FAP en comparación con el PSA para predecir la enfermedad avanzada y la mejor correlación entre el PSA y la extensión de la enfermedad hicieron que algunos expertos cuestionaran la necesidad de medir la FAP en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado (Burnett y col., 1992).

Fosfatasa ácida prostática

Antes de que el PSA estuviera disponible, la FAP era el marcador sérico usado con mayor frecuencia para estadificar el cáncer de próstata. La actividad enzimática de la fosfatasa está ampliamente distribuida en varios tejidos y órganos humanos. Las isoenzimas detectadas por medio de los ensayos que miden la FAP no se encuentran exclusivamente en la próstata. **Por lo tanto, aunque la actividad de la FAP es 1.000 veces mayor en la próstata que en cualquier otro tejido, no es específica de ese órgano dado que aparecen niveles detectables incluso después de resecar todo el tejido prostático.** Además de la manipulación y la enfermedad prostáticas, varias enfermedades pueden causar elevaciones de la FAP, como neoplasias y enfermedades renales, esqueléticas y hepáticas.

Respecto de la estadificación del cáncer de próstata, las elevaciones de la FAP se relacionan directamente con el estadio de la enfermedad (Heller, 1987). Los radioinmunoensayos que miden la FAP son más sensibles pero menos específicos que los ensayos enzimáticos como marcadores de la enfermedad avanzada. El ensayo enzimático que emplea timolftaleína monofosfato como sustrato para la hidrólisis de la FAP (ensayo enzimático de Roy) es una prueba específica de la presencia de enfermedad avanzada ante la ausencia de otras enfermedades que causen la elevación de la FAP. Varios estudios documentaron la relación estrecha entre la enfermedad avanzada y las elevaciones enzimáticas de la FAP (Whitesel y col., 1984; Bahnson y col., 1987; Oesterling y col., 1987). Los valores anormales de la FAP y los valores que se encuentran en la mitad superior del rango normal indican probabilidad elevada (mayor del 80%) de padecer enfermedad extraprostática (Bahnson y col., 1987; Oesterling y col., 1987). No obstante, un nivel enzimático normal de FAP no establece con exactitud la ausencia de enfermedad extraprostática.

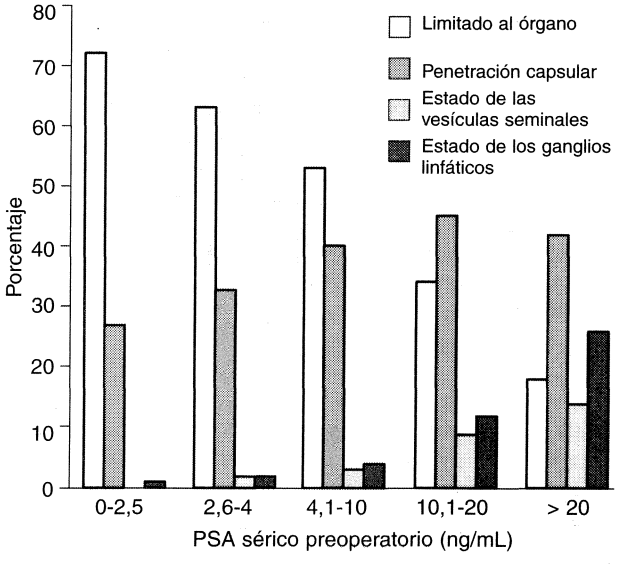


Fig. 88-3. Distribución de los estadios anatomopatológicos (prostatectomía) después de la prostatectomía radical según los niveles séricos preoperatorios de PSA. (Datos derivados de la serie de Patrick C. Walsh, The Johns Hopkins Hospital, 1982-1999.)

En la era del PSA, el uso de la FAP para la estadificación tiene un papel limitado dada la relación estrecha entre el PSA y la extensión de la enfermedad (Stamey y col., 1987). Rara vez la FAP agrega información adicional en los pacientes en los cuales se considera que existe un cáncer de próstata clínicamente localizado sobre la base del TR, el PSA y el grado de Gleason (Burnett y col., 1992). Un estudio de Han y col. (2000b) y de Moul y col. (1998) demostró, sin embargo, que el nivel preoperatorio de FAP aportaba información pronóstica independiente para predecir la progresión después de la prostatectomía radical.

Antígeno prostático específico

Se reconoce que el PSA es el marcador tumoral más útil disponible en la práctica clínica para diagnosticar, estadificar y monitorear el cáncer de próstata (Polascik y col., 1999a). Aunque la producción del PSA y su presencia en el suero no son específicas del cáncer de próstata, la concentración sérica de PSA se relaciona con el estadio anatomopatológico y con el volumen del tumor (Stamey y col., 1987, 1989; Noldus y col., 1998).

Numerosos estudios demostraron que en los grupos de pacientes con cáncer de próstata, el PSA sérico se relaciona directamente con el aumento del estadio clínico y anatomopatológico (Ercole y col., 1987; Stamey y col., 1987; Oesterling y col., 1988; Hudson y col., 1989; Haapianen y col., 1990; Partin y col., 1990, 1993c; Rainwater y col., 1990; Catalona y col., 1991). **Sin embargo, en la mayor parte de los casos, el nivel de PSA no aporta por sí mismo una información lo bastante exacta para la estadificación debido a la superposición de los niveles de PSA entre los distintos estadios (fig. 88-3).** El PSA se relaciona en forma directa con el volumen de cáncer presente (Stamey y col., 1987), pero hay otras variables que influyen sobre el nivel total de PSA. Las variables de confusión que afectan la interpretación preoperatoria del PSA sérico en relación con la extensión del tumor son el volumen de tejido con HBP y el grado tumoral, y ambos influyen sobre los niveles séricos de PSA en pacientes con cáncer de próstata (Partin y col., 1990).

Se calcula que la contribución de la HBP sobre el valor sérico global del PSA es de 0,3 ng/mL por gramo de tejido con HBP (Stamey y col., 1987) evaluado por medio de inmunoensayos policlonales, que por lo general dan valores de 1,4 a 1,9 veces más elevados que los ensayos monoclonales de Tandem (Hybritech, San Diego, California) (Graves y col., 1990). Esta conversión arroja un resultado de alrededor de 0,15 ng/mL de PSA por gramo de tejido con HBP usando el ensayo monoclonal: es decir, el valor de corte de la densidad del PSA que se emplea con mayor frecuencia para distinguir entre la HBP y el cáncer (Benson y col., 1992a, 1992b). No es posible evaluar en forma precisa la contribución de la HBP al valor sérico global de PSA en un paciente determinado porque: 1) el componente epitelial de la HBP es la fuente principal de PSA; 2) hay una cantidad variable de epitelio y estroma dentro del tejido con HBP (Marks y col.,

1999), y 3) se carece de métodos no invasivos que permitan distinguir entre el epitelio y la estroma dentro del tejido con HBP. Partin y col. (1990) demostraron que los pacientes con enfermedad en estadios más avanzados tienen tumores de alto grado y de mayor volumen que producen menos PSA por gramo de tumor. La heterogeneidad del cáncer de próstata en relación con el grado tumoral impide una evaluación precisa del efecto del grado sobre el valor sérico global del PSA antes del tratamiento.

Las variables de confusión, como la HBP y el grado tumoral, producen una superposición de los valores séricos de PSA en pacientes con diferentes estadios de cáncer y esto afecta en la mayor parte de los casos la predicción del estadio anatomopatológico final usando solamente el PSA. **Como guía general, la mayor parte de los pacientes (80%) con valores de PSA menores de 4 ng/mL tiene una enfermedad anatomopatológica limitada al órgano** (Catalona y col., 1997; Rietbergen, 1999). **2 de 3 pacientes con niveles de PSA de 4 a 10 ng/mL tienen un cáncer limitado al órgano, y más del 50% de los casos con valores de PSA superiores a 10 ng/mL tiene una enfermedad que se extiende más allá de la próstata. Casi en el 20% de los enfermos con niveles de PSA superiores a 20 ng/mL y en la mayor parte (75%) de quienes presentan niveles séricos de PSA que exceden los 50 ng/mL se observa el compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos** (Partin y col., 1990, 1993c). Alrededor del 65% de los pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tiene niveles séricos de PSA de 2,6 a 10 ng/mL (Partin y col., 1990); éste es un grupo grande en los cuales el PSA aislado reviste un valor relativo para la estadificación preoperatoria de cada paciente. En algunos estudios, el porcentaje de PSA libre se ha asociado con enfermedad más extensa (Carter y Pearson, 1997; Arcangeli y col., 1998; Southwick y col., 1999), pero su función en la estadificación requiere una evaluación adicional.

Grado histológico

Se propusieron muchos sistemas de clasificación histológica del cáncer de próstata, que ayudan a establecer el estadio anatomopatológico y el pronóstico (Utz y Farrow, 1969; Mostofi y col., 1976; Gleason y col., 1977; Harada y col., 1977; Gaeta y col., 1980; Brawn y col., 1982). El sistema de clasificación histológica empleado con mayor frecuencia para el cáncer de próstata es el de Gleason (Gleason, 1966, 1977), el cual se demostró que se relaciona en forma directa con la extensión anatomopatológica de la enfermedad. El cuadro 88-6 muestra la distribución de los grados de Gleason determinados en la biopsia de próstata antes del tratamiento, en función del estadio anatomopatológico definitivo en 2.096 hombres operados por un cáncer de próstata clínicamente localizado (serie de Johns Hopkins Hospital de 1982-1999). **En estos datos, la tendencia general** (véase cuadro 88-6) **es que los grados más elevados en la biopsia tienden a asociarse con peores estadios anatomopatológicos; no obstante, sobre una base individual, esta información del grado no alcanza para predecir con exactitud el estadio anatomopatológico.**

En el capítulo 86 se comentaron los criterios anatomopatológicos y el método para determinar el grado de Gleason de un tumor de próstata. El sistema de clasificación de Gleason se basa en una descripción de las características estructurales del cáncer con microscopia de bajo aumento (Gleason, 1977, 1992). Se asigna un grado (o patrón) de Gleason de 1 a 5 como grado primario (el patrón que ocupa el área más grande de la muestra) y un grado secundario (el patrón que ocupa la segunda área más grande en la muestra). La suma de Gleason (del 2 al 10) se determina mediante la adición del grado primario al grado secundario. **La presencia de un grado de Gleason de 4 o mayor (primario o secundario) o de una suma de Gleason de 7 o más indica mal pronóstico** (Stein y col., 1991, 1992; Epstein y col., 1993a, 1993b; Partin y col., 1993b; Ohori y col., 1994a; Zincke y col., 1994; Stamey y col., 1999). La importancia de la estadificación histológica es respaldada por análisis multivariados (Epstein y col., 1993a, 1993b, 1994a, 1994b, 1995; Partin y col., 1993c, 1995; Blackwell y col., 1994; Irwin y Trapasso, 1994; Miller y Cygan, 1994; Sands y col., 1994; Sgrignoli y col., 1994; Zeitman y col., 1994; CarMichael y col., 1995; D'Amico y col., 1995; Terris y col., 1995) de los criterios pronósticos en pacientes con enfermedad clínicamente localizada que muestran a la suma (o grado) de Gleason como un factor predictivo importante de la extensión de la enfermedad. Epstein y col. (1993a, 1993b, 1994a, 1994b, 1995) sugirieron que todos los nuevos indicadores del pronóstico deberían ser comparados con la suma (o grado de Gleason) para aportar información predictiva estadísticamente independiente, antes de considerarlos útiles en clínica.

Uso combinado de los datos clínicos para predecir el estadio anatomopatológico

El valor pronóstico de cualquier criterio clínico aislado para predecir la extensión tumoral es restringido. **La**

Cuadro 88-6. *Comparación del grado histológico de la biopsia (puntuación de Gleason) y del estadio anatomopatológico en una serie de prostatectomías radicales en 2.096 hombres*

Grado	*Nº limitado al órgano (%)*	*Nº con penetración capsular (%)*	*Nº con vesículas seminales comprometidas (%)*	*Nº con ganglios linfáticos positivos (%)*
2-4	54 (68)	26 (30)	2 (2)	0 (0)
5	162 (54)	133 (40)	3 (1)	4 (1)
6	756 (59)	434 (34)	42 (3)	45 (4)
7	105 (29)	181 (51)	28 (8)	43 (12)
8-10	31 (29)	36 (33)	11 (10)	30 (28)

exactitud de la estadificación del cáncer de próstata puede mejorar en forma significativa si se combinan los parámetros de la extensión de la enfermedad local (estadio T), el nivel sérico de PSA y el grado de Gleason obtenido en la biopsia prostática (Humphrey y col., 1991; Kleer y col., 1993a, 1993b; Partin y col., 1993c; Bluestein y col., 1994; Partin y col., 1997). **Con los parámetros del estadio clínico preoperatorio, el nivel sérico de PSA y la suma de Gleason se elaboraron tablas de probabilidad basadas en gran número de pacientes en quienes se efectuó prostatectomía radical y en los que se determinó con precisión el estadio anatomopatológico (Partin y col., 1993c, 1997). En el cuadro 88-7, los números dentro del nomograma representan el porcentaje de probabilidad de un estadio anatomopatológico definitivo determinado de acuerdo con el análisis de regresión logística para las tres variables combinadas; las líneas de puntos indican las categorías en las cuales los datos no eran suficientes para calcular una probabilidad. Esta información es útil cuando se debe asesorar a pacientes con cáncer de próstata diagnosticado en forma reciente con respecto a las alternativas terapéuticas y a la probabilidad de erradicar la enfermedad por completo, pero debe recordarse que en los pacientes con cánceres de alto grado limitados al órgano la cirugía muchas veces no es curativa a causa de la diseminación microscópica temprana de la enfermedad.** Por ejemplo, un paciente con nivel sérico de PSA de 4,2 ng/mL, cáncer en estadio clínico T1c y grado de Gleason de 6 tiene 67% de probabilidades de presentar enfermedad limitada al órgano, mientras que con valor sérico de PSA de 22 ng/mL, cáncer en estadio clínico T1c y grado de Gleason de 7 solo tendría 18% de probabilidades de presentar enfermedad limitada al órgano. Los pacientes con cáncer limitado al órgano y grado de Gleason 7 tienen alrededor del 70% de probabilidades de permanecer libres de la enfermedad a los 10 años de la cirugía (Epstein y col., 1998).

Estudios por imágenes

Se evaluaron el centellograma óseo con radionúclidos, el urograma intravenoso (UIV), la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la ETR como métodos para estadificar el cáncer de próstata (Schaffer y Pendergrass, 1976; Paulson, 1979; Lee y Siders, 1990; Yang y Yang, 1990; para una revisión del tema, véase Manyak y Javitt, 1998). Estas técnicas también se comentan en el capítulo 5. Para que un método de diagnóstico por imágenes sea clínicamente útil en la estadificación del cáncer de próstata, se debe diferenciar en forma confiable la enfermedad limitada al órgano de la que se diseminó más allá de los límites de la glándula prostática (en forma local o a distancia) y que no puede ser curada. Aunque los adelantos en las técnicas de diagnóstico por imágenes –en especial la RM y los anticuerpos monoclonales radiomarcados– aportaron algunas ventajas para determinar la extensión de la enfermedad, todavía no es posible obtener imágenes de su diseminación temprana (microscópica) más allá de la glándula antes del tratamiento. Los diversos métodos de diagnóstico por imágenes que se comentan tienen una utilidad clínica limitada para la estadificación debido a que no permiten detectar el cáncer microscópico.

No se recomienda realizar UIV excretor en pacientes con cáncer de próstata recién diagnosticado como parte de la evaluación sistemática para la estadificación. En los pacientes con hematuria, el UIV puede ser útil para descartar una patología del tracto urinario superior.

Las radiografías óseas son un método de screening carente de sensibilidad para el hallazgo de metástasis óseas. Lachmann y col. (1955) y Lentle y col. (1974) demostraron que el tumor debe reemplazar más del 50% de la densidad ósea para que los métodos radiológicos de diagnóstico por imágenes identifiquen la diseminación a distancia. Se recomienda efectuar radiografías esqueléticas solo para confirmar un centellograma óseo positivo en pacientes en los cuales no se sospechan metástasis óseas en la evaluación inicial.

El centellograma con radionúclidos es el método más sensible para detectar metástasis óseas (Schaffer y Pendergrass, 1976; Gerber y Chodak, 1991; Terris y col., 1991). Por lo menos el 25% de los pacientes con cáncer de próstata en los cuales se creía que no había enfermedad metastásica por medio de estudios óseos presentó metástasis en el centellograma (Paulson, 1979). En el 8% de los pacientes sometidos a la búsqueda de metástasis por cáncer de próstata se registraron resultados falsos negativos (Ball y Maynard, 1979). Un centellograma óseo positivo no es específico de cáncer de próstata y se debe confirmar con otros estudios en pacientes en quienes no se esperaban metástasis óseas. El centellograma óseo también es un método de screening para la obstrucción del tracto urinario, ya que evita la necesidad de efectuar evaluaciones adicionales del tracto urinario superior en pacientes con cáncer de próstata (Narayan y col., 1988).

Se cuestionó el uso sistemático del centellograma óseo con radionúclidos para estadificar el cáncer de próstata cuando surgió la prueba de PSA, por cuanto la probabilidad de un centellograma positivo es baja en pacientes con niveles de PSA menores de 10 ng/mL y sin dolor óseo. Cuando se utiliza el PSA como parte de la evaluación para la estadificación del cáncer de próstata, efectuar de manera rutinaria un centellograma con radionúclidos no sería costo-efectivo (Chybowski y col., 1991). **Sin embargo, el centellograma óseo con radionúclidos aporta información valiosa antes del tratamiento: 1) imágenes del tracto urinario superior que confirman la función renal bilateral, y 2) evaluación basal para efectuar una comparación después del tratamiento en pacientes que luego presentan dolor óseo (es decir, diagnóstico diferencial entre artrosis y enfermedad metastásica). Hay controversias en torno de si se justifica el costo adicional que representa el centellograma óseo en pacientes con valores más bajos de PSA.**

La ETR es un método poco sensible para detectar la extensión local del tumor (Rifkin y col., 1990). Algunos expertos opinan que agrega información adicional para la estadificación que no se obtiene con el TR.

Las imágenes de secciones transversales obtenidas con TC y RM no suelen ser útiles para detectar la extensión local de la enfermedad y la presencia de me-

Cuadro 88-7. *Predicción de la enfermedad limitada al órgano (LO), la penetración capsular (PC) establecida, el compromiso de las vesículas seminales (VS+) y el compromiso de los ganglios linfáticos (GL+)**

PSA 0-4 ng/mL

Puntuación de Gleason	Estadio	Estadio clínico T1a		T1b		T1c		T2a		T2b		T2c		T3a	
2-4	LO	90	(84-95)	80	(72-86)	89	(86-92)	81	(75-86)	72	(65-79)	77	(69-83)	–	–
	PC	9	(4-15)	19	(13-26)	10	(7-14)	18	(13-23)	25	(19-32)	21	(14-28)	–	–
	VS+	0	(0-2)	1	(0-3)	1	(0-1)	1	(0-2)	2	(1-5)	2	(1-5)	–	–
	GL+	0	(0-1)	0	(0-1)	0	(0-0)	0	(0-0)	0	(0-1)	0	(0-1)	–	–
5	LO	82	(73-90)	66	(57-73)	81	(76-84)	68	(63-72)	57	(50-62)	62	(55-69)	40	(26-53)
	PC	17	(9-26)	32	(24-40)	18	(15-22)	30	(26-35)	40	(34-46)	34	(27-40)	51	(38-65)
	VS+	1	(0-3)	2	(0-4)	1	(1-2)	2	(1-3)	3	(2-4)	3	(2-6)	7	(3-14)
	GL+	0	(0-2)	1	(0-2)	0	(0-0)	0	(0-1)	1	(0-2)	1	(0-2)	2	(0-4)
6	LO	78	(68-88)	61	(52-69)	78	(74-81)	64	(59-68)	52	(46-57)	57	(51-64)	35	(22-48)
	PC	19	(11-29)	35	(27-43)	21	(18-25)	34	(30-38)	43	(38-48)	37	(31-43)	53	(41-65)
	VS+	1	(0-3)	2	(0-4)	1	(1-2)	2	(1-3)	3	(2-4)	4	(2-5)	7	(4-13)
	GL+	1	(0-7)	2	(1-5)	0	(0-1)	1	(0-1)	2	(1-3)	2	(1-4)	5	(2-9)
7	LO	–	–	43	(34-53)	63	(58-68)	47	(41-52)	34	(29-39)	38	(32-45)	19	(11-29)
	PC	–	–	44	(35-54)	31	(26-36)	45	(40-50)	51	(46-57)	45	(38-52)	52	(40-63)
	VS+	–	–	6	(1-13)	4	(2-7)	6	(4-9)	10	(6-14)	12	(7-17)	19	(10-31)
	GL+	–	–	6	(2-13)	1	(1-3)	2	(1-4)	5	(2-8)	5	(2-9)	9	(4-17)
8-10	LO	–	–	31	(20-43)	52	(41-62)	36	(27-45)	24	(17-32)	27	(18-36)	–	–
	PC	–	–	43	(32-56)	34	(27-44)	47	(38-56)	48	(40-57)	42	(33-52)	–	–
	VS+	–	–	11	(2-23)	9	(5-16)	12	(7-19)	17	(11-25)	21	(12-31)	–	–
	GL+	–	–	14	(5-27)	4	(2-7)	5	(2-9)	10	(5-17)	10	(4-18)	–	–

PSA 4,1-10 ng/mL

Puntuación de Gleason	Estadio	Estadio clínico T1a		T1b		T1c		T2a		T2b		T2c		T3a	
2-4	LO	84	(75-92)	70	(60-79)	83	(78-88)	71	(64-78)	61	(52-69)	66	(57-74)	43	(27-58)
	PC	14	(7-23)	27	(18-37)	15	(11-20)	26	(19-33)	35	(26-43)	29	(21-37)	44	(30-59)
	VS+	1	(0-4)	2	(0-6)	1	(0-3)	2	(1-5)	4	(1-9)	5	(1-10)	10	(3-23)
	GL+	0	(0-2)	1	(0-3)	0	(0-1)	0	(0-1)	1	(0-2)	1	(0-2)	1	(0-5)
5	LO	72	(60-85)	53	(44-63)	71	(67-75)	55	(51-60)	43	(38-49)	49	(42-55)	27	(17-39)
	PC	25	(14-36)	42	(32-51)	27	(23-30)	41	(36-46)	50	(45-55)	43	(37-50)	57	(46-68)
	VS+	2	(0-5)	3	(1-7)	2	(1-3)	3	(2-5)	5	(3-8)	6	(4-10)	12	(6-20)
	GL+	1	(0-5)	2	(1-5)	0	(0-1)	1	(0-1)	2	(1-3)	2	(1-3)	3	(1-7)
6	LO	67	(55-82)	47	(38-57)	67	(64-70)	51	(47-54)	38	(34-43)	43	(38-49)	23	(14-34)
	PC	27	(15-39)	44	(35-53)	30	(27-33)	44	(41-48)	52	(48-56)	46	(40-51)	57	(47-67)
	VS+	2	(0-6)	3	(1-6)	2	(2-3)	3	(2-4)	5	(4-7)	6	(4-9)	11	(6-18)
	GL+	3	(0-15)	5	(2-11)	1	(1-2)	2	(1-3)	4	(3-6)	4	(3-6)	9	(5-15)
7	LO	49	(34-68)	29	(21-38)	49	(45-54)	33	(29-38)	22	(18-26)	25	(20-30)	11	(6-17)
	PC	36	(20-51)	48	(38-60)	40	(35-44)	52	(48-57)	54	(49-59)	48	(42-54)	48	(37-58)
	VS+	6	(0-19)	9	(2-18)	8	(5-11)	10	(8-13)	15	(11-19)	18	(13-24)	26	(17-36)
	GL+	8	(0-32)	12	(5-23)	3	(2-5)	4	(3-6)	9	(6-12)	9	(6-13)	15	(8-23)
8-10	LO	35	(18-62)	18	(11-28)	37	(28-46)	23	(16-31)	14	(9-19)	15	(10-22)	6	(3-10)
	PC	34	(17-58)	42	(28-57)	40	(33-49)	49	(42-57)	46	(39-53)	40	(31-48)	34	(24-46)
	VS+	10	(0-34)	15	(4-29)	15	(10-22)	19	(13-26)	24	(17-31)	28	(20-37)	35	(23-48)
	GL+	18	(0-55)	23	(10-43)	8	(4-12)	9	(5-13)	16	(11-24)	17	(10-26)	24	(13-38)

PSA 10,1-20 ng/mL

Puntuación de Gleason	Estadio	Estadio clínico T1a		T1b		T1c		T2a		T2b		T2c		T3a	
2-4	LO	76	(65-88)	58	(46-69)	75	(68-82)	60	(52-70)	48	(39-58)	53	(42-64)	–	–
	PC	20	(10-32)	36	(26-46)	22	(16-29)	35	(26-43)	43	(34-53)	37	(27-47)	–	–
	VS+	2	(0-7)	4	(1-10)	2	(1-5)	4	(1-8)	7	(2-14)	8	(2-16)	–	–
	GL+	0	(0-7)	2	(0-8)	0	(0-2)	1	(0-2)	1	(0-5)	1	(0-6)	–	–
5	LO	61	(47-78)	40	(31-50)	60	(54-65)	43	(38-49)	32	(26-37)	36	(29-43)	18	(10-27)
	PC	33	(18-47)	50	(39-59)	35	(30-40)	50	(45-56)	57	(51-63)	51	(43-57)	59	(47-69)
	VS+	3	(0-9)	5	(1-10)	3	(2-5)	5	(3-8)	8	(5-11)	9	(6-15)	15	(8-25)
	GL+	3	(0-14)	5	(2-11)	1	(0-2)	2	(1-3)	4	(1-7)	4	(1-7)	7	(3-15)
6	LO	–	–	33	(25-42)	55	(51-59)	38	(34-43)	26	(23-31)	31	(25-37)	14	(8-22)

(Continúa)

Cuadro 88-7. *Predicción de la enfermedad limitada al órgano (LO), la penetración capsular (PC) establecida, el compromiso de las vesículas seminales (VS+) y el compromiso de los ganglios linfáticos (GL+)* (Cont.)*

PSA 10,1-20 ng/mL

Puntuación de Gleason	Estadio	Estadio clínico T1a		T1b		T1c		T2a		T2b		T2c		T3a	
	PC	–	–	49	(38-59)	38	(34-42)	52	(48-57)	57	(51-62)	50	(44-57)	54	(44-64)
	VS+	–	–	4	(1-9)	4	(3-5)	5	(3-7)	7	(5-10)	9	(6-13)	14	(8-21)
	GL+	–	–	13	(6-24)	3	(2-5)	4	(3-6)	10	(7-13)	10	(6-14)	18	(10-27)
7	LO	33	(19-57)	17	(11-24)	35	(31-40)	22	(18-26)	13	(11-16)	15	(11-199	6	(3-10)
	PC	38	(18-61)	46	(34-60)	45	(40-50)	55	(5-60)	51	(45-57)	45	(39-52)	40	(30-50)
	VS+	8	(0-28)	11	(3-22)	12	(8-16)	14	(10-19)	18	(13-24)	22	(16-29)	28	(18-39)
	GL+	18	(0-57)	24	(10-41)	8	(5-11)	9	(6-13)	17	(12-23)	18	(12-25)	26	(16-38)
8-10	LO	–	–	9	(5-16)	23	(16-32)	14	(9-19)	7	(5-11)	8	(5-12)	3	(1-5)
	PC	–	–	33	(21-51)	40	(33-49)	46	(38-55)	38	(30-47)	33	(24-42)	26	(17-37)
	VS+	–	–	15	(4-32)	20	(13-28)	22	(15-31)	25	(18-34)	30	(21-40)	34	(21-47)
	GL+	–	–	40	(19-60)	16	(10-24)	17	(11-25)	29	(21-38)	29	(19-40)	37	(24-52)

PSA > 20 ng/mL

Puntuación de Gleason	Estadio	Estadio clínico T1a		T1b		T1c		T2a		T2b		T2c		T3a	
2-4	LO	–	–	38	(26-52)	58	(46-68)	41	(31-52)	29	(20-40)	–	–	–	–
	PC	–	–	47	(33-61)	34	(24-44)	48	(36-58)	52	(39-65)	–	–	–	–
	VS+	–	–	9	(1-22)	7	(2-15)	10	(3-20)	14	(4-29)	–	–	–	–
	GL+	–	–	4	(0-17)	1	(0-4)	1	(0-5)	3	(0-11)	–	–	–	–
5	LO	–	–	23	(15-32)	40	(32-49)	26	(19-33)	17	(12-22)	19	(14-26)	8	(4-14)
	PC	–	–	57	(44-68)	48	(40-56)	60	(52-68)	61	(53-69)	55	(46-64)	54	(40-67)
	VS+	–	–	10	(2-21)	9	(5-14)	11	(6-17)	15	(9-23)	19	(11-28)	26	(14-41)
	GL+	–	–	10	(3-21)	3	(1-6)	3	(1-7)	7	(3-13)	7	(3-13)	11	(4-22)
6	LO	–	–	17	(11-25)	35	(27-42)	22	(16-27)	13	(10-17)	15	(11-20)	6	(3-10)
	PC	–	–	51	(37-64)	49	(43-56)	60	(53-66)	57	(50-64)	51	(43-59)	46	(34-58)
	VS+	–	–	8	(2-17)	8	86-12)	10	(7-15)	13	89-19)	17	(11-24)	21	(13-33)
	GL+	–	–	23	(10-40)	7	84-11)	8	(5-13)	16	(11-23)	17	(11-25)	26	(16-38)
7	LO	–	–	–	–	18	(13-23)	10	(7-14)	5	(4-8)	6	(4-9)	2	(1-4)
	PC	–	–	–	–	46	(39-54)	51	(44-58)	43	(35-50)	37	(29-45)	29	(19-40)
	VS+	–	–	–	–	22	(15-28)	24	(17-32)	27	(20-34)	32	(24-42)	36	(25-49)
	GL+	–	–	–	–	14	(19-21)	14	(9-22)	25	(18-33)	25	(16-34)	32	(20-45)
8-10	LO	–	–	3	(2-7)	10	(6-16)	5	(3-9)	3	(2-4)	3	(2-5)	1	(0-2)
	PC	–	–	24	(13-42)	34	(27-45)	37	(28-48)	28	(20-37)	23	(16-31)	17	(11-26)
	VS+	–	–	20	(6-43)	31	(21-42)	33	(22-45)	33	(24-45)	38	(26-51)	40	825-55)
	GL+	–	–	51	(25-72)	24	(15-36)	24	(15-35)	36	(25-48)	35	(23-48)	42	(27-58)

* Los números representan el porcentaje de probabilidad predictiva (intervalo de confianza del 95%). Los guiones indican la ausencia de datos suficientes para calcular la probabilidad.
Modificado de Partin AW, Subong ENP, Walsh PC y col.: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997;277:1445-1451.

tástasis en los ganglios linfáticos a causa de su escasa sensibilidad (Rifkin y col., 1990; Tempany y col., 1994; Wolf y col., 1995). **Las imágenes de la pelvis para evaluar los ganglios linfáticos pueden estar justificadas en los pacientes con alto riesgo de metástasis por presencia de enfermedad localmente avanzada en el TR, elevación notable del PSA (más de 20 ng/mL) o la existencia de un cáncer poco diferenciado en la biopsia con aguja.** Wolf y col. (1995) sugieren, sobre la base del análisis de decisiones, que la probabilidad de que aparezcan metástasis en los ganglios linfáticos debe superar el 30% para que los métodos de diagnóstico por imágenes pelvianos sean costo-efectivos. Albertsen y col. (2000) calcularon el rendimiento positivo de los centellogramas óseos y de los cortes transversales de los métodos por imágenes en seis regiones geográficas que participaban del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del NCI. Solo en los pacientes con valores de PSA mayores de 50 ng/mL y en los que presentaban grados de Gleason entre 8 y 10 (y PSA mayor de 20 ng/mL) se obtuvieron resultados positivos por encima del 10 y del 20%, respectivamente, en el centellograma óseo y la TC. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes en los que se diagnostica cáncer de próstata con PSA y TR –excepto los que son portadores de tumores poco diferenciados– no se beneficia con los estudios por imágenes pelvianos. Estos métodos parecen ser excesivamente usados en la actualidad para estadificar el cáncer de próstata (Kindrick y col., 1998).

En este momento se evalúan la RM y la espectroscopia por RM combinadas para estadificar el cáncer de próstata (Yu y col., 1999; Kurhanewicz y col., 2000), pe-

ro no hay evidencias de que superarán las limitaciones actuales para obtener imágenes de la enfermedad microscópica (Yu y col., 1999). Existen nuevos anticuerpos monoclonales marcados con radionúclidos (que se comentarán más adelante) que podrían ofrecer una manera de superar esas limitaciones.

Linfadenectomía pelviana

El estado de los ganglios linfáticos pelvianos ofrece información importante acerca del tratamiento puesto que un abordaje terapéutico curativo tiene escasas probabilidades de éxito cuando hay metástasis ganglionares. La prevalencia de las metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos se correlaciona con el estadio T, el nivel sérico de PSA y el grado histológico (Partin y col., 1993c, 1997). Los estudios demostraron que entre el 5 y el 12% de los hombres con cáncer de próstata clínicamente localizado tiene metástasis macroscópicas o microscópicas en los ganglios linfáticos utilizando el PSA (Catalona y Bigg, 1990; Petros y Catalona, 1992; Danella y col., 1993; Partin y col., 1993c; Zincke y col., 1994; Pound y col., 1997). Estos datos contrastan con los de las series de prostatectomías de la era previa al PSA (la década de 1980), cuando más del 20% de los pacientes bajo sospecha de enfermedad clínicamente localizada presentaba metástasis en los ganglios linfáticos en la prostatectomía (Donohue y col., 1981, 1982). La prevalencia decreciente de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos se atribuye sobre todo a la detección más temprana del cáncer con PSA y biopsias bajo guía de la ETR, fenómeno que se conoce como migración de los estadios (Petros y Catalona, 1992; Danella y col., 1993; Partin y Oesterling, 1994).

La exéresis quirúrgica y el examen histológico de los ganglios linfáticos pelvianos proporcionan la información más precisa para su estadificación. La linfadenectomía pelviana se ha llevado a cabo en forma sistemática junto con la prostatectomía radical. También se puede realizar por vía laparoscópica (véase cap. 104), aunque las indicaciones de este abordaje son controvertidas. Una indicación relativa de la linfadenectomía por vía laparoscópica es la sospecha elevada de metástasis debido a los siguientes hallazgos: 1) ganglios linfáticos pelvianos aumentados de tamaño en los estudios por imágenes de la pelvis; 2) valor sérico de PSA antes de la biopsia mayor de 20 ng/mL; 3) tumor poco diferenciado en la biopsia con aguja (grado de Gleason de 8 a 10) (Sgrignoli y col., 1994); 4) tumor palpable localmente avanzado. Algunos autores creen que la linfadenectomía pelviana en el momento de la prostatectomía radical es innecesaria en pacientes con bajo riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos de acuerdo con los parámetros de estadio T, nivel sérico de PSA y grado tumoral antes de la cirugía (Kerbl y col., 1993; Bluestein y col., 1994; Narayan y col., 1994). Gracias al advenimiento de la evaluación del PSA, es escaso el riesgo de compromiso linfático pelviano en la mayor parte de los pacientes con cáncer de próstata descubierto en la actualidad. Por lo tanto, se efectúan de rutina enfoques terapéuticos curativos (p. ej., prostatectomía perineal, braquiterapia) sin linfadenectomía pelviana.

Estadificación molecular del cáncer de próstata

Todas las técnicas actuales no invasivas para la estadificación están limitados por la imposibilidad de asegurar con exactitud la presencia de diseminación microscópica del cáncer más allá de la glándula prostática. Gracias al énfasis colocado en la detección más temprana de la enfermedad con la técnica del PSA, cada vez se diagnostican menos pacientes con enfermedad metastásica macroscópica detectable por los métodos de imágenes actuales. Las técnicas de estadificación más sensibles, conocidas como estadificación molecular, se centraron en la detección de las células circulantes provenientes del cáncer de próstata, sea directamente utilizando métodos de centrifugación e inmunotinción (Ts'o y col., 1997; Polascik y col., 1999b) o indirectamente por medio de la identificación del mensaje genético (mRNA) de biomarcadores específicos de la próstata, como el PSA o el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) en las células tumorales circulantes. Esta última técnica, conocida como transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (TR-PCR), implica la transcripción inversa del mRNA circulante para formar DNA complementario y la amplificación del DNA que codifica un biomarcador por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Moreno y col., 1992). **En consecuencia, un ensayo de PCR positivo para PSA en la sangre periférica sugiere la presencia de células prostáticas circulantes porque el mRNA del PSA es específico de la próstata.**

Moreno y col. (1992) usaron el análisis de PCR en la sangre de 12 pacientes con cáncer de próstata en estadio D y de 17 controles. El análisis de PCR fue negativo en todos los controles, mientras que 4 de 12 casos de cáncer tuvieron ensayos de PCR positivos, que sugerían la presencia de células prostáticas neoplásicas circulantes en la corriente sanguínea. Con una técnica de PCR sensible para detectar PSA circulante, Katz y col. (1994) hallaron que los resultados del ensayo de PCR podían predecir mejor el estadio anatomopatológico en pacientes sometidos a prostatectomía radical en comparación con todos los demás factores predictivos, incluidos el PSA y el grado de Gleason. También se demostró que la TR-PCR para el PSA era un factor predictivo independiente de la supervivencia libre de enfermedad después de la prostatectomía radical (de la Taille y col., 1999). Asimismo, el ensayo de PCR-PSA pudo establecer mejor el estadio anatomopatológico en pacientes con enfermedad clínicamente localizada en comparación con el ensayo de PCR-PSMA, una glucoproteína epitelial prostática de transmembrana (Cama y col., 1995). En pacientes con cáncer de próstata metastásico, las comparaciones directas entre los ensayos de PCR para PSA y PSMA revelaron mayor porcentaje de resultados positivos de PCR-PSA en un estudio (Cama y col., 1995) y mayor porcentaje de resultados positivos de PCR-PSMA en otro estudio (Israeli y col., 1995). Esto sugiere que la sensibilidad de esos ensayos para detectar las células neoplásicas circulantes difiere entre los diversos investigadores.

Se observó que el análisis de PCR-PSA es negativo en las mujeres y en varones sin evidencias de cáncer de prós-

tata. Por tanto, un ensayo positivo de PCR-PSA parece ser específico para células de cáncer de próstata y se debe relacionar en forma directa con la extensión anatomopatológica del cáncer. Sin embargo, entre 1 y 4 de 65 hombres con cáncer de próstata localizado sometidos a prostatectomía radical y con la enfermedad limitada a la muestra tuvieron ensayos positivos de PCR-PSA (Katz y col., 1994). Estos hombres tendrían contraindicada la cirugía si se llegara a la conclusión de que las células de cáncer de próstata circulante son sinónimo de enfermedad incurable. Aún no se conoce la relación precisa entre las células circulantes del cáncer de próstata –halladas en forma directa o indirecta– y la presencia de metástasis microscópicas a distancia (Moreno y Gomella, 1998; Polascik y col., 1999c). **Hasta que se descubra el significado de un ensayo de PCR positivo con seguimiento a largo plazo, en los pacientes con cáncer de próstata localizado y con probabilidades de curarse no se deben omitir los tratamientos curativos sobre la base de la prueba de PCR.**

Centellograma de anticuerpos monoclonales nucleares

El radioinmunocentellograma de anticuerpos monoclonales (centellograma de anticuerpos monoclonales radiomarcados) es un enfoque promisorio para identificar los depósitos microscópicos de cáncer en zonas regionales y a distancia. El anticuerpo monoclonal contra el PSMA (7E11), antígeno que se expresa en mayor medida en las células del cáncer de próstata que en el tejido prostático normal (Wright y col., 1995), fue quelado al indio 111 para el inmunocentellograma y se conoce como 111 In capromab pendetida o ProstaScint® (Corporación Cytogen, Princeton, Nueva Jersey). (Para una revisión del PSMA, véase Chang y col., 2000). El centellograma con ProstaScint fue aprobado por la FDA en 1997 para la estadificación de pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedad diseminada más allá de la próstata (Babaian y col., 1994; Kahn y col., 1994).

Un estudio inicial diseñado para detectar el compromiso de los ganglios linfáticos pelvianos con el centellograma de ProstaScint demostró un valor predictivo positivo del 50% (Babaian y col., 1994). Un estudio posterior (Manyak y col., 1999) informó un valor predictivo positivo del 62% en pacientes sometidos a linfadenectomía pelviana y con riesgo elevado de presentar enfermedad ganglionar teniendo en cuenta el valor de PSA, el grado de Gleason y el estadio clínico avanzado. La sensibilidad y la especificidad informadas para la enfermedad ganglionar del 62 y del 72%, respectivamente, pueden ser comparadas con una sensibilidad menor del 20% y una especificidad del 100% para los estudios por imágenes transversales realizados en el mismo ensayo. El ProstaScint, junto con el PSA, el grado histológico y el estadio clínico, parecen aportar información adicional para predecir el comportamiento tumoral (Manyak y col., 1999; Polascik y col., 1999c).

El 7E11, que se emplea para el centellograma, se une a un epítopo intracelular (Troyer y col., 1997), solo disponible en células muertas o en procesos letales (Chang y col., 1999). Esto explicaría en parte la limitación del centellograma con ProstaScint actual para localizar de manera precisa sitios metastásicos. Se han radiomarcado anticuerpos monoclonales que se unen a dominios extracelulares del PSMA (Chang y col., 1999), los cuales están siendo estudiados como una posible segunda generación de centellogramas que pueden mejorar la identificación de la enfermedad microscópica extraprostática (Bander y col., 2000).

BIBLIOGRAFÍA

Alhertsen PC, Hanley JA, Harlan LC, et al: The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: A population based analysis. J Urol 2000;163:1138.

Alexander RB, Maguire MG, Epstein JI, Walsh PC: Pathological stage is higher in older men with clinical stage B1 adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1989;141:880.

American Urological Association: Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. Oncology 2000;14:267.

Arcangeli CG, Humphrey PA, Smith DS, et al: Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathologic features of prostate cancer in a screening population. Urology 1998;51:558.

Armbruster DA: Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. Clin Chem 1993;39:181.

Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, et al: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. B J Urol 1988;62: 584.

Auvinen A, Rietbergen JB, Denis LJ, et al: Prospective evaluation plan for randomized trials of prostate cancer screening. The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group. J Med Screening 1996;3:97.

Babaian RJ: Extended field prostate biopsy enhances cancer detection. Urology 2000;55:453.

Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: Correlation and clinical application. J Clin Lab Anal 1990;4:135.

Babaian RJ, Sayer J, Podoloff DA, et al: Radioimmunoscintigraphy of pelvic lymph nodes and 111-indium-labeled monoclonal antibody CYD-356. J Urol 1994;152:1952.

Bahnson RR, Catalona WJ: Adverse implications of acid phosphatase levels in the upper range of normal. J Urol 1987;137:427.

Ball JD, Maynard CD: Nuclear imaging in urology. Urol Clin North Am 1979;6:321.

Bander NH, Nanus D, Bremer S, et al: Phase I clinical trial targeting a monoclonal antibody (mAb) to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen (PSMA) in hormone-independent patients. J Urol 2000;163(suppl 4):160.

Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroeder FH: The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. Urology 1995;46:773.

Barry MJ, Fleming C, Coley CM, et al: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. Urology 1995;46:445.

Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI: Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. Am J Surg Pathol 1993;17:336.

Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al: Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. Urology 1994;43:44.

Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ: Manual for staging of cancer, 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992, pp 181-186.

Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH: American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 3rd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1988, pp 157-162.

Beahrs OH, Myers MH: American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1983, pp 159-164.

Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al: Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. Urology 2000;55:694.

Benson MC: Editorial: Prostate specific antigen. J Urol 1994;152:2046.

Benson MC, Olson CA: The staging and grading of prostatic cancer. In Fitzpatrick JM, Krane RJ (eds): The Prostate. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp 261-272.

Benson MC, Whang IS, Olsson CA, et al: Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. J Urol 1992a;147:817.

Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al: Prostate specific antigen density: Means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. J Urol 1992b;147:815.

Bjork T, Ljungberg B, Piironen T, et al: Rapid exponential elimination of free prostate-specific antigen contrasts the slow, capacity-limited elimination of PSA complexed to alpha l-antichymotrypsin from serum. Urology 1998;51:57.

Black MH, Magklara A, Obiezu CV, et al: Development of an ultrasensitive immunoassay for human glandular kallikrein with no cross-reactivity from prostate-specific antigen. Clin Chem 1999;45:790.

Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, et al: Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: The influence of prostate specific antigen cancer density. J Urol 1994;151:1566.

Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. J Urol 1994;151:1315.

Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, et al: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. J Urol 1993;150: 369.

Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, et al: Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J Urol 2000;163:1476.

Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, et al: Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992;147:841.

Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AC, et al: Histologic grading study of prostate adenocarcinoma: The development of a new system and comparison with other methods–a preliminary study. Cancer 1982;49:525.

Burnett AL, Chan DW, Brendler CB, Walsh PC: The value of serum enzymatic acid phosphatase in the staging of localized prostate cancer. J Urol 1992:148:1832.

Byar DP, Mostofi FK, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathological features in 208 radical prostatectomies examined by step-section technique. Cancer 1972;30:5.

Cama C, Olsson CA, Raffo AJ, et al: Molecular staging of prostate cancer. II. Comparison of application of enhanced reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate specific antigen versus prostate specific membrane antigen. J Urol 1995;153:1373.

CarMichael M, Veltri RW, Partin AW, et al: Deoxyribonucleic acid ploidy analysis as a predictor of recurrence following radical prostatectomy for stage T2 disease. J Urol 1995;153:1015.

Carter HB. Current status of PSA in the management of prostate cancer. In Cameron JL (ed): Advances in Surgery, vol 27. Chicago, Mosby-Year Book, 1994, pp 81-95.

Carter HB: A PSA threshold of 4.0 ng/mL for early detection of prostate cancer: the only rational approach for men 50 years old and older. Urology 2000;55:796.

Carter HB, Epstein JI, Partin AW: The influence of age and prostate specific antigen on the chance of curable prostate cancer among men with non-palpable disease. Urology 1999a;53:126.

Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al: Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. J Urol 1989;142:1008.

Carter HB, Lanids PK, Metter EJ, et al: Prostate specific antigen (PSA) testing of older men. J Natl Cancer Inst 1999b;91:1733.

Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al: Estimation of prostatic growth using serial prostate-specific antigen measurements in men with and without prostate disease. Cancer Res 1992a;52:3323.

Carter HB, Partin AW, Luderer A, et al: Percentage of free prostate specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. Urology 1997;49:379.

Carter HB, Pearson JD: PSA and the natural course of prostate cancer. In Schroder FH (ed): Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. New York, Parthenon, 1997, pp 187-193.

Carter HB, Pearson JD: Prostate specific antigen (PSA) testing for early diagnosis of prostate cancer: Formulation of guidelines. Urology 1999;54:780.

Carter HB, Pearson JD, Metter JE, et al: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 1992b;267:2215.

Carter HB, Pearson JD, Morrell CH, et al: What is the shortest time interval over which PSA velocity should be measured? J Urol 1995a; 153:419A.

Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. Urology 1995b;45:591.

Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al: Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. J Urol 1999;161:835.

Catalona WJ, Bigg SW: Nerve-sparing radical prostatectomy: Evaluation of results after 250 patients. J Urol 1990;143:538.

Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al: Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves. J Urol 1994a;152:2037.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998;279:1542.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al: Percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: A prospective multicenter clinical trial. Urology 2000a;55:372.

Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF, Yan Y: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. Urology 2000b; 55:791.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994b;151:1283.

Catalona WJ, Smith DJ: Five-year tumor recurrence rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152:1837.

Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA 1997;277:1452.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW: Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. JAMA 1993;270:948.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al: Measurement of prostatespecific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Eng J J Med 1991;324:1156.

Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274:1214.

Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, Heston WD: Prostate-specific membrane antigen: Present and future applications. Urology 2000;55:622.

Chang SS, Reuter VE, Heston WD, et al: Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. Cancer Res 1999;59: 3192.

Chapdelaine P, Paradis G, Tremblay RR, Dube JY: High level of expression in the prostate of a human glandular kallikrein mRNA related to prostae-specific antigen. FEBS Len 1988;236:205.

Chen Z, Chen H, Stamey TA: Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterization. J Urol 1997;157: 216621.

Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. J Urol 1989;141: 1136.

Christensson A, Laurell CB, Lilja H: Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. Eur J Biochem 1990;194:755.

Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al: Serum prostate-specific antigen complexed to alphal-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150:100.

Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. J Urol 1992;148:83.

Chybowski FM, Larson-Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. J Urol 1991;145:313.

Clements JA: The glandular kallikrein family of enzymes: Tissue-specific expression and hormonal regulation. Endocr Rev 1989;10:393.

Coley CM, Barry MJ, Mulley AG: Clinical guideline: Part III. Screening for prostate cancer. Ann Intern Med 1997;126:480.

Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, et al: Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. Br J Urol 1993;71:445.

Cooner WH, Mosley BR. Rutherford CL Jr, et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. J Urol 1990;143: 1146.

Cooner WH: Editorial: Prostate cancer. J Urol 1994;151:103.

Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al: The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. JAMA 1992;267: 2227.

Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB: Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. J Urol 1993;150:1837.

Dalton DL: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology 1989;33:465.

D'Aminico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995;154:131.

Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J: The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: Implications for laparoscopic lymph node dissection. J Urol 1993;149:1488.

Darson MF, Pacelli A, Roche PC, et al: Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic epithelial neoplasia and adenocarcinoma: A novel prostate cancer marker. Urology 1997;49:857.

De la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al: Perineural invasion on prostate needle biopsy: An independent predictor of final pathologic stage. Urology 1999;54:1039.

Denis L, Mettlin C, Carter HB, et al: Early detection and screening. In Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L (eds): Prostate Cancer: Second International Consultation on Prostate Cancer, 1999. Plymouth, United Kingdom, Plymbridge, 2000. pp 219-234.

Diamandis EP, Yousef GM, Luo I, et al: The new human kallikrein gene family: Implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000;11:54.

Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, et al: PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. Urology 1999a;54:517.

Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, et al: Total and transition zone prostate volume and age: How do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? Urology 1999b; 54:846.

Donohue RE, Fauver HE, Whitesel JA, et al: Prostatic carcinoma: Influence of tumor grade on results of pelvic lymphadenectomy. Urology 1981;17:435.

Donohue RE, Mani JH, Whitesel JA, et al: Pelvic lymph node dissection: Guide to patient management in clinically localized adenocarcinoma of prostate. Urology 1982:20:559.

Egan AJ, Bostwick DG: Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. Am J Surg Pathol 1997;21: 1496.

Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol 1994;52: 1520.

Epstein JI, CarMichael M, Partin AW: OA-519 (Fatty acid synthase) as an independent predictor of pathologic stage in adenocarcinoma of the prostate. Urology 1995;45:81.

Epstein JI, CarMichael MJ, Pizov G, Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: A study of 196 cases with long-term follow-up. J Urol 1993a;150:135.

Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993b;71: 3582.

Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC: Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. J Urol 1998;160:97.

Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (Stages T1a and T1b) and on needle biopsy (Stage T1c). J Urol 1994a;152:1721.

Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of non-palpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994b;271:368.

Epstein JI: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection: The significance of margins designated as negative, closely approaching and positive. Am J Surg Pathol 1990;14:626.

Ercole CJ, Lange PH, Mathiesen M, et al: Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 1987;138:1181.

Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer–Part III: Quantifying the link between population prostate-specific antigen testing and recent declines in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999a;91:1033.

Etzioni RA, Cha R, Cowen ME: Serial prostate-specific antigen screening for prostate cancer: A computer model evaluates competing strategies. J Urol 1999b;162:741.

Fang J, Metter EJ, Carter HB: Low levels of prostate specific antigen predict long term risk of prostate cancer. J Urol 2000;163(suppl 4): 238.

Fang J, Metter EJ, Landis P, et al: Low levels of prostate specific antigen predict long term risk of prostate cancer: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 2001;58:411-416.

Ferguson JK, Bostwick DG, Suman V, et al: Prostate-specific antigen detected prostate cancer: Pathological characteristics of ultrasound visible versus ultrasound invisible tumors. Eur Urol 1995;27:8.

Feuer EJ, Merrill RM, Hankey BF: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer–Part II: Cause of death misclassification and the recent rise and fall in prostate cancer mortality. J Natl Cancer Inst 1999;91:1025.

Filella X, Alcover J, Molina R, et al: Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. Prostate 2000;42:181.

Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. J Urol 1994;152:1506.

Flemming ID, Cooper JS, Hemson DE, et al (eds): American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia, JP Lippincott, 1997, pp 219-222.

Fowler JE Jr, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA: Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. Urology 1999;53:1175.

Frazier A, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF: Is prostate-specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? J Urol 1993;149:516.

Gann PH: Interpreting trends in prostate cancer incidence and mortality. Epidemiology 1997;8:117.

Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA 1995;273:289.

Geata JF, Asirwatham JE, Miller G, Murphy GP: Histologic grading of primary prostatic cancer: A new approach to an old problem. J Urol 1980;123:689.

Gerber G, Chodak GW: Assessment of value of routine bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. Urology 1991;37:418.

Gilliland F, Becker TM, Smith A, et al: Trends in prostate cancer incidence and mortality in New Mexico are consistent with an increase in effective screening. Cancer Epidemiol Biomarker Prev 1994;3:105.

Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. Cancer Chemother Rep 1966;50:125.

Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: A perspective. Hum Pathol 1992;23:273.

Gleason DF, the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed): Urologic Pathology: The Prostate. Philadelphia. Lea & Febiger, 1977, pp 171-197.

Goldfarb DA, Stein BS, Shamszadeh M, Petersen RO: Age-related changes in tissue levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen. J Urol 1986;136:1266.

Graves HCB, Wehner N, Stamey TA: Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA: Need for an international antigen standard. J Urol 1990;144:1516.

Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, et al: Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia: Results from the North American Phase III Clinical Trial. Urol Clin North Am 1993;20:627.

Guillonneau B, Debras B, Veillon B, et al: Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. Eur Urol 1997;32:160.

Haapianen RK, Permi EJ, Rannikko SAS, et al: Prostate tumor markers as an aid in staging of prostate cancer. Br J Urol 1990;65:264.

Hammerer P, Huland H: Systematic sextant biopsies in 651patients referred for prostate evaluation. J Urol 1994;151:99.

Han M, Piantadosi S, Zahumak ML, et al: Serum acid phosphatase level and biochemical recurrence following radical prostatectomy for men with clinically localized prostate cancer. Urology 2001;57:707-711.

Han M, Walsh PC, Partin AW, Rodriguez R: Ability of the 1992 and 1997 American Joint Committee on Cancer staging systems for prostate cancer to predict progression-free survival after radical prostatectomy for stage T2 disease. J Urol 2000a;164:89.

Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al: Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer—Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. J Natl Cancer Inst 1999;91:1017.

Harada M, Mostofi FK, Corle DK, et al: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. Cancer Treatment Rep 1977; 61:223.

Heller JE: Prostatic acid phosphatase: Its current clinical status. J Urol 1987;137:1091.

Helzlsouer KJ, Newby J, Comstock GW: Prostate-specific antigen levels and subsequent prostate cancer: Potential for screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1:537.

Henttu P, Liao S, Vihko P: Androgens up-regulate the human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the LNCaP cell line. Endocrinology 1992;130:766.

Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P: Expression of the gene coding for human prostate-specific antigen and related hGK-1 in benign and malignant tumors of the human prostate. Int J Cancer 1990;45:654.

Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ: Effect of ejaculation on serum total and free prostate-specific antigen concentrations. Urology 1997; 50:239.

Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;14:71.

Houston TP, Elster AB, Davis RM, Deitchman SD: The U.S. Preventive Services Task Force Guide to Clinical Preventive Services, 2nd ed. AMA Council on Scientific Affairs. Am J Prev Med 1998;14:374.

Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol 1989;142:1011.

Humphry PA, Walther PJ, Currin SM, Vollmer RT: Histologic grade, DNA ploidy, and intraglandular tumor extent as indicators of tumor progression of clinical stage B prostate carcinoma. Am J Surg Pathol 1991;15:1165.

International Prostate Screening Trial Evaluation Group: Rationale for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group. Eur J Cancer 1999;35: 262.

International Union Against Cancer: Urological tumours: Prostate. In Hermanek P, Sobin LH (eds): TNM Classification of Malignant Tumors, 4th ed. Berlin, Springer-Verlag, 1992, pp 141-144.

Irwin MB, Trapasso JG: Identification of insignificant prostate cancers: Analysis of preoperative parameters. Urology 1994;44:862.

Israeli RS, Miller WH Jr, Su SL, et al: Sensitive detection of prostatic hematogenous tumor cell dissemination using prostate specific antigen and prostate specific membrane-derived primers in the polymerase chain reaction. J Urol 1995;153:573.

Iyer RV, Hanlon AL, Pinover WH, Hanks GE: Outcome evaluation of the 1997 American Joint Committee on Cancer staging system for prostate carcinoma treated by radiation therapy. Cancer 1999;85: 1816.

Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, et al: Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. JAMA 1995;274:1445.

Jewett HJ: Significance of the palpable prostatic nodule. JAMA 1956; 160:838.

Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. Urol Clin North Am 1975;2:105.

Jung K, Elgeti U, Lein M, et al: Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: Which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Clin Chem 2000;46:55.

Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, et al: Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. J Urol 1996;155:1655.

Kahn D, Williams RD, Seldin DW, et al: Radioimmunoscintigraphy with 111-indium-labeled monoclonal antibody CYD-356 for the detection of occult prostate cancer recurrence. J Urol 1994;152: 1490.

Kalish J, Cooner WH, Graham SD: Serum PSA adjusted for volume of transition zone ($PSAT_t$) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994;43:601.

Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, et al: Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. Urology 1994;43:765.

Keetch DW, Andriole GL, Ratliff TL, et al: Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. Urology 1997;50:901 .

Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, et al: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996;56:428.

Kerbl K, Clayman RV, Petros JA, et al: Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: A comparison of laparoscopic and open techniques. Urology 1993;150:396.

Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al: Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. JAMA 1993;270:2444.

Kindrick AV, Grossfeld GD, Stier DM, et al: Use of imaging tests for staging newly diagnosed prostate cancer: trends from the CaPSURE database. J Urol 1998;160:2102.

Kirkali Z, Kirkali G, Esen A: Effect of ejaculation on prostate-specific antigen levels in normal men. Eur Urol 1995;27:292.

Kleer E, Larson-Keller JJ, Zinke H, Oesterling JE: Ability of pre-operative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Urology 1993a;41:207.

Kleer E, Oesterling JE: Prostate-specific antigen and staging of localized prostate cancer. Urol Clin North Am 1993b;20:675.

Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al: Screening for prostate cancer: A decision analytic view. JAMA 1994;272:773.

Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, et al: Predictors for biopsy outcome in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). Prostate 1999;39:316.

Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, et al: The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. Radiol Clin North Am 2000;38:115.

Kwiatkowski M, Recker F, Piironen T, et al: In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/ml. Urology 1998; 52:360.

Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al: Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. J Urol 1992;147:846.

Lachman E: Osteoporosis–the potentialities and limitations of its roentgenologic diagnosis. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1955; 74:712.

Lee F, Siders DB: Prostate cancer: Staging by transrectal ultrasonography. In Resnick MI (ed): Prostatic Ultrasonography. Philadelphia, BC Decker, 1990, pp 85-95.

Leewansangtong S, Crawford ED, Gordon SG, et al: Longitudinal follow up from Prostate Cancer Awareness Week (PCAW): Screening intervals. J Urol 1998;159:177.

Legler JM, Feuer EJ, Potosky AL, et al: The role of prostate-specific antigen (PSA) testing patterns in the recent prostate cancer incidence decline in the United States. Cancer Causes Control 1998;9:519.

Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, Stenman UH: Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha-1-antichymotrypsin. Clin Chem 1993;39: 2098-2103.

Lentle BC, McGowan DG, Dierich H: Technetium-99m polyphosphate bone scanning in carcinoma of the prostate. Br J Urol 1974;46:543.

Lepor H, Wang B, Shapiro E: Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. Urology 1994; 44:199.

Lilja H: A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. J Clin Invest 1985;76:1899.

Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA; the free, non-complexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. Urol Clin North Am 1993;20:681.

Lilja H: Prostate-specific antigen: Molecular forms and the human kallikrein gene family. Br J Urol 1997;79(suppl 1):44.

Lilja H, Christensson A, Dahlen U, et al: Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with alphal-antichymotrypsin. Clin Chem 1991;37:1618.

Lilja H, Piironen TP, Rittenhouse HG, et al: Value of molecular forms of prostate-specific antigen and related kallikrein, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 638-650.

Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, et al: Cost-effective prostate cancer detection. Cancer 1994:74:3146.

Littrup PJ, Kane RA, Williams CR, et al: Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Radiology 1991;178:537.

Lovgren J, Rajakoski K, Karp M, et al: Activation of the zymogen form of prostate-specific antigen by human glandular kallikrein 2. Biochem Biophys Res Commun 1997:238:549.

Lowe FC, Trauzzi SJ: Prostatic acid phosphatase in 1993. Urol Clin North Am 1993;20:589.

Lujan M, Paez A, Sanchez E, et al: Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. J Urol 1999; 162:1311.

Manyak MJ, Hinkle GH, Olsen JO, et al: Immunoscintigraphy with imbium-111-capromab pendetide: Evaluation before definitive therapy in patients with prostate cancer. Urology 1999;54:1058.

Manyak MJ, Javitt MC: The role of computerized tomography, magnetic resonance imaging, bone scan and monoclonal antibody nuclear scan for prognosis prediction in prostate cancer. Semin Urol Oncol 1998;16:145.

Marks LS. Partin AW, Dorey FJ, et al: Long-term effects of finasteride on prostate tissue compensation. Urology 1999;53:574.

McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. Urology 1995;45:729.

McGee RS, Herr JC: Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate-specific antigen (or P-30). Biol Reprod 1988;39: 499.

Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS, et al: A precursor fom of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. Urology 1997;50:710.

Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al: A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. Cancer Res 2000a;60:756.

Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, et al: "BPSA," a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. Urology 2000b;55:41.

Miller GJ, Cygan JM: Morphology of prostate cancer: The effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsular penetration. J Urol 1994;152:1709.

Montie JE: Significance and treatment of positive margins or seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1990;17:803.

Moreno JG, Croce CM, Fischer R, et al: Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. Cancer Res 1992;52:6110.

Moreno JG, Gomella LG: Circulating prostate cancer cells detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR): What do they mean? Cancer Control 1998;5:507.

Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al: Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. N Engl J Med 1996;335:304.

Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres IM: Effect of inflammation and benign prostatic enlargement on total and percent free serum prostatic specific antigen. Eur Urol 2000;37:537.

Morris BJ: hGK-1: A kallikrein gene expressed in human prostate. Clin Exp Pharmacol Physiol 1989;16:345.

Mostofi FK: Problems of grading carcinoma of the prostate. Semin Oncol 1976;3:161.

Moul JW, Connelly RR, Perahia B, McLeod DE: The contemporary value of pretreatment prostatic acid phosphatase to predict pathological stage and recurrence in radical prostatectomy cases. J Urol 1998; 159:935.

Mueller EJ, Crain TW, Thompson IA, Rodriguez FR: An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. J Urol 1988;140:1445.

Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;154:407.

Narayan P, Fournier G, Gajendran V, et al: Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Urology 1994;44:519.

Narayan P, Lillian D, Hellstrom W, et al: The benefits of combining early radionuclide renal scintigraphy with routine bone scans in patients with prostate cancer. J Urol 1988;140:1448.

Noldus J, Graefen M, Huland E, et al: The value of the ratio of free-to-total prostate specific antigen for staging purposes in previously untreated prostate cancer. J Urol 1998;159:2004.

O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, et al: Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. J Urol 1997; 158:687.

Oesterling JE: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991;145:907.

Oesterling JE, Brendler CB, Epstein JI, et al: Correlation of clinical stage serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1987;138:92.

Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988;139:766.

Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. JAMA 1993;270:860.

Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al: Can radical prostatectomy after the progression of poorly differentiated prostate cancer? J Urol 1994a;152: 1843.

Ohori M, Utsunomiya T, Suyama K, et al: Is the definition of stage T1c prostate cancer correct: Do impalpable cancers visible on ultrasound differ from those not visible? J Urol 2000;63(suppl 4):182.

Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT: The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer: Clinicopathologic correlations. Cancer 1994b;3:104.

Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995;154:1818.

Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K, et al: The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4.1-10.0 ng/mL. BJU Int 2000;85:708.

Pannek J, Marks LS, Pearson JD, et al: Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1998;159:449.

Partin AW, Borland RN, Epstein JI, Brendler CB: Influence of established capsular penetration on prognosis in men with clinically localized prostate cancer. J Urol 1993a; 150:135.

Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J Urol 1990;143:747.

Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al: Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: Preliminary analysis. Urology 1999;54:839.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.

Partin AW, Oesterling JE: The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update, 1994. J Urol 1994;152:1358.

Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, et al: Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. Urology 1995;45:831.

Partin AW, Piantadosi S, Subong EN, et al: Clearance rate of serum free and total-PSA following radical prostatectomy. Prostate Supp 1996; 7:35.

Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al: Prostate-specific antigen after anatomic radical prostatectomy: The Johns Hopkins Experience after ten years. Urol Clin North Am 1993b;20:713.

Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993c;150:110.

Paulson DF: The impact of current staging procedures in assessing disease extent of prostatic adenocarcinoma. J Urol 1979;121: 300.

Petros JA, Catalona WJ: Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 512 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 1992;147:1574.

Pizzo SV, Mast AE, Feldman SR, Salvesen G: In vivo catabolism of $\forall_1$-antichymotripsin is mediated by the serpin receptor wicht binds $\forall_1$-proteinase inhibitor, antithrombin II and heparin cofactor II. Biochem Biophys Acta 1988; 967:158.

Polascik TJ, Manyak MJ, Haseman MK, et al: Comparison of clinical staging algorithms and 111-indium-capromab pendetide immunoscintigraphy in the prediction of lymph node involvement in high risk prostate carcinoma patients. Cancer 1999c;85:1586.

Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery–what we have learned and where we are going? J Urol 1999a;162:293.

Polascik TJ, Wang ZP, Shue M, et al: Influence of sextant prostate needle biopsy or surgery on the detection and harvest of intact circulating prostate cancer cells. J Urol 1999b;162:749.

Potter SR, Partin AW: NCCN practice guidelines for early detection of prostate cancer. Oncology 1999;13:99.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591.

Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: PSA following anatomical radical retropubic prostatectomy: Patterns of recurrence and cancer control. Urol Clin North Am 1997;24:395.

Prestigiacomo AF, Stamey TA: Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. Range in male volunteers. J Urol 1996;155:1977.

Rainwater LM, Morgan WR, Klee GG, Zinke H: Prostate-specific antigen testing in untreated and treated prostatic adenocarcinoma. Mayo Clin Proc 1990;65:1118.

Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, et al: Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. Urology 1994;44:371.

Riehmann M, Rhodes PR, Cook TD, et al: Analysis of variation in prostate-specific antigen values. Urology 1993;42:390.

Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al: The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol 1999;161:1192.

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA, et al: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. New Engl J Med 1990;323:621.

Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): Two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. Crit Rev Clin Lab Sci 1998;35:275.

Robles JM, Morell AR, Redorta JP, et al: Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: A comparative study. Eur Urol 1988;14:360.

Romas NA, Kwan DJ: Prostatic acid phosphatase. Urol Clin North Am 1993;20:581.

Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, et al: Use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in diagnosis of prostate cancer in community based urology practice. J Urol 1994;151:88.

Ross KS, Guess HA, Pearson JD, Carter HB: Earlier but less frequent PSA testing–computer simulations of more efficient screening strategies. J Urol 2000;163(suppl 4):88.

Sands EM, Zagars GK, Pollack A, vonEschenbach AC: Serum prostate-specific antigen, clinical stage, pathological grade, and the incidence of nodal metastases in prostate cancer. Urology 1994;44:215.

Schaffer DL, Pendergrass HP: Comparison of enzyme, clinical, pathological, radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. Radiology 1976;121:431.

Schedlich LJ, Bennetts BH, Morris BJ: Primary structure of a human glandular kallikrein gene. DNA 1987;6:429.

Schroder FH, Bangma CH: The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). Br J Urol 1997;79:68.

Schroder FH, Hermanek P, Denis L, et al: The TNM classification of prostate cancer. Prostate Suppl 1992;4:129.

Schroder FH, Kranse R, Rietberger J, et al: The European Randomizes Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): An Update. Eur Urol 1999;35:539.

Schroder FH, van der Cruijsen-Koeter I, de Koning HJ, et al: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. J Urol 2000;163: 806.

Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1817.

Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al: Prostate-specific antigen density (PSAD): Role in patient evaluation and management. Urol Clin North Am 1993;20:653.

Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al: Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: Identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. J Urol 1994;152:1077.

Shock NW, Greulich RC, Andres R, et al: Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Washington, DC, U.S. GPO (NIH publication no. 84-2450), 1994.

Simak R, Madersbacher S, Zhang ZF, Maier U: The impact of ejaculation on serum prostate specific antigen. J Urol 1993;150:895.

Skaletsky R, Koch MO, Eckstein CW, et al: Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. J Urol 1994;152:129.

Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994, 152:1163.

Smith DS, Catalona WJ: Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. Urology 1995;45:70.

Smith RA, Mettlin CJ, Davis KJ, Eyre H: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin 2000; 50:34.

Sokoloff RL, Armour KW, Wolfen RL, et al: Immunoassay analytical recovery of prostate-specific antigen purified from seminal fluid. Clin Chem 1994;40:1029.

Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, et al: Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: A prospective multicenter clinical trial. J Urol 1999;162:1346.

Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 1989;141:1076.

Stamey TA, McNeal JE, Yemoto C, et at: Biological deterrninant of cancer progression of men with prostate cancer. JAMA 1999;281:1395.

Stamey TA, Raimonda M, Yemoto C, et al: Effect of aging on morphological and clinical predictors of prostate cancer progression. J Urol 2000a;163(suppl 4):58.

Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317:909.

Stamey TA, Yemoto C: Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: Relationship to transition zone volume. J Urol 2000b;163: 119.

Stein A, deKernion JB, Dorey F: Prostatic specific antigen related to clinical status 1 to 14 years after radical retropubic prostatectomy. Br J Urol 1991;67:626.

Stein A, deKernion JB, Smith RB, et al: Prostatic specific antigen after radical prostatectomy in patents with organ confined and locally extensive prostate cancer. J Urol 1992;147:942.

Stenman UH, Hakama M, Knekt P, et al: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with ∀-1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet 1994;344:1594.

Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, et al: A complex between prostate-specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: Assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res 1991;51:222.

Stephan C, Jung K, Brux B, et al: ACT-PSA and complexed PSA elimination kinetics in serum after radical retropubic prostatectomy: proof of new complex forming of PSA after release into circulation. Urology 2000;55:560.

Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED: Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen: Results of prostate cancer awareness week, 1989-1992. Urology 1994,44:18.

Stone NN, Stock RG, Unger P: Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol 1995;154:1392.

Stone NN, Stock RG, Parikh D, et al: Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. J Urol 1998;160:1722.

Stormont TJ, Farrow GM, Myers RP, et al: Clinical stage B0 or T1c prostate cancer: Nonpalpable disease identified by elevated serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1993;41:3.

Takayama TK, Fujikawa K, Davie EW: Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. J Biol Chem 1997;272:21582.

Tarone RE, Chu KC, Brawley OW: Implications of stage-specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. Epidemiology 2000; 11:167.

Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology 1996;47: 511.

Tempany CM, Zhou X, Zerhouni EA, et al: Staging of prostate cancer: Results of Radiology Diagnostic Oncology Group Project comparison of three MR imaging techniques. Radiology 1994;192:47.

Terris MK. Extended field prostate biopsies: Too much of a good thing? Urology 2000;55:457.

Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, et al: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound and systematic sextant biopsies. Urology 1995;45:75.

Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA: Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. J Nucl Med 1991;32:1713.

Terris MK, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA: Efficacy of transrectal ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in the detection of seminal vesicle invasion by prostate cancer. J Urol 1993;149:1035.

Terris MK, Pham TQ, Issa MM, et al: Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. J Urol 1997; 57:204.

Thompson I, Carroll P, Coley C, et al: Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. American Urological Association. Oncology 2000;14:267.

Thompson I, Rounder JB, Teague JL, et al: Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. J Urol 1987; 137:424.

Tibblin G, Welin L, Bergstrom R, et al: The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: The study of men born in 1913. J Urol 1995;154:1386.

Tiguert R, Gheiler EL, Grignon DJ, et al: Patients with abnormal ultrasound of the prostate but normal digital rectal examination should be classified as having clinical stage T2 tumors. J Urol 2000;163:1486.

Tremblay RR, Deperthes D, Tetu B, et al: Immunohistochemical study suggesting a complementary role of kallikreins hK2 and hK3 (prostate-specific antigen) in the functional analysis of human prostate tumors. Am J Pathol 1997;150:455.

Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr: Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. Prostate 1997;30:232.

Ts'o PO, Pannek J, Wang ZP, et al: Detection of intact prostate cancer cells in the blood of men with prostate cancer. Urology 1997,49:881.

Turner RD, Belt EA: A study of 229 consecutive cases of total perineal prostatectomy for cancer of the prostate. J Urol 1957;77:62.

U.S. Congress Office of Technology Assessment: Cost and Effectiveness of Prostate Cancer Screening in Elderly Men, OTA-BP-H-145. Washington, DC, U.S. Government Printing Office, 1995.

Utz DC, Farrow GM: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma. JAMA 1969;209:1701.

Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al: The influence of prostate size on cancer detection. Urology 1995;46:831.

Vallancien G, Bochereau G, Wetzel O, et al: Influence of preoperative positive seminal vesicle biopsy on the staging of prostatic cancer. J Urol 1994;152:1152.

Vessella RL, Lange PH: Issues in the assessment of PSA immunoassay. Urol Clin North Am 1993;20:607.

Vieira JGH, Nishida SK, Pereira AB, et al: Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:1185.

Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, et al: The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol 1989;142:763.

Villers AA, McNeal JE, Redwine EA, et al: Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. J Urol 1990;143:1183.

Wallace DM, Chisolm GD, Hendry WF: TNM classification for urological tumors (UICC)–1974. Br J Urol 1975;47:1.

Walsh PC, Jewett HJ: Radical surgery for prostatic cancer. Cancer Suppl 1980;45:1906.

Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al: Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. Prostate 1981;2:89.

Westphal J, Heidenreich A, Zumbe J, Engelmann UH: The impact of ejaculation on serum PSA. J Urol 1995;153:464A.

Wheeler TM: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 1989;16:623.

Whitesel JA, Donohue RE, Mani JH, et al: Acid phosphatase: Its influence on the management of carcinoma of the prostate. J Urol 1984;131:70.

Whitmore WF Jr: Hormone therapy in prostate cancer. Am J Med 1956; 21:697.

Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, et al: The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. J Urol 1995;153:993.

Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, et al: Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. J Urol 1998; 159:5.

Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, et al: Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign and malignant prostate tissues. Urol Oncol 1995;1:18.

Yang A, Yang S: MRI and CT of the prostate gland. In Goldman SM, Gatewood OMB (eds): CT and MRI of the Genitourinary Tract. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 157-184.

Young CY, Andrews PE, Montgomery BT, Tindall DJ: Tissue-specific and hormonal regulation of human prostate-specific glandular kallikrein. Biochemistry 1992;31:818.

Young CY, Andrews PE, Tindall DJ: Expression and androgenic regulation of human prostate-specific kallikreins. J Androl 1995;16:97.

Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, et al: Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. Cancer Res 1991;51:3748.

Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al: Prostate cancer: Prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. Radiology 1999;213:481.

Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, et al: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 1992;147:810.

Zeitman AL, Edelstein RA, Coen JJ, et al: Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: The influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. Urology 1994;43:828.

Zhou AM, Tewari PC, Bluestein BI, et al: Multiple forms of prostate-specific antigen in serum: Differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. Clin Chem 1993;39:2483.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850.

89
PROSTATECTOMÍA RADICAL

James A. Eastham
y Peter T. Scardino

Fundamentos del tratamiento quirúrgico
El cáncer de próstata detectado con las técnicas actuales suele ser clínicamente importante
Historia natural de los cánceres detectados clínicamente

Control del cáncer con prostatectomía radical
Cánceres clínicamente localizados (estadios T1-T2)
Cánceres localmente avanzados (estadio T3)

Seguridad del tratamiento: complicaciones tardías
Estenosis de la anastomosis
Incontinencia urinaria
Disfunción eréctil

Indicaciones y contraindicaciones: papel de los modelos pronósticos
Edad y salud: comorbilidad
Factores clínicos que afectan el pronóstico

Terapia adyuvante
Ablación androgénica neoadyuvante
Terapia adyuvante posoperatoria
Radioterapia adyuvante posoperatoria para los márgenes quirúrgicos positivos y nivel sérico indetectable de antígeno prostático específico

Tratamiento en caso de aumento del antígeno prostático específico después de la prostatectomía radical

Prostatectomía radical de salvataje

Conclusiones

La próstata sigue siendo el sitio principal de neoplasias malignas internas en los varones y constituye la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en los hombres. Como la incidencia aumenta con mayor rapidez que la de cualquier otro cáncer a medida que avanza la edad, y como la expectativa de vida de los hombres norteamericanos está en aumento, se espera una elevación constante del número de hombres afectados por cáncer de próstata y del número de muertes por la enfermedad. El cáncer de próstata causará la muerte del 3% de todos los hombres que hoy están vivos y tienen más de 50 años. Asimismo, hará que muchos padezcan complicaciones graves secundarias al crecimiento del tumor o a las metástasis a distancia, además de las complicaciones del tratamiento.

A pesar de las proporciones casi epidémicas del cáncer de próstata, éste genera bastante controversia a causa de sus características biológicas poco comunes y a la escasez de datos acerca de la historia natural de la enfermedad. En comparación con otros cánceres, el cáncer de próstata crece con relativa lentitud y el tumor local presenta tiempos de duplicación que oscilan entre 2 y 4 años. Como la enfermedad afecta muchas veces a personas de edad avanzada con otros estados comórbidos, ha sido difícil medir los riesgos para la vida y la salud que genera el cáncer en sí mismo (Fleming y col., 1993; Beck y col., 1994; Cowen y col., 1998). Aún no han finalizado los ensayos prospectivos aleatorizados y controlados que establecerán si la detección temprana (Prostate, Lung, Colon and Ovary Trial) o el tratamiento (Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial) del cáncer localizado disminuye la tasa de mortalidad (Gohagan y col., 1994; Wilt y col., 1997). Hasta que hayan concluido estos estudios, los pacientes y los médicos deben decidir si tratarán agresivamente la enfermedad o mantendrán una conducta expectante de acuerdo con la mejor evidencia disponible en la actualidad.

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de próstata detectado con las técnicas actuales suele ser clínicamente importante

Cuando se evalúa la glándula prostática en la autopsia de hombres de 50 años de edad o más sin evidencia clínica de cáncer, se identifican adenocarcinomas en un 30% de los casos (Franks, 1954; McNeal, 1969; Sakr y col., 1994). **A pesar de esto, el riesgo acu-**

Cuadro 89-1. *Porcentaje de cánceres detectados en forma clínica (series de prostatectomías radicales) e incidentalmente (series de cistoprostatectomías) que eran cánceres indolentes, importantes desde el punto de vista clínico pero curables, y avanzados**

Cáncer	n	Categoría pronóstica (%)		
		Indolente	*Curable*	*Avanzado*
Serie de cistoprostatectomía	90	78	22	0
Serie de prostatectomía radical	759	10	56	34
Estadio clínico T1a, b	73	19	59	22
Tumor palpable	468	9	52	40
No palpable, PSA elevado, visible en la ecografía	209	9	66	25
Solo PSA elevado (no palpable, no visible)	110	12	69	19

* Las categorías se definen de acuerdo con los criterios anatomopatológicos. Los cánceres indolentes pesan < 0,5 g y están circunscriptos a la próstata con elementos poco diferenciados. Los cánceres avanzados son de alto grado (suma de Gleason > 6) y se extienden a través de la cápsula (extensión extracapsular establecida) hasta los márgenes de resección o invaden las vesículas seminales o dan metástasis a los ganglios linfáticos pelvianos. Los cánceres curables son todos los demás en las dos series. PSA, antígeno prostático específico.
De Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK y col.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 1994b;152:1714-1720.

mulado durante la vida de desarrollar un cáncer de próstata clínicamente detectable es de alrededor del 16% (Greenlee y col., 2001). **Esta discrepancia entre la prevalencia elevada de cáncer de próstata hallado en la autopsia y la menor incidencia de cáncer clínico hace surgir dudas acerca de si algunos cánceres de próstata podrían manejarse mejor sin un tratamiento inmediato.** Específicamente, ¿los cánceres identificados solo por un valor sérico elevado de antígeno prostático específico (PSA) son clínicamente indolentes o son significativos pero se diagnostican en un estadio más temprano?

Para evaluar este tema, se compararon las características anatomopatológicas de los cánceres de próstata no palpables detectados por un valor sérico elevado de PSA (estadio T1c), con los cánceres de próstata palpables en el tacto rectal (TR) y los cánceres de próstata hallados en forma casual en la cistoprostatectomía realizada por un cáncer de vejiga (Ohori y col., 1994b) (cuadro 89-1). Se diagnosticó cáncer en 319 pacientes solo mediante un valor sérico elevado de PSA (estadio T1c). Sus tumores con frecuencia eran de alto grado (el 55% tenía un grado de Gleason primario o secundario de 4 o 5) y por lo general se extendían fuera de la próstata (40%). Sin embargo, estos tumores tuvieron un perfil más favorable que los palpables en el TR en un grupo de 468 pacientes. Únicamente el 23% de los tumores en estadio T1c tenía características anatomopatológicas avanzadas, en comparación con el 40% de los cánceres palpables ($p < 0,001$), mientras que la proporción de cánceres indolentes fue del 9 al 10% en cada grupo. Este perfil contrasta con el de la serie de cistoprostatectomía (véase cuadro 89-1), en la cual el 78% de los cánceres de próstata fue indolente y ninguno tuvo características anatomopatológicas avanzadas. Otras instituciones informaron hallazgos similares (cuadro 89-2). **La mayoría de los cánceres de próstata detectados solamente por la presencia de un valor sérico elevado de PSA es importante desde el punto de vista clínico y es más probable que sea curable recurriendo a la prostatectomía radical, en comparación con los tumores palpables.**

Aunque la mayoría de los cánceres de próstata detectados con las pruebas disponibles en la actualidad es importante desde el punto de vista clínico, se deben realizar esfuerzos para identificar los cánceres indolentes. En un intento por detectar los pacientes con tumores que no son significativos (indolentes) que podrían no requerir tratamiento, Epstein y col. (1994) examinaron las características clínicas y anatomopatológicas preoperatorias de 157 hombres con cáncer de próstata en estadio T1c sometidos a prostatectomía radical y luego correlacionaron esos hallazgos con las características anatomopatológicas de la muestra tumoral. **Su modelo para predecir un tumor "insignificante" consistió en: 1) densidad del PSA < 0,1, sin grado de Gleason 4 o 5 en el espécimen de biopsia, menos de tres núcleos de biopsia afectados (obtención mínima de seis núcleos) y sin núcleos con un compromiso neoplásico superior al 50%; o 2) densidad del PSA < 0,15, sin grado de Gleason 4 o 5 en la biopsia y menos de 3 mm de cáncer en una sola muestra de biopsia prostática (con un mínimo de 6 núcleos).** Este modelo tiene un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 66%. Los investigadores predijeron que el 73% de sus casos presentaba tumores insignificantes (volumen tumoral menor de 0,2 g, puntaje de Gleason menor de 7, limitado al órgano). Asimismo, Goto y col. (1996) evaluaron 170 pacientes que tenían seis biopsias con aguja o más y determinaron que una densidad de PSA menor de 0,1, sin un grado de Gleason de 4 o 5 en la biopsia prostática y menos de 2 mm de cáncer en un solo núcleo predecían un 75% de

Cuadro 89-2. *Porcentaje de cánceres de próstata indolentes (clínicamente no importantes) detectados en pacientes sometidos a prostatectomía radical por cánceres clínicamente localizados*

Serie	*Estadio*	*Nº*	*% de cánceres silenciosos*	*Definición*
Smith y Catalona, 1994	T1-2	816	3	No palpable, focalizado, grado de Gleason 3, 4 o 5
Ohori y col., 1994a	T1-2	301	9	Volumen tumoral < 0,5 cm^3, limitado, sin grado de Gleason 4 o 5
	T1c	55	13	
	T1c*	29	17	
Epstein y col., 1994	T1c	157	16	Volumen tumoral < 0,2 cm^3, limitado, sin grado de Gleason 4 o 5
			27	Volumen < 0,5 cm^3, limitado, sin grado de Gleason 4 o 5

* No palpable, no visible en la ecografía.

probabilidad de que existiera un cáncer sin importancia (tumor menor de 0,5 cm^3, limitado, sin un grado de Gleason 4 o 5). Si se combina la información clínica (estadio, nivel de PSA) con el análisis detallado de la extensión del cáncer en las muestras de biopsia con aguja obtenidas en forma sistemática, es posible identificar a los pacientes con probabilidad elevada de que la carga tumoral sea baja y pueda no indicarse un manejo agresivo inicial, especialmente si la expectativa de vida es limitada por razones de edad o de estados comórbidos. No obstante, el poder predictivo positivo de los modelos publicados aún no es lo bastante alto como para excluir la posibilidad de que estos pacientes tengan un tumor significativo. En consecuencia, los algoritmos que predicen la presencia de un cáncer indolente se deben usar con precaución en hombres sanos menores de 60 años.

Historia natural de los cánceres detectados clínicamente

En un primer momento, no se había documentado bien la historia natural del cáncer de próstata localizado. Sin embargo, se han publicado varias series grandes que determinaron el riesgo de desarrollar metástasis a largo plazo y de muerte por cáncer de próstata en portadores de cánceres clínicamente localizados y tratados en forma conservadora (Chodak y col., 1994; Albertsen y col., 1995).

En un análisis de 828 pacientes provenientes de seis centros médicos en todo el mundo, Chodak y col. establecieron que el riesgo de metástasis a 10 años era del 19% para los cánceres bien diferenciados, del 42% para los cánceres moderadamente diferenciados y del 74% para los cánceres poco diferenciados. Si bien los intervalos de confianza superan bastante los 10 años, es evidente que las metástasis continúan su desarrollo durante períodos prolongados. En la serie de Chodak y col., la tasa de mortalidad específica por cáncer a 10 años (13%) fue idéntica en los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados, lo cual refleja que el intervalo de 10 años es inadecuado para detectar el impacto total del cáncer de próstata localizado sobre la mortalidad. En pacientes con tumores poco diferenciados, el 66% había muerto a los 10 años por la enfemedad.

Albertsen y col. (1995) informaron los resultados de un estudio de población realizado en Connecticut en 451 hombres de 65 a 75 años con cáncer de próstata clínicamente localizado y tratado en forma conservadora. La tasa de mortalidad específica por cáncer a 10 años fue del 9% para los cánceres bien diferenciados, del 24% para los cánceres moderadamente diferenciados y del 46% para los cánceres poco diferenciados. Cuando se compararon con controles pareados de acuerdo con la edad, los pacientes con cáncer de próstata localizado (media de edad, 70,9 años) tenían alrededor de 3,8 a 5,2 años menos de vida. Si bien los autores destacaron que los pacientes con tumores bien diferenciados (puntaje de Gleason de 2 a 4) sobrevivían tanto como los controles pareados de acuerdo a la edad, este grupo favorable solo incluyó al 9% de la población de pacientes. El 91% restante, que tenía tumores moderadamente diferenciados o poco diferenciados, experimentó un acortamiento notable de la supervivencia con el tratamiento conservador.

Albertsen y col. (1998) informaron los resultados a largo plazo de un análisis del riesgo competitivo en 767 hombres de 55 a 74 años con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado, tratados en forma conservadora y controlados hasta 10 y 20 años después del diagnóstico. Los pacientes con cánceres que tenían puntajes de Gleason de 2 a 4, de 5, de 6, de 7 o de 8 a 10 presentaron una probabilidad de morir por el cáncer de próstata del 4 al 7%, del 6 al 11%, del 18 al 30%, del 42 al 70% o del 60 al 87%, respectivamente, dentro de los 15 años del diagnóstico, conforme con la edad en el momento de formularlo (fig. 89-1). Los autores llegaron a la conclusión de que **los pacientes cuyas biopsias revelaban una enfermedad con un puntaje de Gleason de 2 a 4 (18% de la población evaluada) enfrentaban un riesgo mínimo de muerte por el cáncer de próstata en el curso de los 15 años del diagnóstico, mientras que los pacientes cuyas biopsias mostraban una enfermedad con un puntaje de Gleason de 7 a 10 (28% de la pobación evaluada) tenían un riesgo significativo de morir por la enfermedad cuando eran tratados en forma conservadora, incluso aunque el cáncer se diagnosticara tan tardíamente como a los 74 años. Los pacientes portadores de tumores con puntajes de Gleason de 5 o 6 (54% de la población evaluada) presentaban un riesgo moderado de muerte por cáncer de próstata, que aumentaba al cabo de 15 años de seguimiento.**

Estos estudios aportan importante evidencia de que el cáncer de próstata clínicamente localizado, aunque de crecimiento lento, puede afectar la morbilidad y la mortalidad (cuadro 89-3). Algunos cánceres de próstata progresan en forma muy lenta y representan escaso riesgo para la salud global del paciente. Estos cánceres casi siempre corresponden a la clasificación T1a; solo en ocasiones corresponden a estadios T1b-T2 y son pequeños, focalizados y bien diferenciados (puntaje de Gleason de 2 a 5). El control expectante puede ser una opción razonable en estos pacientes, en especial para los que tienen una expectativa de vida menor de 10 años. **No obstante,**

Cuadro 89-3. *Probabilidad de muerto por cáncer de próstata manejado en forma conservadora de acuerdo con el grado del tumor en la biopsia*

		Grado (puntaje de Gleason)		
Investigadores	*n*	*Bueno (2-4)*	*Moderado (5-7)*	*Malo (8-10)*
Chodak y col., 1994 (10 años)	828	13	13	66
Albertsen y col., 1995 (15 años)	411	9	28	46
Johansson y col., 1997 (15 años)	642	6	17	56
Albertsen y col., 1998 (15 años)	767	4-7	6-70*	60-87

* Gleason 5 = 6-11%; Gleason 6 = 18-30%; Gleason 7 = 42-70%.

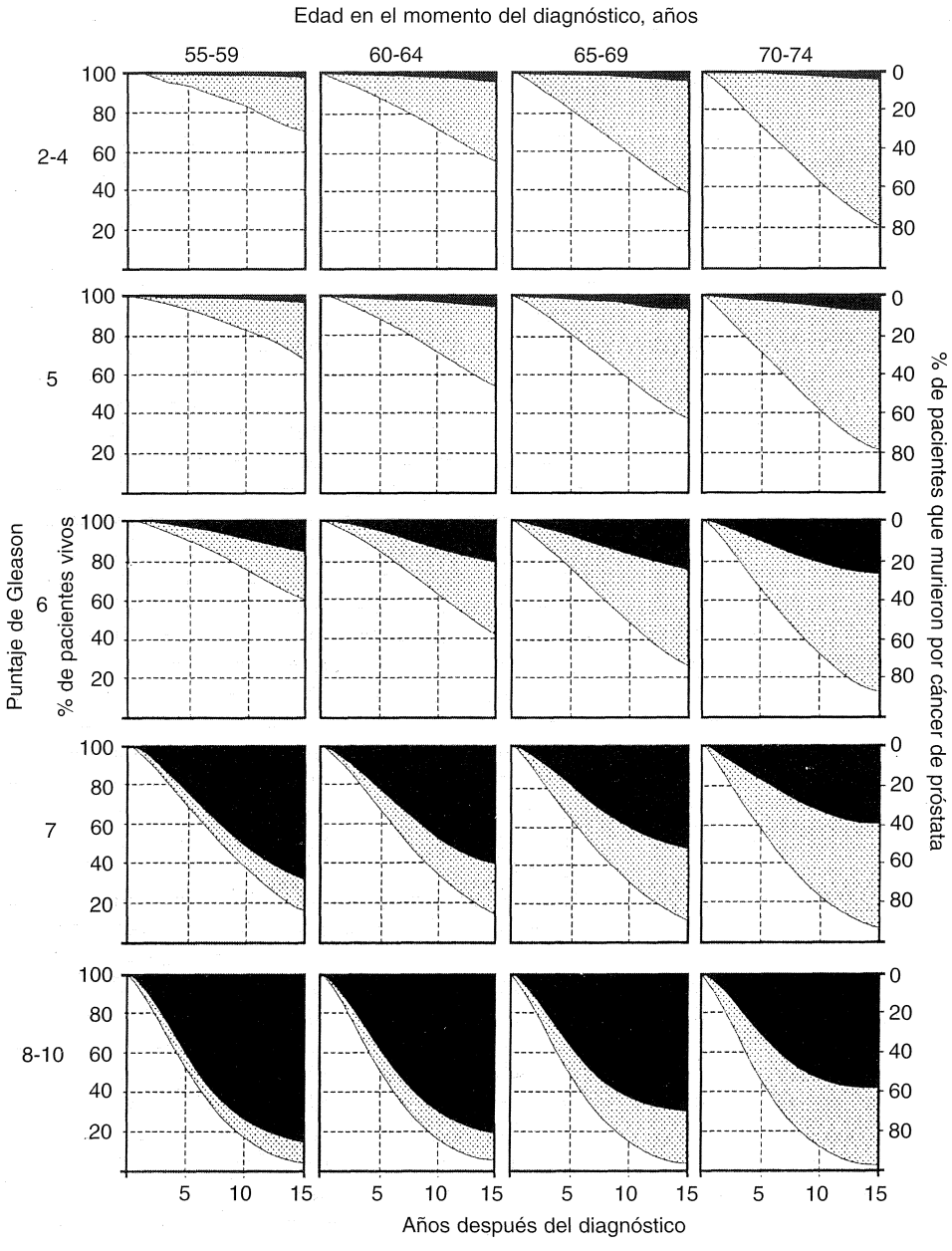


Fig. 89-1. Supervivencia (*zona blanca inferior*) y mortalidad acumulada (*zona negra superior*) por cáncer de próstata y otras causas (*zona punteada intermedia*) hasta 15 años después del diagnóstico, dividida de acuerdo con la edad en el momento del diagnóstico y el puntaje de Gleason. El porcentaje de pacientes vivos se observa en la escala del lado izquierdo y el porcentaje de pacientes que murieron por el cáncer de próstata o por otras causas durante este período se registra en la escala del lado derecho. (De Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280:975-980.)

la mayoría de los cánceres de próstata detectados clínicamente no son indolentes, amenazan la salud y la expectativa de vida, y deben ser tratados con el propósito de erradicar el tumor primario.

CONTROL DEL CÁNCER CON PROSTATECTOMÍA RADICAL

Cánceres clínicamente localizados (estadios T1-T2)

Pronóstico

Después de la prostatectomía radical, los niveles séricos de PSA, medidos con pruebas clínicas convencionales, deben disminuir hasta valores indetectables. Aunque se han documentado recurrencias del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical en pacientes con un valor indetectable de PSA (Goldrath y Messing, 1989; Takayama y col., 1992; Leibman y col., 1995; Oefelein y col., 1995), un nivel de PSA detectable y en aumento casi siempre precede a la recurrencia clínica, por lo general en 6 a 8 años (Abi-Aas y col., 1992; Paulson, 1994; Pound y col., 1999). Por lo tanto, se pueden evaluar los resultados terapéuticos y el control del cáncer principalmente mediante el monitoreo posoperatorio de los niveles séricos de PSA.

Después de tratar un cáncer, se puede calcular el riesgo de recurrencia del tumor durante cada año de seguimiento (es decir, *la tasa de riesgo*). Cuando existe una tasa de riesgo elevada tempranamente después del tratamiento definitivo de un cáncer localizado, en gran parte puede deberse a la subestadificación, mientras que una tasa de riesgo alta o en aumento varios años después del

Cuadro 89-4. *Tiempo en el cual se produjo la recurrencia del cáncer de próstata en 175 pacientes después de la prostatectomía radical*

Año	Nº de fracasos al final de cada año	Porcenaje de fracasos
1	91	52
2	28	16
3	20	11,4
4	16	9,1
5	11	6,3
6	4	2,3
7	3	1,7
8	1	0,6
9	1	0,6
≥ 10	0	0

Modificado de Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167: 528-534.

tratamiento sugiere que no se erradicó el tumor local y que éste continúa produciendo metástasis. Se calculó la tasa de riesgo para la progresión del PSA después de una prostatectomía en una cohorte de 989 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado, que fueron controlados entre 1 y 170 meses (cuadro 89-4) (Hull y col., 2002). Se registraron recurrencias del cáncer de próstata, definidas por un nivel de PSA superior a 0,4 ng/mL, en 145 (15%) pacientes, y 30 pacientes más recibieron terapia hormonal o radioterapia adyuvante y también se consideraron fracasos del tratamiento. Solo entre el 5 y el 15% de las recurrencias tuvo lugar más de 5 años después de la cirugía (Pound y col., 1999; Hull y col., 2002). La tasa de recurrencia fue máxima durante el primer año del seguimiento y luego disminuyó en forma constante después de los 5 años, lo cual indica que el fracaso tras la prostatectomía radical se debe en gran medida a la subestadificación. Si no se efectúa un tratamiento adyuvante, en la mayoría de los pacientes que van a presentar recurrencias éstas se observan en el curso de los 5 años de la operación (Dillioglugil y col., 1997a; Hull y col., 2002).

En el cuadro 89-5 se resume la probabilidad real de permanecer sin recurrencias en función de los valores del PSA después de una prostatectomía radical retropubiana, y se observan probabilidades de mantenerse libre de progresión muy similares, del 77 al 80%, en pacientes tratados entre 1966 y 1998. Nuestros datos (Hull y col., 2002) se basan en 1.000 pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (T1-T2 NX M0) sometidos a prostatectomía radical retropubiana entre 1983 y 1998. Ningún paciente recibió radioterapia u hormonoterapia antes de la recurrencia del valor elevado del PSA. En estos casos, las tasas de ausencia de progresión a 5 años y 10 años fueron del 78 y del 75%, respectivamente.

Factores clínicos pronósticos

Estadio clínico

La falta de progresión después de una prostatectomía radical se relaciona con varios factores clínicos bien establecidos que influyen sobre el pronóstico y que corresponden al estadio clínico, el puntaje de Gleason en la muestra de biopsia y los niveles séricos de PSA (cuadro 89-6). En la figura 89-2 se observan las tasas de falta de progresión actuariales en nuestra serie, de 1.000 pacientes con cáncer en estadio clínico T1 a T2, controlados durante 1 a 170 meses (media, 53 meses) después de la prostatectomía radical. Ningún paciente recibió terapia adyuvante tras la recurrencia. La recurrencia se definió como un valor de PSA en aumento de 0,4 ng/mL o mayor. **A medida que progresó el estadio clínico, también se incrementó el riesgo de recurrencia de la enfermedad.** Se debe destacar que los pacientes con tumores que solo se descubren por un aumento del valor sérico de PSA (estadio T1c, 328 pacientes) tuvieron una tasa de falta de progresión del valor de PSA del 85% a los 5 años (véase fig. 89-2B).

Grado de Gleason en la biopsia

En el cuadro 89-6 se resumen las tasas de falta de progresión del PSA 5 años después de la prostatectomía radical y sobre la base del grado de Gleason en la biopsia con aguja de la próstata efectuada antes de la cirugía. **A medida que el tumor se vuelve menos diferenciado, la probabilidad de recurrencia de la enfermedad aumenta.** En nuestra serie, se pudieron evaluar los grados

Cuadro 89-5. *Tasa libre de progresión determinada de acuerdo con los valores de antígeno prostático específico después de la prostatectomía radical retropubiana*

Grupo	Nº pacientes	Estadio	Años	Sin progresión del PSA (%)	
				5 años	10 años
Pound y col., 1997	1.623*	T1-2NX	1982-95	80	68
Trapasso y col., 1994	425†	T1-2N0	1987-92	80	–
Zincke y col., 1994	3.170†	T1-2NX	1966-91	77	54
Catalona y Smith, 1994	925‡	T1-2NX	1983-93	78	–
Hull y col., 2001	1.000†	T1-2NX	1983-98	78	75

* La progresión se define como un nivel sérico de PSA > 0,2 ng/mL.
† La progresión se define como un nivel sérico de PSA > 0,4 ng/mL.
‡ La progresión se define como un nivel sérico de PSA > 0,6 ng/mL.
PSA, antígeno prostático específico.

Cuadro 89-6. *Índice (%) sin progresión actuarial a 5 años (basados en el PSA) después de la prostatectomía radical realizada por un cáncer de próstata en estadio clínico T1-2NXN0*

	Pound y col., 1997	*Catalona y Smith, 1994*	*Zincke y col., 1994*	*Hull y col., 2001*
	Nº de pacientes			
	1.623	925	3.170	1.000
Estadio clínico				
T1a	100	89[a]		89[a]
T1b	89			
T1c	86	99	85[e]	85
T2a	85	85[b]		82
T2b	69		81	67
T2c	63		74[f]	70
Puntaje de Gleason				
2-4	100	91	93[g]	89
5	97		80[h]	84[j]
6	92	89[c]		
7	66		60[i]	60
8-10	41	74		49
Nivel de PSA preoperatorio				
0-4	94	95		94
4,1-10	82	93		86
10,1-20	72			65
> 20	54	71[d]		41
Estadio anatomopatológico				
Limitado al órgano	–	91	–	95
Extensión extracapsular	–	–	–	76
Invasión de las vesículas seminales	–	–	–	37
Ganglios linfáticos positivos	–	–	–	18
Margen quirúrgico				
Negativo	–	–	–	81
Positivo	–	–	–	36

[a] Incluye T1a y T1b.
[b] Incluye T2a y T2b.
[c] Incluye puntajes de Gleason 5-7.
[d] Incluye el nivel de PSA > 10.
[e] Incluye T1a, T1b y T1c.
[f] Incluye T2b y T2c.
[g] Incluye puntajes de Gleason ≤ 3.
[h] Incluye puntajes de Gleason 4-6.
[i] Incluye puntajes de Gleason 7.
[j] Incluye puntajes de Gleason 5-6.
PSA, antígeno prostático específico.
Modificado de Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167:528-534.

de Gleason en las biopsias de 995 hombres. De éstos, 111 tenían cánceres bien diferenciados (grados de Gleason 2, 3 o 4), mientras que 38 tenían tumores poco diferenciados (grados de Gleason 8, 9 o 10). El resto de los pacientes tenía grados de Gleason 5 o 6 (617) o 7 (229). Se observó que se producía una disminución notable de la probabilidad de no progresar en los cánceres menos diferenciados (véase fig. 89-2C). Debe destacarse que los pacientes con grados de Gleason 5 o 6 evolucionaron bien, mientras que aquellos con grado 7 de Gleason tuvieron un pronóstico más parecido a los que tenían grados de Gleason de entre 8 a 10.

Antígeno prostático específico sérico

En el cuadro 89-6 se observa la falta de progresión del valor de PSA en función del nivel sérico preoperatorio. Se comunicaron los niveles séricos preoperatorios de PSA en 932 pacientes de nuestro grupo de 1.000 hombres. Un total de 179 pacientes tenía un valor sérico de PSA dentro del rango normal (por debajo de 4 ng/mL), 492 tenían un valor de PSA de 4,1 a 10 ng/mL, 170 tenían un valor comprendido entre 10 y 20 ng/mL, y 91 tenían un valor superior a 20 ng/mL. **Los valores séricos preoperatorios de PSA son altamente predictivos del riesgo de progresión después de la prostatectomía radical** (véase fig. 89-2D).

En un análisis multivariado de los factores clínicos pronósticos, el estadio clínico del tumor (T) ($p = 0,007$), el puntaje de Gleason en la biopsia ($p < 0,0001$) y el valor del PSA ($p < 0,0001$) fueron factores predictivos significativos de progresión (cuadro 89-7). Para cada duplicación del nivel sérico del PSA, el riesgo relativo de progresión aumentó 2,38 veces.

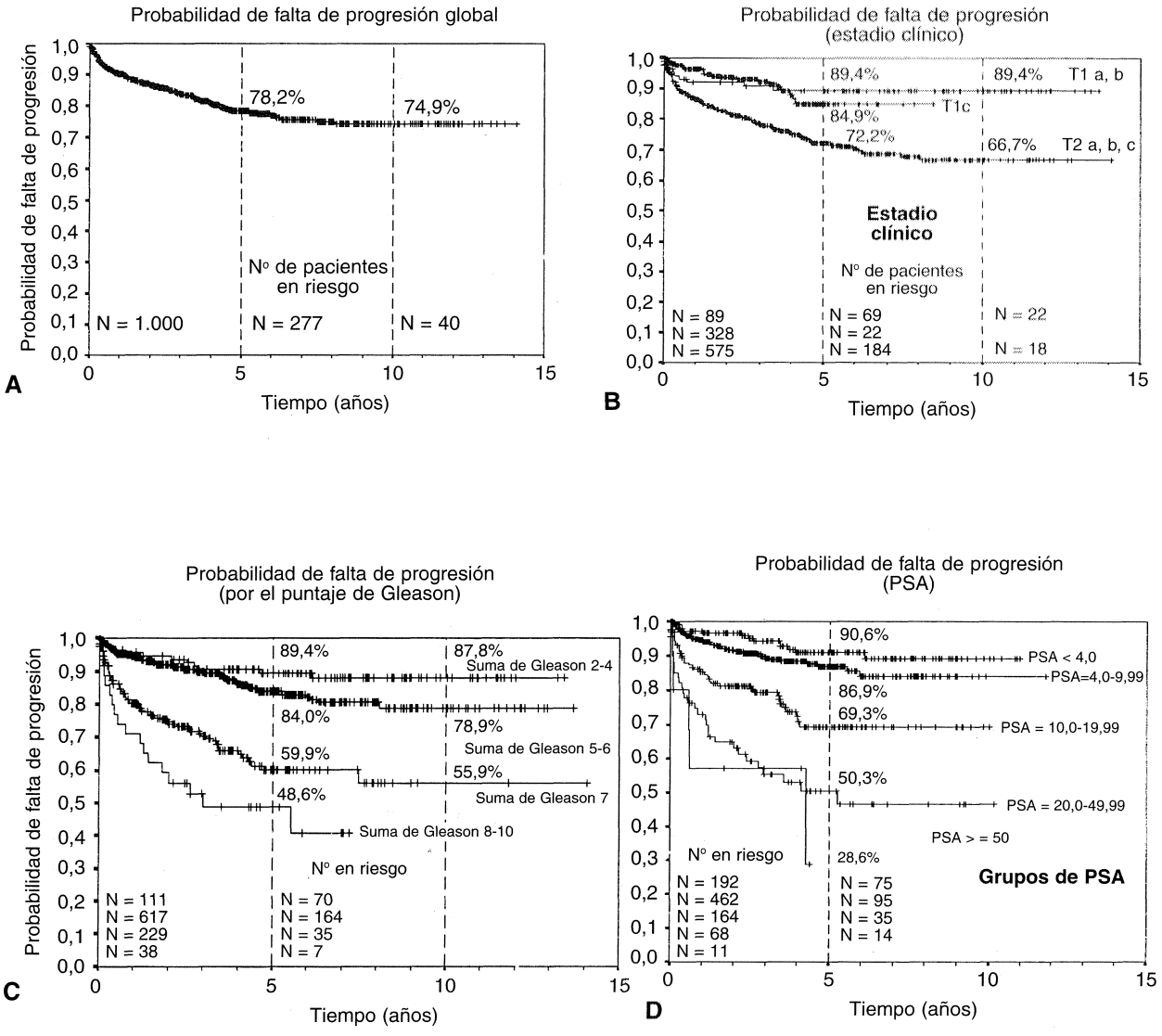


Fig. 89-2. Curvas de probabilidad de falta de progresión para la población general (**A**) y de acuerdo con el estadio clínico (**B**), el puntaje de Gleason en la biopsia (BxGS) (**C**) y el valor sérico preoperatorio del antígeno prostático específico (PSA) (**D**). En el eje horizontal se observa el número de pacientes en riesgo. (De Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167:528-234.)

Factores anatomopatológicos pronósticos

Estadio anatomopatológico

Además de los factores clínicos, se puede obtener información pronóstica más precisa a partir del análisis detallado de la muestra de prostatectomía radical. Si se consideran todos los factores clínicos y anatomopatológicos en un análisis multivariado, el factor pronóstico aislado más importante es el estadio anatomopatológico del cáncer (fig. 89-3) (Epstein y col., 1993). **En pacientes con cáncer limitado a la glándula en la anatomía patológica, la tasa sin recurrencia a 5 años, determinada por la medición del nivel sérico de PSA, es excelente (mayor del 90%).** El pronóstico es particularmente desfavorable cuando el cáncer compromete las vesículas seminales o los ganglios linfáticos pelvianos (véase cuadro 89-6). Sin embargo, se debe destacar que la extensión microscópica extracapsular es mucho más favorable. En nuestra serie, el 76% de estos pacientes estaba libre de enfermedad a los 5 años y el 71% estaba libre de enfermedad a los 10 años (véase cuadro 89-6 y fig. 89-3).

De acuerdo con las características anatomopatológicas del tumor en la pieza de prostatectomía radical, los pacientes se pueden clasificar en los que presentan cáncer de próstata indolente, curable o avanzado (véase el cuadro 89-1 para las definiciones). Si se asignan a los pacientes a uno de tres grupos pronósticos, se puede valorar el riesgo global de progresión (véase fig. 89-3). Esta clasificación tiene implicancias sobre la toma de decisiones terapéuticas ya que los cánceres indolentes, si se reconocen antes de la operación, se podrían tratar en forma expectante excepto en los hombres jóvenes, mientras que los pacientes con cánceres avanzados serían candidatos excelentes para la terapia adyuvante. En nuestra serie de

Cuadro 89-7. *Análisis multivariado del riesgo de progresión de acuerdo con los parámetros clínicos preoperatorios*

Variable	*Riesgo relativo (IC, 95%)*	*Valor de p**
Estadio clínico		0,007
T1a, b o T1c		NS
T2a, b, c o T1c	2,18 (1,17-4,06)	0,01
T2a o T2b, c		NS
T2a, b o T2c		NS
Puntaje de Gleason en la biopsia†	1,48 (1,26-1,73)	< 0,0001
Log_2 (PSA preoperatorio)‡	2,38 (1,96-2,90)	< 0,0001

* Este valor *p* representa el valor *p* "global" para los estadios clínicos.
† Para el puntaje de Gleason en la biopsia, el riesgo relativo de progresión aumenta 1,48 veces por cada incremento de 1 unidad en el puntaje de Gleason.
‡ Cada duplicación del PSA preoperatorio produce un aumento de 2,38 veces en el riesgo relativo de progresión.
IC, intervalo de confianza; NS, no significativo estadísticamente; PSA, antígeno prostático específico.
Modificado de Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167: 528-534.

896 pacientes, se consideró que 126 (14%) tenían cánceres indolentes y ninguno progresó. En 592 pacientes los tumores tenían características anatomopatológicas compatibles con cánceres curables pero eran importantes desde el punto de vista clínico. Este grupo también evolucionó bien, con una tasa de falta de progresión a 5 años del 85%. Los pacientes portadores de tumores con características anatomopatológicas avanzadas (n = 178, 20%) evolucionaron mal, y solo el 28% estaba libre de enfermedad a los 5 años.

Márgenes quirúrgicos positivos

Por cierto, la técnica quirúrgica influye sobre los resultados a largo plazo después de la prostatectomía radical. Para que una operación tenga éxito, se debe resecar el cáncer en su totalidad. Si el cáncer se extiende hasta los márgenes de la resección, la probabilidad de recurrencia es entre 2 y 4 veces mayor por cada año de seguimiento (Hull y col., 2002) (véanse fig. 89-3 y cuadro 89-8). Los pasos principales para reducir la tasa de márgenes positivos son: 1) disección amplia alrededor del vértice de la próstata, junto con una disección en torno de la extensión distal del vértice por detrás, 2) disección profunda por debajo de la capa posterior de la fascia de Denonvilliers; 3) resección selectiva de algunos haces neurovasculares o de todos ellos posterolateralmente y 4) división del cuello de la vejiga en el sector proximal, lejos de la próstata y de la uretra prostática (Stapleton y Scardino, 1999). En cada paso, el margen de error es pequeño; solo hay uno o dos milímetros de separación entre una incisión dentro del tumor y una resección innecesaria de tejido vital para la recuperación de la función urinaria o eréctil (Stamey y col., 1990).

Grado de Gleason

El grado del cáncer en la muestra de prostatectomía radical también afecta el pronóstico (véase cuadro 89-8). Cuanto mayor es la proporción (o el volumen) de cáncer de alto grado (grado de Gleason 4 o 5) presente, peor es el pronóstico (Stamey y col., 1999). Tal vez la evidencia más convincente a favor de la que la exéresis quirúrgica de la próstata puede interrumpir la historia natural de la enfermedad sea el resultado a largo plazo de la operación en los cánceres de alto grado (Ohori y col., 1994a). En un análisis nuevo de una serie anterior, se controlaron 174 pacientes cuyos tumores tenían puntajes de Gleason 7 a 10 en la muestra de biopsia con aguja. En el 32% de los casos, el cáncer estaba limitado a la próstata en la anatomía patológica y solo en 1 paciente hubo progresión, con un seguimiento de 1 a 8 años. Sin embargo, si el cáncer se había extendido fuera de la próstata, la progresión se producía rápidamente (fig. 89-4) (Balaji y col., 1999).

Factores pronósticos

En un análisis multivariado de los factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos, el nivel sérico preoperatorio de PSA, el estadio anatomopatológico, el grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical y el margen quirúrgico se asociaban independientemente con la evolución tras la prostatectomía radical (cuadro 89-8). Se han desarrollado otros índices que mejoran la capacidad de describir el potencial biológico de un tumor determinado. Algunos autores consideraron que el volumen tumoral es un factor pronóstico importante (McNeal y col., 1990), pero para otros el volumen tumoral no tendría un papel pronóstico independien-

Cuadro 89-8. *Análisis multivariado del riesgo de progresión de acuerdo con parámetros pronósticos clínicos y anatomopatológicos*

Variable	*Riesgo relativo (IC, 95%)*	*Valor de p*
Estadio clínico		NS
Suma de Gleason en la biopsia		NS
Log_2 PSA preoperatorio	1,55 (1,24-1,93)	0,0001
Extensión extracapsular		0,0009
Focal o nula	2,05 (1,18-3,58)	0,011
No focal o nula	2,54 (1,52-4,22)	0,0001
Focal o no focal		NS
Margen quirúrgico		
Positivo o negativo	3,23 (2,27-4,61)	< 0,0001
Compromiso de las vesículas seminales		
Presente o ausente	2,59 (1,76-3,81)	< 0,0001
Compromiso de los ganglios linfáticos		
Presente o ausente	2,54 (1,70-3,81)	< 0,0001
Suma de Gleason en la pieza de anatomía patológica	2,27 (1,75-2,93)	< 0,0001

IC, intervalo de confianza; PSA, antígeno prostático específico. NS, no significativo.
Modificado de Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol 2002;167: 528-534.

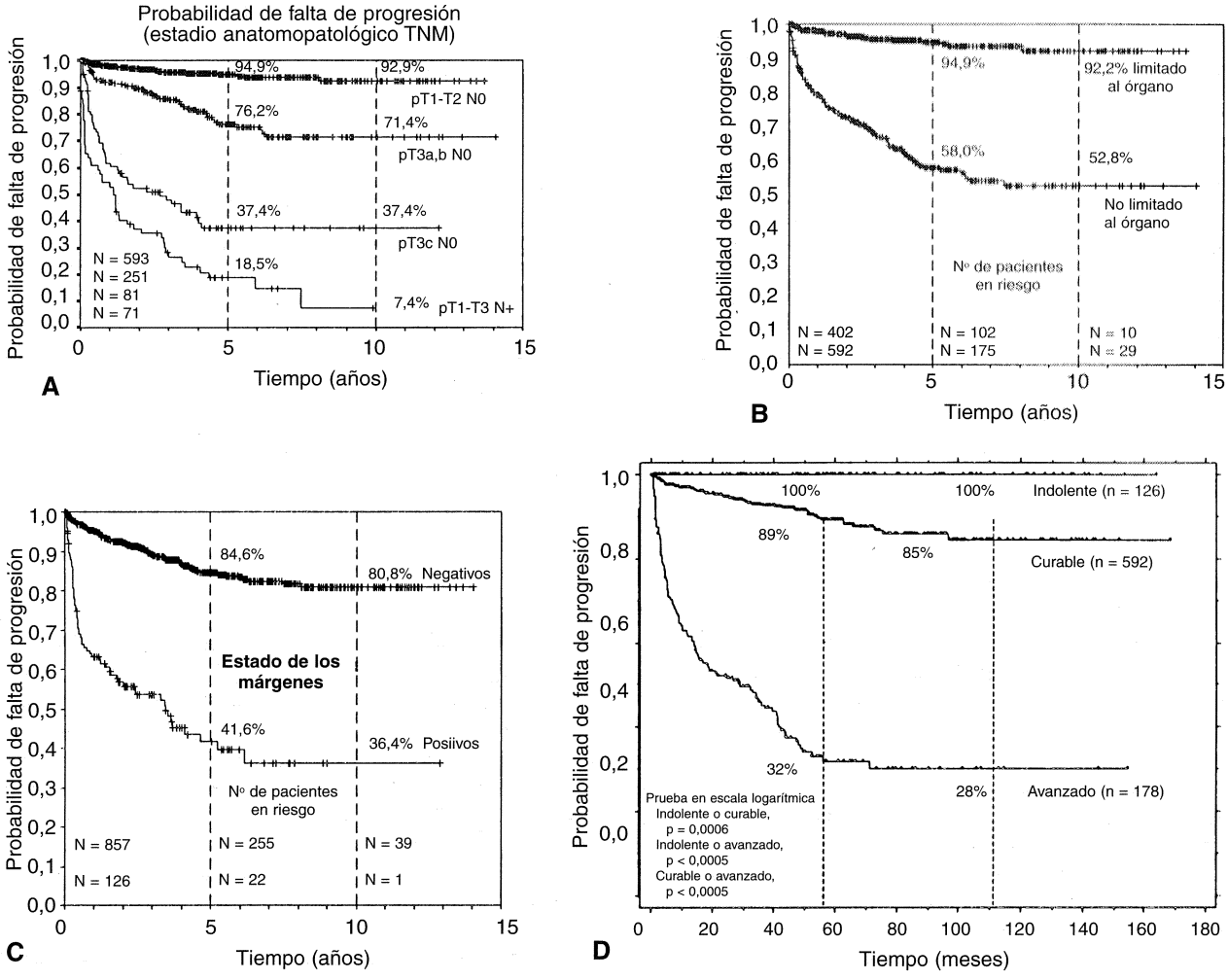


Fig. 89-3. Curvas de probabilidad de falta de progresión de acuerdo con el estadio anatomopatológico (**A**), tanto si el tumor estaba limitado al órgano o no lo estaba (**B**), el estado de los márgenes quirúrgicos (**C**) y el grupo pronóstico (**D**). EEC, extensión extracapsular; GL, ganglios linfáticos positivos; PGPRR, puntaje de Gleason en la prostatectomía radical retropubiana; IVS, invasión de las vesículas seminales. (Modificado de Hull GW, Rabbani F, Abbas F y col.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. J Urol, en prensa, 2001.)

te (Epstein y col., 1993; Ohori y col., 1994c). Se comunicaron otros parámetros que predicen las evoluciones, como el índice de proliferación, medido a través del Ki67, el p53 (Massenkeil y col., 1994; Mottaz y col., 1997), la E-cadherina (Umbas y col., 1994), la densidad de la microvasculatura, la expresión de KAI1 (Ueda y col., 1996) y la determinación de la redondez nuclear relativa (Mohler y col., 1994). Sin embargo, en este momento, ninguno debe ser considerado una parte necesaria de la evaluación clínica de un paciente con enfermedad localizada.

Cánceres localmente avanzados (estadio T3)

Se considera que el cáncer de próstata que se extiende más allá de los límites de la glándula prostática en la evaluación clínica corresponde a un estadio clínico T3. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con estadio clínico T3 del cáncer de próstata no se acepta en forma amplia dada la probabilidad de efectuar una exéresis incompleta del tumor primario y la incidencia elevada de metástasis en los ganglios linfáticos (Zincke y col., 1986). El pronóstico informado de los cánceres en estadio T3 es malo porque la mayoría de los pacientes ya tiene metástasis ocultas. Cuando un cáncer se extiende más allá de la próstata en la palpación y llega a los surcos laterales o a las vesículas seminales, hay metástasis en los ganglios linfáticos en el 30 al 50% de los pacientes (Gernasi y col., 1989). Incluso en pacientes con cánceres T3 pequeños seleccionados cuidadosamente, se observa invasión de las vesículas seminales en el 67% y metástasis en los ganglios linfáticos en el 20% (Ohori y col., 1994c). A pesar de los resultados generales malos, algunos pacientes seleccionados con estadio clínico T3 y cánceres pequeños se podrían beneficiar con esta operación. El objetivo del tratamiento, sin embargo, no solo debe consistir en la prolongación de la supervivencia, sino también en el control de la progresión local del tumor con la mejoría asociada de la calidad de vida.

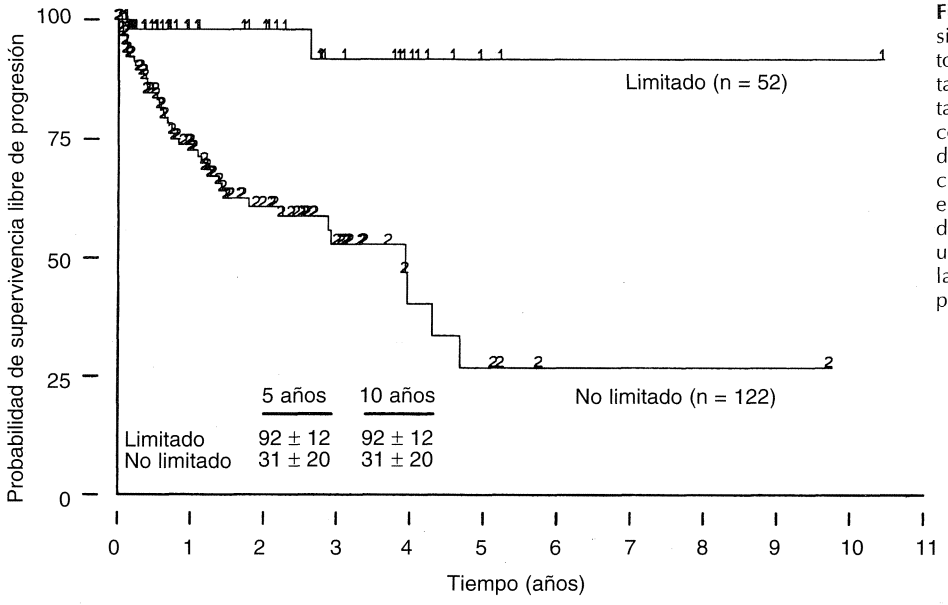


Fig. 89-4. Tasa de falta de progresión de acuerdo con el estadio anatomopatológico (limitado y no limitado al órgano) después de la prostatectomía radical en 174 pacientes con cáncer clínicamente localizado (cT1-T2, NXM0), poco diferenciado (suma de Gleason de 7 a 10) en la biopsia (p = 0,0001). Se debe destacar que el 30% (n = 52) tenía un cáncer limitado a la próstata en la anatomía patológica y que solo 2 progresaron.

El éxito de la prostatectomía radical para el estadio T3 del cáncer de próstata depende de la resección de todo el tejido local que contiene tumor. Como la mayoría de los cánceres de próstata palpables se originan en la zona periférica, es más probable que se extiendan dentro del tejido blando posteroexterno y rectal periprostático (Rosen y col., 1992); en consecuencia, generalmente se resecan en forma amplia los haces neurovasculares del lado donde asienta el cáncer. Asimismo, el plano posterior de la resección debe ser suficientemente profundo, hasta la fascia de Denonvilliers, para reducir el riesgo de que los márgenes quirúrgicos sean positivos. De esta manera, se resecan por completo ambas capas de la fascia de Denonvilliers junto con la glándula prostática. Los resultados de la Mayo Clinic demuestran que la prostatectomía radical es un procedimiento bien tolerado en hombres con estadio clínico T3 del cáncer de próstata y tiene una morbilidad mínima (Lerner y col., 2000). Esta serie abarcó 1.090 pacientes con cáncer de próstata en estadio T3a o T3b que reunían los siguientes criterios: 1) escasa comorbilidad y expectativa de vida adecuada a 10 años,2) documentación histológica del cáncer de próstata,3) ausencia de extensión significativa a las paredes laterales de la pelvis o de compromiso de la base de la vejiga o del trígono (cistoscopia negativa) y 4) ausencia de indicios de enfermedad metastásica. El 26% de los pacientes tenía una enfermedad limitada al órgano en la anatomía patológica, mientras que el 30% presentaba ganglios linfáticos pelvianos positivos. En el 28% de los casos fue necesaria terapia hormonal adyuvante. La ausencia de progresión clínica global (sistémica y local) ocurrió en el 67% de los casos a los 10 años y en el 61% a los 15 años. Cuando se incluyó el seguimiento del valor sérico del PSA como signo de progresión, un 20% más de pacientes mostró progresión a los 10 años y a los 15 años de seguimiento. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades en estadio T3, limitadas pero inequívocas, pueden ser tratados con una morbilidad operatoria mínima. Ciertos pacientes pueden ser curados solo con prostatectomía radical (26% de los pacientes en el estudio tenía una enfermedad limitada al órgano). Sin embargo, en el caso de tumores localmente avanzados, la supervivencia depende, en última instancia, de la respuesta a la hormonoterapia y es entre un 25 y un 50% menor que la observada en hombres de la población general pareados de acuerdo con la edad (Epstein y Hanks, 1992; Morgan y col., 1993). No obstante, los cánceres en estadio T3 pueden ser extirpados quirúrgicamente sin mayor riesgo de complicaciones perioperatorias o de incontinencia urinaria que los cánceres en estadios T1-T2 (Lerner y col., 2000).

La supresión androgénica neoadyuvante no afecta la tasa de recurrencia a largo plazo en pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T3 tratados mediante prostatectomía radical (Andros y col., 1993; Cher y col., 1995). Cher y col. (1995) trataron 26 pacientes seleccionados con cánceres de próstata en estadio T3 por medio de hormonoterapia neoadyuvante durante 3 a 4 meses, seguida de prostatectomía radical y linfadenectomía pelviana. A pesar de las reducciones significativas en el volumen de la próstata (35%) y del tumor (50%), además de la disminución de los niveles séricos de PSA (96%) y de una tasa de márgenes quirúrgicos positivos baja (31%), el 69% de los pacientes tuvo recurrencia de la enfermedad entre 20 y 48 meses después (media, 33 meses), y el resultado fue similar al de la serie quirúrgica de pacientes excluidos de la terapia neoadyuvante. Sin embargo, las evidencias sugieren que la radioterapia externa, junto con la terapia de supresión androgénica durante 3 años, mejoran el control local y ofrecen una ventaja en la supervivencia de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado en comparación con la radioterapia aislada (Bolla y col., 1997).

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO: COMPLICACIONES TARDÍAS

Las complicaciones tempranas después de la prostatectomía radical se comentan en los capítulos 90 y 91.

Estenosis de la anastomosis

Se comunicaron estenosis anastomóticas en el 0,5 al 9% de los pacientes después de la prostatectomía radical, con una serie que informaba estenosis en el 17,5% de 456 casos (Geary y col., 1995a). **Los antecedentes de resecciones transuretrales de la próstata, la pérdida de sangre excesiva durante la operación y la extravasación de orina en el sitio de la anastomosis podrían contribuir al desarrollo de estenosis** (Surya y col., 1990). Cualquier factor que interfiera con la aposición de las mucosas aumenta el riesgo de estenosis. La dilatación simple suele ser efectiva a largo plazo solo en las estenosis mínimas. La mayoría de las estenosis de las anastomosis requiere una incisión con bisturí frío, dilatación periódica o ambas para mantener un flujo urinario adecuado.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria permanece como uno de los efectos colaterales más problemáticos de la prostatectomía radical. Aunque el empleo de un abordaje anatómico para este procedimiento ha logrado una disminución de la incidencia de incontinencia, las tasas informadas de esta complicación varían en forma amplia (cuadro 89-9). El Comité de Cáncer del American College of Surgeons (ACS) escrutó 484 hospitales para evaluar el estado de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en los Estados Unidos (Murphy y col., 1994). De los 1.796 pacientes con continencia preoperatoria, 330 (19%) usaban apósitos diariamente y el 3,6% tenía incontinencia total. Fowler y col. (1993) informaron que el 31% de una población evaluada de pacientes de Medicare sometidos a prostatectomía radical entre 1988 y 1990 experimentó cierto grado de incontinencia. En cambio, **la mayoría de los centros con amplia experiencia en prostatectomía radical informa que menos del 10% de los pacientes tiene algún grado de incontinencia tras la cirugía** (véase cuadro 89-9). A pesar de los índices relativamente altos de incontinencia urinaria comunicados en los informes poblacionales, la mayoría de los pacientes manifestó molestias mínimas debido a esta complicación y se sintió muy satisfecho con su tratamiento (Litwin y col., 1995).

Nosotros revisamos nuestros datos para identificar los factores de riesgo asociados con la incontinencia después de la prostatectomía radical retropúbica. En 390 pacientes sometidos a prostatectomía radical entre 1990 y 1995, la mediana de tiempo hasta la recuperación de la continencia fue de 1,5 meses (fig. 89-5). Al año y a los 2 años, el 92 y el 95% de los pacientes presentaba continencia, respectivamente. Utilizando un análisis multivariado, los autores evaluaron si el estadio clínico o anatomopatológico, el tamaño de la próstata, la pérdida de sangre durante la operación, la técnica quirúrgica, la presencia de un tumor palpable cerca del vértice de la glándula, la hemorragia posoperatoria, la edad y el peso del paciente, los antecedentes de resección transuretral de la próstata o el desarrollo de una estenosis anastomótica afectaban la continencia urinaria después de la cirugía. **Los factores asociados con un incremento de la probabilidad de volver a lograr la continencia fueron la menor edad, la preservación de ambos haces neurovasculares, la modificación de la técnica de la anastomosis (presentada en 1990) y la ausencia de estenosis en la anastomosis.** La preservación de la longitud funcional de la uretra parece ser el factor más importante en la recuperación de la continencia (Conrad y col., 1997; Hammerer y Huland, 1997). La recuperación de la continencia es afectada por la técnica quirúrgica (Goad y Scardino, 1994; Eastham y col., 1996; Steiner, 2000) que, sumada a los factores de riesgo enumerados antes, podrían explicar la variación amplia en la recuperación de la continencia entre las diversas series (véase cuadro 89-9). En 1990, revisamos nuestra técnica para evitar la retracción de la uretra durante la prostatectomía, colocar las suturas anastomóticas mediante una pequeña toma en la uretra y una toma grande en la fascia pelviana lateral que rodea el

Cuadro 89-9. *Incidencia de incontinencia después de la prostatectomía radical*

Serie	*Nº de pacientes*	*Incontinencia (%)*	*Definición de incontinencia*
Entrevista con el médico tratante en un centro de excelencia			
Steiner y col., 1991	593	8	Pérdida con actividad moderada
Leandri y col., 1992	398	5	Pérdida con actividad moderada
Zincke y col., 1994	1.728	5	Requiere tres o más apósitos por día
Catalona y col., 1999	1.325	8	No requiere apósitos
Geary y col., 1995b	458	20	Requiere apósitos
Eastham y col., 1996	581	9	Pérdida con actividad moderada
Series de encuestas a pacientes			
Murphy y col., 1994	1.796	19	Requiere apósitos
Litwin y col., 1995	98	25	Puntaje de "molestias"
Walsh y col., 2000a	62	5	Requiere apósitos
Estudios poblacionales que emplearon encuestas a pacientes			
Fowler y col., 1993	738	31	Requiere apósitos o clamps
Stanford y col., 2000	1.291	8,4	Incontinencia grave
		21,6	Requiere apósitos

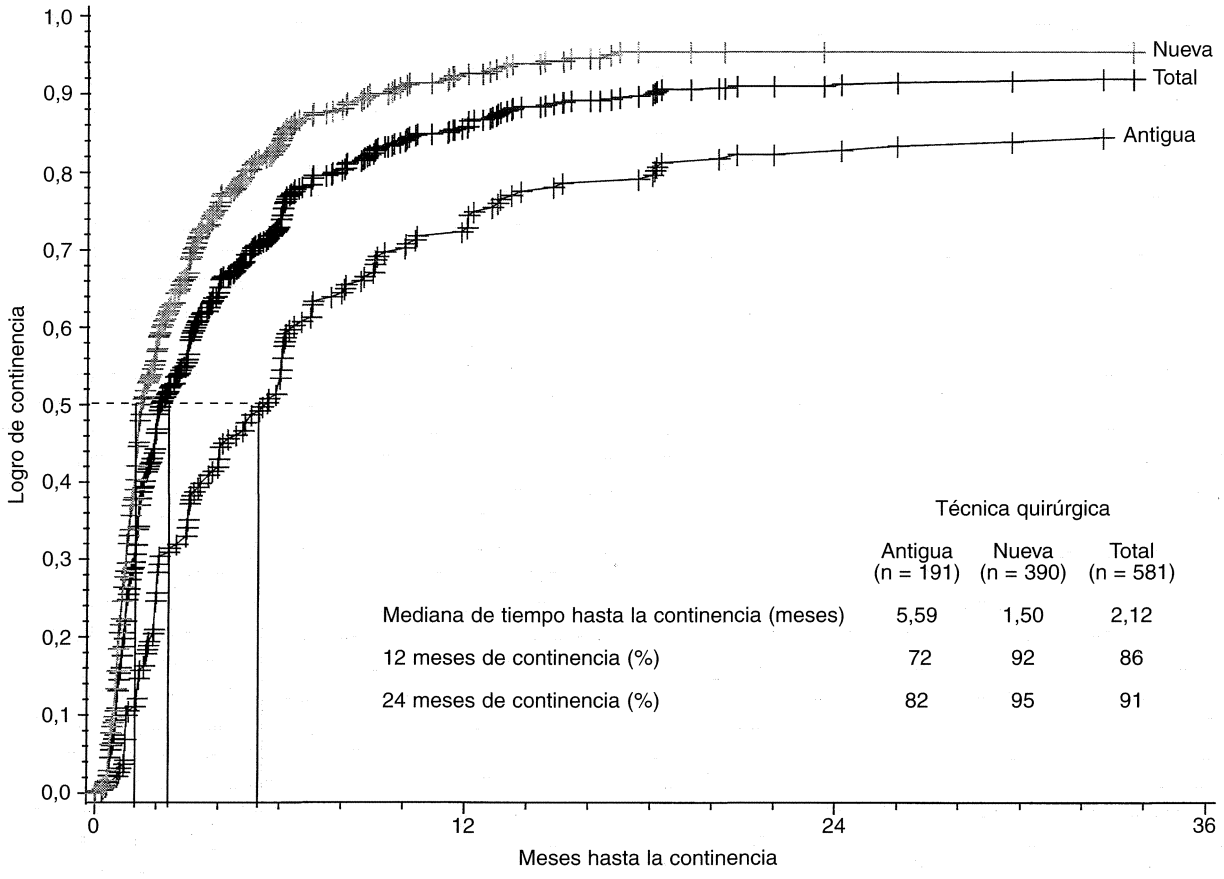


Fig. 89-5. Tiempo hasta el retorno de la continencia en un grupo de 581 pacientes y con técnicas de anastomosis antiguas y nuevas. En 390 pacientes sometidos a la técnica nueva, la mediana de tiempo de recuperación de la continencia fue de 1,5 meses y el 95% logró la continencia a los 24 meses.

complejo de la vena dorsal suturada y formar un cuello vesical totalmente evertido (estomatizado). Este cambio dio lugar a una reducción pronunciada de la continencia del 82 al 95% a los 2 años y disminuyó la mediana de tiempo hasta la recuperación de la continencia de 5,6 a 1,5 meses (véase fig. 89-5).

Se debe alentar a los pacientes a efectuar ejercicios del piso pelviano (de Kegel) después de retirar la sonda. En algunos pacientes con incontinencia de esfuerzo leve puede ser beneficioso combinar esta técnica con la biorretroalimentación (Van Kampen y col., 2000). **La mejoría de la continencia es común hasta un año después de la operación y puede producirse hasta 2 años después** (Leandri y col., 1992; Eastham y col., 1996). El mecanismo fisiológico de esta demora en el retorno de la continencia no se conoce pero, desde el punto de vista clínico, **es mejor diferir los tratamientos invasivos para la incontinencia por lo menos hasta un año después de la prostatectomía.**

En hombres con incontinencia persistente después de la prostatectomía radical, se debe considerar la siguiente situación. Existe la posibilidad de una contractura del cuello vesical que impide la recuperación del control urinario. **Los pacientes con una contractura del cuello vesical suelen tener un flujo urinario en gotas o síntomas de incontinencia por rebosamiento. Se puede emplear cistoscopia flexible para evaluar el sitio anastomótico después de la medición ecográfica de la orina residual posmiccional. Si no se identifican estenosis anastomóticas, se justifica realizar una evaluación urodinámica** (Foote y col., 1991; Chao y Mayo, 1995; Goluboff y col., 1995; Hammerer y Huland, 1997; Zermann y col., 2000). **Algunos pacientes tienen disfunción vesical en lugar de una lesión esfinteriana pura.** Las decisiones acerca del tratamiento se deben basar en los hallazgos urodinámicos: en los pacientes con disfunción vesical se instituirá tratamiento médico, mientras que aquellos que presentan lesión del esfínter deben ser tratados con cirugía.

La incontinencia posprostatectomía secundaria a una disfunción vesical documentada se trata mejor con restricción hídrica, micciones programadas y farmacoterapia (Haab y col., 1996). Primero se intenta el tratamiento anticolinérgico, y si la incontinencia posprostatectomía continúa, se agrega clorhidrato de imipramina. Cuando la incontinencia persiste a pesar del tratamiento médico, se justifica repetir la evaluación urodinámica. Si se documenta una disfunción vesical persistente, se ha de considerar una intervención de ampliación vesical (Haab y col., 1996).

La incontinencia posprostatectomía relacionada con la insuficiencia del esfínter puede ser tratada con colágeno

o con un esfínter urinario artificial (EUA). Aunque los resultados globales del colágeno han sido malos, en algunos pacientes podría ser beneficioso. Céspedes y col. (1996) observaron que, de los pacientes sometidos a prostatectomía que empleaban menos de tres apósitos por día, el 80% presentaba continencia o había mejorado en forma significativa 7 meses después de la inyección; solo el 29% de los pacientes que empleaban más de seis apósitos por día tenía continencia. Los factores de mal pronóstico fueron la radioterapia posoperatoria y la incisión del cuello vesical. En este estudio, los pacientes considerados continentes requirieron una media de 4,2 inyecciones y de 29 mL de colágeno. Smith y col. (1998) trataron a 62 pacientes afectados de incontinencia posprostatectomía con un promedio de cuatro inyecciones de colágeno. Solo el 39% logró continencia social y un 61 y un 43% de los pacientes que respondieron mantenían la continencia social al año y a los 2 años, respectivamente. Aunque la inyección de colágeno es simple de administrar, no resulta beneficiosa para la mayoría de los pacientes con incontinencia posprostatectomía. En un primer momento son necesarias múltiples inyecciones, y es probable que se requieran nuevas inyecciones periódicas para mantener la continencia.

La mayoría de los pacientes con incontinencia urinaria posprostatectomía requiere un EUA para lograr la continencia. En una revisión de Montague y Angermeier (2000), el 89% de los pacientes era continente (76%) o había mejorado (13%) después de la colocación de un EUA, en comparación con el 50% de los pacientes tratados con colágeno que lograron continencia (23%) o una mejoría (27%). Los índices de erosión y de infección en los pacientes tratados con un EUA fueron del 5 y el 3%, respectivamente. Se produjeron fracasos mecánicos en el 15% de los casos. El implante de un EUA parece ser el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo secundaria a deficiencia intrínseca del esfínter.

Disfunción eréctil

Se ha correlacionado el retorno de la función eréctil después de la prostatectomía radical con la edad del paciente, la función eréctil antes de la cirugía y el grado de preservación de los haces neurovasculares. Quinlan y col. (1991) evaluaron 503 hombres potentes de 34 a 72 años tratados con prostatectomía radical retropúbica. En menores de 50 años, el 90% era potente si se preservaba uno o ambos haces neurovasculares. En pacientes de 50 años o más, la potencia fue mejor si se conservaban ambos haces neurovasculares. Catalona y col. (1999) informaron resultados similares en 1.870 pacientes después de 18 meses como mínimo desde la prostatectomía radical: el 68% de los pacientes mantuvo su potencia si se preservaban ambos haces neurovasculares, en comparación con el 47% de los pacientes cuando se conservaba un solo haz neurovascular.

Como la preservación de la función eréctil es una preocupación importante para muchos pacientes en los cuales se considera el tratamiento del cáncer de próstata localizado, analizamos varios factores antes y después de la prostatectomía radical para identificar aquellos que se asocian en forma significativa con la recuperación posoperatoria de la función eréctil (Rabbani y col., 200) (fig. 89-6). Entre noviembre de 1993 y diciembre de 1996, 314 pacientes consecutivos con una potencia satisfactoria para el coito documentada antes de la cirugía fueron tratados con prostatectomía radical. **La edad del paciente, el estado de la potencia antes de la operación y el grado de preservación de los haces neurovasculares permitieron predecir la recuperación de la potencia tras la cirugía.** Tres años después de la operación podía presumirse que el 76% de los hombres menores de 60 años

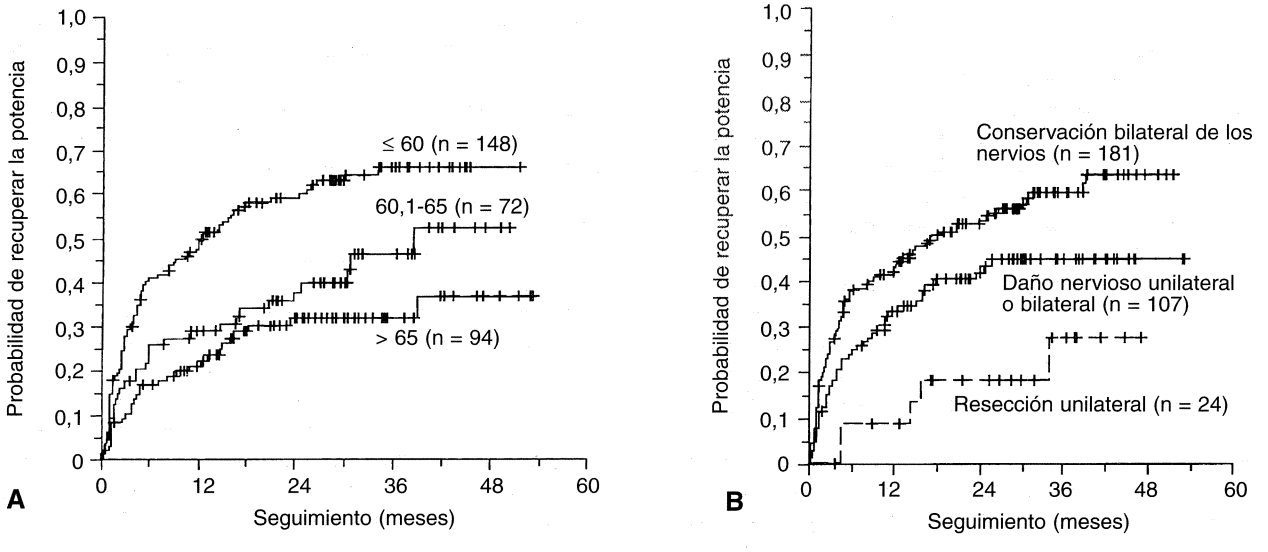


Fig. 89-6. Probabilidad de recuperación de erecciones suficientes para el coito en función del tiempo desde la prostatectomía radical en 322 hombres con erecciones adecuadas antes del tratamiento, según la edad del paciente (**A**) y para todas las edades de acuerdo con el grado de preservación de los haces neurovasculares (**B**). (De Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW y col.: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 2000;164[6]:1929-1934).

Cuadro 89-10. *Probabilidad de recuperación de la potencia a los 24 y a los 36 meses, sobre la base de una combinación de parámetros preoperatorios y posoperatorios*

Potencia preoperatoria	*Probabilidad (%) de recuperación de la potencia a los 24 meses (36 meses)*		
	Edad ≤ 60 años	*Edad 60,1-65 años*	*Edad > 65 años*
Conservación bilateral de los nervios			
Erección total	70 (76)	49 (55)	43 (49)
Erección total, disminuida en forma reciente	53 (59)	34 (39)	30 (35)
Erección parcial	43 (49)	27 (31)	23 (27)
Lesión unilateral o bilateral del haz neurovascular			
Erección total	60 (67)	40 (46)	35 (41)
Erección total, disminuida en forma reciente	44 (50)	28 (32)	24 (28)
Erección parcial	35 (40)	21 (25)	18 (21)
Resección unilateral del haz neurovascular			
Erección total	26 (30)	15 (18)	13 (15)
Erección total, disminuida en forma reciente	17 (20)	10 (12)	8,5 (10)
Erección parcial	13 (15)	7,5 (8,8)	6,3 (7,5)

De Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW y col.: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 2000; 164(6):1929-1934.

con erecciones completas antes de un procedimiento que preservaba los haces neurovasculares bilaterales volviera a lograr erecciones suficientes para el coito (cuadro 89-10). En comparación con los pacientes menores de 60 años, los que tenían entre 60 y 65 años solo presentaban un 56% de posibilidades de recuperarse, y los mayores de 65 años tenían un 47% de probabilidades de recuperarse. Los pacientes con disminución reciente de las erecciones solo tuvieron un 63% de probabilidades de recuperarse respecto de los pacientes con erecciones completas antes de la cirugía, y los que presentaban erecciones parciales tuvieron una probabilidad de recuperación del 47%. La lesión parcial de un haz neurovascular o de ambos redujo las perspectivas de recuperación hasta el 77% cuando se comparó con la preservación de ambos nervios, mientras que la resección de un haz neurovascular redujo la probabilidad al 25% (véase cuadro 89-10). **El conocimiento de la función eréctil preoperatoria, la edad del paciente y el grado de preservación de los haces neurovasculares pueden contribuir al asesoramiento del paciente acerca de la recuperación de la potencia después de la prostatectomía radical** (véase cuadro 89-10).

Los datos relativos a la recuperación de la función eréctil después de la prostatectomía radical parecen ser bastante diferentes si se comparan los resultados de los centros de excelencia con los de los estudios de población. El Comité sobre Cáncer de la ACS (Murphy y col., 1994) informó que solo el 27% de los pacientes recuperó la función eréctil, aunque la mediana de edad (65 a 69 años) y el estadio anatomopatológico (el 39% era C o D) eran más elevados que los comunicados por Quinlan y col. (1991) y por Catalona y col. (1999). Asimismo, no se conocía el estado de potencia de estos pacientes antes de la cirugía. Litwin y col. (1995) emplearon un ensayo de calidad de vida validado para evaluar la función sexual en 214 hombres tratados con observación estricta, radioterapia o prostatectomía radical. Nuevamente, no se documentó el estado de potencia previo. En el grupo de pacientes tratados con cirugía no se emplearon técnicas para la conservación de los nervios en forma sistemática, y a pesar de ello el 29% recuperó las erecciones normales, en comparación con el 36% de quienes recibieron radioterapia (Litwin y col., 1995). Stanford y col. (2000) revisaron la función sexual después de la prostatectomía radical en 1.291 hombres de 39 a 79 años pertenecientes a seis regiones geográficas. A los 18 meses de la cirugía o más adelante, el 60% era impotente, con un 42% que informó que su desempeño sexual era un problema entre moderado y grave (Stanford y col., 2000). La recuperación de la potencia fue diferente según la edad del paciente y si la cirugía incluía técnicas de conservación de los nervios. Estos datos y la experiencia personal de los autores confirman que puede ser preservada la función eréctil después de la prostatectomía radical, pero que la probabilidad de recuperación depende del estado de la potencia antes de la operación, de la edad del paciente, del estadio tumoral y de la preservación de los haces neurovasculares (Walsh y col., 2000b).

La recuperación de erecciones funcionales después de la prostatectomía radical es afectada en gran medida por variaciones sutiles en la técnica quirúrgica (Walsh, 1994, 2000b, 2000c). Walsh y col. (2000c) describieron el empleo de videograbación intraoperatoria para determinar si las variaciones menores en la técnica quirúrgica podrían afectar la recuperación de la función sexual después de la prostatectomía radical retropúbica. Si bien **la recuperación de la potencia por lo general fue excelente, cuatro pasos del procedimiento parecieron correlacionarse con la recuperación de la función sexual: 1) sutura de los vasos con sangrado retrógrado proveniente de la vena dorsal proximal sobre la superficie anterior de la próstata, 2) sección del esfínter estriado cuando se colocan los puntos en la uretra, 3) sección del esfínter estriado posterior y 4) obtención de la hemostasia al final de la operación.** También se sugirió efectuar neuroestimulación intraoperatoria como método para mejorar la potencia después de la prostatectomía radical conservadora de los nervios. Utilizando un estimulador nervioso y un dispositivo para monitorear la tumescencia (CaverMap, Corporación UroMed, Norwood, MA), Klotz y Herschorn (1998) comunicaron una preservación más adecuada de la potencia después de la prostatectomía radical. Otros investigadores, sin embargo, hallaron que la neuroestimulación intraoperatoria tenía utilidad clínica limitada, si bien la recuperación de la potencia fue mala o uniformemente buena (Holtzbeierlein y col., 2000; Kim y col., 2000). Los análisis confirman una asociación estrecha entre la respuesta a la estimulación después de resecar la próstata (Chang y col., 2001) y la recuperación definitiva de las erecciones funcionales (Klotz y col., 2000). En consecuencia, la neuroestimulación podría ser útil en particular para el cirujano con menos experiencia (Walsh y col., 2000a).

Hemos desarrollado una técnica para colocar injertos interpuestos de nervio sural en uno de los haces neuro-

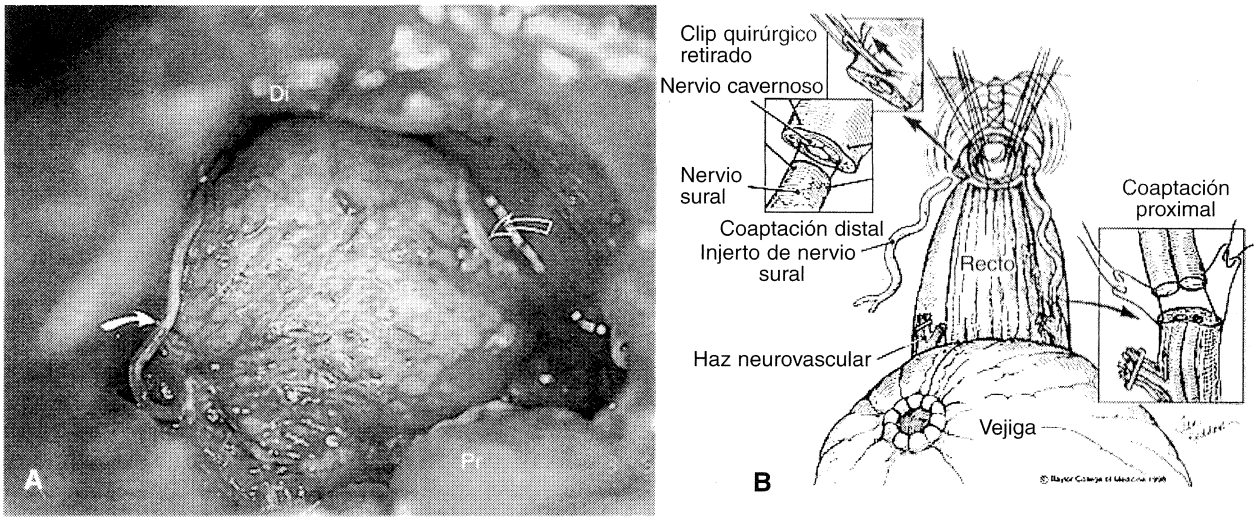


Fig. 89-7. A. Injerto de nervio sural, interpuesto entre los extremos lesionados de cada uno de los nervios cavernosos. La flecha blanca indica el injerto en el nervio sural izquierdo y la flecha negra señala el injerto en el nervio sural derecho. **B.** Interposición de un injerto nervioso después de la prostatectomía radical. El nervio está invertido y las ramas distales han sido coaptadas contra los extremos proximales de los nervios cavernosos pertenecientes al pedículo vascular lateral. Obsérvese el clip en el extremo distal del haz neurovascular derecho lesionado. Di, distal; Pr, proximal. (Modificado de Kim ED, Scardino PT, Hampel O y col.: Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. J Urol 1999;161:188-192.)

vasculares o en ambos cuando es necesario resecar uno de ellos o los dos (Kim y col., 1999) (fig. 89-7). De los 12 pacientes sometidos a resección de ambos haces neurovasculares y a la colocación de injertos neurales bilaterales, 4 (33%) presentaron erecciones espontáneas, que no requirieron asistencia médica, suficientes para mantener el coito con penetración vaginal. Cinco pacientes (42%) describieron erecciones espontáneas inadecuadas para la penetración vaginal, aunque 2 de ellos tuvieron erecciones satisfactorias con sildenafil. El máximo retorno de la función se observó entre 14 y 18 meses después de la cirugía.

La recuperación de la función eréctil espontánea después de la prostatectomía radical conservadora de los nervios parece mejorar si se administra tratamiento médico en el posoperatorio inmediato. Montorsi y col. (1997) evaluaron en forma prospectiva el uso de inyecciones intracavernosas de alprostadil para aumentar la tasa de recuperación de las erecciones espontáneas después de la prostatectomía radical conservadora de los nervios. Los pacientes que recibieron terapia inyectable durante 12 semanas tuvieron significativamente más probabilidades de lograr una función eréctil espontánea satisfactoria para la actividad sexual en comparación con los no tratados. Los autores tenían la hipótesis de que las inyecciones de sustancias vasoactivas mejoran la oxigenación del cuerpo cavernoso, lo cual limita el desarrollo de una lesión tisular inducida por la hipoxia. También se sostuvo que el uso posquirúrgico temprano del citrato de sildenafil (Viagra®) evita la fibrosis posquirúrgica del tejido del cuerpo cavernoso y podría mejorar la función eréctil después de la prostatectomía radical (Zippe y col., 2000). En los capítulos 45 a 47 se comentan la evaluación y el manejo de la disfunción eréctil posprostatectomía.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES: PAPEL DE LOS MODELOS PRONÓSTICOS

Edad y salud: comorbilidad

La prostatectomía radical se debe reservar para los pacientes con probabilidades de curación y que tienen una expectativa de vida suficiente como para beneficiarse con ella. El tratamiento del cáncer de próstata ofrece un control local excelente y una perspectiva de curación razonable. Todos los pacientes deben evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento y decidir sobre el curso terapéutico que se va a efectuar. Como aprendimos al intentar imitar los resultados del tratamiento quirúrgico, usando modelos de análisis para la toma de decisiones (Fleming y col., 1993; Beck y col., 1994), los factores que influyen sobre la relación riesgo-beneficio son la edad y la salud del paciente, la naturaleza del tumor (el riesgo de metástasis y de muerte por la enfermedad a medida que pasa el tiempo si no es tratada), las características pronósticas de cada cáncer en particular, la probabilidad de que la cirugía lo cure, los riesgos de complicaciones y las utilidades o valores del paciente. Debido a la evolución prolongada del cáncer de próstata, la edad y las condiciones comórbidas son determinantes esenciales de los beneficios del tratamiento (Cowen y col., 1998). Albertsen y col. (1995) documentaron con claridad el impacto de la comorbilidad sobre las tasas de supervivencia en pacientes de 65 a 75 años, a la vez que demostraron el acortamiento notable de la expectativa de vida en pacientes con cáncer moderadamente diferenciado o poco diferenciado y tratados en forma conservadora. Si bien las tasas de eficacia y complicaciones del tratamiento son factores importantes en el modelo del análisis para la toma de decisiones, los rasgos más dominantes son la tasa de

metástasis del cáncer y la edad y expectativa de vida del paciente (Miles y Kattan, 1995). Si se considera que la tasa de metástasis es baja, no parece que el screening con PSA o el tratamiento (mediante radioterapia o cirugía) sean beneficiosos, excepto para los pacientes jóvenes con cánceres poco diferenciados (Fleming y col., 1993; Krahn y col., 1994). Sin embargo, si la tasa de metástasis y la tasa de mortalidad específica por el cáncer son más elevadas, como se informa en análisis multiinstitucionales y en estudios poblacionales (Chodak y col., 1994; Albertsen y col., 1995, 1998), el impacto de la enfermedad no tratada sobre la mortalidad es mayor y los beneficios del tratamiento, en lo que respecta a los años de vida ganados, son más evidentes incluso cuando se efectúan ajustes debido a complicaciones del tratamiento (Scardino y col., 1994; Cowen y col., 1998) (fig. 89-8).

Cuando se elige el tratamiento para un paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado, la edad y el estado general tienen una importancia crítica dada la evolución prolongada de la enfermedad, hecho que está bien establecido. Es improbable que un paciente muera por un cáncer localizado 8 a 10 años después del tratamiento, si bien el riesgo de muerte secundario al cáncer continúa en aumento durante 15 a 20 años o más, y la morbilidad asociada en este tipo de pacientes puede ser importante (Chodak y col., 1994; Aus y col., 1995; Dillioglugil y col., 1997b; Albertsen y col., 1998; Brasso y col., 2000). En 1998, la expectativa de vida media para un hombre de 70 años era de 12,8 años, y para un hombre de 75 años, de 10 años (Martin y col., 1999). En consecuencia, los beneficios potenciales del tratamiento disminuyen con el tiempo.

La edad cronológica, sin embargo, es el único factor que influye sobre la expectativa de vida. El cáncer de próstata es frecuente en hombres de edad avanzada que presentan condiciones comórbidas asociadas. A pesar de esto, algunos pacientes mayores tienen un estado físico excelente y una expectativa de vida más prolongada que el promedio de los individuos del mismo grupo etario. En consecuencia, **no se debe establecer una edad arbitraria en la cual el paciente pueda no ser considerado candidato para la cirugía**. El juicio clínico formado mediante el examen exhaustivo de la salud del paciente con cáncer de próstata permite que el médico le ofrezca un informe completo sobre los riesgos y beneficios del manejo expectante, así como de la intervención activa, de modo tal que pueda tomar una decisión concienzuda acerca del manejo de su enfermedad.

Factores clínicos pronósticos

Factores individuales

Estadio clínico

El estadio clínico también influye sobre el pronóstico después de la prostatectomía radical, pero dentro de los subestadios considerados como cánceres "localizados" (T1-T2NX), no se ha comprobado que sea un factor pronóstico independiente significativo. Analizamos la probabilidad de que no exista progresión del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical en 1.000 pacientes consecutivos tratados entre junio de 1993 y abril de 1998 (Hull y col., 2002). Se determinaron los estadios clínicos preoperatorios usando el sistema tumor-ganglios linfáticos-metástasis (TNM) de 1992 (Ohori y col., 1994c). Entre los estadios clínicos T, las tasas de progresión para los cánceres T1c y T2a fueron significativamente más favorables que las de los cánceres T2b o T2c. En un análisis multivariado de los parámetros clínicos, el estadio clínico T fue un factor predictivo independiente de la progresión y los cánceres T1c tuvieron una mayor supervivencia libre de progresión que los cánceres T2. No se observaron diferencias significativas entre los subestadios T2 en el análisis multivariado. No obstante, el estadio clínico T3 tiene un pronóstico mucho más desfavorable que los estadios T1-T2. El tratamiento quirúrgico solo es apropiado para algunos cánceres pequeños en estadio T3a seleccionados cuidadosamente, siempre que no se encuentren metástasis (Lerner y col., 2000).

Antígeno prostático específico

En el cáncer de próstata, se correlacionó el nivel sérico de PSA con el volumen tumoral total, el estadio clínico y anatomopatológico y el pronóstico (Partin y col., 1997; Pound y col., 1997; Hull y col., 2002). Aunque los

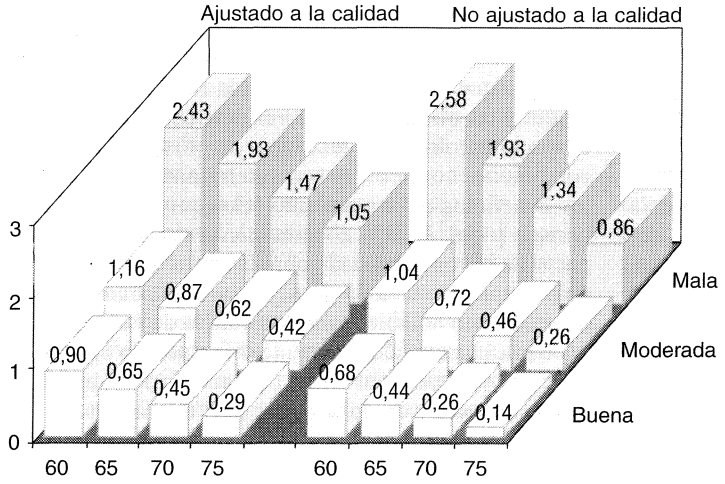


Fig. 89-8. Años de beneficio con la prostatectomía radical en comparación con la conducta expectante. (Modificado de Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ: A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. J Gen Intern Med 1997;12:299-305. Reproducida con autorización de Blackwell Science, Inc.)

niveles de PSA difieren según el estadio clínico, existe una superposición considerable (Ohori y col., 1994c).

Al igual que el estadio clínico, también se observa correlación entre el estadio anatomopatológico avanzado y los niveles séricos crecientes de PSA, pero aun así existe una superposición considerable y los niveles séricos elevados de PSA antes de la operación no siempre se asocian con características anatomopatológicas avanzadas (extensión extracapsular establecida, invasión de las vesículas seminales, ganglios linfáticos positivos), así como tampoco los valores más bajos no garantizan que haya una enfermedad limitada al órgano. Stamey y col. (1993) informaron respecto de 3 pacientes con niveles séricos muy elevados de PSA (entre 150 y 456 ng/mL) y un cáncer voluminoso en la zona de transición limitado a la próstata. En consecuencia, **el PSA no puede distinguir defintivamente el estadio del cáncer en un paciente en particular y no debe ser empleado de manera aislada para contraindicar el tratamiento definitivo.** No obstante, en pocos pacientes con un nivel sérico de PSA mayor de 100 ng/mL se diagnosticará un cáncer localizado y curable.

Grado de Gleason

Aunque la prostatectomía radical puede lograr una supervivencia específica por el cáncer a largo plazo excelente (Gibbons y col., 1989; Zincke y col., 1994; Pound y col., 1997; Hull y col., 2002), varios investigadores cuestionaron la necesidad de un tratamiento definitivo temprano (Fleming y col., 1993; Chodak y col., 1994) y sugirieron que el manejo expectante de los pacientes con cánceres clínicamente localizados, bien diferenciados o moderadamente diferenciados, estaba asociado con un riesgo reducido de muerte por el cáncer entre 10 y 15 años después. En efecto, Albertsen y col. (1998) hallaron que los cánceres bien diferenciados ejercían un impacto escaso sobre la mortalidad en pacientes de 65 a 75 años (véase fig. 89-1), si bien se trataba en gran parte de cánceres en estadios tempranos (T1a, con pocos T2) y solo representaron el 9% de la población de pacientes. Se ha recomendado la vigilancia estricta –manejo expectante– para los pacientes de edad avanzada o para los que tienen una expectativa de vida menor a 10 años, así como para algunos pacientes con una expectativa de vida mayor y un cáncer pequeño, localizado y bien diferenciado (Johansson y col., 1992; Mettlin y col., 993).

En cambio, los tumores poco diferenciados progresan rápidamente y se asocian con elevadas tasas de mortalidad específicas por el cáncer a 10 años cuando se efectúa un tratamiento conservador. Incluso con el tratamiento definitivo, los cánceres poco diferenciados tienen mal pronóstico porque suelen estar diseminados más allá de la próstata en el momento del diagnóstico. Sin embargo, con la detección temprana se descubren muchos cánceres de alto grado cuando aún están limitados a la próstata y su pronóstico es excelente (véase fig. 89-4) (Ohori y col., 1994a; Partin y col., 1994b). **Aunque el grado de Gleason es un factor pronóstico importante, no puede ser empleado categóricamente para determinar el pronóstico o para justificar el tratamiento.**

Estratificación del riesgo

Los resultados de la estadificación y de la evaluación del pronóstico permiten conocer el riesgo de cada paciente. En primer lugar, se calcula el riesgo de progresión sin tratamiento. Si se considera que es preferible efectuar un tratamiento, se realiza una predicción acerca de la evolución de la intervención terapéutica específica. Se puede pensar en diferir el tratamiento, mantener una conducta expectante o realizar braquiterapia en pacientes con tumores de muy bajo riesgo. Los cánceres con riesgo intermedio se suelen someter a cirugía definitiva o a radioterapia externa. Se deben considerar programas combinados para los pacientes con cánceres de alto riesgo. En los cánceres que se pueden curar con una sola modalidad terapéutica, el tratamiento se debe centrar en reducir las complicaciones y mejorar el control del cáncer. En cánceres agresivos de alto riesgo, puede justificarse un incremento de la toxicidad en un esfuerzo por aumentar las probabilidades de controlar el cáncer.

Si bien no se dispone de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que comparen las diversas formas de tratamiento, se pueden efectuar comparaciones razonables entre las diferentes modalidades de tratamiento local cuando se informan las evoluciones de los pacientes estratificados de acuerdo con el riesgo y los factores pronóstico significativos, como el estadio clínico, el grado de Gleason y el nivel sérico de PSA. En varios estudios se compararon las evoluciones bioquímicas después de la prostatectomía radical, la radioterapia externa, la radioterapia intersticial o su combinación para el cáncer de próstata localizado (D'Amico y col., 1998; Polascik y col., 1998). D'Amico y col. (1998) examinaron 1.872 pacientes tratados entre enero de 1989 y octubre de 1997 mediante prostatectomía radical (n = 888), radioterapia intersticial (n = 218) o radioterapia externa (n = 766). Los pacientes se dividieron en grupos de riesgo separados: de bajo riesgo (estadio T1c o T2a, PSA menor de 10 ng/mL y puntaje de Gleason menor de 7), de riesgo intermedio (estadio T2b, puntaje de Gleason 7 o nivel de PSA mayor de 10 pero menor de 20 ng/mL) o de alto riesgo (estadio T2c, nivel de PSA superior a 20 ng/mL o puntaje de Gleason mayor de 7). Los autores llegaron a la conclusión de que las tasas de control del cáncer a 5 años eran similares con los diversos tratamientos dentro del grupo de bajo riesgo, pero que diferían significativamente en los grupos de riesgo intermedio y alto (D'Amico y col., 1998). A pesar de la facilidad de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, cada grupo contiene una población heterogénea de cánceres. Es probable que las comparaciones sean más precisas cuando se usen nomogramas para combinar todos los factores de riesgo cuantificados, crear un solo puntaje pronóstico asignado a cada paciente y luego relacionar entre sí a los pacientes de los distintos grupos terapéuticos (Kattan y col., 1998, 1999, 2000).

Modelos para calcular el pronóstico

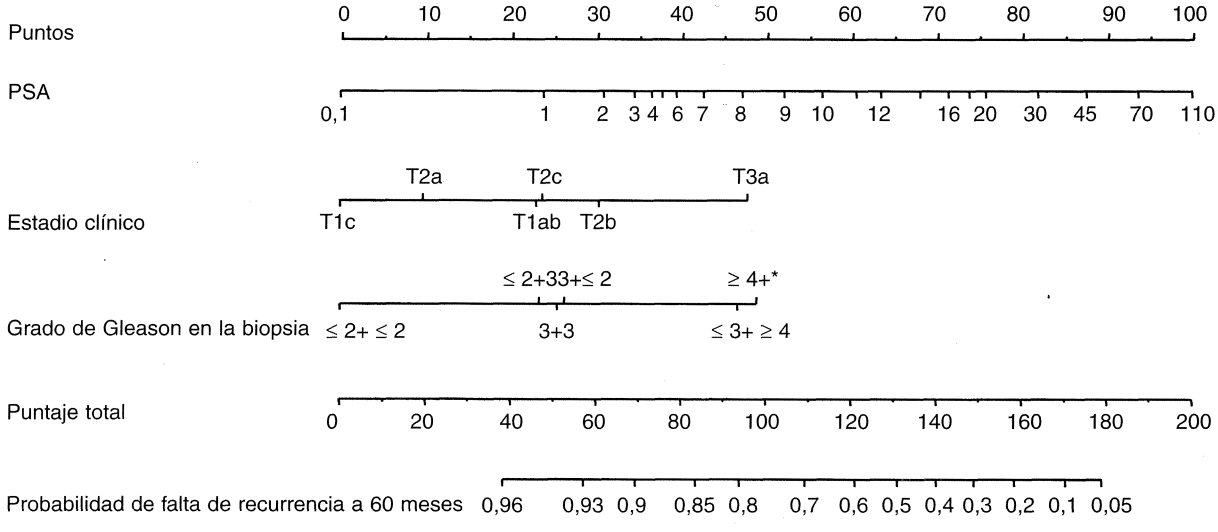
Mediante la combinación de los factores clínicos pronósticos, se pueden desarrollar perfiles de riesgo para predecir la evolución de los pacientes con cáncer de prós-

tata clínicamente localizado que optan por someterse a la prostatectomía radical. En un estudio multiinstitucional, Partin y col. (1997) examinaron los datos clínicos y anatomopatológicos de 4.133 pacientes en quienes se efectuó prostatectomía radical retropúbica en el Johns Hopkins Hospital, el Baylor College of Medicine y la University of Michigan School of Medicine. Se identificó que el valor sérico de PSA, el estadio clínico TNM y el puntaje de Gleason eran factores predictivos importantes del estadio anatomopatológico. Se desarrollaron nomogramas para determinar la probabilidad de que un tumor tenga un estadio anatomopatológico específico. Asimismo, Kattan y col. (1998) combinaron los factores clínicos pronósticos para establecer la probabilidad de recurrencias de la enfermedad detectadas por la elevación de los niveles de PSA tras la prostatectomía radical. Si se combinan los niveles de PSA sérico, el estadio clínico TNM y el puntaje de Gleason en la biopsia, se desarrolla un nomograma que permite predecir la probabilidad de fracaso del tratamiento a 5 años en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado tratados con prostatectomía radical (figs. 89-9 y 89-10). Existen nomogramas similares para los pacientes manejados con radioterapia externa (Kattan y col., 2000) y con braquiterapia (Potters y col., 2001). Estos modelos pronósticos deben permitir a los pacientes y a los médicos tomar decisiones de tratamiento más informadas de acuerdo con la situación clínica del caso.

TERAPIA ADYUVANTE

Ablación androgénica neoadyuvante

Teniendo en cuenta la probabilidad elevada de que un cáncer de próstata clínicamente localizado se extienda fuera de la próstata aunque se suponga que está limitado a la glándula, se han hecho intentos por aminorar el estadio anatomopatológico y la tasa de márgenes quirúrgicos positivos mediante la ablación androgénica neoadyuvante. En cinco ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados, **la hormonoterapia neoadyuvante redujo la tasa de márgenes quirúrgicos positivos desde un promedio del 47% (rango del 38 al 64%) hasta un promedio del 22% (rango del 13 al 34%)** y disminuyó los valores séricos de PSA en 96% (rango del 90 al 99%) y el volumen prostático en un 34% (rango del 12 al 52%) (Fair y col., 1993; Labrie y col., 1993; Debruyne y col., 1994; Dilliogluglil y col., 1995; Goldenberg y col., 1995; Soloway y col., 1995; Van Poppel y col., 1995; Abbas y Scardino, 1996) (cuadro 89-11). No se sabe si estos efectos notables solo representan la reducción esperada en el volumen tumoral debido al retiro de andrógenos o una disminución artificial de la tasa de márgenes quirúrgicos positivos, y **si se traducirán en un beneficio en el control de la enfermedad o en la supervivencia a largo plazo, ya que el período de seguimiento es relativamente corto en los ensayos informados. En realidad,**

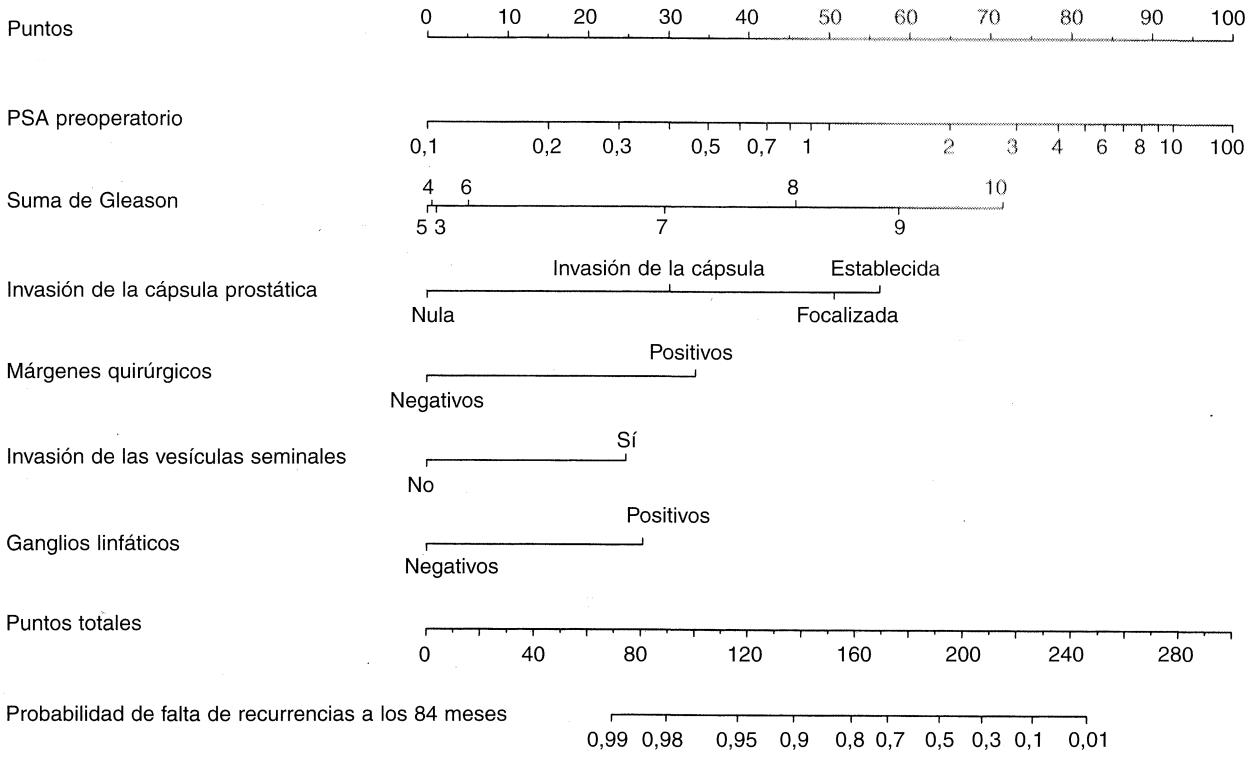


Instrucciones para el médico: localizar el PSA del paciente en el eje de **PSA**. Trazar una línea recta hacia arriba hasta el eje de **Puntos** para determinar cuántos puntos recibe el paciente hasta la recurrencia según su valor de PSA. Repetir el procedimiento para los ejes de **Estadio clínico** y **Grado de Gleason en la biopsia**, y trazar en cada oportunidad una línea recta desde ese sitio hasta el eje de **Puntos**. Sumar los puntos logrados con cada factor predictivo y situar esta suma en el eje de **Puntaje total**. Trazar una línea recta hacia abajo para encontrar la probabilidad del paciente de permanecer libre de recurrencias a los 60 meses, siempre que no fallezca primero por otra causa.

Nota: este nomograma no se puede aplicar a pacientes que no son candidatos a la prostatectomía radical. Solo se puede usar en un paciente que ya ha sido seleccionado para la prostatectomía radical como tratamiento de su cáncer.

Explicación para el paciente: "Sr. X, si tuviéramos 100 hombres exactamente iguales a Usted, esperaríamos que entre <porcentaje calculado en el nomograma –10%> y <porcentaje calculado +10%> permanezca libre de la enfermedad a los 5 años de la prostatectomía radical, y la recurrencia después de 5 años es muy infrecuente."

Fig. 89-9. Nomograma que emplea los factores clínicos preoperatorios (PSA, biopsia, grado de Gleason y estadio clínico) para establecer la probabilidad de que no se produzca progresión (definida como un nivel sérico de PSA en aumento o el inicio de cualquier otro tratamiento para el cáncer de próstata). (Modificada de Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF y col.: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:766-771.)



Instrucciones para el médico: localizar el PSA del paciente en el eje de **PSA**. Trazar una línea recta hacia arriba hasta el eje **Puntos** para determinar cuántos puntos recibe el paciente hasta la recurrencia según su valor de PSA. Repetir el procedimiento para los demás ejes y trazar en cada oportunidad hasta el eje **Puntos**. Sumar los puntos obtenidos para cada factor predictivo y situar esta suma en el eje **Puntos totales.** Trazar una línea recta hacia abajo para encontrar la probabilidad del paciente de permanecer libre de recurrencias a los 84 meses siempre que no muera primero por otra causa.

Explicación para el paciente: "Sr. X, si tuviéramos 100 hombres exactamente iguales a Usted, esperaríamos que entre <el porcentaje calculado en el nomograma –10%> y <el porcentaje calculado +10%> permanezca libre de enfermedad a los 7 años de la prostatectomía radical, y la recurrencia después de 7 años es muy infrecuente."

Fig. 89-10. Nomograma que emplea los factores posoperatorios (PSA, estadio anatomopatológico, suma de Gleason) para predecir la probabilidad de falta de progresión 7 años después de la prostatectomía radical. (Modificado de Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Posoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17(5):1499-1507).

los resultados después de 3 años indican que no hay diferencias en las tasas de progresión entre los pacientes tratados y no tratados (cuadro 89-12) (Fair y col., 1997; Klotz y col., 1999). Están en ejecución estudios adicionales a largo plazo para determinar si la supresión androgénica neoadyuvante durante 8 meses o más disminuye la tasa de progresión después de la prostatectomía radical (Gleave y col., 2001). Hasta que se completen estos estudios, sin embargo, no se debe usar la terapia neoadyuvante simplemente para reducir la tasa de márgenes quirúrgicos positivos.

En estos ensayos, la tasa de márgenes positivos sin terapia adyuvante es inaceptablemente elevada. En una revisión de 7.504 pacientes tratados con prostatectomía radical informados en ocho series, la tasa de márgenes quirúrgicos positivos fue del 25% (rango del 14 al 41%) (Abbas y Scardino, 1996). La tasa de márgenes positivos depende claramente de la técnica quirúrgica (Stamey y col., 1990; Ohori y col., 1995). Entre 1983 y 1994, logramos reducir la tasa de márgenes positivos del 24 al 8% en nuestra serie de prostatectomías radicales (Ohori y col., 1995) mediante el ajuste de la cantidad de tejido periprostático resecado (incluidos los haces neurovasculares) de acuerdo con el tamaño y la localización del tumor (Eastham y Scardino, 2000). La terapia hormonal neoadyuvante causa a menudo fibrosis periprostática, que entorpece la identificación de los planos tisulares normales y contrae la masa tumoral, lo cual dificulta la palpación durante la operación. El cirujano se encuentra con escasos reparos como guía de la extensión de la disección y la magnitud de la resección de los haces neurovasculares. La terapia hormonal neoadyuvante representa un costo adicional significativo, podría retrasar el tratamiento definitivo, causa fibrosis periprostática que dificulta la disección de los planos tisulares y podría disminuir la probabilidad de recuperar la función eréctil después de la cirugía. Los márgenes quirúrgicos positivos pueden quedar enmascarados, y esto haría que el paciente pierda la oportunidad de recibir radioterapia adyuvante posquirúrgica inmediata. La hormonoterapia no hace que la operación sea más sencilla ni reduce la pérdida de sangre o el riesgo de transfusiones. Hasta que se aclaren los benefi-

Cuadro 89-11. *Resultados de ensayos aleatorizados que se publicaron para comparar la hormonoterapia neoadyuvante con la prostatectomía radical aislada en el cáncer de próstata estadio T1-T3*

					Anatomía patológica, %			
Autor	*Año*	*Nº**	*Estadio clínico*	*HTN (duración media)*	*Confinado al órgano*	*Márgenes positivos*	*Invasión de las vesículas seminales*	*Metástasis en los ganglios linfáticos*
Labrie y col.	1993	142	B0-C	LHRH y flutamida (3 meses)	77 (HTN)‡ 34 (PR)	13 (HTN) 38 (PR) $p = 0{,}006$	12 (HTN) 34 (PR)	3 (HTN) 6 (PR)
Debruyne y col.†	1994	125	T2-T3, N0M0	LHRH y flutamida (3 meses)	ND	27 (HTN) 39 (PR)	ND	ND
Soloway y col.	1995	282	T2bNXM0	LHRH y flutamida (3 meses)	53 (HTN) 22 (PR)	18 (HTN) 48 (PR) $p < 0{,}001$	15 (HTN) 22 (PR) p = no significativo	6 (HTN) 6 (PR)
Goldenberg y col.	1996	190	A2-B2	Ciproterona acetato (12 semanas)	ND	34 (HTN) 64 (PR) $p = 0{,}0001$	ND	ND
Van Poppel y col.	1995	127	T2, T3	Estramustina fosfato (6 meses)	72 (HTN) 63 (PR)	HTN: Posterolat: 32 Apical:32 Basal: 18 PR: Posterolat: 43 Apical: 27 Basal: 10	ND	ND

* Nº con resultados anatomopatológicos exclusivamente.
† Solo un informe interno.
‡ Se incluyeron los casos con extensión extracapsular
LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante; HTN, hormonoterapia neoadyuvante; PR, prostatectomía radical; ND, no disponible.
De Abbas F, Scardino PT: Why neoadyuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin North Am 1996;23(4):587-604.

cios respecto del intervalo libre de enfermedad o la supervivencia, no se debe utilizar la hormonoterapia como sustituto de una técnica quirúrgica óptima.

Terapia adyuvante posoperatoria

Prostatectomía radical en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos

Papel de la disección de los ganglios linfáticos pelvianos

Antes de que se difundiera el empleo del nivel sérico de PSA, en el momento de la prostatectomía radical efectuada por un cáncer de próstata clínicamente localizado, la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos era mayor del 20% (Fowler y Whitmore, 1981; Smith y col., 1983; Gervasi y col., 1989). **En series más recientes, no obstante, la incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos pelvianos fue del 2 al 7%** (Petros y Catalona, 1992; Danella y col., 1993b; Pound y col., 1997; Catalona y Smith, 1998). Ante una probabilidad tan reducida de metástasis, ha sido difícil identificar a los subgrupos de pacientes cuyo riesgo de metástasis es significativamente más alto o más bajo que el de la población en conjunto. Mediante el análisis de los datos obtenidos en varias instituciones, Rees y col. (1995) propusieron un algoritmo para identificar a los pacientes con una probabilidad

Cuadro 89-12. *Supervivencia libre de PSA*

Referencias	*Nº de pacientes*	*Estadio*	*Seguimiento, meses*	*Hormonoterapia neoadyuvante (%)*	*Sin hormonoterapia neoadyuvante (%)*
Witjes y col., 1998	173	CT2	48	86	82
	320	CT2-3	48	81	77
Soloway y col., 1997	256	CT2b	24	79	78,4
Aus y col., 1998*	122	CT1b-3a	38	65,5	59,4
Goldenberg y col., 1997	162	A2-B2	24	72	80
Fair y col., 1997	194	CT1-2	29	84	89

* Incluye las metástasis en los ganglios linfáticos y la terapia adyuvante, consideradas como fracasos del tratamiento.
De Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI: Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: A review. Is it indicated? J Urol 2000;164:1465-1472.

baja de presentar metástasis en los ganglios linfáticos. Si el nivel sérico de PSA era menor de 5 ng/mL *o* si la suma de Gleason era menor de 5 *o* si la combinación del nivel sérico de PSA era menor o igual a 25 ng/mL *y* la suma de Gleason era menor de 7 *y* el TR era negativo, solo 1 de 246 pacientes presentaba metástasis en la pieza de linfadenectomía pelviana. Otros autores intentaron efectuar un análisis similar (Partin y col., 1993b; Bluestein y col., 1994), pero la aplicabilidad a las series modernas es dificultada por la tasa mucho más baja de metástasis en los ganglios linfáticos hallada en la actualidad.

En realidad, sería razonable asumir que todos los pacientes con cánceres clínicamente localizados (T1-T2NXM0) tienen ganglios linfáticos pelvianos negativos (tasa de falsos negativos del 2 al 7%). En consecuencia, algunos médicos cuestionaron la necesidad de efectuar linfadenectomías pelvianas sistemáticas en los pacientes sometidos a prostatectomía radical. A pesar de estas dudas, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos tiene gran importancia en el pronóstico (véanse cuadros 89-6 y 89-8) y esto debe ser determinado, siempre que sea posible, sin aumentar la morbilidad del tratamiento. Pocos pacientes con ganglios linfáticos positivos documentados y tratados con cirugía o radioterapia sola (sin hormonoterapia) permanecieron libres de progresión (determinada por el nivel de PSA) a los 10 años (Partin y col., 1994a; Pound y col., 1997; Hull, 2001). **No recomendamos efectuar linfadenectomías pelvianas sistemáticas antes de la radioterapia o la prostatectomía radical perineal definitiva**, excepto en los pacientes poco habituales con cánceres de alto grado y estadios elevados, con niveles séricos de PSA muy aumentados, en los cuales se considera que la probabilidad de presentar metástasis ganglionares es del 30% o mayor. Éste es el único grupo de pacientes en los cuales se indica para la estadificación la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) de la pelvis a fin de detectar los raros casos de metástasis ganglionares macroscópicas que se pueden confirmar mediante biopsia con aguja fina, para evitar la disección ganglionar.

Papel de la prostatectomía radical cuando los ganglios linfáticos pelvianos son positivos

Se encuentran ganglios linfáticos macroscópicamente positivos en menos de un tercio de los pacientes con compromiso ganglionar y en menos del 1% de los candidatos a la prostatectomía radical (Gervasi y col., 1989), de modo que **no se indica TC o RM de la pelvis como procedimientos sistemáticos para la estadificación en busca de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado**. Cuando estos pacientes son tratados con prostatectomía radical retropúbica, se efectúa la linfadenectomía pelviana sistemática puesto que no aumenta la morbilidad del procedimiento. Históricamente, se efectuaba examen por congelación de los ganglios linfáticos, y si se hallaban metástasis, se suspendía la prostatectomía. Sin embargo, está claro que la prostatectomía permite un control local excelente con una tasa de complicaciones baja. Por lo tanto, muchos cirujanos recomiendan resecar la próstata excepto que haya ganglios linfáticos comprometidos por el cáncer en forma macroscópica. **Nosotros abandonamos los cortes por congelación sistemáticos y procedemos a la prostatectomía radical** programada si los ganglios linfáticos tienen aspecto macroscópico normal.

Papel de la hormonoterapia en el cáncer de próstata con ganglios linfáticos positivos

Entre el 2 y el 3% de los pacientes tratados de esta manera presenta metástasis en los ganglios linfáticos cuando se efectúa la evaluación histológica definitiva. El tratamiento óptimo de estos casos sigue siendo controvertido en cuanto a si se debe iniciar la hormonoterapia inmediatamente o monitorear la evolución de la enfermedad hasta que el nivel de PSA comience a aumentar o se documente una recurrencia clínica. La radioterapia no cumple ninguna función en estos pacientes. No se sabe cuándo se debe iniciar la hormonoterapia porque no se conoce con certeza si la terapia inmediata prolonga la supervivencia. No se puede cuestionar que la terapia inmediata demora la progresión bioquímica o clínica (Zincke, 1989). De acuerdo con los resultados de estudios no controlados, se afirmó que la terapia inmediata prolonga la supervivencia global (Zincke, 1989, 1990; Zincke y col., 1992; Cheng y col., 1994). Un ensayo aleatorizado llegó a la conclusión de que la terapia androgénica inmediata después de la prostatectomía radical y de la linfadenectomía pelviana mejora la supervivencia y disminuye el riesgo de recurrencias en pacientes con cáncer de próstata y ganglios linfáticos positivos (Messing y col., 1999). Sin embargo, otros estudios no hallaron diferencias en la sobrevida de los pacientes con enfermedad ganglionar tratados en forma inmediata o tardía con un esquema de supresión androgénica (revisado en Walsh, 2000). Gracias a la detección temprana de la progresión de la enfermedad provista por la prueba del PSA parece haber pocas razones para instituir un tratamiento hormonal inmediato en lugar de esperar un aumento inequívoco del nivel sérico del PSA. No obstante, se debe informar a los pacientes en forma cuidadosa y se les debe dar la oportunidad de comenzar el tratamiento en forma temprana o tardía, de acuerdo con su elección.

Radioterapia adyuvante posoperatoria para los márgenes quirúrgicos positivos y un nivel sérico indetectable de antígeno prostático específico

Durante años se debatieron los beneficios de la radioterapia adyuvante inmediata para los pacientes con un riesgo aumentado de padecer recurrencias locales (extensión extracapsular, márgenes positivos, invasión de las vesículas seminales). En algunos estudios, el riesgo de recurrencia local posterior disminuyó notablemente, pero no se observaron efectos sobre las metástasis a distancia o sobre la supervivencia específica por el cáncer (Gibbons y col., 1986). El Southwest Oncology Group evalúa este tema en un ensayo clínico prospectivo interdisciplinario respaldado por el National Cancer Institute. Como el resultado de este ensayo está pendiente, hay pocos fundamentos para tratar en forma sistemática la ex-

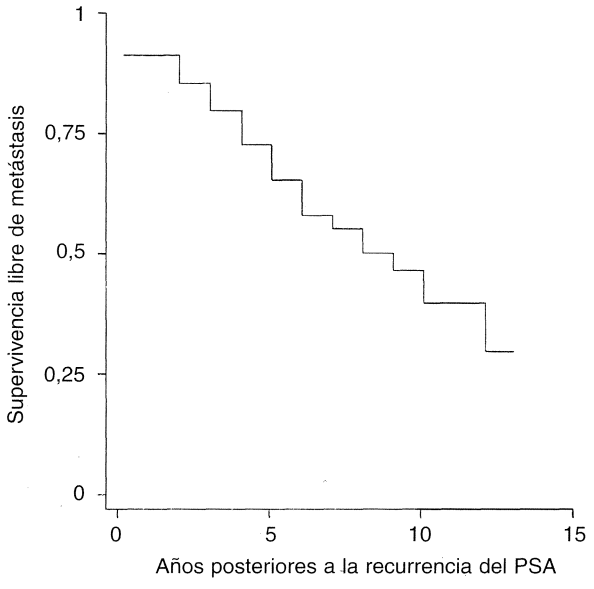


Fig. 89-11. Probabilidad actuarial de supervivencia libre de metástasis en 304 pacientes con elevación del antígeno prostático específico (PSA) después de la prostatectomía radical. (Modificado de Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA y col.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-1597.)

tensión extracapsular microscópica con radioterapia adyuvante porque el 71% de los pacientes permanece libre de progresión solo con cirugía (véase fig. 89-4A). Los pacientes con invasión de las vesículas seminales tienen típicamente recurrencias con metástasis a distancia y no con cánceres localizados (D'Amico y col., 1995). La radioterapia adyuvante (en los que presentan niveles séricos indetectables de PSA) parece más apropiada para los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos sin invasión de las vesículas seminales ni metástasis en los ganglios linfáticos, porque pueden haber quedado células neoplásicas dentro del campo de irradiación. No obstante, **solo entre el 40 y el 50% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos que no reciben radioterapia inmediata desarrolla un nivel elevado de PSA durante los primeros 5 años** (Epstein y col., 1993; Ohori y col., 1995; Hull y col., 2002). Revisamos nuestros resultados en 1.000 hombres sometidos a prostatectomía radical por cáncer en estadios T1-T2. La tasa global de márgenes quirúrgicos positivos fue únicamente del 12,8%. En los pacientes con un margen quirúrgico positivo que no recibieron hormonoterapia o radioterapia adyuvante, se registraron tasas de supervivencia libre de progresión del 42 y del 37% a 5 y 10 años, respectivamente (Hull y col., 2002). En las piezas de prostatectomía radical con márgenes quirúrgicos considerados positivos, Epstein (1990) examinó el tejido adyacente al haz neurovascular; el 60% contenía tumor. **Si bien los márgenes quirúrgicos positivos son un factor de riesgo importante de recurrencia (véase cuadro 89-8), no significan que el cáncer recurra invariablemente o que haya quedado tumor en la zona.**

TRATAMIENTO DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EN CASO DE AUMENTO DESPUÉS DE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL

Los niveles séricos del PSA deben ser indetectables después de la prostatectomía radical. Excepto en casos infrecuentes (Leibman y col., 1995; Oefelein y col., 1995), los valores de PSA comienzan a aumentar entre 4 y 8 años antes de descubrir la recurrencia con pruebas clínicas convencionales (p. ej., centellograma óseo, fosfatasa ácida, síntomas clínicos). Como las pruebas habituales de detección del PSA no fueron concebidas para ser exactas en niveles muy bajos, se debe verificar primero que el nivel de PSA aumenta en forma constante. Una definición conservadora de la progresión del PSA es un nivel mayor o igual a 0,2 ng/mL y en aumento por lo menos en dos ocasiones posteriores. Rara vez se observan elevaciones mínimas de los niveles séricos del PSA provenientes de tejido prostático benigno no resecado (Foster y col., 1993, 1995), caso en el cual el PSA suele aumentar y luego disminuir. En cambio, el cáncer causa un incremento continuo y estable típico.

Sin embargo, no está claro cómo y cuándo se deben tratar los pacientes con niveles crecientes de PSA. Pound y col. (1999) caracterizaron la evolución temporal de la progresión de la enfermedad en pacientes con fracasos bioquímicos después de la prostatectomía radical. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de evidencia radiológica de enfermedad metastásica fue de 8 años a partir de la elevación del PSA (fig. 89-11). Una vez que se produjo la enfermedad metastásica, la mediana de tiempo actuarial hasta la muerte fue de 5 años. Tanto el tiempo hasta la progresión bioquímica, como el puntaje de Gleason en la pieza de prostatectomía radical y el tiempo de duplicación del PSA fueron predictivos de la probabilidad y el lapso que tardaba en aparecer la enfermedad metastásica. Se ideó un algoritmo para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo (fig. 89-12). Los autores llegaron a la conclusión de que este tipo de información sería útil para asesorar a los pacientes respecto del momento en que se deben administrar las terapias adyuvantes.

El tratamiento de un valor sérico de PSA en aumento después de la prostatectomía radical depende de si la recurrencia es local o a distancia. Salvo que aparezca una masa palpable en la fosa prostática, resulta difícil documentar el sitio donde tiene lugar la recurrencia. Los centellogramas óseos no suelen mostrar anomalías en estos pacientes con elevaciones mínimas del nivel sérico de PSA. Después de la prostatectomía radical, la probabilidad de obtener un centellograma óseo positivo es inferior al 5% hasta que el nivel sérico de PSA aumenta a 40 ng/mL o más (Cher y col., 1998). La TC también tiene una utilidad limitada para evaluar las recurrencias del PSA tras la prostatectomía radical. Como la TC solo permite reconocer las recurrencias locales mayores o iguales a 2 g, no es necesario emplearla de rutina cuando se evalúa una recurrencia del PSA después de la prostatectomía radical (Kramer y col., 1997). Las recurrencias locales pequeñas sugeridas por un nivel de PSA menor de 1 ng/mL pocas veces se reconocen mediante biopsia con aguja del lecho prostático. Solo en un 25% de los pacien-

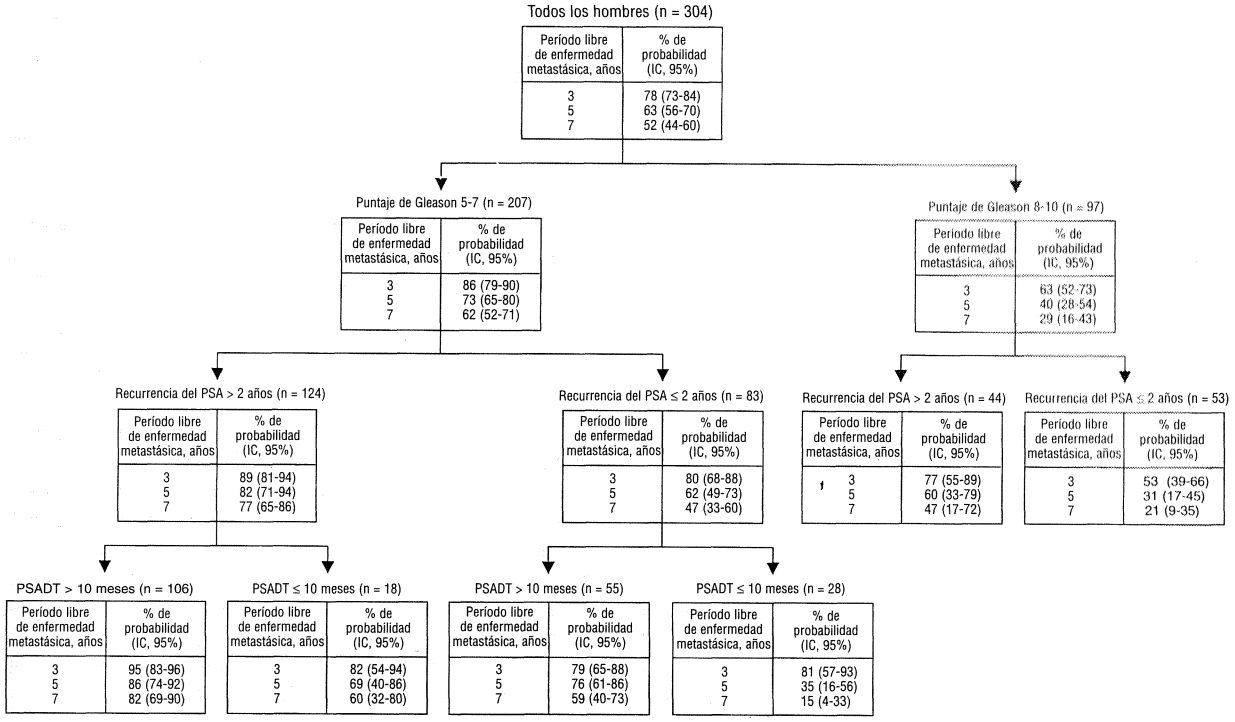


Fig. 89-12. Algoritmo para calcular la probabilidad individual de permanecer libre de enfermedad metastásica. (Modificada de Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA y col.: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-1597. Copyrighted 1999, American Medical Association.)

tes con valores de PSA posprostatectomía menores de 1 ng/mL logra la confirmación histológica de la recurrencia local después de la biopsia de la fosa prostática (Connolly y col., 1996). Sin embargo, hasta en el 70% de los pacientes con biopsias de la fosa prostática negativas disminuye el nivel sérico de PSA después de la radioterapia (Leventis y col., 2001). Por lo tanto, la biopsia sistemática de la fosa prostática no suele ser útil.

El radiocentellograma (centellograma con ProstaScint®) recibió la aprobación de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para estudiar a los pacientes con niveles de PSA en aumento después de la prostatectomía radical. Aún no se conoce con certeza su papel en la evaluación sistemática de la recurrencia del PSA después de la prostatectomía radical. En un informe de Kahn y col. (1998), el centellograma con ProstaScint se correlacionó con la respuesta del PSA a la radioterapia después de la prostatectomía radical en 52 pacientes con fracasos bioquímicos. Se observó una respuesta completa y duradera a la radioterapia en el 80% de los hombres con centellogramas negativos, en el 62% de los pacientes con resultados positivos solo en la fosa prostática y en el 27% de los pacientes con centellogramas positivos limitados a la fosa prostática.

Es más probable que la recurrencia local se produzca en los pacientes que tienen ganglios linfáticos y vesículas seminales con histología normal, puntajes de Gleason de 7 o menos, primer nivel de PSA detectable más de un año después de la cirugía y un tiempo de duplicación superior a los 10 meses (Danella y col., 1993a; Partin y col., 1994b; revisado en Ferrigni y Schild, 1999; Pound y col., 1999). Es más probable que aparezca enfermedad a distancia en pacientes con compromiso de los ganglios linfáticos o de las vesículas seminales, un puntaje de Gleason mayor de 7, un fracaso bioquímico antes de los 6 meses posteriores a la cirugía y un tiempo de duplicación del PSA menor de 6 meses (Danella y col., 1993a; revisado en Ferguson y Oesterling, 1994; Partin y col., 1994b; revisado en Ferrigni y Schild, 1999). Lamentablemente, excepto en casos extremos, los factores clínicos son difíciles de traducir en recomendaciones específicas para un paciente en particular. Sin embargo, la radioterapia es la única modalidad conocida que elimina el cáncer en forma permanente en pacientes con un nivel sérico de PSA en aumento después de la prostatectomía radical.

Se ha investigado la eficacia de la radioterapia en pacientes con una supuesta recurrencia local detectada por medio de un nivel de PSA en aumento después de la prostatectomía radical. Partin y col. (1994b) hallaron niveles séricos indetectables de PSA durante más de 2 años solo en el 10% de los casos. Algunos de estos pacientes desarrollaron recurrencias clínicas locales posteriores a pesar de la radioterapia, lo cual sugiere que ésta no siempre es efectiva para eliminar el tumor local. En series más recientes que evaluaron la radioterapia para los fracasos bioquímicos después de la prostatectomía radical, no obstante, el nivel sérico de PSA se volvió indetectable en el 20 al 83% de los casos (revisado en Ferrigni y Schild, 1999). Los hallazgos clínicos asociados con una respuesta mejor a la radioterapia de rescate son un estadio anatomopatológico bajo, un menor grado tumoral, el inicio de la radioterapia antes de que el nivel sérico de PSA exceda los 2 ng/mL y la administración de una dosis de radiación

mayor de 64 Gy (Wu y col., 1995; Forman y col., 1997; Schild, 1998). Algunos de estos pacientes experimentan períodos prolongados libres de recurrencias. Aunque los estudios indican que las tasas de recurrencia local podrían disminuir con la radioterapia de rescate, no se ha confirmado un mejor aumento en la supervivencia global.

En pacientes con estadios anatomopatológicos, grados de la enfermedad y una velocidad de aumento del nivel de PSA que apuntan a la existencia de recurrencias a distancia, la hormonoterapia es más apropiada que la radioterapia. La supresión androgénica se puede iniciar inmediatamente o se puede postergar hasta que la recurrencia sintomática sea inminente. Si bien el establecimiento inmediato de la terapia no demostró ser beneficioso para la supervivencia, muchos pacientes insisten en recibir un tratamiento ante niveles de PSA que aumentan con rapidez.

PROSTATECTOMÍA RADICAL DE SALVATAJE

El objetivo de la radioterapia primaria en el tratamiento del cáncer de próstata es erradicar todo el tumor local. La imposibilidad de lograr este objetivo conduce a la progresión local, la produción de metástasis y la muerte. Ante el descubrimiento de que la recurrencia local después de la radioterapia implica un mal pronóstico, se desarrollaron mejores métodos para detectar tempranamente las recurrencias, así como para desarrollar estrategias terapéuticas alternativas en los cánceres radiorresistentes. **Se ha utilizado la prostatectomía radical con éxito para erradicar cánceres localmente recurrentes después de la radioterapia definitiva, pero las complicaciones son comunes** (Rogers col., 1995; Cheng y col., 1998; Garzotto y Wajsman, 1998; Gheiler y col., 1998; Tefilli y col., 1998; Miles y col., 2000). A partir de estos estudios, se pueden realizar varias generalizaciones. En primer lugar, el procedimiento se reserva por lo común para pacientes en excelente estado de salud, con una expectativa de vida de 10 años por lo menos. En segundo lugar, los pacientes no deben presentar evidencia de enfermedad metastásica. En tercer lugar, solo se debe ofrecer cirugía de salvataje a los pacientes con un cáncer de próstata clínicamente localizado antes de la radioterapia. Asimismo, el cáncer debe estar clínicamente localizado durante las recurrencias. Los candidatos a la prostatectomía de salvataje deben ser pacientes muy motivados que acepten la alta morbilidad asociada con el tratamiento.

Scardino y col. (1994) realizaron más de 80 prostatectomías radicales de rescate. Al comienzo de su serie, la pérdida de sangre media estimada, los requerimientos transfusionales y el promedio de internación hospitalaria eran mayores que en la prostatectomía radical convencional, pero desde mediados de la década de 1990 la morbilidad de la cirugía cambió en forma considerable. **En los primeros 39 pacientes se produjeron lesiones rectales, pero éstas son infrecuentes en la actualidad** (Wei y col., 2001). **Si se efectúa una preparación intestinal completa antes de la operación, las lesiones rectales pueden ser reparadas en forma primaria sin alterar la recuperación posoperatoria. Sin embargo, la tasa de incontinencia urinaria permanece elevada. Alrededor de un 58% de los pacientes tiene pérdidas persistentes que requieren dos apósitos o más por día, el 20% requiere un EUA y el 27% desarrolla estenosis de las anastomosis** (Rogers y col., 1995). La disfunción eréctil es casi inevitable, pero se han empleado injertos del nervio sural para reemplazar los nervios cavernosos en pacientes que eran potentes antes de la cirugía.

El problema principal de la prostatectomía radical de salvataje es que el cáncer está a menudo avanzado en el momento en que la mayoría de los pacientes y los médicos acepta la operación. En la serie inicial de Scardino y col. (1994), el 54% de los pacientes tenía un cáncer avanzado desde el punto de vista anatomopatológico, definido por la invasión de las vesículas seminales, las metástasis en los ganglios linfáticos o ambas condiciones (Rogers y col., 1995). **Los niveles séricos de PSA antes de la operación se correlacionaron positivamente con el estadio anatomopatológico, no así con el estadio clínico o el grado en la biopsia. Si el nivel de PSA antes de la operación era menor de 10 ng/mL, solo el 15% de los pacientes tenía características anatomopatológicas avanzadas, en comparación con el 86% cuando el nivel de PSA superaba los 10 ng/mL.**

Cuando se emplearon los niveles de PSA para detectar las recurrencias después de la prostatectomía de salvataje, se observaron tasas de falta de progresión actuarial del 57 y el 35% a 5 y 10 años, respectivamente (fig. 89-13). La tasa de falta de progresión actuarial a 5 años fue del 100% en pacientes con cáncer limitado al órgano, del 71% para los que presentaban extensión extracapsular y del 28% para los que tenían invasión de las vesículas seminales. Estadio por estadio, estos resultados fueron similares a los de la prostatectomía radical convencional (cuadro 89-13). En pacientes con niveles de PSA meno-

Cuadro 89-13. *Comparación entre la falta de progresión actuarial a 5 años (nivel de PSA sérico indetectable) en 39 pacientes tratados con prostatectomía radical después de la radioterapia (de salvataje) y en 500 pacientes tratados con prostatectomía radical sin tratamiento previo (convencional)*

	Índices medios de falta de progresión (95% de intervalo de confianza)			
	Salvataje		*Convencional*	
	n	%	*n*	%
Total	39	55 ± 20	500	76 ± 5
PSA preoperatorio				
< 10 ng/mL	13	50 ± 50	300	82 ± 8
≥ 10 ng/mL	14	29 ± 26	140	64 ± 12
Estadio anatomopatológico				
pT1-T2 (limitado)	8	100	226	94 ± 4
pT3a, b (EEC)	10	71 ± 34	157	75 ± 10
pT3c (IVS) o pN+	21	28 ± 24	94	44 ± 12
Margen quirúrgico positivo	15	46 ± 32	83	61 ± 16

EEC, extensión extracapsular; PSA, antígeno prostático específico; IVS, invasión de las vesículas seminales.
De Rogers E, Ohori M, Kassbian VS y col.: Salvage radical prostatectomy: Outcomes measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;153:104-110.

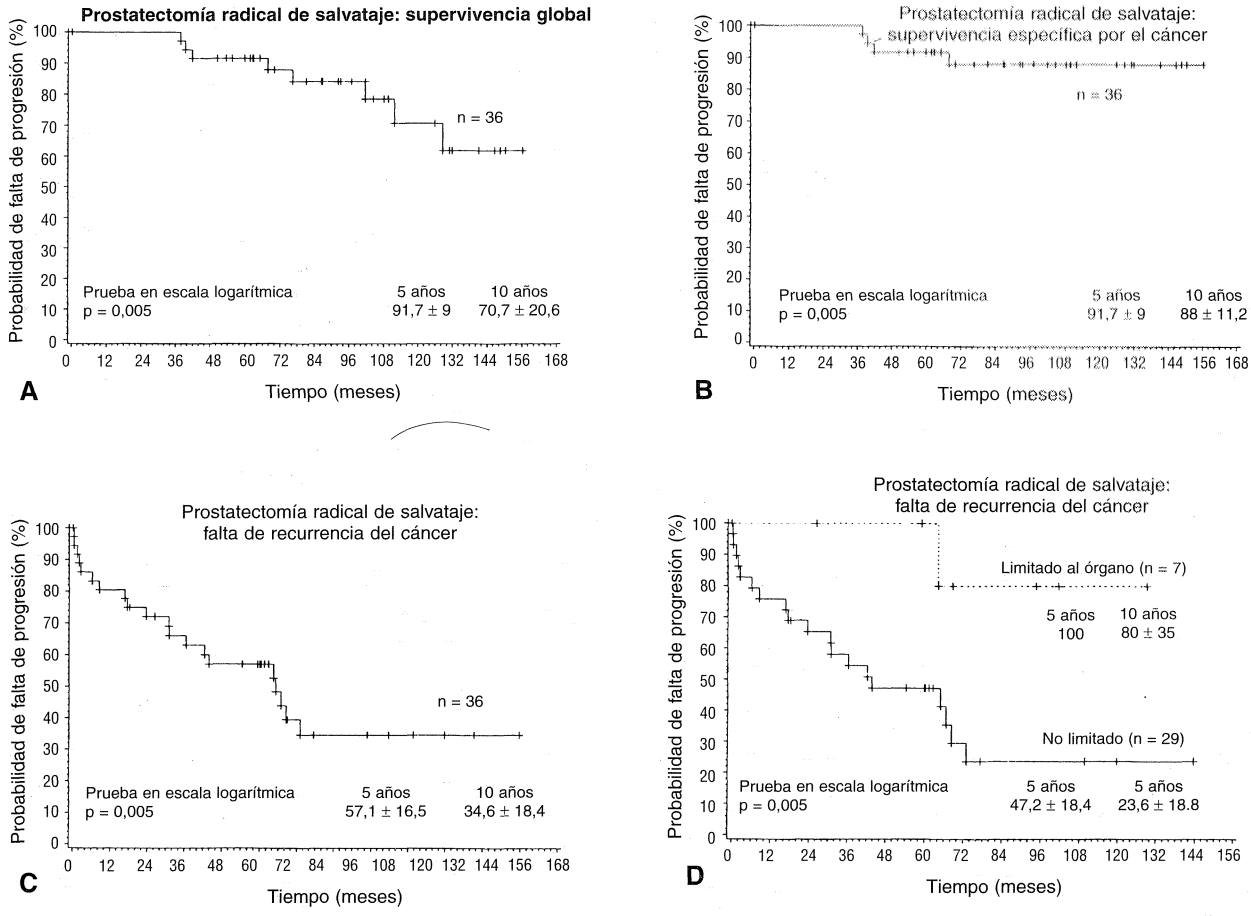


Fig. 89-13. Seguimiento a largo plazo después de la prostatectomía radical de salvataje. **A.** Supervivencia global. **B.** Supervivencia específica por el cáncer. **C.** Ausencia de recurrencia del cáncer (definida por un nivel de antígeno prostático específico [PSA] de 0,4 ng/mL y en aumento). **D.** Ausencia de recurrencia del cáncer de acuerdo con el estadio anatomopatológico.

res de 10 ng/mL, la tasa de falta de progresión actuarial a 4 años fue del 50%, en comparación con el 29% en pacientes que presentaban niveles de PSA mayores de 10 ng/mL ($p < 0,05$) (Rogers y col., 1995). La prostatectomía de salvataje, aunque implica un desafío técnico, permite un control excelente del cáncer recurrente tras la radioterapia y puede erradicar la enfermedad en un porcentaje elevado de pacientes cuando el cáncer está circunscripto a la próstata o al tejido periprostático adyacente. Al igual que en la prostatectomía convencional, la selección de los pacientes reviste una importancia máxima. Los pacientes deben estar en buen estado de salud y tener una expectativa de vida mayor de 10 años y un tumor local confirmado con biopsia, al tiempo que no deben presentar evidencia de enfermedad metastásica. Lo más importante es destacar que los candidatos a la prostatectomía de salvataje deben ser tratados antes que el nivel de PSA aumente por encima de 10 ng/mL.

CONCLUSIONES

El cáncer de próstata significa un desafío para la sociedad y los médicos, ya que es un tumor muy frecuente, quizá el cáncer más común en el mundo en su manifestación histológica. En la forma clínicamente aparente, este cáncer es muy heterogéneo. Algunos pacientes viven con cánceres de próstata que permanecen estables durante décadas sin tratamiento. En otros casos, el cáncer crece de manera agresiva, responde mal al tratamiento y causa la muerte en pocos años. Se calcula que en los pacientes con cáncer de próstata la mediana de pérdida de la expectativa de vida es de 9 años. Se han registrado adelantos importantes en el tratamiento del cáncer de próstata. Para lograr un progreso adicional es necesaria una caracterización más precisa del tumor primario en cada paciente a fin de adecuar el tratamiento –sea conservador o agresivo, quirúrgico o radiante– a la naturaleza de ese cáncer en particular. Los estudios por imágenes, en particular, deben ser perfeccionados si se desea contar con mejores métodos no invasivos que permitan identificar la presencia de cáncer y definir su volumen, localización y extensión. Para conseguir un progreso sustancial contra esta enfermedad es necesario efectuar descubrimientos importantes acerca de la etiología del cáncer de próstata e introducir agentes quimioterápicos efectivos, maneras más pre-

cisas para evaluar el potencial biológico del tumor y fármacos sistémicos más activos para tratar el cáncer metastásico.

En los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata clínicamente localizado se debe considerar el tratamiento definitivo si tienen un buen estado general de salud y una expectativa de vida de 10 años o mayor. Para comparar los beneficios del tratamiento activo con prostatectomía radical y los del tratamiento conservador, se debe efectuar el cálculo preciso de la expectativa de vida (edad y salud) del paciente, el riesgo de que el cáncer produzca metástasis por cada año que no recibe tratamiento (indicado en forma más precisa según el grado y el nivel de PSA); la probabilidad de que la exéresis quirúrgica erradique la enfermedad y evite la aparición de metástasis, y la frecuencia, intensidad y molestias que generen las complicaciones del procedimiento quirúrgico y del propio cáncer. Los modelos que analizan las decisiones aportan elementos para medir la magnitud del beneficio (o el daño) y serán cada vez más útiles a medida que mejoren la calidad y la solvencia de la información acerca de cada uno de estos factores. Las experiencias con la prostatectomía radical documentan claramente que esta operación erradica el cáncer de manera efectiva en gran proporción de pacientes. Por lo general, la cirugía se asocia con una morbimortalidad baja, pero la recuperación de la continencia y la potencia es muy sensible a pequeños detalles de la técnica quirúrgica. Los cirujanos modernos con mayor destreza se enfrentan aún al desafío de efectuar prostatectomías radicales sin transfusiones de sangre, en las cuales se reseque todo el cáncer y los márgenes sean negativos en todos los casos, con preservación de la continencia y la función eréctil en los pacientes que eran continentes y potentes antes de la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

Abbas F, Scardino PT: Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. Urol Clin North Am 1996;23: 587-604.

Abi-Aas AS, MacFarlane MT, Stein A, deKernion JB: Detection of local recurrence after radical prostatectomy by prostate specific antigen and transrectal ultrasound. J Urol 1992;147:952-955.

Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. JAMA 1995;274:626-631.

Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:975-980.

Andros AE, Danesghari F, Crawford ED: Neoadjuvant hormonal therapy in stage C adenocarcinoma of the prostate. Clin Invest Med 1993;16:510-515.

Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al: Hormonal treatment before radical prostatectomy: A 3-year follow-up. J Urol 1998;159:2013-2016; discussion 2016-2017.

Aus G, Hugosson J, Norlen L: Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 1995;154:460-465.

Balaji KC, Wheeler T, Scardino P: Poorly differentiated prostate cancers (PCa) on prostatic biopsy detected by elevated PSA alone are more likely to be organ confined than those detected by abnormal digital rectal examination (DRE) resulting in better progression free probability (PFP) [abstract #1222]. Proc ASCO 1999;18:318a.

Beck JR, Kattan MW, Miles BJ: A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer. J Urol 1994;152:1894-1899.

Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. J Urol 1994;151:1315- 1320.

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337:295-300.

Brasso K, Friis S, Juel K, et al: The need for hospital care of patients with clinically localized prostate cancer managed by noncurative intent: a population based registry study. J Urol 2000;163:1150-1154.

Catalona WA, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999;162:433-438.

Catalona WJ, Smith DS: Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. J Urol 1998;160:2428-2434.

Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994;152: 1837-1842.

Cespedes RD, Cross CA, McGuire EJ, O'Connell HE: Collagen injection therapy for the treatment of male urinary incontinence [abstract #588]. J Urol 1996;155:458A.

Chang SS, Peterson M, Smith JA: Intraoperative tumescence response predicts potency after radical prostatectomy [abstract #1592]. J Urol 2001;165(5 Suppl):398.

Chao R, Mayo ME: Incontinence after radical prostatectomy: detrusor or sphincteric causes. J Urol 1995;154:16-18.

Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, et al: Predictors of survival for prostate carcinoma in patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. Cancer 1998;83:2164-2171.

Cheng WS, Bergstralh EJ, Frydenberg M, Zincke H: Prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 prostate cancer are predictive of early disease outcome. Eur Urol 1994;25:189-193.

Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, et al: Limited role of bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. J Urol 1998;160:1387-1391.

Cher ML, Shinohara K, Breslin S, et al: High failure rate associated with long-term follow-up of neoadjuvant androgen deprivation followed by radical prostatectomy for stage C prostate cancer. Br J Urol 1995;75:771-777.

Chodak GW: The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. J Urol 1994;152:1766-1768.

Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 1994; 330:242-248.

Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR: Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. Urology 1996;47:225-231.

Conrad S, Pieper A, De la Maza SF, et al: Long-term results of the Stamey bladder neck suspension procedure: A patient questionnaire based outcome analysis. J Urol 1997;157(5):1672-1677.

Cowen ME, Miles BJ, Cahill DF, et al: The danger of applying group-level utilities in decision analyses of the treatment of localized prostate cancer in individual patients. Med Decis Making 1998;18(4): 376-380.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:969-974.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995;154:131-138.

Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J: The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: Implications for laparoscopic lymph node dissection. J Urol 1993a;149:1488-1491.

Danella JF, Steckel J, Dorey F, et al: Detectable prostate specific antigen levels following radical retropubic prostatectomy: Relationship of doubling time to clinical recurrence. J Urol 1993b;447A.

Debruyne FMJ, Witjes WPJ, Schulman CC, et al: A multicenter trial of combined neoadjuvant androgen blockade with Zoladex and flutamide prior to radical prostatectomy in prostate cancer. Eur Urol 1994; 26:4.

Dillioglugil O, Leibman BD, Kattan MW, et al: Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Urology 1997a;50:93-99.

Dillioglugil O, Leibman BD, Leibman NS, et al: Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1997b;157:1760-1767.

Dillioglugil O, Miles BJ, Scardino PT: Current controversies in the management of localized prostate cancer. Eur Urol 1995;28:85-101.

Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al: Risk factors for urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1996;156: 1707-1713.

Eastham JA, Scardino PT: Radical prostatectomy for clinical stage T1 and T2 prostate cancer. In Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Cancer, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 722-738.

Epstein JI: Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection: The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. Am J Surg Pathol 1990;14:626-632.

Epstein BE, Hanks GE: Prostate cancer: Evaluation and radiotherapeutic management. CA Cancer J Clin 1992;42:223-240.

Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993;71: 3582-3593.

Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage Tlc). J Urol 1994;152:1721-1729.

Fair WR, Aprikian AG, Cohen D, et al: Use of neoadjuvant androgen deprivation therapy in clinically localized prostate cancer. Clin Invest Med 1993;16:516-522.

Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, et al: The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. Urology 1997;49:46-55.

Ferguson JK, Oesterling JE: Patient evaluation if prostate-specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation therapy. Urol Clin North Am 1994;21:677-685.

Ferrigni RG, Schild SE: The evaluation and treatment of biochemical failure following radical prostatectomy. AUA Update Series 1999; 18:31.

Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. JAMA 1993;269:2650-2658.

Foote J, Yun S, Leach GE: Postprostatectomy incontinence: Pathophysiology, evaluation, and management. Urol Clin North Am 1991;18: 229-241.

Forman JD, Meetze K, Pontes E, et al: Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. J Urol 1997;158:1436-1440.

Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, et al: The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. J Urol 1993;149:1024-1028.

Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. Urology 1993; 42:622-629.

Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE: Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 1995;153:1011-1014.

Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr: The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. Cancer 1981;47:2941-2945.

Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. J Pathol Bacteriol 1954; 68:603-616.

Garzotto M, Wajsman Z: Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: Results at 5-year follow-up. J Urol 1998;159:950-954.

Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA: Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. Urology 1995a;45:1000-1006.

Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA: Nerve sparing radical prostatectomy: A different view. J Urol 1995b;154:145-149.

Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. J Urol 1989;142:332-336.

Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al: Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer. Urology 1998;51:789-795.

Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, et al: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: Results and complications. J Urol 1986;135:65-68.

Gibbons RP, Correa RJ Jr, Branner GE, Weissman RM: Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: Long-term results. J Urol 1989;141:564-566.

Gleave ME, Goldenberg SL, Chin JL, et al: Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: Biochemical and pathological effects. J Urol 2001;166:500-507.

Goad JR, Scardino PT: Modifications in the technique of radical retropubic prostatectomy to minimize blood loss. Atlas Urol Clin North. Am 1994;2:65-80.

Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE: Prostate cancer screening in prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of National Cancer Institute. J Urol 1994;152:1905-1909.

Goldenberg SL, Klotz L, Jewett MA, et al: A randomized trial of neoadjuvant androgen withdrawal therapy prior to radical prostatectomy: 24 months post-treatment PSA results [abstract #357]. J Urol 1997;157:92.

Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, et al: Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. J Urol 1996;156:873-877.

Goldrath DE, Messing EM: Prostate specific antigen: Not detectable despite tumor progression after radical prostatectomy. J Urol 1989; 142:1082-1083.

Goluboff ET, Chang DT, Olsson CA, Kaplan SA: Urodynamics and the etiology of post-prostatectomy urinary incontinence: The initial Columbia experience. J Urol 1995;153:1034-1037.

Goto Y, Ohori M, Arakawa A, et al: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: Value of systematic biopsies. J Urol 1996;156:1059-1063.

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M: Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.

Haab F, Yamaguchi R, Leach GE: Post-prostatectomy incontinence. Urol Clin North Am 1996;23:447-457.

Hammerer P, Huland H: Urodynamic evaluation of changes in urinary control after retropubic prostatectomy. J Urol 1997;157:233-236.

Holzbeierlein JM, Peterson M, Smith JA Jr: Intraoperative nerve stimulation during radical prostatectomy. J Urol 2000;163:142A.

Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. J Urol 2002;167:528-534.

Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. JAMA 1992; 267:2191-2196.

Johansson JE, Holmberg L, Johannson S, et al: Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. JAMA 1997;277:467-471.

Kahn D, Williams RD, Haseman MK, et al: Radioimmunoscintigraphy with In-111 labeled Capromab Pendetide predicts prostate cancer response to salvage radiotherapy after failed radical prostatectomy. J Clin Oncol 1998;16:284-289.

Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ: A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. J Gen Intern Med 1997;12:299-305.

Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:766-771.

Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17(5):1499-1507.

Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al: Pretreatment nomogram for predicting the ouecome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(19):3352-3359.

Kim ED, Scardino PT, Hampel O, et al: Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. J Urol 1999;161:188-192.

Kim HL, Stoffel DS, Mhoon DA, Brendler CB: Use of the CaverMap to predict potency following radical prostatectomy. J Urol 2000; 163:146A.

Klotz L, Herschorn S: Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. Urology 1998;52:537-542.

Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, et al: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Urology 1999;53:757-763.

Klotz L, Heaton J, Jewett M, et al: A randomized phase 3 study of intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. J Urol 2000;165(5):1573-1578.

Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al: Screening for prostate cancer: A decision analytic view. JAMA 1994;272:773-780.

Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, et al: Sensitivity of computer tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. Br J Radiol 1997;70:995-999.

Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al: Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and Lupron: the first controlled and randomized trial. Clin Invest Med 1993;16:499-509.

Leandri P, Rossignol G, Gautier J-R, Ramon J: Radical retropubic prostatectomy: Morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. J Urol 1992;147:883-887.

Leibman BD, Dilliogluglil O, Wheeler TM, Scardino PT: Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. Cancer 1995;76:2530-2534.

Lerner SE, Blute ML, Iocca AJ, Zincke H: Primary surgery for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. In Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 789-799.

Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, Zincke H: Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. Oncology 1995;9:379-382.

Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al: Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001;19(4):1030-1039.

Litwin MS, Hays RD, Fink A, et al: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. JAMA 1995;273:129-135.

Marshall FF, Chan D, Partin AW, et al: Minilaparotomy radical retropubic prostatectomy (RRP): Technique and results. J Urol 1998;160: 2440-2445.

Martin JA, Smith BL, Matthews TJ, Ventura SJ: Births and deaths: Preliminary data for 1998. Natl Vital Stat Rep 1999;47:1-45.

Massenkeil G, Oberhuber H, Hailemariam S, et al: P53 mutations and loss or heterozygosity on chromosomes 8p, 16q, 17p, and 18q are confined to advanced prostate cancer. Anticancer Res 1994;14:2785-2790.

McNeal JE: Origin and development of carcinoma of the prostate. Cancer 1969;3:24-34.

McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, et al: Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1990;66:1225-1233.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-1788.

Mettlin C, Jones GW, Murphy GP: Trends in prostate cancer care in the United States, 1974-1990: Observations from the patient care evaluation studies of the American College of Surgeons Commission on Cancer. CA Cancer J Clin 1993;43:83-91.

Miles BJ, Kattan MW: Computer modeling of prostate cancer treatment. A paradigm for oncologic management? Surg Oncol Clin North Am 1995;4(2):36l-372.

Miles BJ, Herman JR, Reiter RE, Scardino PT: Salvage radical prostatectomy for local recurrence of prostate cancer after radiation therapy. In Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT, Coffey DS (eds): Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 813-823.

Mohler JL, Metts JC, Zhang XZ, Maygarden SJ: Nuclear morphometry in automatic biopsy and radical prostatectomy specimens of prostatic carcinoma. A comparison. Anal Quant Cytol Histol 1994;16:415-420.

Montague DK, Angermeier KW: Postprostatectomy urinary incontinence: the case for artificial urinary sphincter implantation. Urology 2000;55:2-4.

Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, et al: Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial. J Urol 1997;158:1408-1410.

Morgan WR, Bergstrahl EJ, Zincke H: Long term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. Urology 1993;41:113-120.

Mottaz AE, Markwalder R, Fey MF, et al: Abnormal p53 expression is rare in clinically localized human prostate cancer: Comparison between immunohistochemical and molecular detection of p53 mutations. Prostate 1997;31:209-215.

Murphy GP, Mettlin C, Menck H, et al: National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: Results of a survey by the American College of Surgeons Committee on Cancer. J Urol 1994; 152:1817-1819.

Oefelein MG, Smith N, Carter M, et al: The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. J Urol 1995;154:2128-2131.

Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al: Can radical prostatectomy after the progression of poorly differentiated prostate cancer? J Urol 1994a;152:1843-1846.

Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, et al: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. J Urol 1994b;152:1714-1720.

Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1995;154:1818-1824.

Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT: The new American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer. Cancer 1994c;73:104-114.

Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997;277:1445-1451.

Partin AW, Lee BR, Carmichael M, et al: Radical prostatectomy for high-grade disease: A reevaluation. J Urol 1994a;151:1583-1586.

Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. Urology 1994b;43:649-659.

Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1993a;20:713-725.

Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al: The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. J Urol 1993b;150:110-114.

Paulson DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. J Urol 1994;152:1826-1830.

Petros JA, Catalona WJ: Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 1992;147:1574-1575.

Polascik TJ, Pound CR, DeWeese TL, Walsh PC: Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: A 7-year biochemical (PSA) analysis. Urology 1998;51:884-890.

Potters L, Torre T, Fearn PA, et al: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001:50(5):1235-1242.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591-1597.

Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am 1997;24:395-406.

Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991;145:998-1002.

Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, et al: Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. J Urol 2000;164(6): 1929-1934.

Rees MA, McHugh TA, Dorr RP, et al: Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. J Urol 1995;352A:495.

Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, et al: Salvage radical prostatectomy: Outcomes measured by serum prostate specific antigen levels. J Urol 1995;153:110.

Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, et al: Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 1992;148:331-337.

Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al: High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: An autopsy study of 249 cases. In Vivo 1994;8: 439-443.

Scardino PT, Beck JR, Miles BJ: Conservative management of prostate cancer [Letter; comment]. N Engl J Med 1994;330(25):1831; discussion 1831-1832.

Schild SE: Radiation therapy after radical prostatectomy: Now or later. Semin Radiat Oncol 1998;8:132-139.

Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI: Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: A review. Is it indicated? J Urol 2000;164:1465-1472.

Smith DN, Appell RA, Rackley RR, Winters JC: Collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. J Urol 1998;160:364-367.

Smith DS, Catalona WJ: Nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. J Urol 1994;152:1732-1736.

Smith JA, Seamen JP, Gleidman JB, Middleton RG: Pelvic lymph node metastasis from prostate cancer: Influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. J Urol 1983;130:290-292.

Soloway MS, Sharifi R, Wajsman Z, et al [For the Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group]: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. J Urol 1995;154:424-428.

Soloway M, Shaaifi R, Wajsman Z, et al: Radical prostatectomy alone vs. radical prostatectomy preceded by androgen blockage in cT2b prostate cancer: 24 month results [abstract #619]. J Urol 1997;157: 160.

Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM: Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: Association with metastatic levels of prostate specific antigen. J Urol 1993;149:510-515.

Stamey TA, Kabalin JN: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I. Untreated patients. J Urol 1989;141:1070-1075.

Stamey TA, Villers AA, McNeal JE, et al: Positive surgical margins at radical prostatectomy: Importance of the apical dissection. J Urol 1990;143:1166-1173.

Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al: Biological determinants of cancer progression m men with prostate cancer. JAMA 1999;281 (15):1395-1400.

Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 2000;283: 354-360.

Stapleton AMF, Scardino PT: Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. In McConnell JD. Scardino PT (eds): Atlas of Clinical Urology, vol 2. Philadelphia, Current Medicine, 1999, pp 11.1-11.11.

Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991;145:512-515.

Steiner MS: Continence-preserving anatomic radical retropubic prostatectomy. Urology 2000;55:427-435.

Surya BV, Provet J, Johanson K-E, Brown J: Anastomotic strictures following radical prostatectomy: Risk factors and management. J Urol 1990;143:755-758.

Takayama T, Krieger JN, True LD, Lange PH: Recurrent prostate cancer despite undetectable prostate specific antigen. J Urol 1992;148: 1541-1542.

Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al: Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. Urology 1998;52: 224-229.

Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol 1994;152:1821-1825.

Ueda T, Ichikawa T, Tamaru J, et al: Expression of KAI1 protein in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Am J Path 1996;149: 1435-1440.

Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, et al: Decrease E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. Cancer Res 1994;54:3929-3933.

Van Kampen M, De Weerdt W, Van Poppel H, et al: Effect of pelvic-floor re-education on duration and degree of incontinence after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. Lancet 2000;355: 98-102.

Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, et al: Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: Interim results of a prospective randomized trial. J Urol 1995;154:429-434.

Walsh PC: Technique of vesicourethral anastomosis may influence recovery of sexual function following radical prostatectomy. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:59-64.

Walsh PC: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with nodepositive prostate cancer. J Urol 2000;164:246-247.

Walsh PC, Marschke P, Catalona WJ, et al: Cavermap® assisted radical prostatectomy: A multi-institutional evaluation by experienced surgeons. J Urol 2000a;163:142.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000b;55:58-61.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Use of intraoperative video documentation to improve sexual function after radical prostatectomy. Urology 2000c;55:62-67.

Wei DC, Eastham JA, Scardino PT, et al: Modern salvage radical prostatectomy (SalvRP) after radiotherapy: Safe and effective in selected patients [abstract #1439]. J Urol 2001;165(5 Suppl):351.

Wheeler TM, Dillioglugil O, Kattan MW, et al: Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. Hum Pathol 1998;29:856-862.

Wilcox G, Soh S, Chakraborty S, et al: Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. Hum Pathol 1998;29(10):1119-1123.

Wilt TJ, Brawer MK: The prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT). Oncology 1997;11:1133-1139.

Witjes WPJ, Schulman CC, Debruyne FMJ, et al: Neoadjuvant combined androgen deprivation therapy in locally confined prostatic carcinoma: 3-4 years of follow-up of a European randomized study [abstract #972]. J Urol 1998;159.

Wu JJ, King SC, Montana GS, et al: The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of prostate-specific antigen. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1995;32:317-323.

Zermann DH, Ishigooka M, Wunderlich H, et al: A study of pelvic floor function pre- and post-radical prostatectomy using clinical neurourological investigations, urodynamics and electromyography. Eur Urol 2000;37:72-78.

Zincke H: Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate: Significant influence of immediate adjuvant hormonal treatment (orchiectomy) on outcome. Urology 1989; 33:27-36.

Zincke H: Combined surgery and immediate adjuvant hormonal treatment for stage D1 adenocarcinoma of the prostate: Mayo Clinic experience. Semin Urol 1990;8:175-183.

Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, et al: Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment. Evidence for favorable survival in patients with DNA diploid tumors. Cancer 1992;70:311-323.

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-1857.

Zincke H, Utz DC, Taylor WF: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. J Urol 1986;135:1199-1205.

Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, et al: Role of Viagra after radical prostatectomy. Urology 2000;55:241-245.

90
PROSTATECTOMÍA RADICAL RETROPÚBICA ANATÓMICA

Patrick C. Walsh

Anatomía quirúrgica
Anatomía arterial y venosa
Plexo pelviano
Fascia pelviana
Esfínter estriado de la uretra

Técnica quirúrgica
Preparación preoperatoria
Instrumentos especiales
Anestesia, incisión y linfadenectomía
Exposición
Incisión de la fascia endopelviana
Sección de los ligamentos puboprostáticos
Sección del complejo venoso dorsal
Sección de la uretra
Identificación y preservación del haz neurovascular
Escisión de la fascia pelviana lateral y de los haces neurovasculares
Disección posterior y sección de los pedículos laterales
Sección del cuello de la vejiga y escisión de las vesículas seminales
Cierre y anastomosis del cuello de la vejiga

Manejo posoperatorio

Complicaciones
Complicaciones intraoperatorias
Complicaciones posoperatorias
Incontinencia
Impotencia

Resumen

Millin introdujo en 1947 el abordaje retropúbico para la prostatectomía radical. Durante la década siguiente, otros autores adoptaron y modificaron esta técnica (Lich y col., 1949; Memmelaar, 1949; Chute, 1954; Ansel, 1959; Campbell, 1959), que no tuvo una difusión muy amplia a causa de las complicaciones significativas, como el sangrado, la incontinencia y la impotencia.

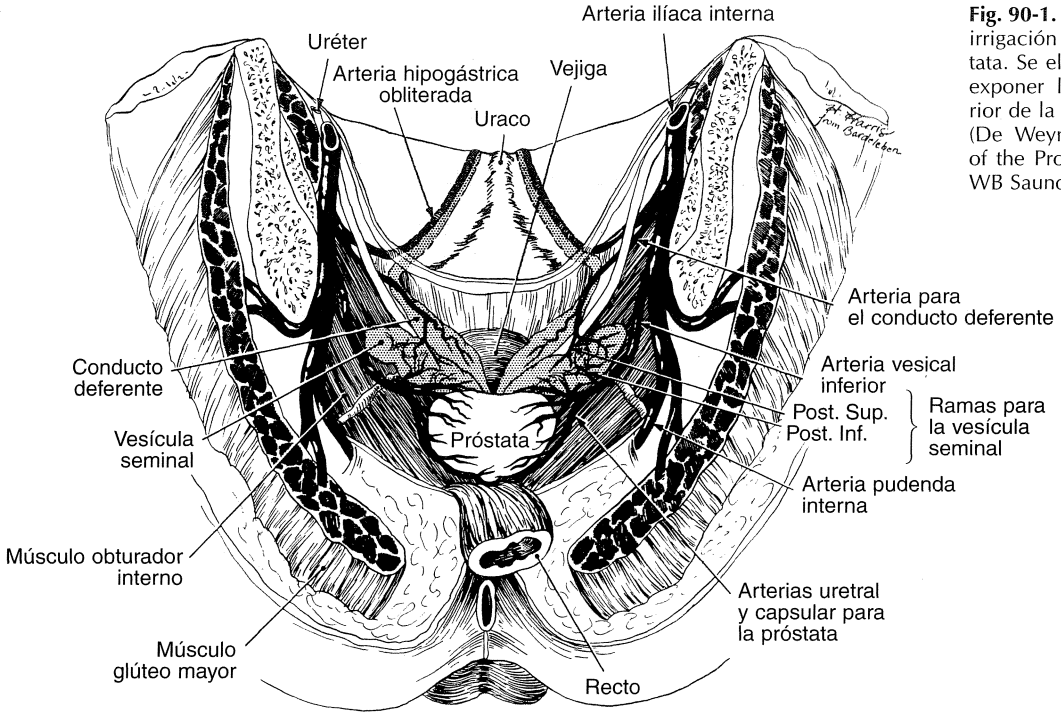
Varios descubrimientos anatómicos facilitaron la resección completa del tumor y redujeron sustancialmente la morbilidad perioperatoria (Walsh, 1998). Al poder delinear la anatomía del complejo venoso dorsal, se mejoró la hemostasia y se permitió la disección anatómica precisa en un campo relativamente avascular. Con el conocimiento de la anatomía del plexo pelviano y de sus ramas para los cuerpos cavernosos, se efectuaron modificaciones en la técnica quirúrgica que posibilitaron preservar la función sexual. La mejor comprensión de la anatomía periprostática permitió ampliar los márgenes de resección, y las nociones más precisas acerca de la musculatura del piso de la pelvis favorecieron el logro de perfeccionamientos en la técnica de disección apical y de anastomosis vesicouretral.

Es nuestra opinión que la prostatectomía radical retropúbica es una de las operaciones más difíciles en el campo de la urología. **Los tres objetivos del cirujano, en orden de importancia, son el control del cáncer, la preservación del control urinario y el mantenimiento de la función sexual.** Para lograr estos tres propósitos son necesarios gran destreza y experiencia para la selección de los candidatos a la operación y la técnica quirúrgica. Este capítulo resume los 30 años de experiencia del autor con la esperanza de que reduzca la curva de aprendizaje del lector.

ANATOMÍA QUIRÚRGICA

Anatomía arterial y venosa

La próstata recibe la irrigación sanguínea de la arteria vesical inferior. Según lo informado por Flocks (1937), después que la arteria vesical inferior da ramas pequeñas para la vesícula seminal y la base de la vejiga y de la próstata, termina su recorrido en dos grandes grupos de vasos prostáticos: el uretral y el capsular (fig. 90-1). Los vasos uretrales ingresan en la próstata a la altura de la unión vesicoprostática e irrigan el cuello de la vejiga y la porción periuretral de la glándula. **Las ramas capsulares transcurren a lo largo de la pared pelviana lateral y se dirigen hacia la prósta-**



Irrigación arterial de la próstata

Fig. 90-1. Vista posterior de la irrigación arterial de la próstata. Se eliminó el recto para exponer la superficie posterior de la próstata y la pelvis. (De Weyrauch HM: Surgery of the Prostate. Philadelphia, WB Saunders, 1959.)

ta dentro de la fascia pelviana posteroexterna y aportan ramas que cursan ventral y dorsalmente para irrigar la porción externa de la glándula. Los vasos capsulares terminan su recorrido con un pequeño racimo de vasos que irrigan el piso de la pelvis. Desde el punto de vista histológico, las arterias y venas capsulares están rodeados por una amplia red nerviosa (Walsh y Donker, 1982; Walsh y col., 1983; Lue y col., 1984; Lepor y col., 1985). **Estos vasos capsulares aportan el reparo macroscópico que ayuda en la identificación de las ramas microscópicas del plexo pelviano que inervan los cuerpos cavernosos.**

Las venas de la próstata desembocan en el plexo de Santorini. Es necesario tener un conocimiento completo de estas venas para evitar sangrado excesivo y asegurar un campo exangüe cuando se expone la uretra membranosa y el vértice de la próstata. **La vena dorsal profunda abandona el pene debajo de la fascia de Buck, entre los cuerpos cavernosos, y penetra en el diafragma urogenital para dividirse en tres ramas principales: la rama superficial y los plexos venosos laterales derecho e izquierdo** (Reiner y Walsh, 1979) (fig. 90-2). La rama superficial, que transcurre entre los ligamentos puboprostáticos, es la vena central que pasa por encima del cuello de la vejiga y de la próstata. Esta vena se observa con facilidad al comienzo de las operaciones retropúbicas y tiene ramas comunicantes sobre la vejiga y dentro de la fascia endopelviana. La rama superficial yace por fuera de la fascia prostática anterior.

El tronco común y el plexo venoso lateral están cubiertos por las fascias prostática y endopelviana. Los plexos venosos laterales pasan posterolateralmente y se comunican con los plexos pudendo, obturador y vesical. Cerca de los ligamentos puboprostáticos, a menudo hay ramas pequeñas del plexo lateral que entran en la musculatura lateral de la pelvis y se comunican con la vena pudenda interna. El plexo lateral se interconecta con otros sistemas venosos para formar la vena vesical inferior, que desemboca en la vena ilíaca interna. Como el complejo de venas y plexos se anastomosa entre sí libremente, cualquier laceración de estas estructuras friables puede generar una pérdida de sangre importante.

La irrigación arterial principal de los cuerpos cavernosos proviene de la arteria pudenda interna. Sin embargo, **las arterias pudendas pueden derivar de las arterias obturatriz, vesical inferior y vesical superior. Como estas ramas aberrantes transcurren a lo largo de la parte inferior de la vejiga y de la superficie anteroexterna de la próstata, son seccionadas durante la prostatectomía radical (véase fig. 2-40).** Esto puede comprometer la irrigación arterial del pene, en especial en pacientes de edad avanzada con un flujo sanguíneo peniano fronterizo (Breza y col., 1989; Polascik y Walsh, 1995).

Plexo pelviano

La inervación autónoma de los órganos pelvianos y de los genitales externos proviene del plexo pelviano, que está formado por fibras preganglionares parasimpáticas viscerales eferentes que derivan del centro sacro (S2 a S4) y por fibras simpáticas del centro toracolumbar (DL1 a L2) (Walsh y Denker, 1982; Lue y col., 1984; Lepor y col., 1985; Schlegel y Walsh, 1987). En los hombres, el plexo pelviano está situado retroperitonealmente, al lado del recto, a una distancia de 5 a 11 cm desde el borde anal y forma un bloque rectangular fenestrado en el plano sagital con su punto medio a la altura del extremo de la vesícula seminal.

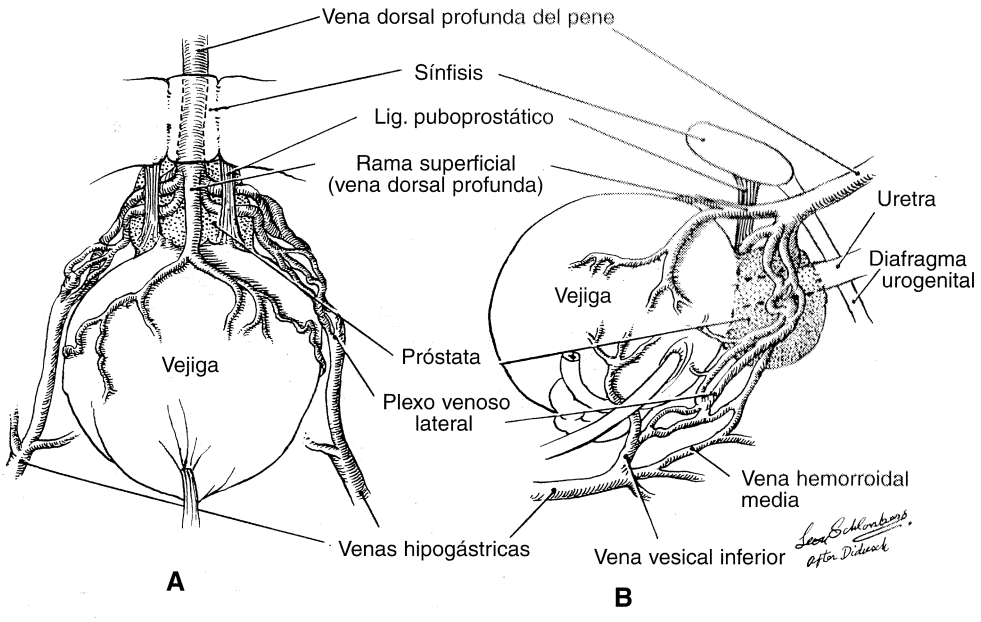


Fig. 90-2. Plexo venoso de Santorini. **A.** Imagen de la trifurcación de la vena dorsal del pene con el paciente en decúbito dorsal. Se ilustra la relación de las ramas venosas con los ligamentos puboprostáticos. **B.** La imagen lateral muestra la relación anatómica en la trifurcación. En este esquema se eliminó la fascia pelviana lateral. En realidad, nunca se observan esas estructuras esqueletizadas de esta forma porque están cubiertas por la fascia pelviana. (De Reiner WG, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini plexus during radical retropubic prostatectomy. J Urol 1979;121:198.)

Las ramas de la arteria y de la vena vesicales inferiores que irrigan la vejiga y la próstata perforan el plexo pelviano. Por esta razón, la ligadura del denominado pedículo lateral no solo interrumpe los vasos, sino que también lleva a la interrupción del aporte nervioso de la próstata, la uretra y los cuerpos cavernosos. El plexo pelviano de ramas viscerales que inervan la vejiga, el uréter, las vesículas seminales, la próstata, el recto, la uretra membranosa y los cuerpos cavernosos. Asimismo, las ramas que contienen axones motores somáticos transcurren a través del plexo pelviano para inervar el elevador del ano, el coccígeo y la musculatura uretral estriada. **Los nervios que inervan la próstata se dirigen por fuera de la cápsula prostática y de la fascia de Denonvilliers hasta perforar la cápsula, por donde ingresan en la glándula.**

Las ramas que se dirigen a la uretra membranosa y a los cuerpos cavernosos también cursan por fuera de la cápsula prostática en la fascia pelviana lateral dorsolateralmente entre la próstata y el recto (fig. 90-3). Los haces neurovasculares están localizados en la fascia pelviana lateral *entre* la fascia prostática y la del elevador (fig. 90-4). A la altura de la uretra membranosa, estos nervios cursan a lo largo de las horas 3 y 9. Después de atravesar el diafragma urogenital, pasan por detrás de la arteria dorsal del pene antes de ingresar en los cuerpos cavernosos (Walsh y Donker, 1982). **Si bien estos nervios tienen un tamaño microscópico, se puede calcular su localización anatómica durante la operación mediante el uso de los vasos capsulares como referencia. Esta estructura, que aquí se denominará paquete neurovascular, se ha denominado *haz neurovascular de Walsh*** (Stedman's 2000).

Fascia pelviana

La próstata está cubierta por tres capas diferentes: la fascia de Denonvilliers, la fascia prostática y la fascia del elevador. La fascia de Denonvilliers es una cubierta delgada y delicada de tejido conectivo que se halla entre las paredes anteriores del recto y la próstata. Esta fascia se extiende en dirección craneal para cubrir la superficie posterior de las vesículas seminales y yace ajustadamente contra la cápsula prostática posterior. Es más desarrollada y densa cerca de la base de la próstata y de las vesículas seminales y se adelgaza a medida que se extiende en sentido caudal, para terminar en el esfínter uretral estriado. Microscópicamente es imposible discernir las capas "posterior" y "anterior" de esta fascia (Jewett y col., 1972), a causa de lo cual se debe resecar por completo para obtener un margen quirúrgico adecuado.

Además de la fascia de Denonvilliers, la próstata también está cubierta por la fascia prostática y la fascia del elevador. En los sectores anterior y anteroexterno, la fascia prostática se continúa directamente con la cápsula verdadera de la próstata. Las tributarias principales de la vena dorsal del pene y del plexo de Santorini transcurren por dentro de la fascia prostática anterior. Lateralmente, la fascia prostática se fusiona con la fascia del elevador, que cubre la musculatura pelviana para formar la fascia pelviana lateral (véase fig. 90-3) (Myers, 1991, 1994). En el sector posteroexterno, la fascia del elevador se separa de la próstata para transcurrir inmediatamente adyacente a la musculatura pelviana alrededor del recto. **La próstata recibe la irrigación sanguínea y la inervación autónoma entre las capas de la fascia del elevador y la fascia prostática** (véase fig. 90-4).

En un esfuerzo por evitar la lesión de la vena dorsal del pene y del plexo de Santorini durante la prostatectomía radical perineal, las fascias pelvianas lateral y anterior se separan de la próstata. Esto permite disminuir la pérdida de sangre asociada con la prostatectomía radical perineal. Cuando se efectúa la prostatectomía radical retropúbica, la próstata se aborda desde el exterior de estas cubiertas fasciales. Por tal motivo se debe ligar el complejo de la vena dorsal y se debe escindir la fascia pelviana lateral (Walsh y col., 1983).

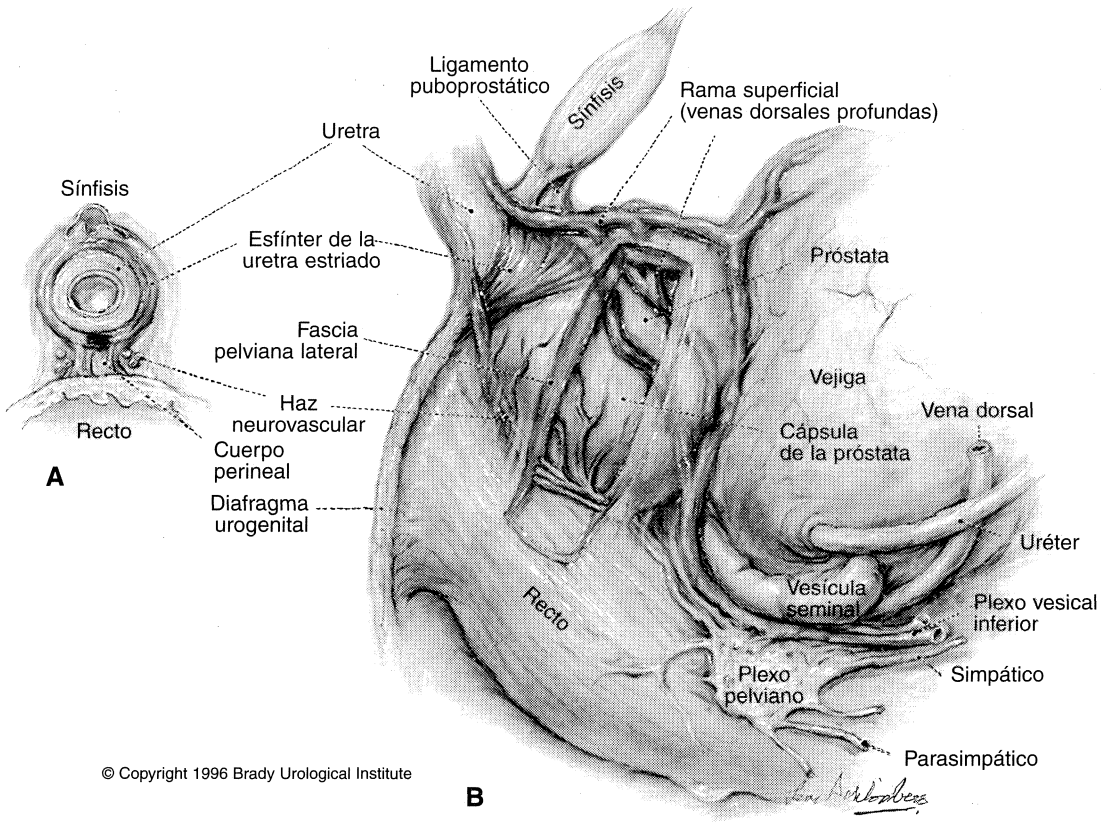


Fig. 90-3. A. Corte transversal de la uretra inmediatamente distal al vértice de la próstata, en el que se observa la capa circular interna de músculo liso, el esfínter estriado externo de la uretra y el tendón central del periné (cuerpo perineal). **B.** Relación anatómica de la próstata con la fascia pelviana (se eliminó un sector de la fascia para ilustrar la cápsula prostática), el plexo pelviano y el haz neurovascular. Obsérvese la inserción del esfínter estriado de la uretra en el vértice de la próstata. (Copyright 1996, Brady Urological Institute).

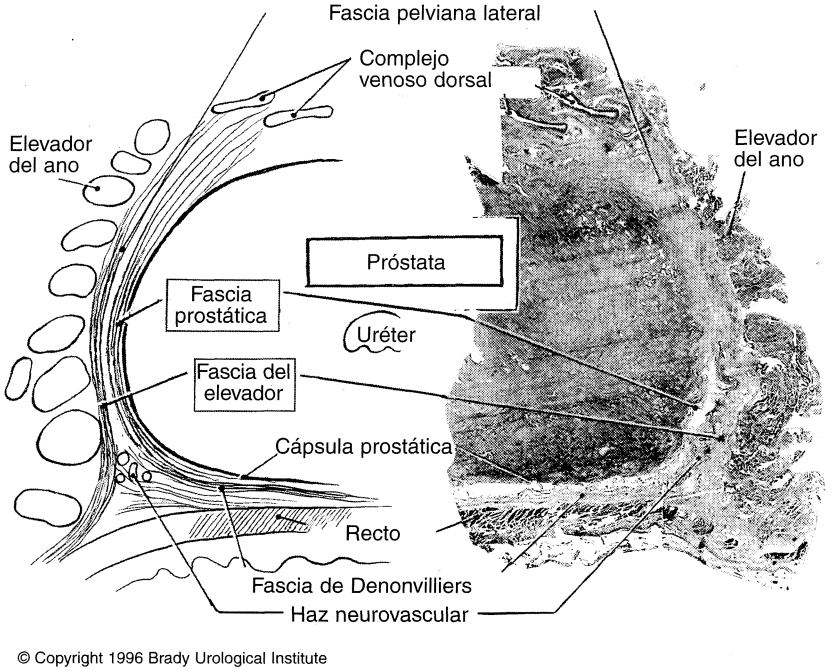


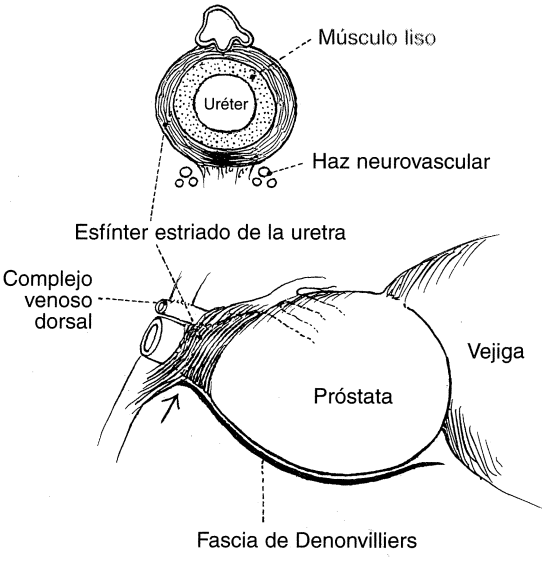
Fig. 90-4. Corte transversal de la próstata del adulto, en el que se observan las relaciones anatómicas entre la fascia pelviana lateral, la fascia de Denonvilliers y el haz neurovascular. Puede apreciarse que el haz neurovascular se dispone entre las dos capas de la fascia pelviana lateral, la fascia del elevador y la fascia prostática. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

Esfínter estriado de la uretra

El esfínter externo, a la altura de la uretra membranosa, se describe con frecuencia como un "sandwich" de músculos en el plano horizontal. No obstante, Oelrich (1980) demostró que el esfínter uretral estriado con la fascia que lo rodea es una vaina tubular orientada verticalmente, que se encuentra alrededor de la uretra membranosa. Durante la vida uterina, este esfínter se extiende sin interrupción desde la vejiga hasta la membrana perineal. A medida que la próstata se separa de la uretra, invade y adelgaza el músculo del esfínter y causa la reducción o la atrofia de parte de los músculos.

En el adulto, las fibras en el vértice de la próstata tienen forma de herradura y constituyen un esfínter estriado tubular que rodea la uretra membranosa. En la línea media posterior, los bordes se fusionan con el cuerpo perineal (también denominado tendón central del periné) (fig. 90-5; véase también fig. 90-3). En consecuencia, como lo demostró Myers (1987), la próstata no se apoya sobre un diafragma urogenital plano y transversal como una manzana sobre un estante, sin músculo estriado proximal al vértice. Esto tiene implicancias importantes durante la disección apical y la reconstrucción de la uretra para la conservación del control urinario en el posoperatorio (Walsh y col., 1990).

El esfínter estriado contiene fibras lentas resistentes a la fatiga, responsables del control urinario pasivo. La continencia activa se logra por medio de la contracción voluntaria de la musculatura del elevador del ano, que rodea el vértice de la próstata y la uretra membranosa. Algunas fibras del elevador del ano (uretra del elevador, pubouretral) rodean a la uretra proximal y al vértice de la próstata y se insertan en el cuerpo perineal a la altura de la línea media posterior (Myers, 1991). **El nervio pudendo aporta la inervación principal del esfínter estriado y del elevador del ano.** Cuando se les solicita a los pacientes que realicen ejercicios esfinterianos en el posoperatorio, en realidad contraen la musculatura del elevador del ano. No obstante, como el esfínter uretral estriado tiene la misma inervación, los pacientes también ejercitan este músculo importante. Asimismo, los nervios motores somáticos que transcurren a través del plexo pelviano aportan una inervación adicional para la musculatura del piso de la pelvis (Zvara y col., 1994).



© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-5. Esquema del esfínter uretral estriado y de su relación con el complejo venoso dorsal, la musculatura lisa de la uretra y los haces neurovasculares. La flecha indica el sitio donde se seccionó el esfínter estriado de la uretra en ángulo agudo en la cara posterior, a la altura del tendón central del periné. Esta área se halla por delante de los haces neurovasculares y es el sitio de la inserción distal de la fascia de Denonvilliers. La sección de este sitio con instrumental cortante permite al cirujano identificar el plano correcto en la superficie anterior del recto y mantener todas las capas de la fascia de Denonvilliers sobre la próstata. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Preparación preoperatoria

La cirugía es diferida entre 6 y 8 semanas después de la biopsia con aguja de la próstata y 12 semanas después de la resección transuretral de la próstata. Esta demora permite que desaparezcan las adherencias inflamatorias o los hematomas, de modo que las relaciones anatómicas entre la próstata y las estructuras periféricas vuelvan casi a la normalidad antes de la operación. Esto es importante en especial si se desea preservar los haces neurovasculares durante la cirugía y evitar la lesión rectal.

Durante este período se les puede dar a los pacientes la oportunidad de donar dos o tres unidades de sangre autóloga. Se deben evitar la vitamina E, la aspirina o los agentes antiinflamatorios no esteroides que interfieren con la función plaquetaria cuando donan sangre y antes de la cirugía. Se les indica dieta líquida el día anterior a la cirugía y que tomen media botella de citrato de magnesio por la noche, además de recibir un enema durante la mañana de la operación. Los pacientes son internados en ese mismo día. Se les administra una dosis de una cefalosporina de segunda generación antes de efectuar la incisión.

Instrumentos especiales

A diferencia de la prostatectomía radical perineal, la prostatectomía radical retropúbica requiere pocos instrumentos especiales. Es más útil emplear un frontoluz con fibra óptica porque gran parte del procedimiento se efectúa debajo del pubis en un área donde la observación puede ser dificultosa. También es útil el separador convencional de Balfour, tanto con ramas maleables angostas como anchas, durante la disección de los ganglios linfáticos y es necesario durante la prostatectomía radical para permitir la retracción del peritoneo y la vejiga hacia arriba y atrás. Las pinzas coagulantes y las lupas con 2,5 aumentos son los únicos instrumentos especializados adicionales que deben estar disponibles.

Anestesia, incisión y linfadenectomía

Es preferible utilizar anestesia raquídea o peridural para este procedimiento. **La anestesia regional se asocia con menos pérdida de sangre y menor frecuencia de embolias pulmonares** (Peters y Walsh, 1985; Shir y col., 1995). **El paciente es colocado en decúbito dorsal. Yo no quiebro la mesa de operaciones.** La exposición es más adecuada si el paciente yace horizontal y parece haber menos tensión sobre los músculos rectos y el peritoneo, lo cual permite la recuperación posoperatoria más rápida, con menos dolor e íleo.

Se esteriliza la piel y se colocan los campos de la manera habitual. Se inserta una sonda Foley de silicona N° 16 en la vejiga, se la llena con 20 mL de solución fisiológica y se conecta a un drenaje continuo estéril y cerrado. El uso de la sonda 16 French facilita la colocación de la sutura en la mucosa de la uretra. El cirujano diestro siempre se sitúa del lado izquierdo del paciente.

Se efectúa una incisión abdominal mediana, infraumbilical, extraperitoneal, que se extiende desde el pubis hasta el ombligo. Se separan los músculos rectos en la línea media y se abre la fascia transversalis con un instrumento afilado para exponer el espacio de Retzius. Se incide la fascia anterior hacia abajo hasta el pubis y se secciona la fascia posterior por encima de la línea semicircular hasta el ombligo. Lateralmente, se moviliza el peritoneo para alejarlo de los vasos ilíacos externos hasta la bifurcación de la arteria ilíaca común. **Se debe tener cuidado de preservar los tejidos blandos que cubren la arteria ilíaca externa y que contienen los linfáticos que drenan el miembro inferior. La interrupción de estos vasos puede llevar al edema del miembro inferior y a la formación de un linfocele.** Esta maniobra se logra sin seccionar el conducto deferente. Luego, se coloca un separador autoestático de Balfour. La exposición es más fácil si se emplea una rama maleable angosta ensamblada con el separador de Balfour para desplazar el peritoneo hacia arriba y un separador profundo de Deaver para retraer la vejiga medialmente. En el pasado, cuando se seccionaba el conducto deferente en forma sistemática, algunos pacientes se quejaban de dolor testicular persistente, que en mi opinión es atribuible a la tracción excesiva sobre el cordón espermático durante esta maniobra. Sin embargo, si no se secciona el conducto deferente, la tracción sobre el conducto espermático es absorbida por el conducto deferente y es rara la aparición de dolor persistente en el testículo.

La disección de los ganglios linfáticos pelvianos se lleva a cabo antes de la prostatectomía radical. Se considera que la linfadenectomía es un procedimiento de estadificación y no terapéutico. Su función consiste en identificar a aquellos pacientes con metástasis ocultas en los ganglios linfáticos pelvianos, en los cuales la prostatectomía radical tendría pocos beneficios. La disección comienza del lado donde se encuentra el tumor principal en la próstata con la sección de la adventicia sobre la vena ilíaca externa (fig. 90-6). Se preservan los linfáticos que cubren la arteria ilíaca externa. La disección continúa por debajo de la vena ilíaca externa hasta la pared lateral de la pelvis y luego inferiormente hasta el conducto femoral, donde se ligan los vasos linfáticos en un punto conveniente. No es necesario resecar el ganglio linfático de Cloquet. La disección prosigue luego hacia arriba, a lo largo de la pared lateral de la pelvis, hasta la bifurcación de la arteria ilíaca común, donde se resecan los ganglios linfáticos situados en el ángulo entre las arterias ilíaca externa e hipogástrica. Después, se resecan los ganglios linfáticos obturadores, con cuidado de evitar la lesión del nervio obturador. Se esqueletizan la arteria y la vena obturatriz, aunque éstas no suelen estar comprometidas y no son ligadas a menos que se produzca un sangrado excesivo. Cuando se completa la disección, la vasculatura de la fosa hipogástrica y obturatriz deben haber sido esqueletizadas cuidadosamente. Se realiza un procedimiento similar del lado opuesto. **Si el paciente tiene un tumor bien diferenciado o moderadamente diferenciado (grado de Gleason menor de 7) y los ganglios linfáticos son normales a la palpación, no se realiza el examen por congelación** (Sgrignoli y col., 1994; Caddedu y col., 1997).

Exposición

Actualmente coloco una lupa de 2,5 aumentos. Para exponer la superficie anterior de la próstata es necesario desplazar el peritoneo hacia arriba. **Yo no coloco más el balón de la sonda Foley en la cúpula vesical por debajo de la rama maleable porque en la actualidad se considera que la tracción excesiva sobre la vejiga pue-**

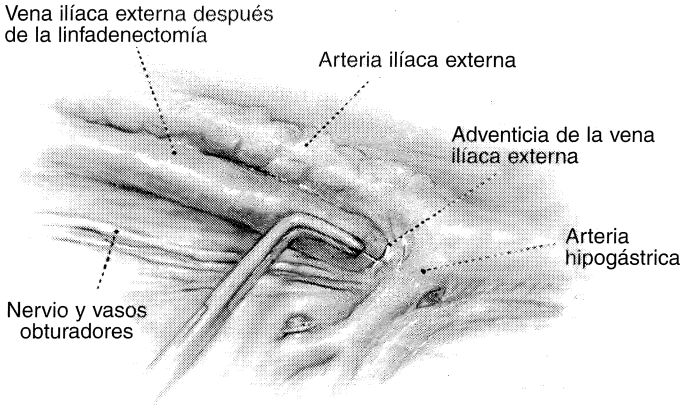


Fig. 90-6. Vista de la pelvis derecha después de completar la disección de los ganglios linfáticos para la estadificación. Obsérvese que el tejido fibroadiposo que cubre a la arteria ilíaca externa no fue separado. Sin embargo, este tejido se debe eliminar alrededor del nervio y de los vasos obturadores. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

de lesionar el músculo detrusor y, en consecuencia, retrasar la recuperación de la continencia urinaria. Se utiliza una rama maleable ancha para retraer el peritoneo hacia arriba y desplazar la vejiga con suavidad hacia atrás.

Incisión de la fascia endopelviana

Se diseca con cuidado el tejido fibroadiposo que cubre la próstata para exponer la fascia pelviana, los ligamentos puboprostáticos y la rama superficial de la vena dorsal.

Se aborda la fascia endopelviana en el sitio donde se refleja sobre la pared lateral de la pelvis, bastante lejos de sus inserciones en la vejiga y la próstata (fig. 90-7). En el sitio de incisión la fascia es transparente y revela por debajo la musculatura del elevador del ano. Después de abrir la fascia, se suele observar en el sector interno el plexo venoso lateral de Santorini que hace protrusión. Por lo tanto, **una incisión en la fascia endopelviana demasiado cerca de la vejiga o de la próstata acarrea el riesgo de lacerar estas venas y provocar una pérdida de sangre significativa.** Debajo de este complejo venoso se encuentran las arterias prostáticas y las ramas del plexo pelviano, que transcurren hacia la próstata, la uretra y los cuerpos cavernosos.

La incisión en la fascia endopelviana es luego prolongada en dirección anterointerna hacia los ligamentos puboprostáticos. Esto permite al cirujano palpar la superficie externa de la próstata. En este momento aparecen con frecuencia pequeñas ramas arteriales y venosas provenientes de los vasos pudendos que perforan la musculatura pelviana para irrigar la próstata. Estos vasos deben ser ligados con clips para evitar la lesión por coagulación de la arteria y el nervio pudendos, que están en la profundidad de este músculo cuando transcurren junto al ramo pubiano. Usando la disección manual las fibras de la musculatura del elevador del ano son liberadas en la superficie externa de la próstata hasta el vértice de la glándula.

Sección de los ligamentos puboprostáticos

El tejido fibroadiposo que cubre la rama superficial de la vena dorsal y los ligamentos puboprostáticos se separa con suavidad para preparar la sección de los ligamentos sin lesionar la rama superficial de la vena dorsal. Se debe tener cuidado de disecar la rama superficial por fuera del borde interno de los ligamentos antes de seccionarlos. Después de eliminar todo el tejido fibroadiposo, se utiliza un hisopo para llevar la próstata hacia atrás y una tijera para seccionar cada ligamento (fig. 90-8 A).

La disección se continúa hacia abajo lo suficiente como para exponer la unión entre el vértice de la próstata y la superficie anterior del complejo venoso dorsal en el punto donde éste será seccionado. El componente pubouretral del complejo debe permanecer indemne para preservar la fijación anterior del esfínter uretral estriado en el pubis (Burnett y Mostwin, 1998). Una vez seccionados los ligamentos puboprostáticos, aparece con facilidad la rama superficial de la vena dorsal en la línea media sobre el cuello de la vejiga. Esta vena debe ser desplazada con cuidado de la superficie inferior del pubis y coagulada.

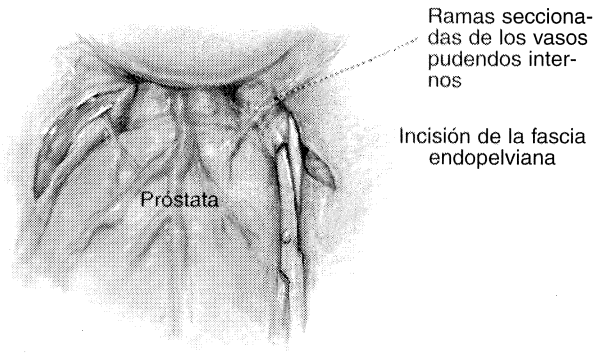


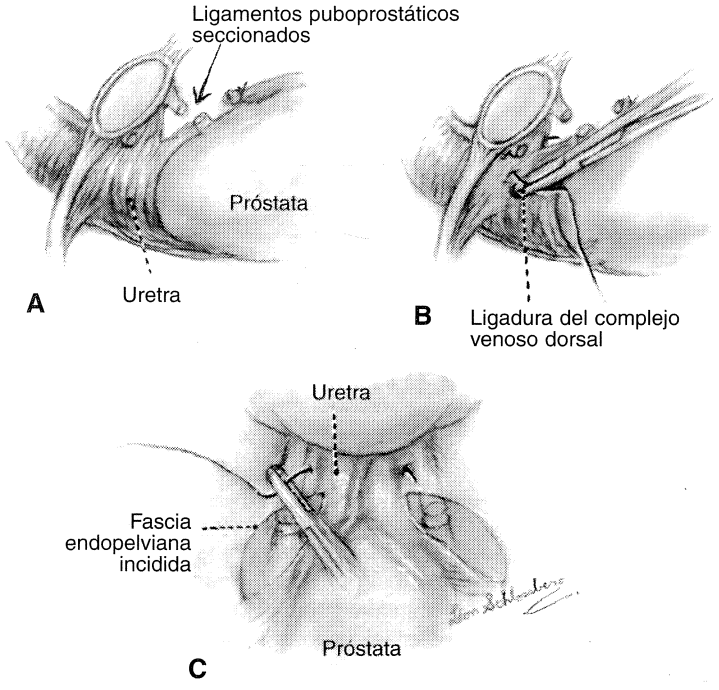
Fig. 90-7. La incisión de la fascia endopelviana se efectúa en su unión con la pared lateral de la pelvis, lejos de la próstata y de la vejiga. En la parte anterior, cerca de los ligamentos puboprostáticos, se suelen hallar pequeñas ramas arteriales y venosas provenientes de los vasos pudendos internos. Éstas se pinzan y se seccionan. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

Sección del complejo venoso dorsal

El objetivo consiste en seccionar el complejo con mínima pérdida de sangre al tiempo que se evita lesionar el esfínter estriado. Yo prefiero no usar suturas únicas que frunzan el tejido porque he observado que esta técnica ejerce demasiada tracción sobre el esfínter estriado de la pieza que se va a resecar.

Se lleva la próstata hacia atrás con un hisopo y se coloca un punto de Monocryl® 3-0 que atraviesa superficialmente el complejo venoso dorsal justo distal al vértice de la próstata (fig. 90-8B, C). Cuando se coloca este punto, el cirujano debe estar mirando a la cabecera de la mesa y sostener el portaagujas contra el pubis perpendicular al paciente. Luego, invierto la aguja en el portaagujas y con el mismo punto atravieso el pericondrio de la sínfisis pubiana (fig. 90-8D, E). Una vez que la sutura de colchonero es anudada, se lograron tres objetivos importantes: 1) el control de gran parte del sangrado venoso sin que se produzca un efecto de "fruncimiento": esta superficie plana es mucho más fácil de seccionar; 2) se recuperaron los ligamentos puboprostáticos para aportar un sostén anterior adicional al esfínter estriado; 3) la fijación del complejo venoso dorsal en el sector distal. Esto le permite al cirujano visualizar el plano que se halla sobre el vértice anterior de la próstata durante la sección del complejo venoso dorsal. El material de sutura no se corta, ya que se va a utilizar una vez seccionada la vena dorsal para ligar los vasos sangrantes.

Mientras se presiona la superficie anterior de la próstata con un hisopo, se usa una tijera Metzenbaum para seccionar el complejo. Yo suelo comenzar en el borde izquierdo de éste, donde por lo general se puede observar bien la unión con el vértice de la próstata (fig. 90-8G). Como el complejo distal está fijo en su posición, si se ejerce presión hacia abajo sobre el hisopo se puede distinguir el plano preciso sobre la superficie anterior de la



© Copyright 1998 Brady Urological Institute

Fig. 90-8. Pasos de la ligadura y la sección del complejo venoso dorsal. **A.** Se seccionan los ligamentos puboprostáticos superficiales en un sector lo bastante bajo como para exponer la unión entre el vértice de la próstata y la superficie anterior del complejo venoso dorsal. El componente pubouretral del complejo debe permanecer indemne para preservar la fijación anterior del esfínter uretral estriado en el pubis. **B** y **C.** Se pasa una sutura de Monocryl 3-0 superficialmente a través del complejo venoso dorsal, al vértice de la próstata.

próstata y evitar el ingreso inadvertido en la próstata anterior, a la vez que se asegura una mínima resección de la musculatura del esfínter estriado. Éste es el sitio donde aparecen márgenes quirúrgicos positivos con mayor frecuencia porque la superficie apical anterior de la próstata puede ser difícil de identificar. Es útil apoyar la tijera sobre el vértice anterior para hallar el plano correcto.

Durante esta maniobra se debe tener en cuenta una advertencia importante. **Cuando se secciona el esfínter estriado más cerca del vértice de la próstata, se corre el riesgo de lesionar el paquete neurovascular. A medida que éste se aproxima al vértice de la próstata, con frecuencia está fijo en el sector interno por debajo del esfínter estriado debido a la presencia de un vaso apical**

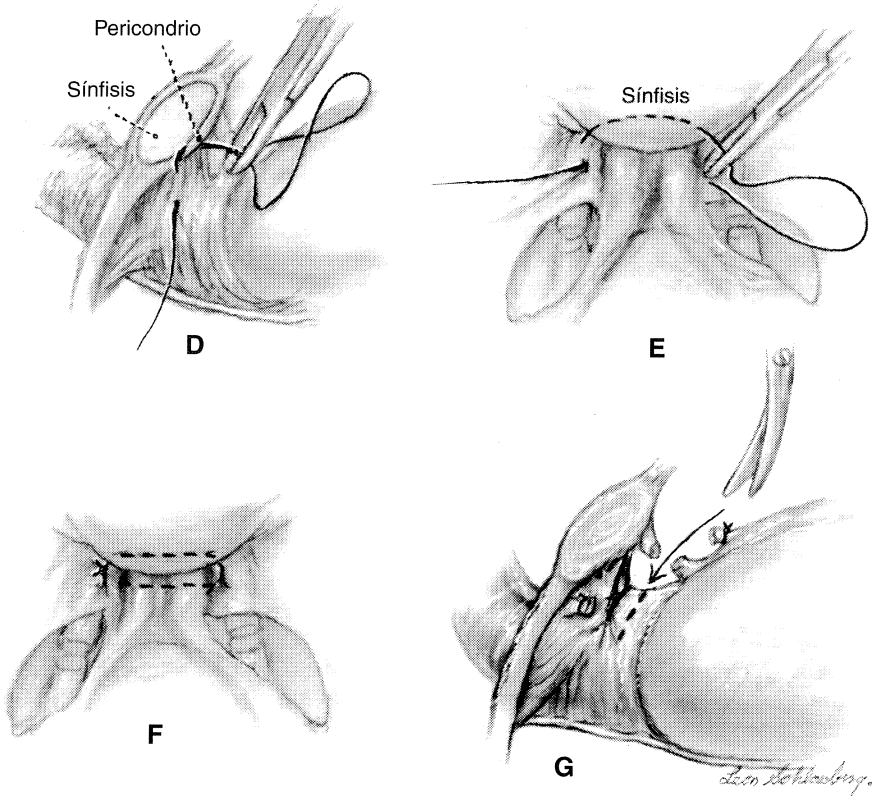
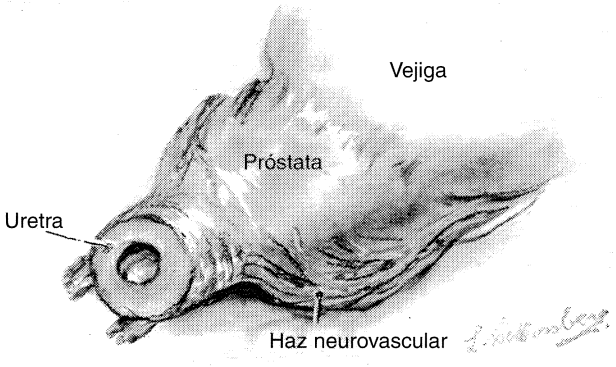
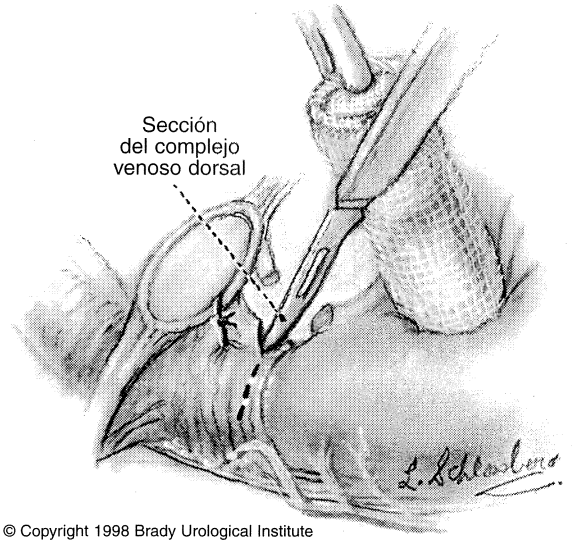


Fig. 90-8. *(Cont.).* **D** y **E.** Después se invierte la aguja en el portaagujas y se pasa la misma sutura a través del pericondrio de la sínfisis pubiana. Una vez que esta sutura horizontal es anudada (**F**), se secciona el complejo venoso dorsal del esfínter estriado con tijera de Metzenbaum (**G**). (Copyright 1998, Brady Urological Institute.)



© Copyright 1998 Brady Urological Institute

Fig. 90-9. Localización del haz neurovascular en el vértice de la próstata. Se debe destacar que en muchos pacientes el haz neurovascular se desvía hacia medial a la altura del vértice de la próstata, donde está fijado por un vaso apical. (Copyright 1998, Brady Urological Institute.)



© Copyright 1998 Brady Urological Institute

Fig. 90-10. Cuando se secciona el complejo venoso dorsal y el esfínter estriado para exponer el músculo liso de la uretra, la incisión no se debe extender demasiado hacia atrás, en especial si el complejo es desinsertado del vértice de la próstata. Como se observa en la ilustración, si la incisión se efectúa demasiado posterior, se puede lesionar el haz neurovascular en el sitio donde está fijado por un vaso apical. (Copyright 1998, Brady Urological Institute.)

(fig. 90-9). Por esta causa, solo se deben seccionar los bordes del esfínter hasta el extremo del músculo liso de la uretra y no a mayor distancia hacia atrás (Walsh y col., 2000b) (fig. 90-10).

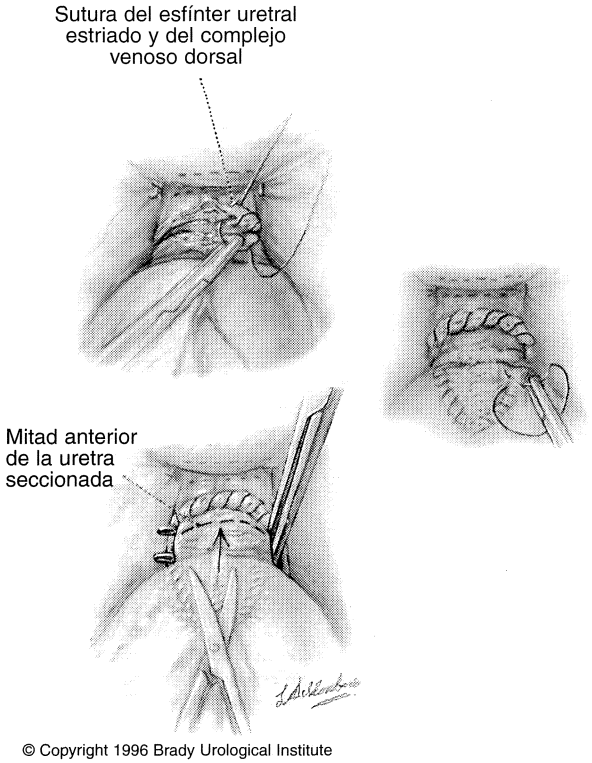
Es esencial lograr el control absoluto del sangrado proveniente del complejo venoso dorsal, de modo que el resto del procedimiento se pueda realizar en un campo exangüe. Para lograr la hemostasia se utiliza un material de sutura de Monocryl 3-0 montado en una aguja circular $^{5}/_{8}$, que permite suturar los bordes superficiales del esfínter uretral estriado y del complejo venoso dorsal (fig. 90-11). **Cuando se colocan estos puntos del lado izquierdo del complejo, el cirujano debe colocarse de frente a la cabecera de la mesa y sostener el portaagujas contra el pubis, perpendicular al paciente.** Si se sostiene el portaagujas sin tensión, los extremos superficiales del complejo se pueden aproximar con facilidad para formar un capuchón sobre la parte anterior de la uretra. Las venas circunflejas suelen hallarse en el extremo posterior del complejo, en las horas 5 y 7. Por tal razón, se suelen usar hemoclips para controlar estos vasos sangrantes. Después de efectuar la maniobra, la hemostasia debe ser excelente.

Por último, para evitar el sangrado retrógrado proveniente de la superficie anterior de la próstata, **se procede a la sutura continua de los bordes del complejo venoso dorsal proximal sobre la superficie anterior de la próstata en forma de V con material crómico 2-0 (véase fig. 90-11). Si se intenta traccionar estos bordes para llevarlos a la línea media, los haces neurovasculares pueden quedar en una posición demasiado anterior sobre la próstata** (Walsh y col., 2000b).

Sección de la uretra

Si se desplaza cuidadosamente la próstata hacia atrás con un hisopo, se puede observar bien la unión uretroprostática. Se debe colocar una pinza recta alrededor del músculo liso de la uretra, cerca del vértice de la próstata, para asegurarse de que la uretra sea seccionada tan cerca del vértice como sea posible (véase fig. 90-11). Se seccionan los dos tercios anteriores de la uretra con tijera tomando la precaución de no dañar la sonda de Foley. Esto permite una exposición excelente para colocar cinco puntos en el segmento uretral distal en las horas 12, 2, 5, 7 y 10. Si es necesario lograr una exposición adicional del músculo liso de la uretra, se pueden seccionar las bandas laterales del esfínter uretral estriado en su punto medio (no cerca del vértice de la próstata). Con un punto de Monocryl 3-0 montado en una aguja circular afilada $^{5}/_{8}$, **se debe incorporar la mucosa y la submucosa uretral, sin el músculo liso** (fig. 90-12). Como se comentó antes, el cirujano debe enfrentar la cabecera de la mesa de operaciones para colocar estos puntos y sostener el portaagujas contra el pubis perpendicular al paciente. Se coloca un punto en la mucosa y la submucosa de la uretra en la hora 12. La mucosa se identifica fácilmente con una sonda 16 French. No se debe incorporar músculo liso en este punto porque ello retrasa la recuperación del control urinario. Luego de elevar la mucosa y la submucosa con el punto en la hora 12, los demás puntos son más fáciles de colocar. Para el cirujano diestro es más simple situar los puntos en las horas 7 y 10 desde el exterior de la luz hacia el interior. Los otros tres puntos se insertan en forma más sencilla si se comienza el procedimiento sobre la superficie luminal y luego se continúa hacia afuera. Cuando se realiza la anastomosis final, puede emplearse una aguja tipo D jardin para colocar estos últimos tres puntos que atraviesan la luz de la vejiga. Los puntos se cubren con apósitos para evitar la tracción o el desplazamiento inadvertido.

Después de colocar los puntos, la sonda se clampea y se secciona o retira (se comenta a continuación). El pun-



© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-11. Con la misma sutura de Monocryl 3-0, se toman con suavidad los bordes superficiales del esfínter estriado distal y del complejo venoso dorsal para lograr una hemostasia perfecta. Luego, para evitar un sangrado retrógrado proveniente de la superficie anterior de la próstata, se suturan los bordes del complejo venoso dorsal proximal sobre la superficie anterior de la próstata en forma de V con una sutura continua de material crómico 2-0 (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

to en la hora 6 atraviesa la mucosa de la uretra, de afuera hacia adentro (fig. 90-13). Se secciona en este momento la banda posterior de la uretra para exponer la porción posterior del complejo del esfínter estriado de la uretra. El complejo esfinteriano posterior está formado por músculo esquelético y tejido fibroso. **Es muy importante identificar y seccionar este complejo con exactitud para: 1) obtener márgenes de resección adecuados en lesiones apicales; 2) identificar el plano correcto sobre la pared anterior del recto para asegurar la exéresis de todas las capas de la fascia de Denonvilliers; 3) evitar el traumatismo no penetrante de los haces neurovasculares situados justo por detrás, y 4) preservar la continencia urinaria.**

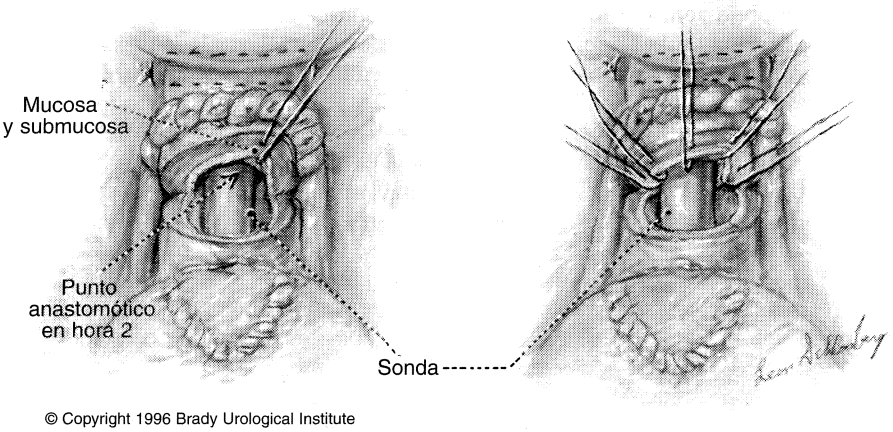
Se coloca una pinza en ángulo recto (pasahilos o doble utilidad) justo debajo del extremo izquierdo de este complejo para seccionar la porción posterior del esfínter sin correr riesgos (fig. 90-14). La pinza debe situarse a mitad de camino entre la próstata y la uretra. Si pasa demasiado cerca del vértice de la próstata podría lesionar el haz neurovascular. En cambio, a mitad de camino, el haz neurovascular se encuentra demasiado posterior y queda debajo de la pinza en ángulo recto (Walsh y col., 2000b) (véase fig. 90-14).

Luego se secciona el extremo izquierdo del complejo con tijera. Se coloca a continuación una pinza en ángulo recto debajo del extremo derecho del complejo y se lo secciona (fig. 90-15). Es necesario seccionar el complejo en ambos lados porque si se trata de seccionarlo por completo desde un lado se podría lesionar el haz neurovascular contralateral. Por último, se secciona el componente central del complejo (véase fig. 90-15).

Identificación y preservación del haz neurovascular

Cuando se libera el haz neurovascular, no se debe traccionar la próstata hacia arriba, sino rotarla de un lado al otro. Esto puede ser llevado a cabo si se retira la sonda durante esta parte de la disección. Sin la sonda, la próstata es más blanda y el plano correcto para la liberación del haz neurovascular resulta más fácil de identificar.

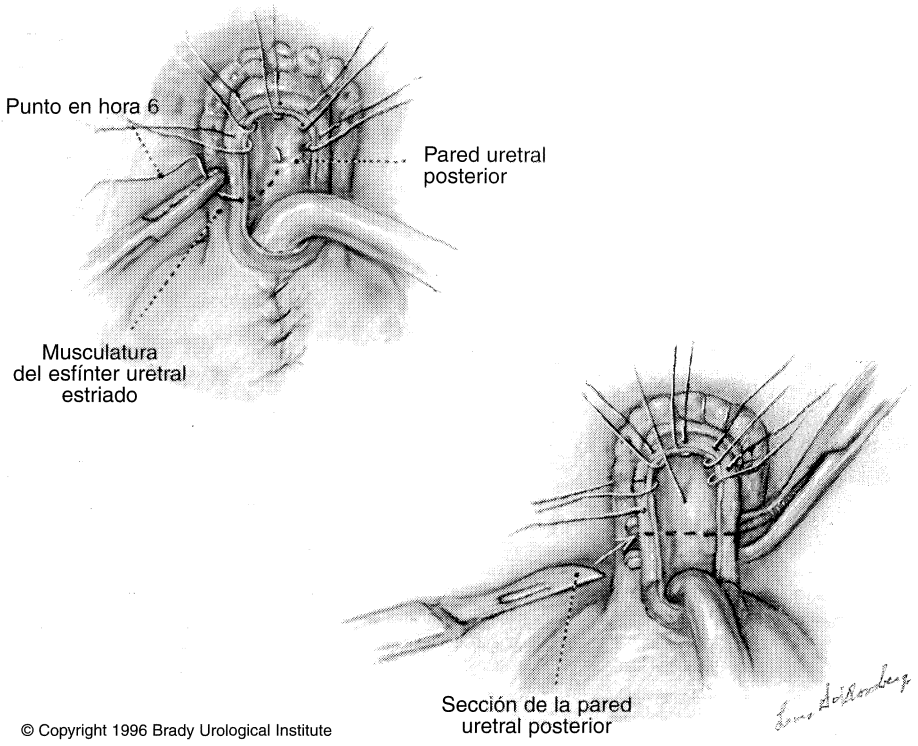
Debe recordarse que la fascia pelviana lateral está compuesta por dos capas, la fascia del elevador y la fascia prostática. El paquete neurovascular transcurre entre estas dos capas (véase fig, 90-4). Con una pinza en ángulo recto, se liberan las capas superficiales de la fascia pelviana lateral. La disección debe comenzar en el cuello de la vejiga, donde la fascia forma una banda gruesa (fig. 90-16). Cuando se secciona esta banda, la próstata se vuelve más móvil de inmediato. La fascia superficial se libera desde el cuello de la vejiga hasta el vértice.



© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-12. Se seccionan los dos tercios anteriores de la uretra cuidando de no dañar la sonda de Foley. Esto permite una exposición excelente para colocar cinco puntos en el segmento uretral distal en las horas 12, 2, 5, 7 y 10. Si es necesaria una exposición adicional del músculo liso de la uretra, se pueden seccionar las bandas laterales del esfínter estriado en su punto medio (no cerca del vértice de la próstata). Con un punto de Monocryl 3-0 montado en una aguja circular 5/8 se debe incluir solo la mucosa y la submucosa de la uretra. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

Fig. 90-13. Se pinzó y se seccionó la sonda de Foley. La sutura en la hora 6 se coloca de afuera hacia adentro a través del músculo liso, la submucosa y la mucosa de la uretra. Luego, se secciona la pared posterior de la uretra. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)



Esta maniobra libera el haz lateralmente y, en consecuencia, facilita el paso próximo, en el cual se lo libera por detrás a la altura del vértice.

Una vez liberada la fascia superficial, se puede identificar la localización del paquete neurovascular si se busca un "surco" muy sutil sobre el borde posteroexterno de la próstata (fig. 90-17). **Si se sigue el trayecto de este surco hasta el vértice de la próstata, puede determinarse donde comienza el haz neurovascular para seguirlo caudal y lateralmente desde el vértice de la próstata hacia la uretra. Una vez identificado el borde medial del haz neurovascular, se puede llevar a cabo la disección en la línea media sin correr riesgos y continuar posteriormente hacia el recto** (fig. 90-18).

Después de disecar el plano entre el recto y la próstata en la línea media, es posible liberar con un hisopo el

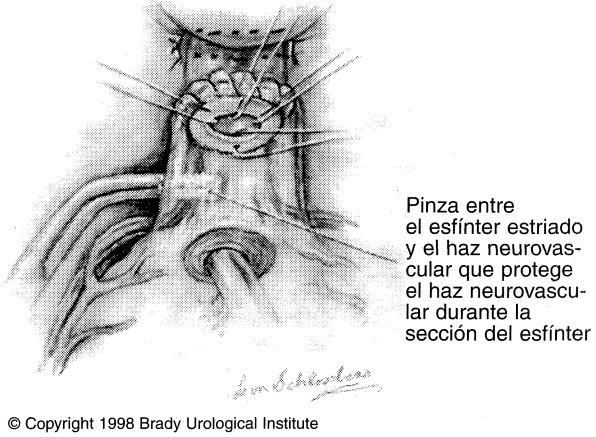


Fig. 90-14. Sección del componente posterior del complejo del esfínter estriado. El complejo se debe seccionar en la parte posterior, entre el vértice de la próstata y la uretra. Si se lo secciona demasiado cerca del vértice de la próstata, se puede lesionar el haz neurovascular. (Copyright 1998, Brady Urological Institute.).

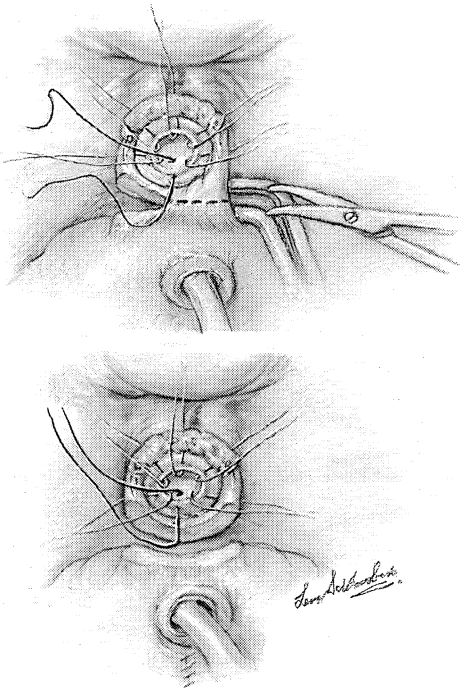


Fig. 90-15. *Arriba:* se coloca una pinza en ángulo recto con facilidad debajo del complejo del esfínter estriado de la uretra, por delante del haz neurovascular. *Abajo:* se seccionó todo el complejo. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

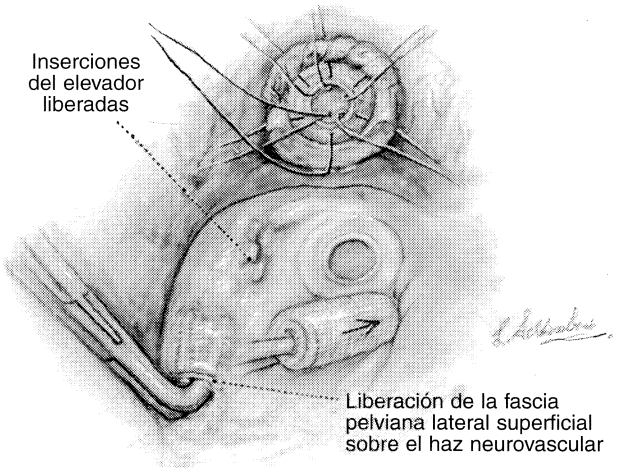


Fig. 90-16. Se expone la superficie externa de la próstata mediante el desplazamiento de la glándula sobre su costado usando un hisopo. Se observa el sitio donde se separó la musculatura del elevador del ano del vértice de la próstata. Se inserta una pinza en ángulo recto debajo de las capas superficiales de la fascia pelviana lateral (debajo de la fascia del elevador) a partir del cuello vesical. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

haz neurovascular de la próstata a partir del vértice y en dirección a la base, para rotar la próstata sobre su lado. **A partir de la superficie rectal, el haz es liberado de la próstata por medio de la apertura amplia de una pinza en ángulo recto** (fig. 90-19). **Una vez iniciada la disección a la altura del vértice, ésta debe seguir hacia la línea media de la próstata.** Como la capa superficial de la fascia pelviana lateral ya se liberó, esa disección se suele llevar a cabo con bastante facilidad. **Asimismo, al usar este plano, la fascia de Denonvilliers y la fascia prostática permanecen sobre la próstata; solo se liberan de ésta fragmentos residuales de la fascia del elevador en el sector externo. En este momento del procedimiento, el haz neurovascular es liberado hasta la mitad de la próstata (fig. 90-20).**

Si el haz no se separa de la próstata, es probable que queden pequeños vasos apicales desgarrados en el sitio (véase fig. 90-19). Esto se controla mejor mediante hemoclips pequeños colocados paralelos al haz. **Nunca se debe emplear electrocoagulación unipolar en el haz neurovascular o en sus ramas.** No suele ser necesario ocluir la cara prostática de estos vasos diminutos; debe emplearse una tijera delicada para seccionarlos. La cantidad de ramas arteriales y venosas es muy variable. Si se comienza a la altura del vértice, sin embargo, pueden ser identificadas con facilidad y anticipación. **Si el paquete neurovascular está adherido a la próstata no por la presencia de ramas vasculares, debe ser resecado.** El cirujano ha de saber que el haz puede transcurrir en un sector más anterior en algunos casos, y que se puede confundir el surco con el espacio potencial entre la próstata y el recto. Ésta es otra buena razón para comenzar la liberación del haz en el vértice. Asimismo, algunos pacientes tienen muchas venas sobre la superficie externa de la próstata que se anastomosan con el plexo de Santorini por delante y con el haz neurovascular por detrás. El abordaje apical del haz también facilita el manejo de esta situación.

Algunos cirujanos proponen liberar el paquete neurovascular antes de seccionar el complejo venoso dorsal o la uretra. Como se evidencia en la descripción anterior, en el vértice el haz neurovascular está por debajo del complejo del esfínter estriado posterior de la uretra y con frecuencia se halla fijo en su sitio gracias a los

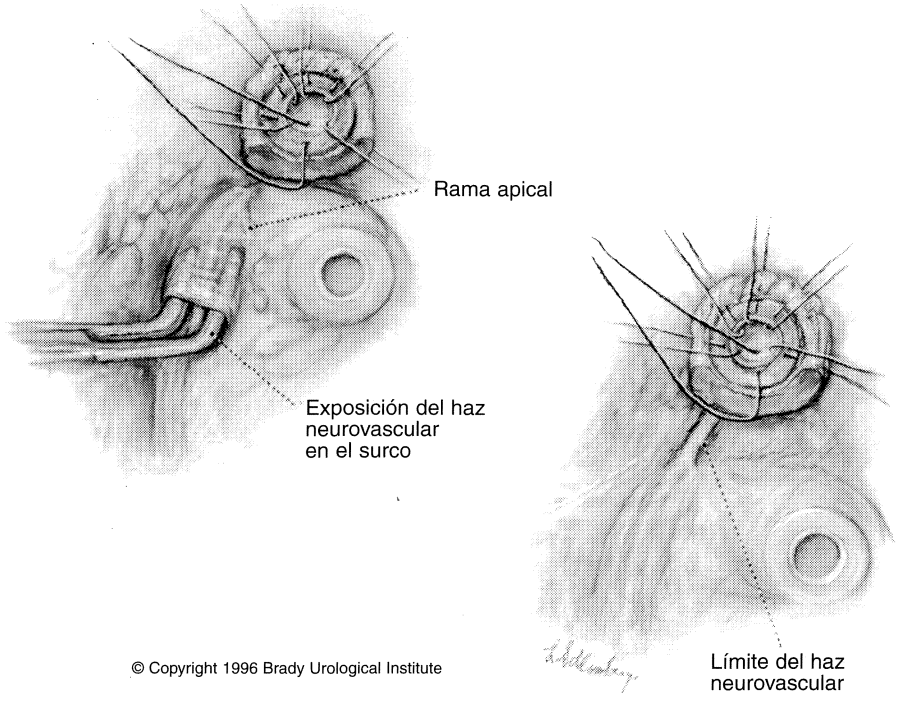
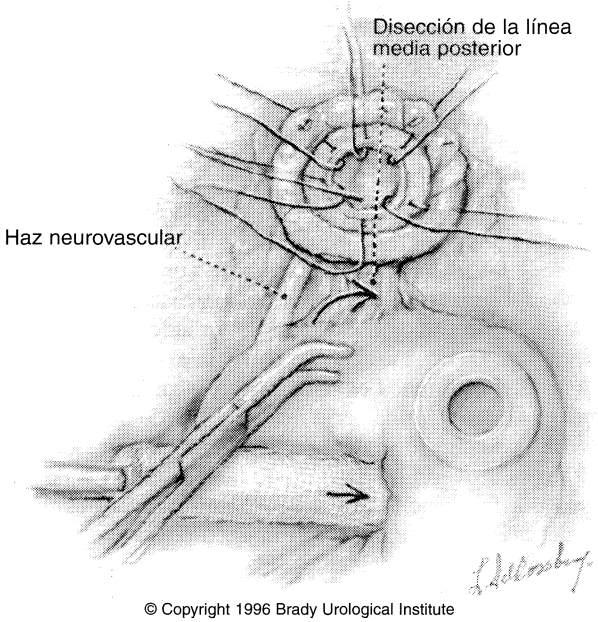
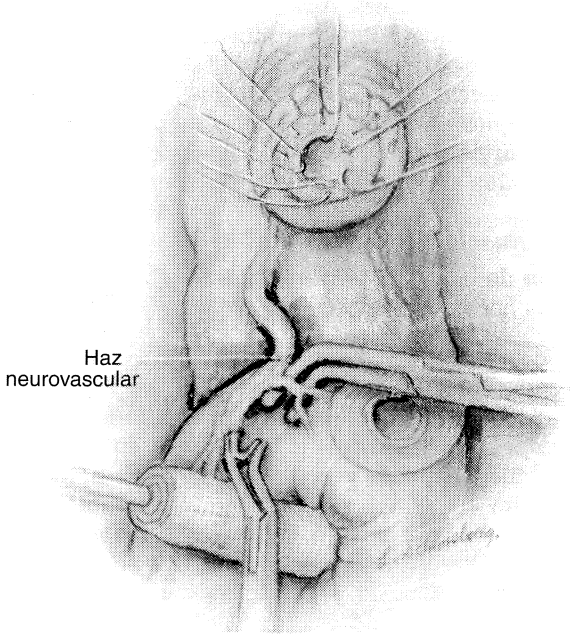


Fig. 90-17. Se libera la fascia superficial en todo el vértice. Una vez separada la fascia superficial, se puede localizar el haz neurovascular gracias a la presencia de un "surco" muy sutil sobre el borde posteroexterno de la próstata. Si se sigue esta hendidura hasta el vértice de la próstata, se puede determinar dónde comienza el haz neurovascular para continuar en sentido caudal e inferior desde la próstata hacia la uretra. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)



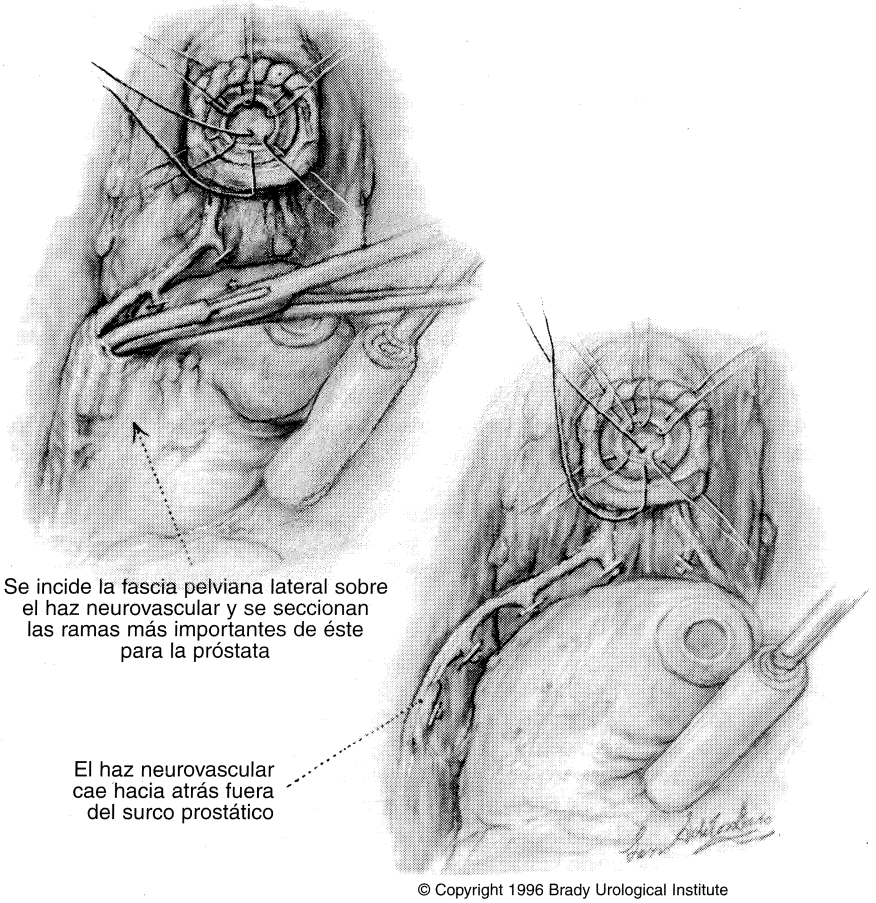
© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-18. Después de identificar el borde interno del haz neurovascular en el vértice, la disección en la línea media puede continuarse en forma segura posteriormente hasta el recto. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)



© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-19. Comenzando desde atrás con una pinza en ángulo recto, el haz neurovascular es liberado de la próstata en forma cuidadosa. Se seccionan las ramas arteriales y venosas pequeñas con clips. Como ya se había liberado la fascia pelviana superficial, el haz neurovascular se separa de la próstata. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)



© Copyright 1996 Brady Urological Institute

Fig. 90-20. Luego de identificar y liberar el haz en el vértice, debe ser liberado hasta la porción media de la próstata. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

pequeños vasos apicales. Asimismo, para confirmar que la fascia de Denonvilliers se mantiene sobre la próstata, los haces neurovasculares se deben liberar por disección desde la superficie rectal hacia adelante. **Si se respetan los principios descritos, yo rara vez he tenido márgenes quirúrgicos positivos en pacientes con enfermedad limitada al órgano por un corte inadvertido en la próstata.**

Escisión de la fascia pelviana lateral y de los haces neurovasculares

En determinadas circunstancias puede ser necesario resecar por completo la fascia pelviana lateral y los haces neurovasculares de un lado o de ambos. **Considero que no siempre se debe resecar el haz del lado en el cual la biopsia fue positiva o se encuentra la lesión palpable** (Rogatsch y col., 2000; Walsh, 2001a). **En cambio, esta decisión debe basarse en la evaluación preoperatoria y en los hallazgos durante la cirugía.**

Antes de la operación, evalúo la función sexual del paciente, la localización de la lesión (vértice o base), la probabilidad de extensión capsular de acuerdo con las Tablas de Partin y la existencia de invasión perineural. No obstante, no utilizo estos elementos como indicadores absolutos para tomar la decisión. Por ejemplo, aunque el haz neurovascular está más cerca de la próstata a la altura del vértice que de la base (Walsh y Donker, 1982; Lepor y col., 1985), muchos pacientes jóvenes tienen próstatas pequeñas y es posible resecar sus lesiones con un margen amplio de seguridad sin eliminar los haces neurovasculares. Esto podría explicar por qué los pacientes más jóvenes con penetración de la cápsula tienen menos probabilidades de experimentar una recurrencia de la elevación del antígeno prostático específico en comparación con los pacientes de mayor edad (Riopel y col., 1995). Asimismo, la presencia de invasión perineural no indica en forma absoluta que se debe resecar el haz neurovascular. En una serie de pacientes con invasión perineural, si el haz neurovascular se escindía ampliamente en todos los casos, la decisión habría sido correcta en el 17,5% de ellos (es decir, el porcentaje de pacientes con márgenes positivos a la altura del haz neurovascular) (Holmes y col., 1999). Sin embargo, de acuerdo con la observación en el momento de la cirugía, en esta serie no se descubrieron pacientes en los cuales se preservara el haz neurovascular y esto produjera un margen quirúrgico positivo.

¿Cuáles son entonces, las claves intraoperatorias que indican que es necesario efectuar una exéresis amplia del haz neurovascular? Éstas son: 1) la induración de la fascia pelviana lateral; 2) la adherencia del haz neurovascular a la próstata cuando se trata de liberar, y 3) la presencia de una cantidad inadecuada de tejido sobre la superficie posteroexterna de la próstata después de resecar la glándula, por lo cual se debe efectuar una exéresis secundaria amplia del haz neurovascular. Este último aspecto es muy importante. No se debe decidir si es necesario resecar o no el haz neurovascular hasta eliminar la próstata, y si no hay suficiente tejido blando sobre ésta, se lo puede resecar. Por último, no siempre elimino el haz neurovascular en pacientes impotentes porque considero que la inervación proveniente de los haces neurovasculares para la musculatura lisa de la uretra podría cumplir una función menor en la recuperación del control urinario (Steiner y col., 1991; Wei y col., 2000).

Usando estos criterios, resequé ampliamente ambos haces neurovasculares solo en 7 pacientes potentes sobre 2.700 casos. Cuatro de éstos no llegaron a la curación porque tenían ganglios linfáticos positivos, vesículas seminales positivas o márgenes positivos en algún otro sitio, y en los otros 3 la acción no fue necesaria porque no se observó penetración capsular de un lado de la próstata (Walsh, 2001a). De acuerdo con esta experiencia, considero que casi nunca es necesario resecar ambos haces neurovasculares. En la serie más reciente de 500 pacientes evaluados en forma consecutiva efectué la resección del haz neurovascular de un solo lado en el 13% de los casos. La frecuencia de márgenes quirúrgicos positivos fue del 5% y solo se observó 1 margen positivo en el haz neurovascular en 10 pacientes (2%). En 3 de estos 10 casos, los márgenes positivos estaban del lado contrario a la biopsia positiva (Walsh, 2001b). En el seguimiento a largo plazo (más de 12 años) de los pacientes con márgenes positivos en este sitio, la probabilidad de fracaso evaluado por la elevación del antígeno prostático específico (40%) es similar a las tasas de progresión del antígeno prostático específico en pacientes hombres con penetración capsular y márgenes negativos (Walsh, 2001b).

Antes de escindir el haz neurovascular de un lado, se debe liberar el haz neurovascular contralateral de la próstata a partir del vértice. Esto evita que se produzca una lesión por tracción, que puede ocurrir durante la exéresis amplia del haz contralateral. Se identifica el haz neurovascular que se va a resecar en el vértice y se introduce una pinza en ángulo recto de afuera hacia adentro, justo sobre la superficie anterior del recto (fig. 90-21). El haz se secciona sin ligadura para poder resecar la mayor cantidad de tejido blando posible. Luego, si existe un sangrado difícil de controlar, se puede colocar un clip en el extremo distal. La disección continúa con la sección de la fascia sobre la superficie externa del recto, desde el vértice hasta la base, de modo que el haz neurovascular y abundante tejido fascial queden incluidos dentro de la pieza. Este procedimiento se realiza bajo visión directa, y la disección finalizó en el extremo de la vesícula seminal, donde se liga y secciona el haz neurovascular. De esta manera, se escinden el haz neurovascular y la fascia pelviana lateral bajo visión directa de una forma más completa que en los procedimientos anteriores (fig. 90-22).

Disección posterior y sección de los pedículos laterales

Después de preservar los haces neurovasculares o de resecarlos ampliamente y tras movilizar la próstata hasta su punto medio, se vuelve a colocar la sonda, y mediante la tracción suave de ésta hacia arriba, se secciona la unión entre el recto y la fascia de Denonvilliers en la línea media posterior (fig. 90-23). Como los haces neurovasculares fueron liberados, en este momento se puede

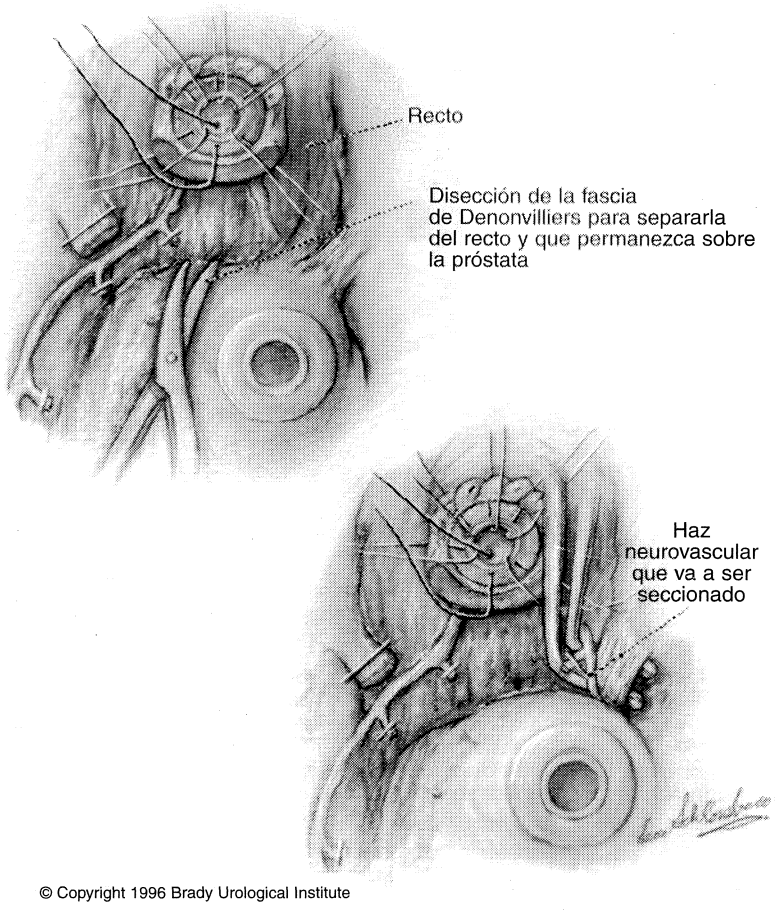


Fig. 90-21. Se liberan las inserciones residuales del vértice de la próstata en la línea media para preparar la exéresis amplia del haz neurovascular derecho. Luego se coloca una pinza en ángulo recto directamente sobre la superficie anterior del recto, desde la línea media y hacia afuera. Si se coloca la pinza de afuera hacia adentro, es más probable que se produzca una lesión del recto. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

traccionar la sonda para lograr la exposición de la base de la próstata y de las vesículas seminales. Cuando se expone este plano, todas las capas de la fascia de Denonvilliers deben quedar sobre las vesículas seminales.

Luego, el cirujano debe buscar una rama arterial prominente que parte del haz neurovascular por encima de las vesículas seminales e irriga la base de la próstata. Este vaso posterior debe ser ligado a cada lado y seccionado. Con ello, los haces neurovasculares no están más unidos a la próstata y caen hacia atrás. Esto permite seccionar el pedículo lateral con seguridad sobre la superficie externa de la vesícula seminal sin lesionar el haz neurovascular (véase fig. 90-23).

En este momento, se debe disecar el plano entre el borde externo de las vesículas seminales y la fascia pelviana lateral suprayacente (fig. 90-24). **Luego se seccionan los pedículos laterales sin ligarlos. Yo secciono primero las porciones superficiales del pedículo lateral y luego**

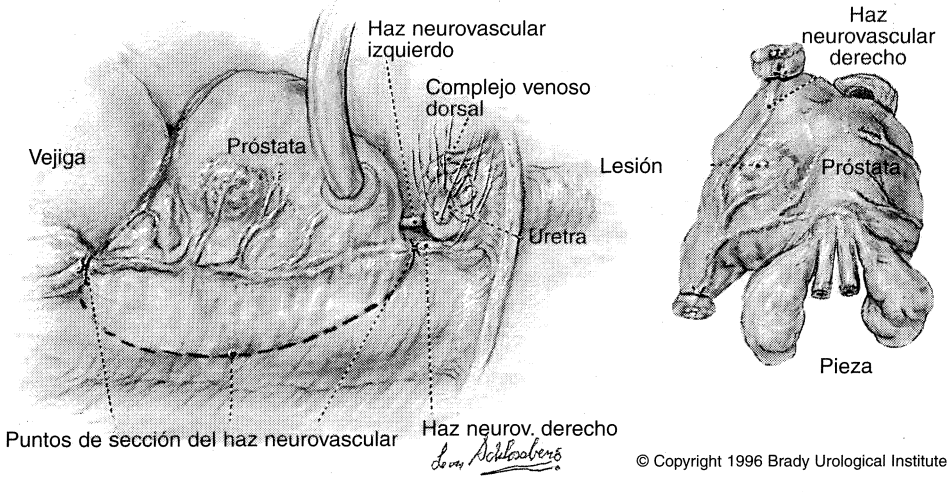


Fig. 90-22. Extensión de la sección del haz neurovascular lateralmente desde el vértice hasta el extremo de la vesícula seminal, donde aquél es ligado. Esto permite que una cantidad importante de tejido blando cubra la lesión primaria. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

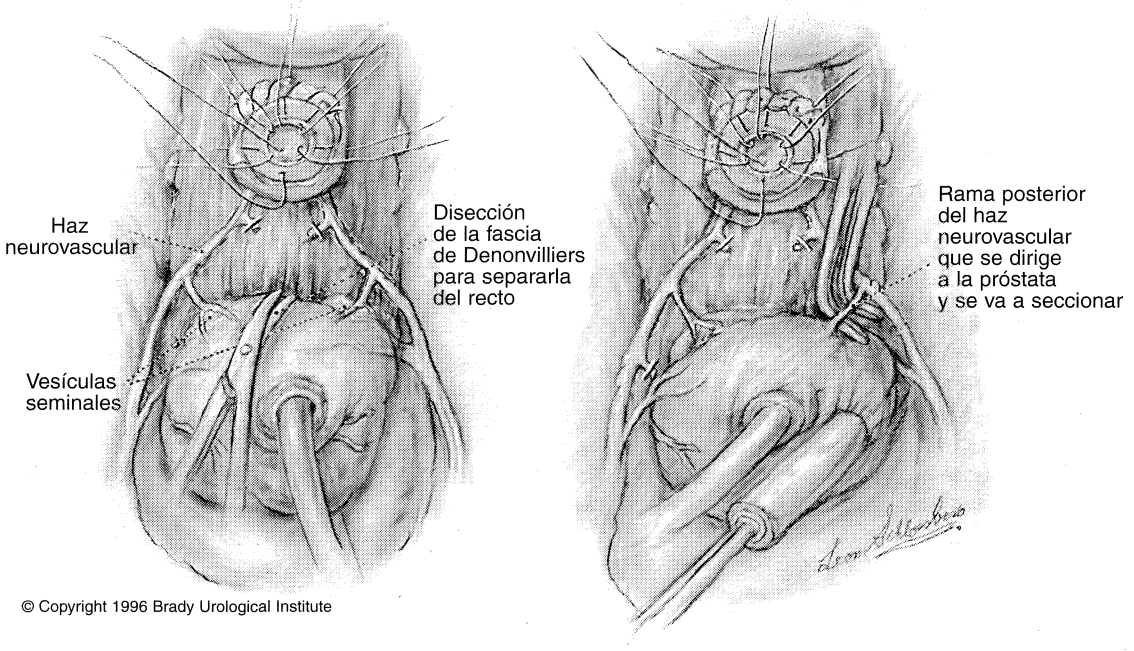


Fig. 90-23. Disección posterior. La sonda de Foley, se coloca nuevamente y se usa para traccionar. Se libera la inserción de la fascia de Denonvilliers en el recto y se mantienen todas las capas de esta fascia sobre la superficie posterior de las vesículas seminales. Se identifican ramas importantes del haz neurovascular que se dirigen a la superficie posterior de la próstata y se encuentran en el ángulo posteroexterno del recto. Si se seccionan estas ramas posteriores, el haz neurovascular queda libre y se separa de la próstata en la parte posterior. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

las porciones más profundas. Las arterias que sangran son controladas simplemente con hemoclips. Mediante este abordaje, es posible conservar más tejido blando sobre la próstata y proteger a los haces neurovasculares de ser lesionados. La disección continúa hacia arriba sobre la superficie anteroexterna de la unión entre la vejiga y la próstata. Por último, se secciona la fascia de Denonvilliers por encima de los extremos de las vesículas seminales para facilitar su exéresis. En este punto, muchos cirujanos deciden seccionar los conductos deferentes y liberar las vesículas seminales.

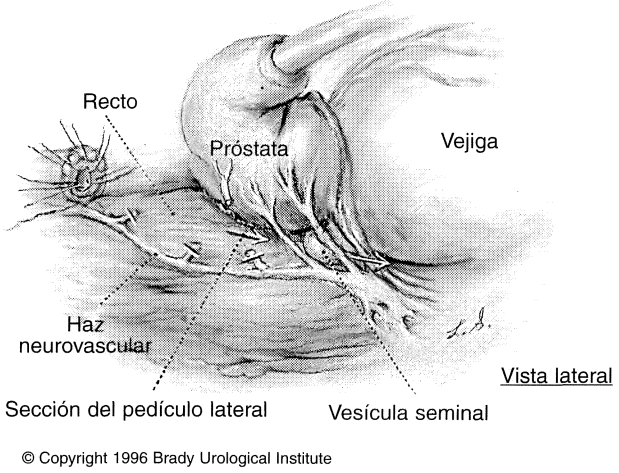


Fig. 90-24. Vista lateral que muestra la localización del haz neurovascular después de la ligadura de la rama posterior para la próstata. Se observa el sitio donde se secciona el pedículo lateral. Una incisión en esta área no debe lesionar el haz neurovascular o el plexo pelviano. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

Sección del cuello de la vejiga y escisión de las vesículas seminales

La próstata ha sido movilizada ahora casi por completo. Se incide la cara anterior del cuello de la vejiga a la altura de la unión vesicoprostática (fig. 90-25). La incisión es llevada hasta la mucosa, se incide la mucosa, se desinfla la sonda de Foley y se pinzan los dos extremos de la sonda al mismo tiempo para que se produzca tracción. A medida que se amplía la incisión en el cuello de la vejiga, se observan ramas del pedículo vesical inferior que se dirigen hacia la próstata en las horas 5 y 7 (fig. 90-26). **Tras la sección de estos pedículos, se puede visualizar el plano entre la superficie anterior de las vesículas seminales y la pared posterior de la vejiga. Mediante el empleo de una tijera de disección sobre la superficie anterior de las vesículas seminales, se secciona la cara posterior del cuello vesical en forma segura a la vez que se observa la localización de los orificios ureterales** (fig. 90-27).

Después de escindir la pared vesical posterior, se retrae el cuello de la vejiga con una pinza de Allis y se ligan los conductos deferentes con hemoclips para luego seccionarlos. Se disecan las vesículas seminales de las estructuras que las rodean (fig. 90-28). Debe recordarse que el plexo pelviano se halla sobre la superficie externa de las vesículas seminales. **Para no lesionar el plexo**

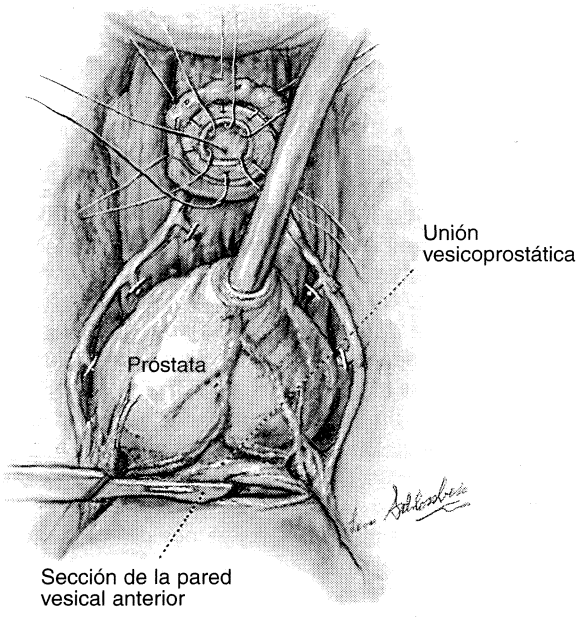


Fig. 90-25. Sección de la parte anterior del cuello vesical. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

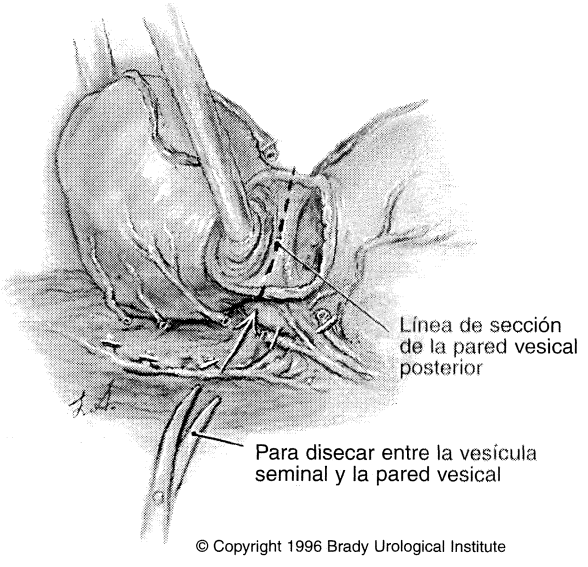


Fig. 90-27. Plano entre la pared anterior de las vesículas seminales y la pared posterior del cuello vesical para seccionar la pared vesical posterior. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

pelviano, el cirujano debe proceder a esta disección con sumo cuidado, en especial en la parte externa, y siempre debe observar el campo para identificar las ramas arteriales pequeñas que transcurren hacia las vesículas seminales, además de mantenerse cerca de éstas cuando se ligan esos vasos pequeños con clips. En el momento de liberar los extremos de las vesículas seminales, se deben identificar ramas arteriales pequeñas a ese nivel y luego ligarlas y seccionarlas. Entonces se incide cualquier inserción residual de la fascia de Denonvilliers y se retira la pieza, que se examina con atención para identificar áreas donde los márgenes de resección sean inciertos. Si existen dudas acerca de los márgenes sobre la superficie posteroexterna de la próstata, se reseca el haz neurovascular de ese lado.

Se examina el campo quirúrgico exhaustivamente en busca de sangrado. **Los vasos pequeños sangrantes cerca del haz neurovascular no deben ser cauterizados para evitar la lesión de las fibras nerviosas finas.** El sangrado proveniente de estos vasos pequeños se contro-

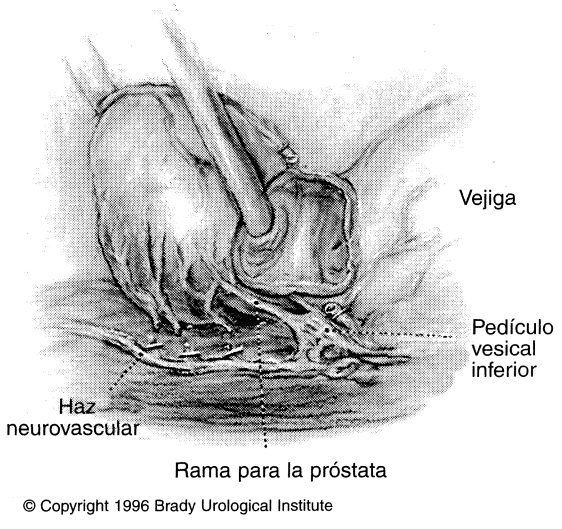


Fig. 90-26. Ramas del pedículo vesical inferior que se dirigen a la próstata en las horas 5 y 7 tras seccionar la cara anterior del cuello vesical. La ligadura de estas ramas expone el ángulo entre la vejiga y las vesículas seminales. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

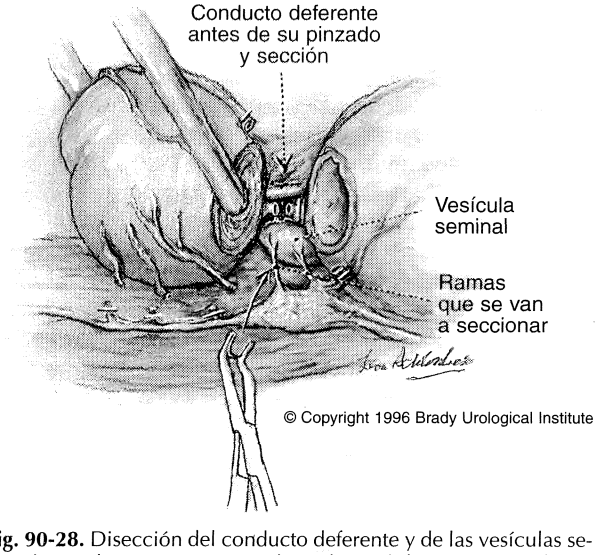


Fig. 90-28. Disección del conducto deferente y de las vesículas seminales. Se ligó y se seccionó el conducto deferente izquierdo. La pared lateral de la vesícula seminal es disecada cuidadosamente para separarla del plexo pelviano con visualización directa y la ligadura de las ramas arteriales pequeñas. (Copyright 1996, Brady Urological Institute.)

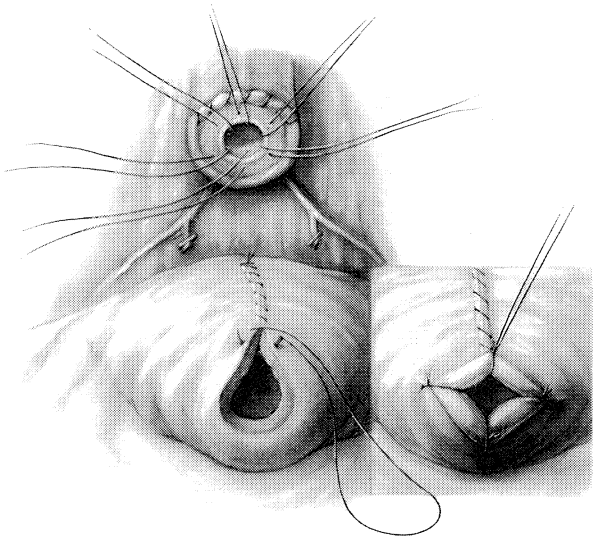


Fig. 90-29. El cierre en forma de raqueta de tenis del cuello de la vejiga con sutura continua de catgut crómico 2-0 incorpora todas las capas de la pared vesical. Luego se avanza la mucosa vesical sobre los bordes del lecho cruento del cuello vesical con puntos separados de catgut crómico 4-0 para asegurar la anastomosis mucosomucosa. El punto en la línea media posterior (en hora 6) se deja larga (Copyright 2001, Brady Urological Institute).

lará con hemoclips pequeños. Si esto no se cumple, podría producirse un hematoma entre el recto y la vejiga. La inflamación alrededor de los haces neurovasculares secundaria a ese hematoma demora el retorno de la función sexual (Walsh y col., 2000b). Para evitar este proceso adverso, suelo practicar una pequeña abertura en el peritoneo a la altura del fondo de saco rectovesical para facilitar la descompresión de un hematoma en caso de desarrollarse.

Cierre y anastomosis del cuello vesical

Se reconstruye el cuello vesical mediante una sutura continua o de puntos separados de material crómico 2-0 para aproximar todo el espesor de la muscular y la mucosa y formar un cierre en forma de raqueta de tenis (fig. 90-29). En este momento puede ser necesario administrar índigo carmín para facilitar la observación de los orificios ureterales; por lo general no se requieren catéteres ureterales. **Mediante la incorporación de la mucosa en el cierre, se puede evitar una hematuria problemática.** El cierre comienza en la línea media posterior y continúa hacia adelante hasta estrechar el cuello vesical y lograr que se aproxime al diámetro de la uretra. Se emplean puntos separados de catgut crómico 4-0 para avanzar la mucosa sobre el lecho cruento del músculo del cuello vesical. De esta manera, una roseta de mucosa cubre el cuello vesical y esto facilita la anastomosis uretrovesical entre ambas mucosas. El punto ubicado en la hora 6 se deja larga para simplificar la colocación de los puntos en la uretra durante la anastomosis definitiva (véase más adelante).

Con el propósito de lograr una recuperación más temprana del control urinario, utilizo una sutura de refuerzo en este sitio para lograr la invaginación del cuello vesical (Walsh y Marschke, en prensa). Estas suturas impiden que el cuello se abra con la repleción de la vejiga. Se inserta un punto de catgut crómico 2-0 en los bordes de la pared vesical posterior, donde antes estaba unida la vejiga a la próstata, a unos 2 cm del cuello vesical reconstruido (fig. 90-30). Se anuda el punto en la línea media en forma *laxa* para evitar el estrangulamiento del tejido. El punto siguiente se coloca en un sector más anterior. Antes de hacerlo es conveniente aflojar la rama maleable para liberar la tensión sobre la pared vesical anterior. Esto ayudará a identificar el tejido perivesical libre que debe ser incorporado en este punto. Se coloca un segundo punto en ocho de material crómico 2-0 alrededor de 2 cm por fuera del cuello vesical a cada lado, y otra vez se anuda en forma *laxa.* Los extremos del punto deben quedar largos porque serán empleados al final para reforzar la anastomosis (véase más adelante). En este instante, se debe colocar el cuello de la vejiga por debajo del capuchón anterior de tejido creado con el punto anterior, de la misma manera que una tortuga oculta su cabeza dentro del caparazón. Este tejido no debe actuar como un collar, con protrusión del cuello de la vejiga, porque se puede producir el estrangulamiento del tejido y una contractura del cuello vesical. En este momento, la tracción sobre el punto de material crómico 4-0 colocada en la hora 6 expondrá el cuello de la vejiga. Cuando el cuello vesical se llena con solución fisiológica, debe ser competente y presentar una pérdida muy escasa. Después de completar esta prueba, se debe vaciar toda la vejiga mediante la colo-

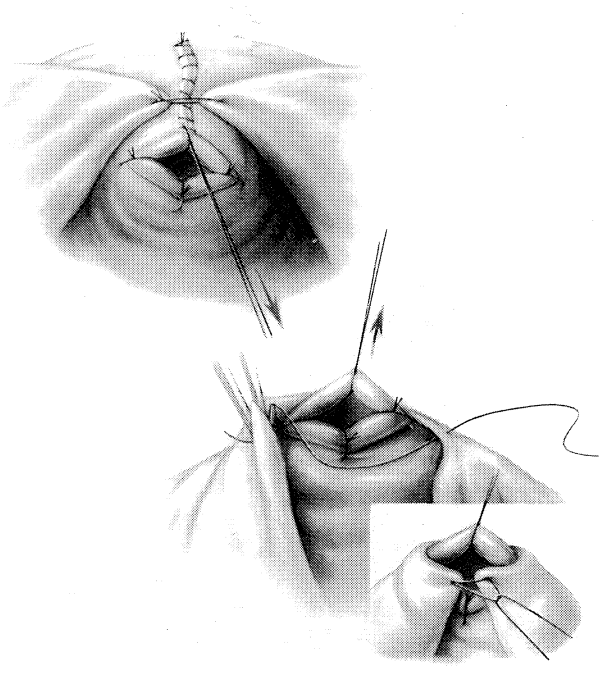


Fig. 90-30. Invaginación del cuello de la vejiga. Se coloca un punto de catgut crómico 2-0 en los bordes de la pared vesical posterior, donde la vejiga fue previamente fijada a la próstata, a unos 2 cm del cuello vesical reconstruido, y es anudada en forma *laxa* en la línea media. Un segundo punto en ocho de catgut crómico 2-0 se coloca a unos 2 cm por fuera del cuello vesical a cada lado y, otra vez, se anuda en forma *laxa.* (Copyright 2001, Brady Urological Institute.)

cación de una pinza a través del cuello vesical. De nuevo se debe traccionar el punto en hora 6 para facilitar la colocación de los puntos en la uretra.

Se inspecciona minuciosamente el campo quirúrgico en busca de sangrado. Se coloca una nueva sonda de Foley de silicona (16 French, balón de 5 mL) a través de la uretra y hacia la pelvis. Los seis puntos de Monocryl 3-0 que se colocaron antes en la uretra distal se deben pasar a través del cuello de la vejiga en sus posiciones correspondientes de adentro hacia afuera y se deben introducir en la mucosa y la submucosa (fig. 90-31). Como se comentó antes, se utiliza una aguja Dejardin para insertar los puntos en las horas 12, 2 y 5. Se irriga la sonda para eliminar los coágulos, se hace un inflado de prueba del balón y se coloca la sonda a través del cuello vesical, para luego inflar el balón con 15 mL de solución fisiológica y ejercer una tracción temporaria, a la vez que se anudan las suturas para asegurar que el cuello de la vejiga esté aproximado estrechamente a la uretra.

Primero se anuda el punto anterior. No debe haber tensión. Si se observa tensión, se debe liberar la vejiga del peritoneo. Entonces se anudan los puntos en horas 2, 5, 10, 7 y 6 en forma secuencial. Después de anudar todos los puntos, se moviliza la sonda para confirmar que no quedó atrapada en una de las suturas. Se irriga la sonda con solución fisiológica para eliminar los coágulos. Después de irrigar el campo quirúrgico con abundante solución fisiológica, se coloca un drenaje pequeño a través de la fascia (lejos de la línea media) y se dirige hacia el campo quirúrgico en la línea media, entre (no a través de) los músculos rectos. Se cierra la incisión con una sutura continua de nailon 2 y clips en la piel. La sonda se adhiere al muslo con cinta adhesiva.

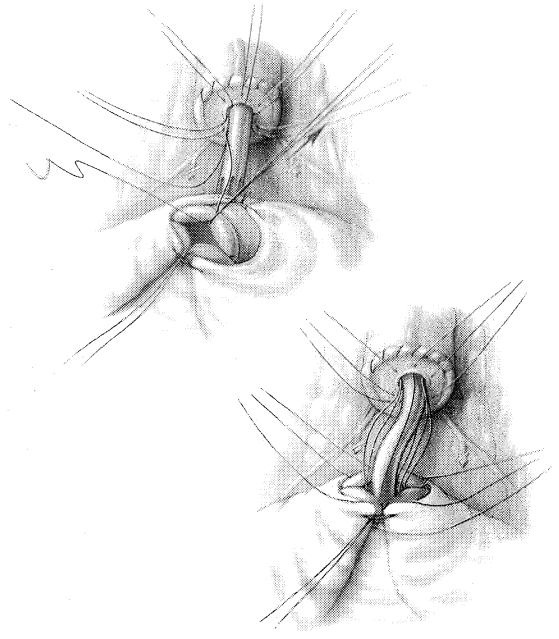


Fig. 90-31. El cuello vesical se expone mediante la tracción ejercida sobre la sutura de material crómico 4-4. Se realiza la anastomosis definitiva colocando seis puntos de Monocryl 3-0 en las horas 12, 2, 5, 6, 7 y 10. Después de anudar estos puntos, con la aguja de sutura crómica 2-0 se atraviesa el esfínter estriado anterior de la uretra y el complejo venoso dorsal. (Copyright 2001, Brady Urological Institute.)

MANEJO POSOPERATORIO

La recuperación posoperatoria de la prostatectomía radical retropúbica no suele presentar complicaciones. Los pacientes comienzan a deambular en la mañana posterior al procedimiento. El control del dolor se logra mediante analgesia intravenosa (morfina) controlada por el paciente. Si aparecen náuseas, también se puede emplear ketorolac trometamina por vía intravenosa. **Esta combinación de agentes analgésicos reduce el íleo posoperatorio.** Se indica dieta líquida el día posterior a la operación, un régimen pobre en grasas el segundo día y dieta general el tercer día. Los drenajes con aspiración cerrada permanecen en su sitio hasta que dejan de funcionar. Los pacientes son dados de alta al segundo o tercer día de internación con la sonda Foley colocada y regresan entre pocos días y 2 semanas después del procedimiento para retirar la sonda.

COMPLICACIONES

La prostatectomía radical retropúbica es bien tolerada y tiene una morbilidad mínima (0,2%) y una baja mortalidad. Las complicaciones se pueden dividir en las que ocurren durante la operación y las posoperatorias.

Complicaciones intraoperatorias

El problema intraoperatorio más frecuente es la hemorragia, que suele provenir de estructuras venosas. Puede producirse una hemorragia durante la linfadenectomía pelviana si se desgarra una de las ramas de la vena hipogástrica en forma inadvertida. Este tipo de lesiones venosas se controla con frecuencia mediante compresión temporaria. Si esto no tiene éxito, la lesión se puede reparar con suturas cardiovasculares delicadas. La hemorragia también puede ocurrir durante la incisión de la fascia endopelviana si ésta se efectúa demasiado cerca de la próstata, durante la sección de los ligamentos puboprostáticos si no son separados de la rama superficial de la vena dorsal o de la fascia prostática anterior, y durante la exposición del vértice de la próstata al seccionar el complejo venoso dorsal. Si se conoce bien la anatomía del complejo venoso dorsal, este sangrado se suele controlar satisfactoriamente una vez seccionada y ligada la vena dorsal. **En consecuencia, si se produce un sangrado proveniente de algún punto de la vena dorsal, el cirujano debe seccionar por completo el complejo venoso dorsal por encima de la uretra y suturar el extremo. Ésta es la mejor manera de cohibir el sangrado proveniente del complejo venoso dorsal. Cualquier maniobra menos extrema lo empeora.** Para mejorar la exposición en la prostatectomía, se debe aplicar tracción sobre la próstata. Si no se secciona por completo la vena dorsal, la tracción abre las venas parcialmente seccionа-

das y suele agravar la hemorragia. Es imprescindible lograr una hemostasia excelente antes de abordar el vértice de la próstata para poder apreciar la anatomía en un campo exangüe. Por medio de una técnica cuidadosa y un conocimiento anatómico exhaustivo, el promedio de pérdida de sangre durante la prostatectomía radical es de 1.000 mL. No obstante, como puede ocurrir un sangrado importante de manera inesperada, el cirujano siempre debe disponer de la cantidad de sangre adecuada proveniente del banco de sangre.

Las complicaciones menos frecuentes son la lesión del nervio obturador durante la disección de los ganglios linfáticos pelvianos, la lesión del recto y la lesión del uréter. Si se daña el nervio obturador en forma inadvertida, se debe intentar su reanastomosis con un material de sutura no absorbible muy delicado. La lesión rectal es una complicación infrecuente pero grave. En 2.900 casos consecutivos, se registraron 10 lesiones del recto, que ocurrieron durante la disección apical mientras se intentaba desplegar el plano entre el recto y la fascia de Denonvilliers. Si se produce una lesión rectal, se debe completar la prostatectomía, reconstruir el cuello de la vejiga y lograr una hemostasia perfecta. La interposición de epiplón entre el cierre rectal y la anastomosis vesicouretral es una idea inteligente porque reduce la posibilidad de que se forme una fístula rectouretral. Esta maniobra se puede lograr mediante la simple creación de una abertura pequeña en el peritoneo, la sección del peritoneo en el fondo de saco rectovesical y el avance del extremo de un pedículo epiploico a través de esa abertura. Un ayudante dilata ampliamente el esfínter anal para delimitar bien la lesión rectal. Mientras se mantiene un campo visual apropiado, se reavivan los bordes de la herida y ésta se cierra en dos planos. Luego se irriga la herida abundantemente con solución de antibióticos y se administran antibióticos de amplio espectro tanto para bacterias aerobias como anaerobias. Cuando se emplea esta técnica sin colostomía, todos los pacientes se recuperan sin experimentar infecciones en las heridas, abscesos pelvianos o fístulas rectouretrales (Borland y Walsh, 1992). No obstante, si el paciente recibió radioterapia previa, es prudente efectuar una colostomía de derivación. La lesión ureteral es secundaria a la disección inadvertida dentro de las capas del trígono cuando se intenta identificar el plano de disección apropiado entre la vejiga y las vesículas seminales. Si se produce esta lesión, se debe reimplantar el uréter.

Complicaciones posoperatorias

Las complicaciones posoperatorias se detallan en profundidad en el capítulo 89. Yo revisé solo la experiencia en nuestra institución.

Hemorragia tardía

La hemorragia después de la prostatectomía radical se define como la hemorragia posoperatoria significativa que requiere una transfusión de sangre para mantener la tensión arterial. De 1.350 prostatectomías radicales consecutivas, 7 casos (0,5%) reunieron este criterio (Hedican y Walsh, 1994). De ellos, 4 fueron explorados por su sangrado y 3 se manejaron con conducta expectante. El requerimiento medio de productos derivados de la sangre en los pacientes sometidos a exploración fue comparable con el de los manejados en forma conservadora, aunque el tiempo total de internación fue más breve cuando se efectuó una operación secundaria. En los 3 pacientes no sometidos a cirugía, el hematoma pelviano fue drenado a través de la anastomosis uretrovesical y se produjo una contractura sintomática del cuello vesical en los 3 casos y problemas con el control urinario alejado en 2 casos. Solo 1 de los 4 pacientes sometidos a exploración (25%) experimentó incontinencia leve prolongada. **Estos resultados sugieren que los pacientes que requieren transfusiones por hipotensión después de la prostatectomía radical deben ser explorados para evacuar el hematoma pelviano con el objeto de disminuir la probabilidad de padecer una contractura del cuello de la vejiga e incontinencia.**

Incontinencia

Después de la prostatectomía radical, la incontinencia suele ser secundaria a la deficiencia intrínseca del esfínter. En algunos pacientes, el esfínter estriado puede estar poco desarrollado, y a edades avanzadas éste es más delgado y contiene más colágeno (Burnett y Mostwin, 1998). **No obstante, la causa predominante de esa deficiencia es la lesión durante la ligadura y sección del complejo venoso dorsal.** La musculatura lisa de la uretra, que también contribuye con la continencia, puede resultar lesionada si se colocan puntos amplios y profundos en la anastomosis o puede quedar desnervada por la lesión de los haces neurovasculares. Asimismo, el cuello vesical debe ser flexible, sin un diámetro excesivamente grande, porque el desarrollo de una contractura vesical o un cuello vesical ancho puede afectar la continencia urinaria (Horie y col., 1999; Groutz y col., 2000). Para evitar estas complicaciones, como se destacó antes, es importante preservar el esfínter estriado durante la disección apical, para evitar la tensión sobre la anastomosis definitiva, objetivo que se logrą si se separa la vejiga del peritoneo, si es necesario; reconstruir el cuello de la vejiga de modo que la abertura sea pequeña y flexible, y realizar una anastomosis mucosomucosa precisa. Yo también utilizo suturas de refuerzo para lograr la invaginación del cuello vesical y evitar que éste se abra con la repleción de la vejiga (Walsh y Marschke, en prensa). Por último, muchos pacientes presentan hipertrofia del detrusor y menor distensibilidad de la vejiga debido a una obstrucción preexistente de la desembocadura vesical. Los pacientes tardan más en lograr el control urinario total. Por ello es importante evitar la tracción excesiva sobre la vejiga durante la operación, ya que se podría agravar ese inconveniente.

Se evaluó la incontinencia urinaria en los primeros 593 pacientes sometidos a prostatectomías radicales anatómicas (Steiner y col., 1991). El control urinario total fue logrado en el 92% de los casos, se observó incontinencia de esfuerzo en el 8%, el 2% cambió un apósito más de una vez por día, y la incontinencia de esfuerzo fue suficiente para requerir la colocación de un esfínter artificial

en 2 pacientes (0,3%). Ninguno presentó incontinencia total. El peso de la próstata, la resección transuretral de ésta y el estadio anatomopatológico no ejercieron influencia significativa sobre el logro del control urinario. En mayores de 70 años, el 86% logró continencia total. Se obtuvo continencia en el 94% de los enfermos en los cuales se preservaron ambos haces neurovasculares, en el 93% de los pacientes en los cuales se preservó un haz neurovascular, y en el 81% en quienes se resecaron ambos haces neurovasculares. En la siguiente serie de 700 casos, ninguno experimentó incontinencia urinaria completa (Walsh y col., 1994). En los 8 que tuvieron la incontinencia más grave en esta serie (que requirieron más de un apósito por día) la capacidad promedio vesical fue de 450 mL y ninguno reveló contracciones no inhibidas. El peso de los apósitos demostró que la pérdida de orina promedio en 24 horas equivalía al 9% de la diuresis total. En un análisis posterior de 1.945 pacientes, a los 2 años el 95% de ellos tenía continencia total (Walsh, 2000). Por último, en un estudio sobre evoluciones informadas por los pacientes, en el cual éstos enviaron un año después un cuestionario aprobado a un tercer grupo independiente, el 93% no usaba apósitos y el 98% afirmó que no tenía problemas urinarios significativos (Walsh y col., 2000a).

Durante su recuperación, los pacientes necesitan apoyo y asesoramiento constantes a intervalos regulares. Los detalles de este programa se informan en otra parte (Walsh y Worthington, 1995, 2001). Hasta que el control urinario se recupere por completo, se les aconseja que reduzcan la ingesta de líquidos, eviten las bebidas con cafeína y el alcohol, y suspendan los antagonistas α-adrenérgicos si los toman como tratamiento de la hipertensión. Puede ser útil el tratamiento con imipramina o α-agonistas en los que no son hipertensos. En pacientes que no desarrollaron una contractura del cuello vesical y que no fueron tratados con radioterapia externa, muchas veces es beneficiosa la inyección posoperatoria de colágeno en la submucosa adyacente al cuello vesical.

Impotencia

Antes de desarrollar un abordaje anatómico para la prostatectomía radical, casi todos estos pacientes eran impotentes. Si se tiene en cuenta que conservaban la sensibilidad peniana y podían lograr el orgasmo, es evidente que la lesión del nervio pudendo no era responsable de la impotencia. En cambio, la impotencia surgía a partir de la lesión de la inervación autónoma de los cuerpos cavernosos. **Antes de 1982, los urólogos no conocían la localización exacta de las ramas autónomas que provenían del plexo pelviano y se dirigían a los cuerpos cavernosos.** Ese año, Walsh y Donker describieron la anatomía del plexo pelviano y las ramas que inervan los cuerpos cavernosos y recomendaron modificaciones menores en el procedimiento quirúrgico con el objeto de preservar la potencia. **Luego se descubrió que en las series anteriores estos nervios no se resecaban con la pieza pero se seccionaban y quedaban en su sitio** (Walsh y col., 1987). Al obtener mayor experiencia, se pudo demostrar que, en la mayoría de los casos era posible resecar completamente los nervios de un lado sin comprometer la función sexual (Walsh y col., 1987). Se introdujeron varios adelantos en la técnica quirúrgica. En 1991, evaluamos la recuperación de la función sexual en 600 hombres consecutivos de 34 a 72 años sometidos a un abordaje anatómico de la prostatectomía radical entre 1982 y 1988 (Quinlan y col., 1991). De los 503 pacientes potentes antes de la operación y controlados durante un mínimo de 18 meses, el 68% conservó la potencia en el posoperatorio. **Se identificaron tres factores que se correlacionaban con el retorno de la función sexual: la edad, el estadio clínico y anatomopatológico y la técnica quirúrgica (preservación o exéresis del haz neurovascular).** La función sexual se preservó en el 91% de los menores de 50 años, en el 75% de los de entre 60 y 70 años y en el 25% de los que tenían 70 años o más. En los menores de 50 años, la potencia no fue diferente si se preservaban ambos haces neurovasculares o se procedía a la resección amplia de un solo haz neurovascular. Con el aumento de la edad (más de 50 años), la función sexual fue mejor en los pacientes en los cuales se preservaron ambos haces neurovasculares en comparación con los que se sometieron a la resección de un haz neurovascular ($P < 0,05$). Cuando se ajustó el riesgo relativo para la impotencia posoperatoria de acuerdo con la edad, aquél fue dos veces mayor si existía penetración capsular o invasión de las vesículas seminales ($P < 0,05$). Por ejemplo, el 71% de los pacientes de 60 y 69 años con cáncer limitado al órgano y preservación de ambos haces neurovasculares conservó la potencia, en comparación con el 44% de los que conservaban ambos haces neurovasculares pero tenían compromiso de las vesículas seminales, y con el 17% de los que fueron sometidos a resección amplia de un haz neurovascular e invasión de las vesículas seminales. **En consecuencia, los pacientes en los cuales se recupera mejor la función sexual son jóvenes y tienen una enfermedad limitada al órgano. Asimismo, éstos son los que se benefician más con la cirugía.** En esta serie, se definió la potencia como la capacidad de lograr una erección suficiente para el coito. Los enfermos con erecciones nocturnas completas pero que no podían mantener un coito se consideraron impotentes. En forma más reciente, completaron un cuestionario aprobado que fue enviado a un tercer grupo independiente para su análisis (Walsh, 2000b). A los 18 meses, el 86% de los pacientes pudo lograr el coito con ayuda de citrato de sildenafil (Viagra) o sin él. En ese momento había un tercer grupo que tomaba sildenafil, pero solo el 4% no podía mantener el coito sin éste. La recuperación de la función sexual se produjo en forma gradual: el 38% era potente a los 3 meses, el 54% a los 6 meses, el 73% a los 12 meses y el 86% a los 18 meses. La recuperación de la función sexual también se correlacionó con la edad en el momento de la cirugía: el 100% en pacientes de 30 a 39 años, el 88% entre 40 a 49 años, el 90% entre los 50 y 59 años, y el 75% entre 60 y 67 años. Hay tres razones por las cuales la función sexual es mejor en este grupo: 1) mediante el screening con antígeno prostático específico hay más pacientes en los cuales se diagnostican tumores limitados al órgano y en los que es posible preservar ambos haces neurovasculares; 2) la técnica quirúrgica mejoró en forma gradual, y 3) está disponible el citra-

to de sildenafil. En mi experiencia, el sildenafil restaura la función sexual en el 80% de los pacientes incapaces de mantener el coito a los 12 meses de la operación o más adelante.

Hasta que retornen las erecciones, se debe alentar a los pacientes a reasumir su actividad sexual utilizando dispositivos para lograr erecciones con vacío o mediante farmacoterapia (inyecciones, supositorios de prostaglandinas por vía intrauretral, citrato de sildenafil). Estas medidas estimulan la recuperación más temprana de erecciones sin asistencia. Como es posible que no se recuperen las erecciones hasta los 24 y 48 meses después de la cirugía, los pacientes requieren apoyo constante (Walsh y Worthington, 1995, 2001).

RESUMEN

Se produjeron numerosos adelantos en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata localizado. En la actualidad, se diagnostican más enfermedades curables a menor edad. Además, los pacientes viven más tiempo; un hombre de 65 a 70 años tiene un 50% de probabilidades de vivir otros 15 años. La prostatectomía radical es una forma ideal de tratamiento para los enfermos que pueden ser curados y vivirán lo suficiente como para recibir un beneficio de esta operación. También se obtendrá una mejor calidad de vida después de la operación.

BIBLIOGRAFÍA

Ansell JS: Radical transvesical prostatectomy: Preliminary report on an approach to surgical excision of localized prostate malignancy. J Urol 1959;2:373.

Borland RN, Walsh PC: The management of rectal injury during radical retropubic prostatectomy. J Urol 1992;147:905-907.

Breza J, Abuseif SR, Orvis BR, et al: Detailed anatomy of penile neurovascular structures: Surgical significance. J Urol 1989;41:437-443.

Burnett AL, Mostwin JL: In situ anatomical study of the male urethral sphincteric complex: Relevance to continence preservation following major pelvic surgery. J Urol 1998;160:1301-1306.

Caddedu JA, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Stage D1 T1-3, N1-3, M0 prostate cancer: A case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. Urology 1997;50:251-255.

Campbell EW: Total prostatectomy with preliminary ligation of the vascular pedicle. J Urol 1959;81:464.

Chao R, Mayo ME: Incontinence after radical prostatectomy: Detrusor or sphincter causes. J Urol 1995;154:16-18.

Chute R: Radical retropubic prostatectomy for cancer. J Urol 1954; 71:347.

Fiocks RH: Arterial distribution within prostate gland: Its role in transurethral prostatic resection. J Urol 1937;37:524-548.

Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, et al: The pathophysiology of postradical prostatectomy incontinence: A clinical and video urodynamic study. J Urol 2000;163:1767-1770.

Hedican SP, Walsh PC: Postoperative bleeding following radical retropubic prostatectomy. J Urol 1994;152:1181-1183.

Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI: Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. Urology 1999;53:752-756.

Horie S, Tobisu KI, Fujimoto H, et al: Urinary incontinence after nonnerve-sparing radical prostatectomy with neoadjuvant androgen deprivation. Urology 1999;53:561-567.

Jewett HJ, Eggleston JC, Yawn DH: Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: Probable causes of some therapeutic failures. J Urol 1972;107:1034.

Lepor H, Gregerman M, Crosby R, et al: Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. J Urol 1985;133:207-212.

Lich R, Grant O, Maurer JE: Extravesical prostatectomy: A comparison of retropubic and perineal prostatectomy. J Urol 1949;61:930.

Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA: Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 1984;131: 273-280.

Memmelaar J: Total prostatovesiculectomy: Retropubic approach. J Urol 1949;62:349

Myers RP: Prostate shape, external striated urethral sphincter, and radical prostatectomy: The apical dissection. J Urol 1987;138:543-550.

Myers RP: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1991;18:211-227.

Myers RP: Radical prostatectomy. Pertinent surgical anatomy. Atlas Urol Clin North Am 1994,2:1-18.

Oelrich TM: The urethral sphincter muscle in the male. Am J Anat 1980;158:229-296.

Partin AW, Subong EN, Walsh PC, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.

Peters C, Walsh PC: Blood transfusion and anesthetic practices in radical retropubic prostatectomy. J Urol 1985;134:81-83.

Polascik TJ, Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy: The influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. J Urol 1995;153:150-152.

Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Urol Clin North Am 1997;24:395-406.

Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC: Sexual function following radical prostatectomy: Influence of preservation of neurovascular bundles. J Urol 1991;145:998-1002.

Reiner WG, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198-200.

Riopel MA, Polascik TJ, Partin AW, et al: Radical prostatectomy in men less than 50 years old. Urol Oncol 1995;1:80-83.

Rogatsch H, Hominger W, Volgger H, et al: Radical prostatectomy: The value of preoperative, individually labeled apical biopsies. J Urol 2000;164:754-758.

Schlegel P, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138: 1402-1406.

Sgrignoli AR, Walsh PC, Steinberg GD, et al: Prognostic factors in men with stage D1 prostate cancer: Identification of patients less likely to have prolonged survival after radical prostatectomy. J Urol 1994; 152:1077-1081.

Shir Y, Raja SN, Frank SM, Brendler CB: Intraoperative blood loss during radical retropubic prostatectomy: Epidural versus general anesthesia. Urology 1995,45:993.

Stedman's Medical Dictionary, 27th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p 257.

Steiner MS, Morton RA, Walsh PC: Impact of radical prostatectomy on urinary continence. J Urol 1991;145:512-515.

Walsh PC: Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control: The controversy. Urol Clin North Am 1987;14:663.

Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy with reduced morbidity: An anatomic approach. NCI Monographs 1988;7:133-137.

Walsh PC: Technique of vesicourethral anastomosis may influence recovery of sexual function following radical prostatectomy. Atlas Urol Clin North Am 1994;2:59-63.

Walsh PC: Anatomic radical prostatectomy: Evolution of the surgical technique. J Urol 1998;160:2418-2424.

Walsh PC: Radical prostatectomy for localized prostate cancer provides durable cancer control with excellent quality of life: A structured debate. J Urol 2000;163:1802-1807.

Walsh PC: Letter to editor. J Urol 2001a;165:915.

Walsh PC: Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. Urology 2001b;57:1020-1024.

Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.

Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473-485.

Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC: Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle. J Urol 1987;138:823-827.

Walsh PC, Marschke P: Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence following radical prostatectomy. Urology, in press.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000a;55:58-61.

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Use of intraoperative video documentation to improve sexual function after radical retropubic postatectomy. Urology 2000b;55:62-67.

Walsh PC, Quinlan DM, Morton RA, Steiner MS: Radical retropubic prostatectomy. Improved anastomosis and urinary continence. Urol Clin North Am 1990;17:679.

Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. J Urol 1994;152:1831-1836.

Walsh PC, Worthington JF: Treating prostate cancer. Radical Prostatectomy. In The Prostate–A Guide for Men and the Women Who Love Them. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1995, pp 92-119.

Walsh PC, Worthington JF: Dr. Patrick Walsh's Guide to Surviving Prostate Cancer. New York, Warner Books, 2001.

Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, et al: Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. J Urol 2000;164:744-748.

Zvara P, Carrier S, Kour NW, Tanagho EA: The detailed neuroanatomy of the human striated urethral sphincter. Br J Urol 1994;74:182-187.

91
PROSTATECTOMÍA RADICAL POR VÍA PERINEAL

Robert P. Gibbons

Selección de los pacientes
Asesoramiento prequirúrgico
Sangre autóloga

Preparación prehospitalaria

Preparación en el quirófano

Procedimiento
Anestesia
Posición

Consideraciones anatómicas
Incisión

Manejo posquirúrgico

Complicaciones
Lesión rectal
Fístula fecal
Incontinencia fecal
Incontinencia urinaria
Retención urinaria
Disfunción eréctil

Resumen

Young describió por primera vez la prostatectomía radical por vía perineal en 1905; en pacientes bien seleccionados, la intervención proporciona tasas de supervivencia libre de enfermedad comparables con las tasas de supervivencia de hombres sanos de la misma edad luego de hasta 30 años de observación (Young, 1905; Gibbons y col., 1989). Muchos urólogos, no obstante, no tuvieron la oportunidad de aprender a efectuar esta operación, y el procedimiento descrito por Young (1905) y popularizado por Belt y col. (1939) solía producir impotencia eréctil. A pesar de estas limitaciones, la prostatectomía radical por vía perineal se mantuvo como el tratamiento quirúrgico de elección para el cáncer de próstata localizado hasta la década de 1970. Por entonces, Walsh y col. introdujeron una serie de modificaciones técnicas para el procedimiento retropúbico, que redujeron la pérdida de sangre, la incontinencia y la disfunción eréctil asociadas con la técnica y aportaron un abordaje anatómico con el cual se familiarizó la mayoría de los urólogos (Reiner y Walsh, 1979; Walsh y Donker, 1982; Walsh y col., 1983, 1987). Weldon y col. describieron modificaciones para el abordaje perineal que incorporan muchas de estas observaciones, de modo que **los dos procedimientos son casi idénticos con respecto a los resultados sobre la potencia y de la pieza quirúrgica** (Weldon, 1988; Weldon y Tavel, 1988; Weldon y col., 1995). **Las tasas de control del cáncer son también similares** (Iselin y col., 1999; Parra, 2000).

Diversas causas generaron renovado interés por aprender la técnica de la prostatectomía radical perineal. Se conocen bien las tasas de control del cáncer a largo plazo. Después del abordaje perineal el paciente sufre menos molestias, con retorno posoperatorio del apetito y la función intestinal y reinicio de las actividades más rápidos, por lo cual la estadía hospitalaria se acorta. Gracias a que los médicos y los pacientes están más alertados sobre el cáncer de próstata, y al uso más difundido del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal, se detecta **una mayor proporción de pacientes** con cánceres de bajo grado y estadios inferiores, **en los cuales se puede omitir la linfadenectomía pelviana**. Asimismo, existe creciente interés en la técnica de la prostatectomía radical por vía laparoscópica, pero este procedimiento no ofrece ventajas sobre la prostatectomía radical perineal en términos de morbilidad, sangrado, tasa de transfusión, estadía hospitalaria, costo o eficacia (Guillonneau y Vallancien, 2000). Los cirujanos laparoscopistas hábiles observan que la prostatectomía radical por vía laparoscópica es compleja desde el punto de vista técnico, con una curva de aprendizaje empinada (Gill y col., 2000; Guillonneau y col., 2000; Rassweiler y col., 2000). En cambio, **la prostatectomía radical por vía perineal se puede aprender por lo menos con tanta facilidad como la prostatectomía retropúbica** (Mokulis y Thompson, 1997). **Las ventajas técnicas** que ofrece son una exposición y un acceso claro al vértice de la próstata, que per-

miten optimizar la exéresis completa de este margen crítico y seccionar la uretra con precisión; menor pérdida de sangre, en general, debido a que no es necesario seccionar el complejo venoso dorsal; y la capacidad de anudar los puntos de la anastomosis vesicouretral bajo visión directa para construir un cierre impermeable sin tensión y en posición declive. Este procedimiento también ofrece ventajas para los pacientes sometidos a cirugía abdominal inferior o pelviana con anterioridad, en especial si se empleó una malla.

Existen **desventajas** en este procedimiento, como la necesidad de un abordaje preliminar de los ganglios linfáticos pelvianos en los pacientes con riesgo elevado de enfermedad ganglionar. La mayoría de los pacientes que son candidatos a la prostatectomía radical (enfermedad clínicamente limitada al órgano) tiene muy baja incidencia de compromiso de los ganglios linfáticos. **Las Tablas de Partin, que están basadas en el estadio clínico, el grado y el PSA, se emplean para seleccionar a la mayoría de estos pacientes**, quienes no requieren disección de los ganglios linfáticos pelvianos "de rutina" (Partin y col., 1997). La linfadenectomía pelviana no se lleva a cabo si estas tablas indican que la probabilidad de compromiso de los ganglios linfáticos es de 5% o inferior. Un análisis formal de las decisiones sugiere que la disección de los ganglios linfáticos pelvianos es innecesaria en el subgupo de pacientes en los cuales el riesgo de compromiso ganglionar es menor de 18% (Meng y Carroll, 2000). En dos series grandes de casi 600 pacientes en los cuales se detectó el cáncer por medio del screening con PSA, la incidencia de ganglios linfáticos positivos fue de 5%. Antes del PSA, la tasa de ganglios linfáticos positivos era de 20% (Petros y Catalona, 1992; Danella y col., 1993).

La posición de litotomía exagerada no es problemática salvo que aparezca el caso infrecuente de un paciente con anquilosis de cadera u obesidad importante. Una **prueba simple en el consultorio** consiste en hacer que el paciente se acueste en decúbito dorsal sobre la camilla examinadora y lleve sus rodillas hacia el pecho. Si no es capaz de hacerlo, se contraindica el procedimiento. Las glándulas que pesan más de 100 g pueden traer dificultades, en especial si la pelvis es estrecha. Por lo general es posible resecar la próstata si se altera la secuencia del procedimiento, realizando primero la ligadura y sección de los pedículos laterales antes de disecar las vesículas seminales y la ampolla de los conductos deferentes; pero, en esta situación, es probable que el abordaje retropúbico sea técnicamente más sencillo. La prostatectomía radical por vía perineal se puede llevar a cabo con seguridad y con una morbilidad aceptable dentro de las 4 semanas posteriores a la prostatectomía transuretral. Si no se efectúa dentro de este intervalo, es mejor esperar 4 meses para disminuir el riesgo de incontinencia (Elder y col., 1984).

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La cirugía es curativa solo si se reseca todo el tumor y es necesaria únicamente si el cáncer va a generar morbilidad o a acortar la expectativa de supervivencia del paciente. Esto se comentó con más detalles en el capítulo 89 pero, en resumen, **el paciente apropiado** tendrá enfermedad limitada a la próstata, supervivencia esperada mayor que la evolución natural del cáncer y no deberá presentar factores de riesgo significativos para la cirugía (Koch y col., 1998). Esto incluye pacientes con tumores en estadios clínicos T1b, T1c o T2 confirmados con biopsia. No debe observarse extensión del cáncer más allá de la cápsula o su fijación, que, en forma ideal, requiere confirmación por dos urólogos con experiencia. El paciente debe tener por lo menos una expectativa de vida de 15 años y, tras comentar los riesgos, la calidad de vida, la evolución natural y las opciones, debe estar dispuesto a someterse a la cirugía.

La operación se debe retrasar por lo menos 2 semanas tras la biopsia prostática con aguja transrectal, y más tiempo si se asocia con hemorragia o infección.

Asesoramiento prequirúrgico

En el hombre sexualmente activo, **realizar una disección con conservación de los nervios o una disección amplia y extensa constituye una decisión importante.** Los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos presentan tasas de recurrencia (fracasos del PSA) significativamente más elevadas que los que tienen enfermedades limitadas al órgano (Epstein y col., 1993; Paulson, 1994; Weldon y col., 1995). Como la diferencia entre la pieza limitada al órgano y la que tiene márgenes positivos puede ser inferior a 1 mm, surgieron dudas acerca de si la conservación de los ramos neurovasculares podía comprometer la extensión de los márgenes quirúrgicos obtenidos. De hecho, la mayoría de los cirujanos efectúa resección amplia del ramo neurovascular del lado del tumor. Trapasso y col. (2000) hallaron que la tasa de márgenes positivos es 24% más elevada en pacientes sometidos a prostatectomías radicales por vía perineal con conservación de los nervios en comparación con las que no los conservaban. En el análisis anatomopatológico de Weldon y col. (1997) de 200 pacientes sometidos a prostatectomías radicales por vía perineal, el 15% tenía tumores que penetraban por completo en la cápsula pero aún limitados al órgano, ya que se había efectuado una disección extensa que incluyó la fascia periprostática posteroexterna adyacente y el ramo neurovascular abarcado dentro de ella. Asimismo, el 7% de las disecciones con conservación de los nervios obtuvo márgenes positivos solo en el sector posteroexterno. De acuerdo con esta experiencia, **los autores recomendaron una disección amplia, que sacrifica el paquete neurovascular de cada lado, salvo que se cumplan *todos* los criterios siguientes:** buena potencia con deseo intenso de preservarla, aceptación por parte del paciente del riesgo que existe de presentar un margen positivo iatrogénico, escaso o nulo tumor adyacente reconocido en forma clínica (y ninguno que posea un grado de Gleason de 7 o mayor) y un haz neurovascular que se pueda disecar con facilidad y por completo de la próstata. Con estos criterios, la potencia retornó a los 24 meses en el 70% de los hombres con potencia completa antes de la cirugía (Weldon y col.,

1997). Se les explicó a los pacientes que si ocurría impotencia después de la cirugía, se consideraba que la función eréctil estaba perdida pero que **la libido y la sensación del orgasmo permanecían indemnes**. En estos pacientes, la inducción de erecciones en forma mecánica (dispositivo para la erección por medio de vacío o prótesis penianas) o farmacológica son opciones adecuadas (Carroll y col., 1989). En todos los hombres con impotencia, en los que tienen potencia marginal con bajas probabilidades de conservarla y en los que no desean correr el riesgo de mayor recurrencia del cáncer por preservar la función eréctil, se aconseja efectuar **disección amplia bilateral**, que sacrifique ambos ramos neurovasculares.

Los pacientes reciben instrucciones detalladas para el posoperatorio antes de ingresar al hospital, que incluyen anticipación de la evolución posquirúrgica. Si se comentan estas expectativas antes de la operación, **la mayoría de los pacientes puede irse del hospital el segundo día posoperatorio**.

Sangre autóloga

Cuando la tasa de transfusión del cirujano disminuye hasta 5 o 10%, guardar sangre autóloga se vuelve un gasto y una demora innecesarios para la cirugía. La decisión acerca de la necesidad y tipo de los hemoderivados es individual, y se debe basar en la tasa de transfusión del cirujano, la disponibilidad de sangre y el deseo del paciente.

PREPARACIÓN PREHOSPITALARIA

Los pacientes pueden recibir dieta general hasta la medianoche del día anterior a la cirugía; deben tomar 1 g de neomicina por vía oral a las 0, 2, 4, 6 y 8 horas del día previo a la cirugía y recibir un microenema Fleet® a las 9 de la mañana. Esta preparación intestinal "modificada", junto con los antibióticos prequirúrgicos por vía parenteral y la irrigación de la herida, evitan las infecciones de la herida perineal en forma efectiva, incluso aunque ocurra contaminación fecal o sea necesaria la reparación del recto. Los pacientes **ingresan al hospital la mañana de la cirugía** después de la preparación descrita realizada en sus casas, y reciben en la sala de inducción 1 mg/kg de gentamicina y 1 g de cefotetán, ambos por vía intravenosa. Luego son enviados al quirófano con vendajes compresivos hasta la mitad de ambos muslos para prevenir la enfermedad tromboembólica.

PREPARACIÓN EN EL QUIRÓFANO

La incisión pequeña y el hecho de que gran parte de la operación se lleve a cabo con disección roma hacen necesario que uno de los **dos ayudantes** esté familiarizado tanto con la anatomía del periné como con la secuencia del procedimiento. **El instrumental especial** necesario **incluye separadores de Lowsley curvos y rectos.** Es útil contar con un separador tipo bombilla de Young, separadores laterales cortos y profundos y un aspirador con luz. Otros instrumentos convencionales que se emplean son cuatro separadores de Deaver, una tijera curva para próstata y un portaagujas de Heaney. Considero que el separador autoestático de Thompson optimiza la exposición (Thompson Surgical Instruments, Traverse City, Michigan).

La camilla quirúrgica no debe tener una "muesca" debajo de los glúteos cuando se bajan los pies de la camilla.

PROCEDIMIENTO

Anestesia

Este procedimiento se puede realizar tanto con anestesia epidural como raquídea, pero algunos anestesistas se sienten más cómodos con una técnica de anestesia general o con un tubo endotraqueal.

Posición (fig. 91-1)

Es importante que los glúteos queden más allá del borde de la camilla y que el borde de la camilla sea sólido. Si se colocan topes para los hombros, éstos deben estar forrados con sachet de solución intravenosa de 250 mL envueltos en toallas y colocados contra la apófisis acromial, no contra el músculo trapecio, que es blando, o al lado del cuello. Se colocan medias compresivas hasta la mitad de ambos muslos (en forma ideal se las debe colocar el paciente antes de la anestesia) y la parte inferior de las piernas, los tobillos y los pies se protegen con un material mullido, que se sostiene con medias ortopédicas. Luego se ubican los tobillos en los estribos y se baja la parte de la camilla para los pies. Se coloca al paciente en

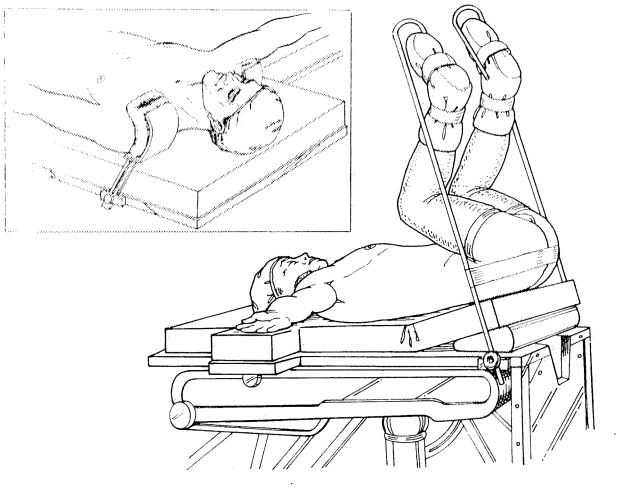


Fig. 91-1. Posición de litotomía exagerada para la prostatectomía radical por vía perineal. Si el extremo de la camilla debajo de los glúteos contiene una "muesca" (como se ilustra), es importante cubrir esta brecha con un soporte rígido. Los topes para los hombros están acolchados y se ubican contra las apófisis acromiales. El miembro superior no se extiende más de 45 grados. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

posición de litotomía exagerada mediante la rotación simultánea de los extremos de los estribos hacia arriba. Las piernas deben estar extendidas tanto como lo permitan los estribos. Se coloca un almohadón debajo del sacro para que el periné esté casi paralelo al piso. Con cuidado, se debe asegurar que **estén acolchados todos los puntos que soportan presión**. La colocación de una tela adhesiva de 7,62 cm entre los estribos, por detrás del recto, asegura la posición. Se deben abducir los brazos lo menos posible y éstos se pueden doblar cerca del cuerpo si el anestesista está de acuerdo. Durante la operación, **se mantiene la exposición elevando o descendiendo la camilla y se evita la posición de Trendelenburg**, que genera mayor riesgo de presión sobre los hombros y de pérdida de la posición.

Solo se rasura el vello en el periné y la parte posterior del escroto. Después de efectuar la desinfección convencional del periné y los genitales, se coloca una cubierta rectal y se colocan los campos para la resección transuretral en el periné.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

La figura 91-2 ilustra los músculos del periné y del esfínter rectal externo. **Se puede abordar la próstata a través de una de tres vías que atraviesan o rodean las fibras del esfínter rectal externo, separándolas pero sin incidirlas** (Young, 1905; Belt y col., 1939; Hudson y Lilien, 1992).

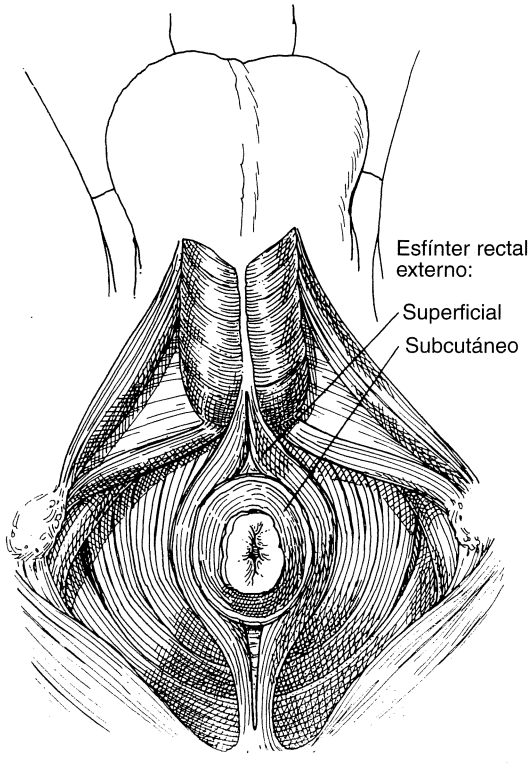


Fig. 91-2. Músculos del periné y del esfínter rectal externo. La disección se efectúa en el triángulo formado por las fibras subcutáneas y superficiales del esfínter rectal externo. Las fibras superficiales fueron separadas en dirección cefálica/externa. No se secciona ninguno de estos músculos. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

En las figuras 91-3A y 91-3B se observa la vía perineal para abordar la próstata. En un primer momento, la región apical de la próstata sirve como punto de referencia palpable. Después de seccionar el músculo rectouretral, aparece la fascia de Denonvilliers, que está compuesta por un plano anterior y uno posterior. La membrana fibrosa que proviene del fondo de saco pelviano peritoneal y se ubica junto a la cápsula prostática se denomina plano anterior, y la fascia un poco más gruesa que rodea la musculatura del recto se denomina plano posterior (Tobin y Benjamín, 1945). El plano posterior también se conoce como fascia rectal ventral. En la prostatectomía radical por vía perineal clásica, se despliega un plano entre los planos anterior y posterior de la fascia de Denonvilliers. **Una disección amplia deja ambas capas de Denonvilliers adheridas a la próstata** (Weldon, 1993). La invasión de la fascia de Denonvilliers puede generar márgenes quirúrgicos positivos si no se lleva a cabo la resección completa de esta fascia (Villers y col., 1993).

Incisión

Se coloca un separador de Lowsley curvo en la vejiga y se abren sus ramas, dejándolo en este sitio y *sin* usarlo durante los primeros pasos de la operación. La incisión abarca desde una tuberosidad isquiática hasta la otra y el vértice se ubica alrededor de 1,5 cm por encima del ano, justo por encima de la línea de pigmentación mucocutánea (fig. 91-4). La incisión se extiende hasta la grasa y se coloca una pinza que lleva el campo y la cubierta rectal al borde inferior de la incisión cutánea. Se despliega el plano de la fosa isquiorrectal a cada lado del recto con maniobras romas con los dedos índices dirigidos hacia los dedos de los pies del cirujano (fig. 91-5A). Se inciden las bandas de fascia con tijera o bisturí. Si se juntan ambos dedos índices en la línea media, se puede tocar la cubierta rectal y se puede ubicar el recto. Luego, uno de los dedos índices construye un túnel por debajo del tendón central del periné y por encima de la pared ventral del recto y se secciona el tendón central (fig. 91-5B). **Se coloca una compresa húmeda plegada sobre el recto expuesto para protegerlo durante el procedimiento.** Si se usa el abordaje de Belt o de Hudson, se identifican las fibras del esfínter rectal externo que se orientan en sentido horizontal. Esta parte de la disección se efectúa mejor con maniobras romas, usando el dedo o el extremo romo de un mango de bisturí largo para barrer las fibras musculares del esfínter rectal externo hacia arriba y hacia afuera (fig. 91-5C). **Éstas no deben ser incididas.** Esta maniobra expone las fibras longitudinales de la pared ventral del recto, que se siguen con suavidad efectuando una disección digital a lo largo de este **plano avascular** hasta el cuerpo perineal. Se emplean separadores laterales cortos y luego largos para separar con suavidad los músculos elevadores del ano hacia afuera. **En este momento**, se presiona sobre el mango del separador de Lowsley y se rota la próstata hacia la incisión hasta que

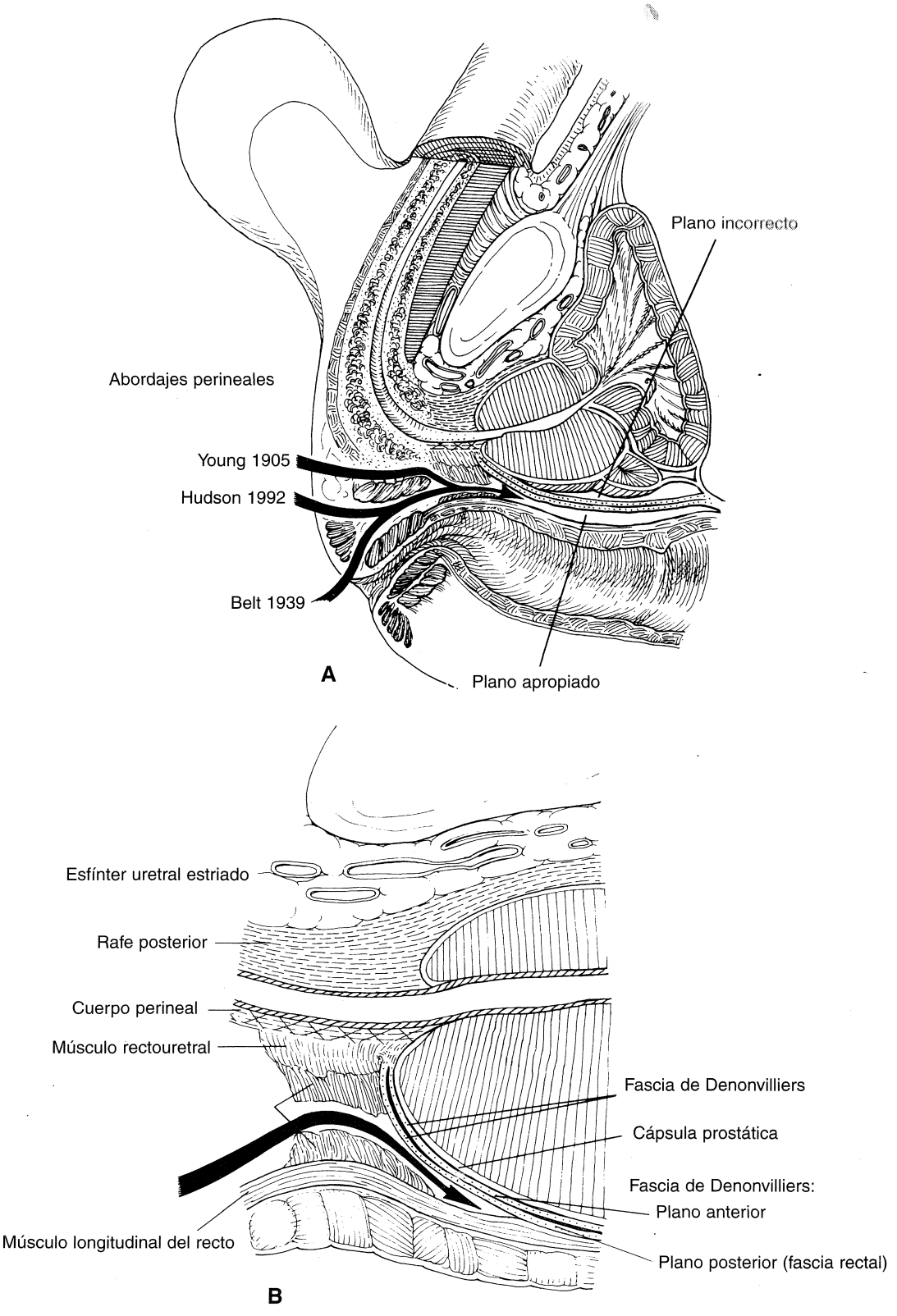


Fig. 91-3. A. Los tres abordajes perineales para la próstata solo varían en cómo atraviesan el esfínter rectal externo. El abordaje de Young es la vía más directa, pero los abordajes de Belt y de Hudson permiten la observación temprana de las fibras longitudinales del recto, que se emplean como referencia anatómica importante. **B.** Relación entre el recto, el músculo rectouretral, el esfínter uretral estriado, la fascia de Denonvilliers y el vértice de la próstata.

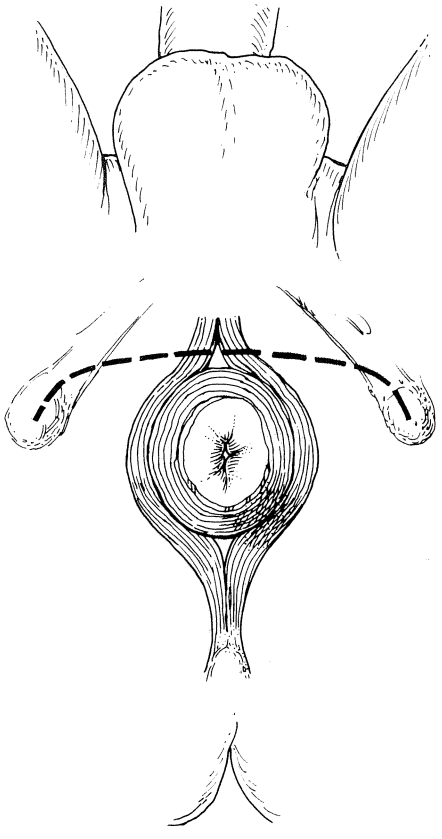


Fig. 91-4. Se realiza una incisión levemente curvada pronunciada entre las dos tuberosidades isquiáticas, con el vértice justo encima de la hiperpigmentación de la unión mucocutánea.

se pueda palpar el vértice de la próstata, así como la uretra adyacente. Mientras el separador de Lowsley estabiliza la próstata, **se secciona el músculo rectouretral con tijera hasta el vértice de la próstata** (fig. 91-6). Si se presiona el mango del separador de Lowsley con demasiada firmeza contra el abdomen o en dirección caudal, es posible que se eleve la superficie ventral del recto hacia la línea de la incisión y esto produciría una **lesión rectal**. Si hay dudas, se deben colocar dos pares de guantes en una mano e insertar un dedo en el recto para evaluar su ubicación. **El músculo rectouretral suele ser más grueso que lo esperado** (3 a 10 mm) y **la disección con tijera o bisturí** debe continuar hacia el **vértice** de la próstata hasta identificar con claridad la **fascia de Denonvilliers** gracias a su aspecto brillante y más blanco (fig. 91-7).

Se separa la superficie rectal del plano posterior de la fascia de Denonvilliers con maniobras romas y cuidadosas. **Esto es más fácil de realizar si se rota el separador de Lowsley curvo con suavidad para ejercer contratracción.** El recto suele estar unido a la base de la unión entre la próstata y las vesículas seminales (fig. 91-8), que debe ser incidida con tijera o bisturí, después de lo cual se puede desplegar un plano entre la superficie ventral del recto y la superficie dorsal de las vesículas seminales (figs. 91-9A y 91-9B). Si se colocan tres compresas húmedas no plegadas en este espacio, se logra exponer mejor la superficie dorsal de la pieza quirúrgica y separarla más del recto (fig. 91-10). Otra vez, este espacio se despliega con mayor facilidad si el **separador de Lowsley curvo no es empujado con demasiada fuerza contra el abdomen** sino, en cambio, se *eleva* hacia el techo. Los haces neurovasculares se encuentran en los sectores externos entre los dos planos de la fascia de Denonvilliers y pueden ser lesionados si se efectúa una disección o una separación excesiva.

Luego se expone el espacio ubicado entre el borde externo de la próstata y las fibras adyacentes del elevador del ano con maniobras romas, para dejar un plano avascular y luego desplegarlo hasta la unión del vértice de la próstata con la uretra a ambos lados (fig. 91-11). Los **haces neurovasculares** se destacan en este punto y son ligados y seccionados si el procedimiento es extendido. **Si el procedimiento va a conservar los nervios, se pueden recorrer los haces neurovasculares dentro del plano de los dos planos de la fascia de Denonvilliers, donde pueden ser disecados en toda su trayectoria vertical.**

Entonces se coloca el separador autoestático de Thompson y se fija a la camilla para ofrecer la máxima exposición constante. El separador de Lowsley puede palpar con facilidad el vértice de la próstata y la uretra adyacente. **Se realiza una disección mínima y no se rodea la uretra para evitar lesionar el esfínter uretral estriado** (Myers y col., 1987). Se abre el plano posterior de la uretra membranosa en sentido transversal, en un sector distal con respecto al vértice de la próstata, exponiendo el separador de Lowsley curvo (fig. 91-12A). Si el procedimiento va a conservar los nervios, se debe tener cuidado de mantener los haces neurovasculares sobre el lado externo de esta incisión.

Se reemplaza el separador de Lowsley curvo por el separador de Lowsley recto, que se ubica dentro de la uretra seccionada y **se rota de modo que las ramas vesicales queden en un plano vertical**. Se secciona la cara anterior de la uretra, separándola completamente de la próstata (fig. 91-12B). Se debe tener cuidado de **disminuir al mínimo la lesión del esfínter uretral estriado** (Myers, 1991).

La cápsula prostática en reemplazada en el vértice y la línea media anterior por un sector de parénquima prostático y de músculo estriado fusionados (fig. 91-13). Se debe identificar la superficie anterior de la próstata y recorrerla con **maniobras romas** en la línea media hasta la parte anterior del cuello de la vejiga, que es identificada gracias a la presencia de la rama vesical del separador de Lowsley (fig. 91-14). **El complejo venoso dorsal se encuentra en la parte anterior y por lo general no se encuentra. En el caso infrecuente de sangrado proveniente del complejo venoso dorsal**, con frecuencia puede controlarse por medio de compresión durante 5 a 10 minutos. Si esto no tiene éxito, se debe efectuar un punto con material de sutura reabsorbible trenzado 2-0 montado sobre una aguja $^{5}/_{8}$ dirigido a la superficie inferior de la sínfisis púbica. Se palparán ambos **ligamentos puboprostáticos** a los lados del dedo, donde se abren en forma de abanico para insertarse en la próstata cerca del cuello de la vejiga. Éstos deben **ser seccionados con tijera o bisturí** cerca de su inserción en la próstata.

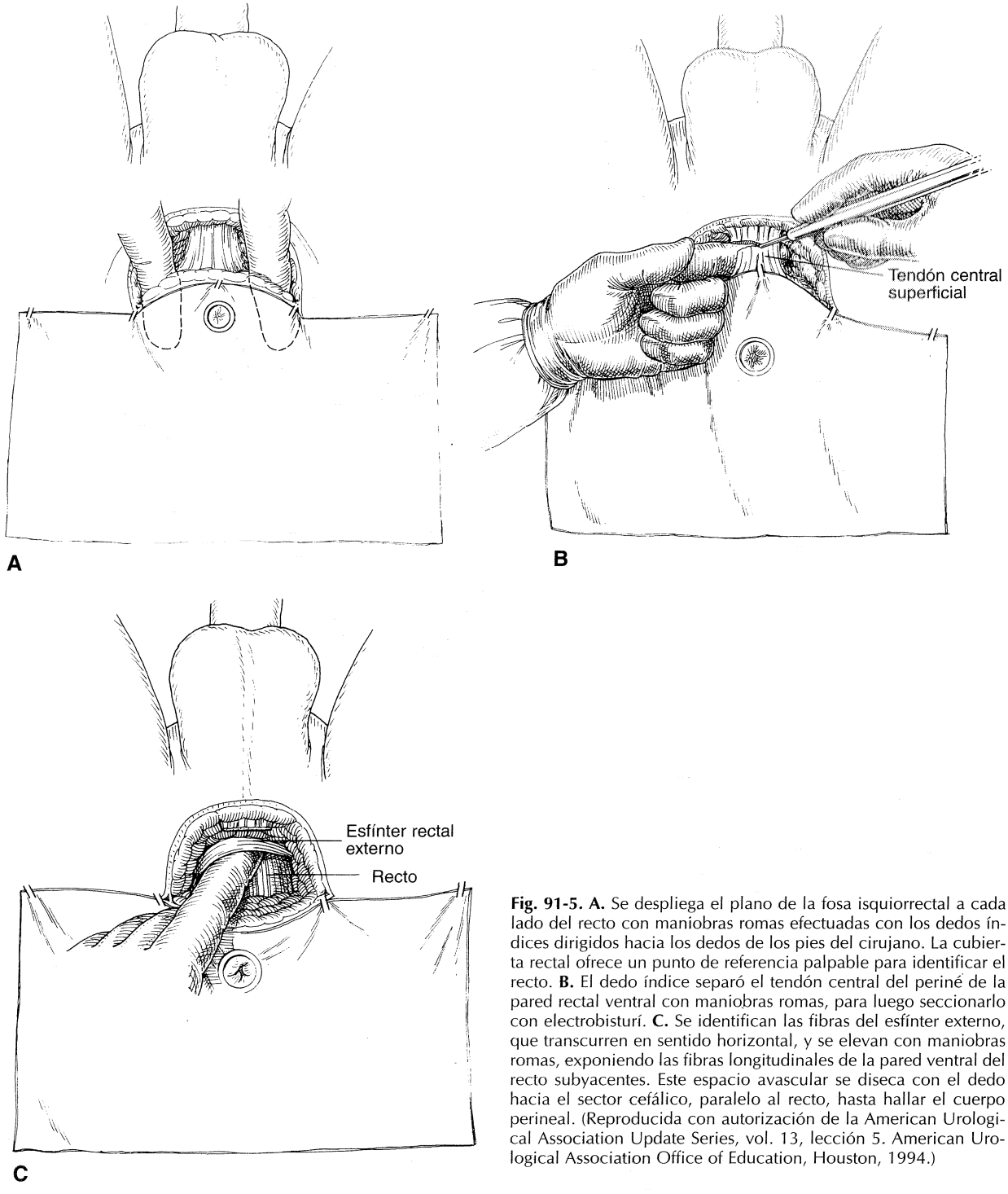


Fig. 91-5. A. Se despliega el plano de la fosa isquiorrectal a cada lado del recto con maniobras romas efectuadas con los dedos índices dirigidos hacia los dedos de los pies del cirujano. La cubierta rectal ofrece un punto de referencia palpable para identificar el recto. **B.** El dedo índice separó el tendón central del periné de la pared rectal ventral con maniobras romas, para luego seccionarlo con electrobisturí. **C.** Se identifican las fibras del esfínter externo, que transcurren en sentido horizontal, y se elevan con maniobras romas, exponiendo las fibras longitudinales de la pared ventral del recto subyacentes. Este espacio avascular se diseca con el dedo hacia el sector cefálico, paralelo al recto, hasta hallar el cuerpo perineal. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

Si el paciente se había sometido a **prostatectomía subtotal transuretral o a cielo abierto con anterioridad**, en este momento se debe ingresar al espacio de Retzius con maniobras romas o a tijera o bisturí y movilizar la parte anterior del cuello de la vejiga para separarla de todo tejido cicatrizal adherido. Si esto no es posible, se dificulta la realización de una anastomosis vesicouretral libre de tensión en un momento posterior.

Se incide la parte anterior del cuello vesical con tijera o bisturí sobre la rama del separador de Lowsley recto colocada en sentido vertical, y se extiende la cistotomía en forma amplia abriendo una pinza de ángulo recto a cada lado de la rama expuesta del separador de Lowsley (fig. 91-15A). Entonces se introduce una pinza larga de ángulo recto junto al separador de Lowsley y, cuando se identifica la punta de la pinza, se retira el separador de Lowsley y éste es reemplazado por un catéter de goma roja de 18 Fr para poder retraer el tejido luego (fig. 91-15B).

Se amplía el orificio en la parte anterior del cuello de la vejiga lo suficiente para que entre el dedo medio. En

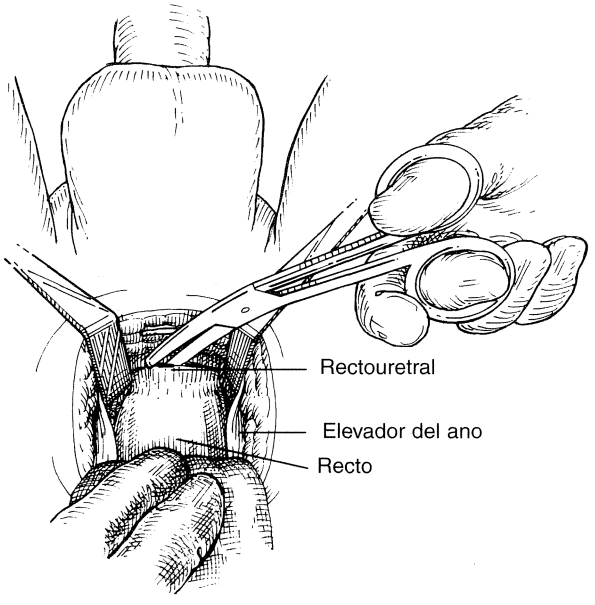


Fig. 91-6. Se manipula el separador de Lowsley curvo hasta que se puede palpar el vértice de la próstata con facilidad al otro lado del músculo rectouretral. Se secciona el rectouretral con tijera o bisturí hasta identificar con claridad la fascia de Denonvilliers, que es blanca y brillante. El separador de Lowsley no debe luxarse con excesivo vigor porque elevaría el recto y lo conduciría hacia la línea incisional. Si hay dudas con respecto a la posición del recto, se deben colocar dos pares de guantes en una mano e introducir un dedo en el recto con suavidad para evaluar su ubicación.

ese momento se pueden incidir con seguridad las inserciones laterales de la próstata en el cuello de la vejiga, ya sea con tijera, bisturí o electrobisturí (fig. 91-16). Esto asegura un **margen quirúrgico óptimo a la altura del cuello vesical**. Se extiende la incisión a tres cuartas partes de la circunferencia del cuello de la vejiga a cada lado. Con separadores de Deaver angostos colocados dentro de la vejiga abierta, se identifican el trígono y

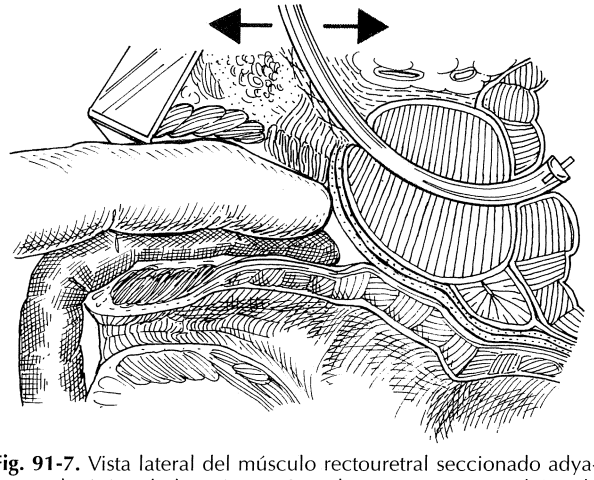


Fig. 91-7. Vista lateral del músculo rectouretral seccionado adyacente al vértice de la próstata. Se coloca una compresa húmeda plegada sobre el recto expuesto para protegerlo durante el procedimiento.

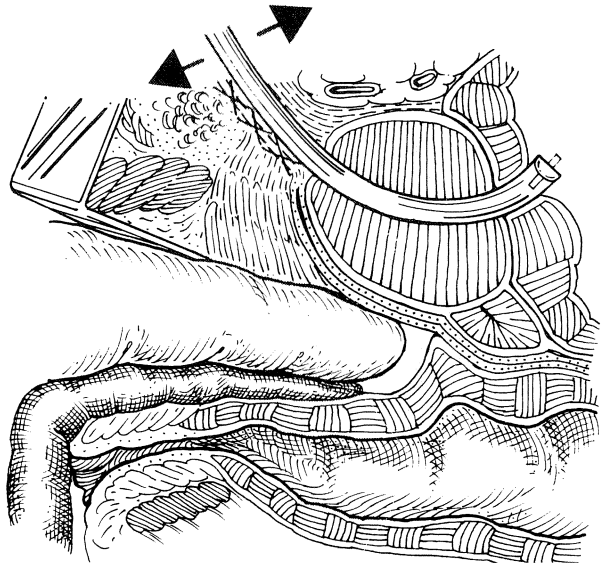


Fig. 91-8. Se diseca el espacio entre el recto y el plano posterior de la fascia de Denonvilliers con maniobras romas, con cuidado de evitar el ingreso en la cápsula prostática o en la pared rectal, que suele estar adherida a la unión de la base de la próstata con las vesículas seminales.

los orificios ureterales. Si éstos son simétricos, se debe colocar un catéter de 5 Fr con punta en forma de oliva en **un** uréter para identificarlo más adelante. A veces puede aparecer edema del uréter que causa anuria si se colocan catéteres en ambos uréteres.

Se secciona el trígono a 1 cm por debajo de los orificios ureterales (fig. 91-17). Esto se lleva a cabo mejor con **tijera en ángulo recto**, de modo que la incisión quede perpendicular al piso y no debajo del trígono. Se continúa hasta identificar la superficie anterior de las ampollas de los conductos deferentes y las vesículas seminales (fig. 91-18). Se separan estas estructuras del detrusor que las cubre con maniobras romas y se debe colocar un **separador de Deaver angosto debajo del trígono** para mantenerlo elevado y permitir una buena exposición. Las ampollas de los conductos deferentes son disecadas con una pinza de ángulo recto hacia arriba varios centímetros. Esto ayuda a la futura identificación y disección de las las puntas de las vesículas seminales. Luego se seccionan los conductos deferentes con electrobisturí.

En este momento, si se ven bien las vesículas seminales, éstas se pueden disecar con maniobras romas para separarlas de las estructuras que las cubren con una pinza Rusa, la punta del aspirador y el electrobisturí o pequeños clips, si es necesario. Otras veces es más fácil ligar primero los pedículos laterales antes de liberar las vesículas seminales. Esto es particularmente cierto cuando las próstatas son grandes. La lesión de los haces neurovasculares será mínima si se ligan los pedículos laterales junto a la próstata.

El **pedículo lateral** puede ser observado y palpado como un bulto de tejido ubicado por fuera de las vesículas seminales. Se pasa una pinza de ángulo recto por debajo del pedículo lateral de las vesículas seminales. Se abre la

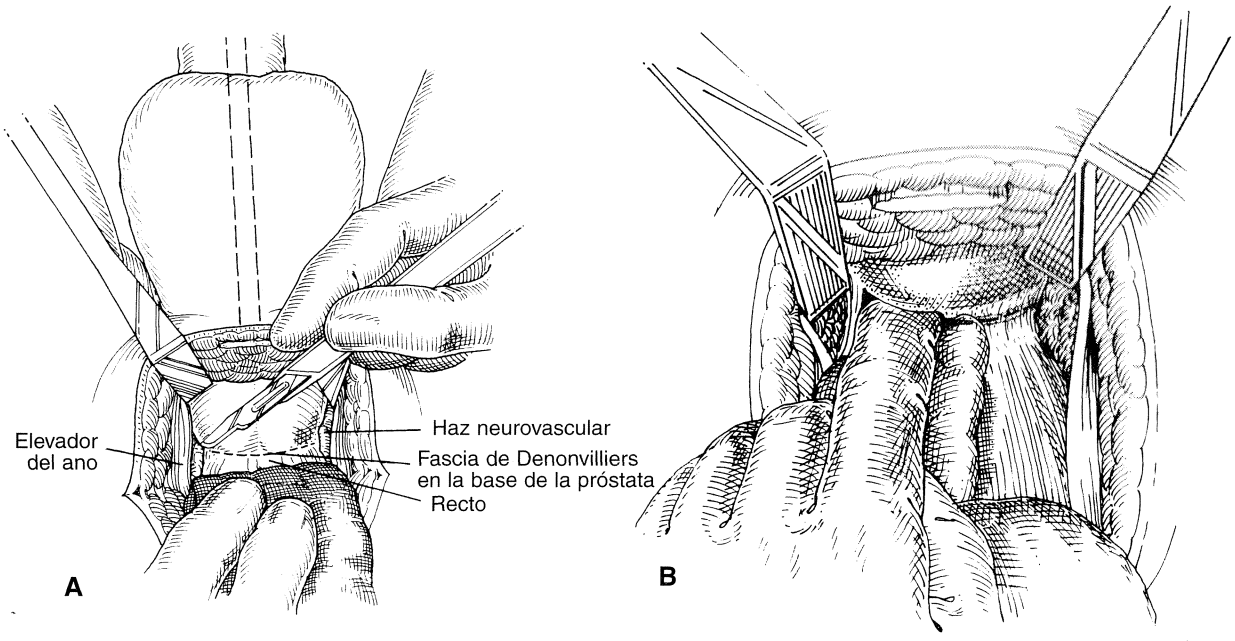


Fig. 91-9. A. Sección de la fijación del recto con (*línea de puntos*) desde la base de la próstata hasta las vesículas seminales. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.) **B.** El espacio entre el recto y las vesículas seminales se puede disecar con maniobras romas efectuadas con el dedo y tres apósitos húmedos abiertos.

pinza para construir un espacio grande y facilitar la disección de la vesícula seminal. Luego se puede colocar una ligadura con material reabsorbible trenzado 2-0, para poder retirar la pinza (fig. 91-19). Después de ligar el pedículo, éste puede ser seccionado del lado prostático. Por lo general se deben colocar dos o tres suturas de este tipo para que todo el tejido del pedículo lateral de cada lado quede ligado por completo. Se puede retirar la pieza una vez que el procedimiento ha sido efectuado de ambos lados.

Se examina el campo quirúrgico en busca de sangrado; por lo general, éste puede ser controlado con electrocauterio.

Se identifica la línea media posterior y las paredes anteriores de la vejiga con pinzas de Allis largas. Se introduce un catéter de goma roja de 18 Fr a través de la ure-

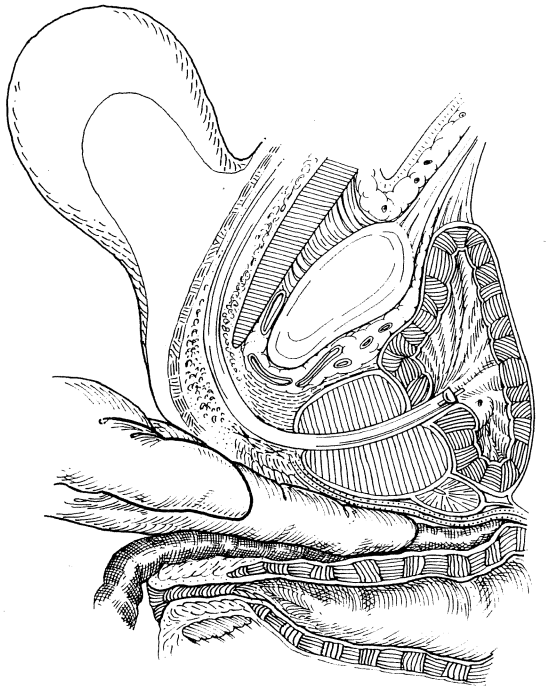


Fig. 91-10. Lateral que detalla la disección posterior completa.

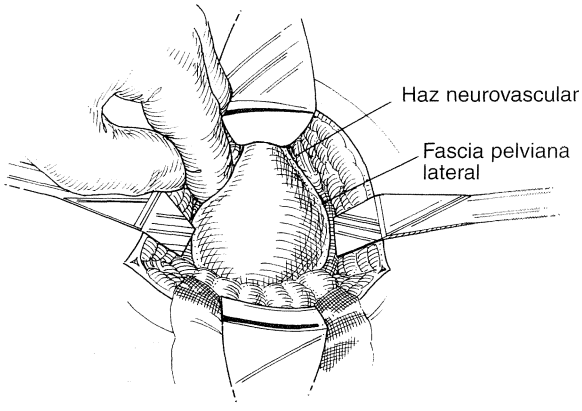


Fig. 91-11. Por medio de una disección amplia, se despliega el espacio entre el lóbulo externo de la próstata y los músculos elevadores del ano adyacentes con maniobras romas hasta llegar al haz neurovascular. En la modificación que conserva los nervios, se pueden seguir los haces neurovasculares dentro del plano entre los dos planos de la fascia de Denonvilliers y disecarlos a lo largo de su trayecto vertical.

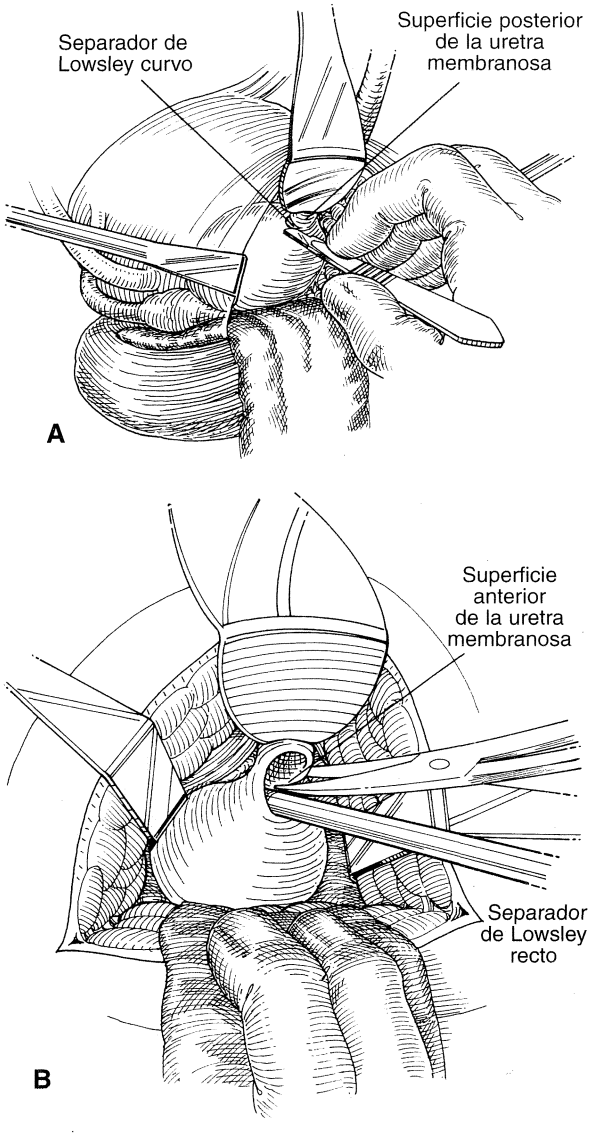


Fig. 91-12. A. La sección transversal de la parte posterior de la uretra membranosa se efectúa distal al vértice de la próstata. Se lleva a cabo una disección externa y anterior mínima para evitar la lesión del esfínter uretral externo. **B.** Tras colocar el separador de Lowsley recto, se observa la superficie anterior de la uretra membranosa, que se secciona. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

tra para identificar el muñón uretral. Se retira la pinza de Allis ubicada en la parte anterior del cuello de la vejiga y **se anastomosa la uretra con la parte anterior del cuello de la vejiga con puntos separados de material reabsorbible trenzado 2-0, en posición de las agujas del reloj en las horas 12, 1, 11; los nudos se realizan fuera de la luz** (fig. 91-20A). La utilización de un portaagujas de Heaney curvo ayuda en forma significativa a colocar estos puntos. Primero, cada punto atraviesa la pared de la vejiga e incluye una porción de músculo de 3 a 4 mm y un segmento de mucosa de 1 mm para reducir la formación de estenosis en la anastomosis. Con el propósito de facilitar la sutura de la uretra, se debe colocar la aguja en la punta del catéter de goma roja y retirar el catéter y la aguja hasta que quede 1 cm dentro de la uretra (véase fig. 91-20A, recuadro). Se debe mantener quieto el portaagujas y tirar del catéter otro centímetro para separarlos. Entonces se puede rotar la aguja a través de la uretra. Si se efectúa un procedimiento con conservación de los nervios, se debe evitar el haz neurovascular adyacente.

Se cierra la parte posterior de la vejiga con puntos separados de material reabsorbible trenzado 2-0 a manera de "raqueta de tenis" (fig. 91-20B). Durante el cierre del cuello de la vejiga, se debe controlar el orificio ureteral no cateterizado para observar el flujo de orina. Se puede inyectar índigo-carmín por vía intravenosa como ayuda, si es necesario. Cuando el cierre está claramente por encima de los orificios ureterales, se debe retirar el catéter ureteral para asegurarse que no ha sido tomado con un punto y que no se lesionó el uréter.

Cuando casi se completó la reanastomosis, se inserta en la vejiga una sonda Foley de 20 Fr y 5 mL, pero no se debe inflar el balón. Se completa el cierre vesical con un **punto en equis** colocado a la manera de Jewett (fig. 91-21) (Hodges, 1977). Primero se coloca un punto reabsorbible 2-0 en la vejiga (1) y el hilo pasa para el otro lado y por encima de la uretra (2). Luego se reubica el separa-

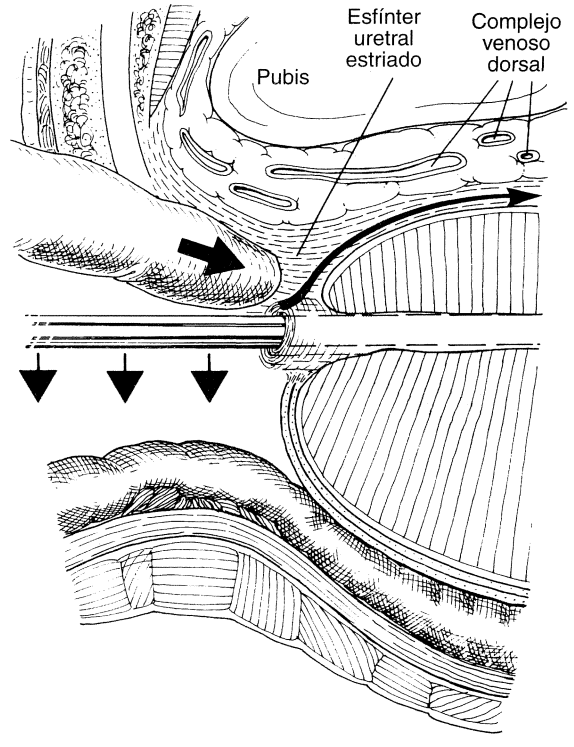


Fig. 91-13. Se recorre la superficie anterior de la próstata con maniobras romas, desde la línea media hasta la parte anterior del cuello vesical. La disección se lleva a cabo debajo del complejo venoso dorsal, que debe evitarse. Si aparece sangrado, suele poder ser controlado con compresión durante 5 a 10 minutos. Si esto no tiene éxito, se debe pasar un punto de material reabsorbible trenzado 2-0 en una aguja circular 5/8 dirigido hacia la superficie inferior de la sínfisis púbica.

dor tipo bombilla anterior para que la aguja pueda tomar tejido de la membrana perineal (3). El cierre continúa invirtiendo la trayectoria de la aguja hacia el lado contrario tomando la membrana perineal (4), uretra (5) y vejiga (6). Cuando se anuda el punto, se alinea la uretra con el cuello vesical adyacente mientras se aplica tensión sobre la fascia de la membrana perineal y la vejiga en lugar de sobre la uretra (véase fig. 91-21, recuadro). Se infla la sonda Foley con 8 mL de solución fisiológica e irriga para asegurar que no hay problemas con la sonda, que la anastomosis es impermeable y que no hay una hematuria significativa. Se irriga la herida con abundante solución fisiológica y se reexamina en busca de sangrado y lesión del recto.

Se colocan dos drenajes de Penrose de 0,635 cm a través de incisiones cutáneas separadas y se coloca otro adyacente al muñón de cada pedículo lateral. Éstos se fijan a la piel con puntos de nailon 3-0 (fig. 91-22A). Se reaproximan los músculos elevadores del ano con puntos separados de material reabsorbible trenzado 2-0. Se reaproxima el tendón central con un punto de material reabsorbible trenzado 2-0, con cuidado de evitar el recto (fig. 91-22B). Se cierra el espacio muerto con puntos separados de material reabsorbible trenzado 3-0 y la incisión con sutura continua subdérmica de material reabsorbible trenzado 4-0 (fig. 91-22C). Se venda la herida y el vendaje debe ser mantenido en su sitio con una red. Se debe adherir la sonda Foley a la parte inferior del abdomen con cinta adhesiva después de rasurar el vello en el sitio apropiado.

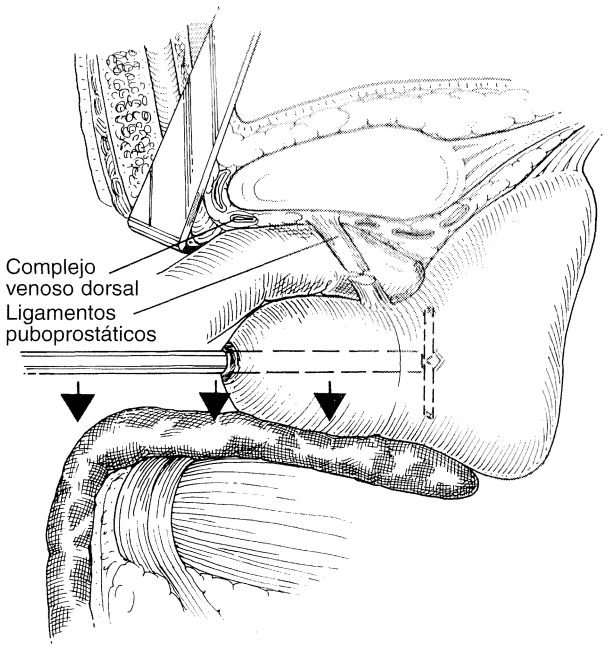


Fig. 91-14. Se identifica la parte anterior del cuello vesical gracias a la rama del separador de Lowsley recto colocada en sentido vertical. Se pueden palpar los ligamentos puboprostáticos a cada lado del dedo, donde se abren en abanico para insertarse sobre la próstata cerca del cuello de la vejiga. Luego éstos son seccionados con tijera o bisturí cerca de su inserción en la próstata. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

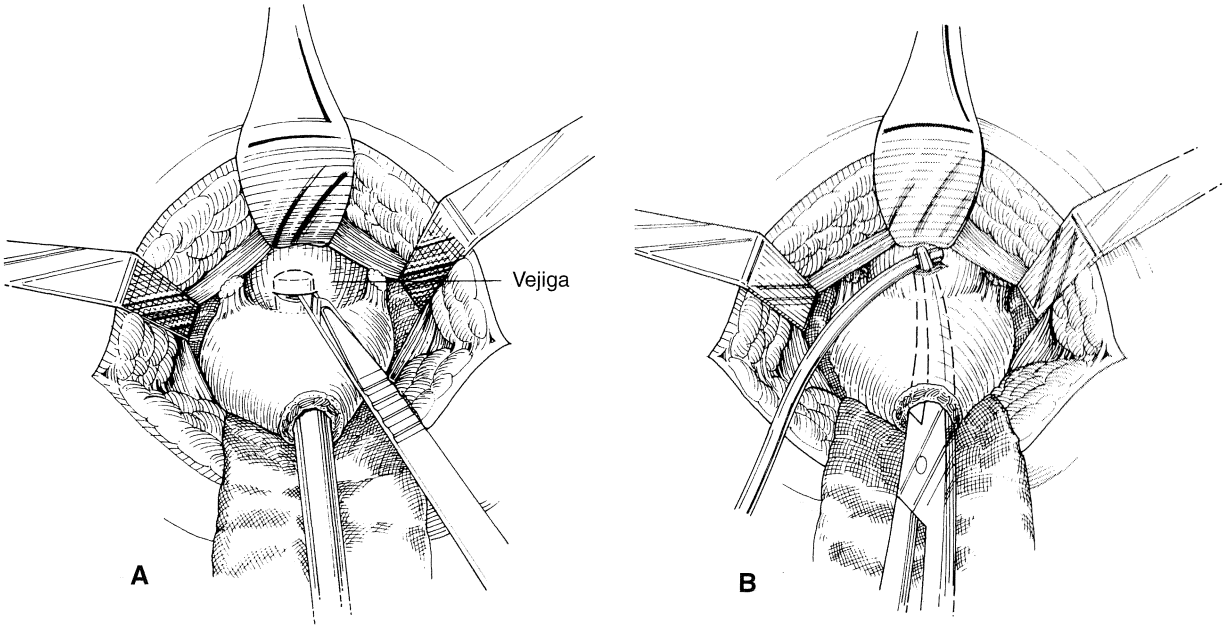


Fig. 91-15. A. Se abre la vejiga y la parte anterior de su cuello por medio de una incisión transversal con respecto a la rama del separador de Lowsley colocada en sentido vertical. Cuando se elimina la orina de la vejiga, la cistotomía se amplía con maniobras romas abriendo una pinza de ángulo recto a cada lado de la rama expuesta del separador de Lowsley. **B.** Se coloca una pinza de ángulo recto larga junto al separador de Lowsley y se toma un catéter de goma roja de 18 Fr. Después de retirar el separador de Lowsley, se conduce el catéter de goma roja a través de la uretra prostática y se usará para la retracción. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

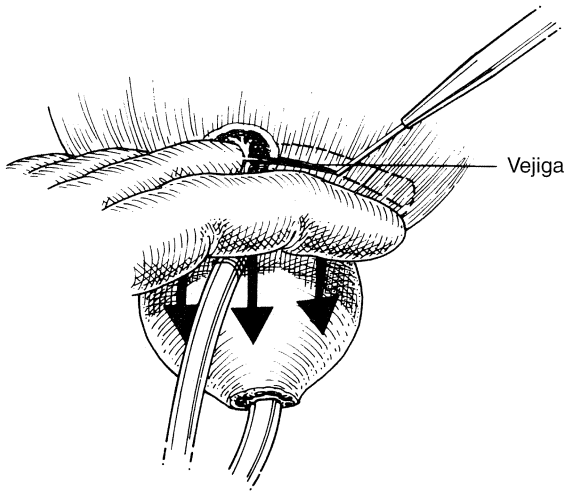


Fig. 91-16. Con el dedo medio dentro de la vejiga y el dedo índice fuera de la vejiga, se inciden las inserciones laterales de la próstata a tres cuartos de camino alrededor del cuello de la vejiga a ambos lados. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

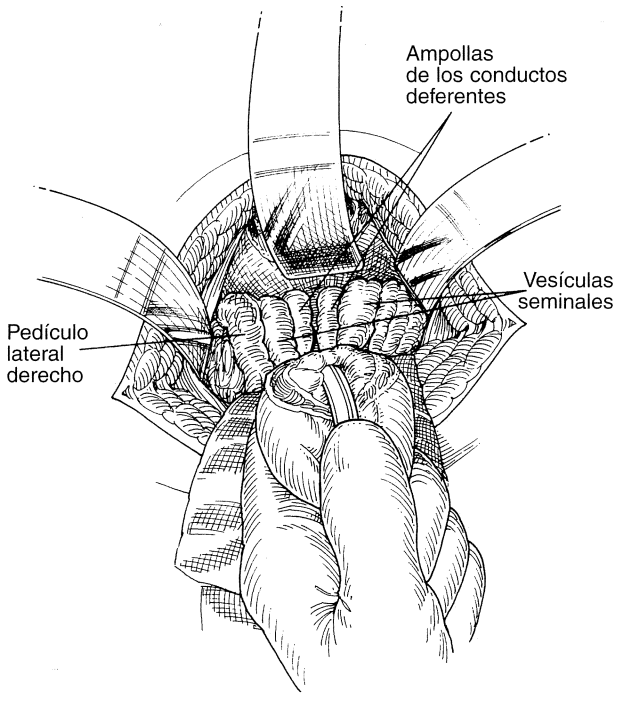


Fig. 91-18. Se despliega el espacio entre el trígono, la superficie anterior de las ampollas de los conductos deferentes y las vesículas seminales con maniobras romas. Esto es más sencillo con un separador de Deaver angosto ubicado debajo del trígono. Los conductos son disecados con maniobras romas efectuadas con una pinza de ángulo recto por encima de las puntas de las vesículas seminales, donde se seccionan con el electrobisturí. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

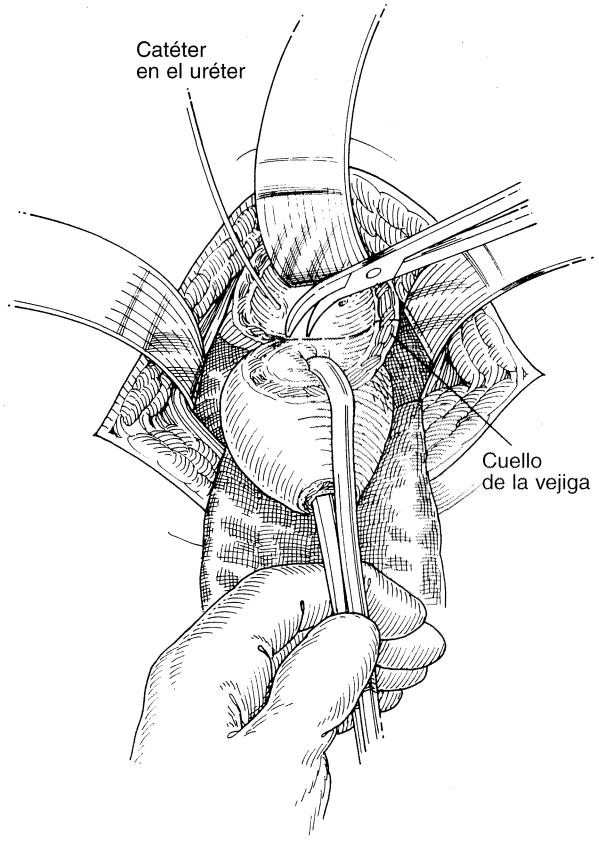


Fig. 91-17. Se expone el trígono con separadores de Deaver y se coloca un catéter en un uréter para identificarlo. Se secciona el trígono 1 cm distal con respecto a los orificios ureterales hasta la superficie anterior de las ampollas de los conductos deferentes. Esto se logra mejor con una tijera en ángulo recto.

MANEJO POSQUIRÚRGICO

Los pacientes pueden ingerir dieta general, según tolerancia, tan pronto como se recuperen de la anestesia. En ese momento, también se los alienta a deambular. El control del dolor durante las primeras 24 horas se logra con morfina por vía intravenosa controlada por el paciente, y más adelante alcanza con paracetamol u oxicodona por vía oral. Un asiento inflable hace que estar sentado sea más cómodo los primeros días posoperatorios. No se administra nada por el recto. Se administra una sustancia para ablandar la materia fecal (no un laxante) por vía oral una vez por día hasta la primera evacuación. Se retiran las medias compresivas de ambos muslos y se vuelven a colocar cada 8 horas hasta el alta.

La mayoría de los pacientes sometidos a una prostatectomía radical por vía perineal pueden irse del hospital sin riesgos el segundo día posquirúrgico. Es esencial que **los pacientes reciban instrucciones precisas en el momento del alta** con respecto a las actividades, la dieta, el control del dolor, el control del intestino y, lo que es más importante, **cuándo llamar al urólogo** (p. ej., si aumenta la producción del drenaje, hay eritema o inflamación en torno de la herida; escalofríos o fiebre superior a 37,7°C, olor desagradable, orina turbia o aumento de la

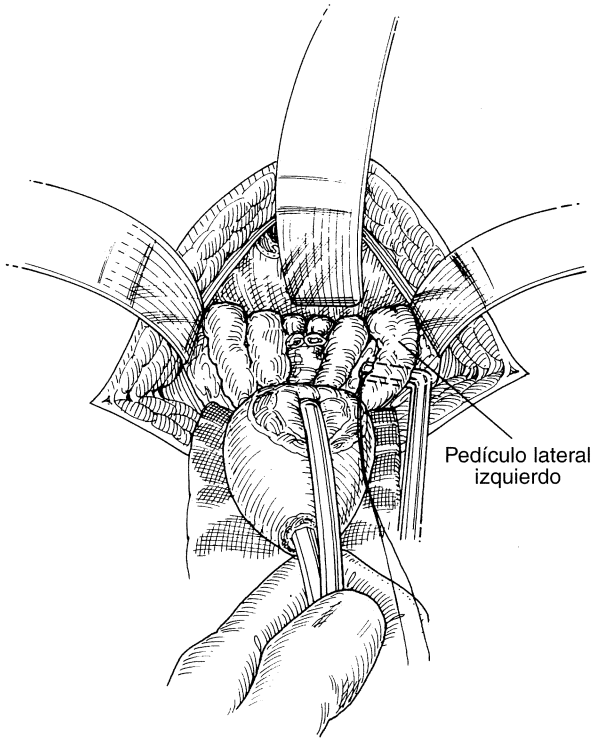


Fig. 91-19. Los pedículos laterales pueden ser aislados con una pinza de ángulo recto y ligados con un punto de material reabsorbible trenzado 2-0 antes de incidirlos. La lesión de los haces neurovasculares disminuye al mínimo si se ligan los pedículos junto a la próstata. Las vesículas seminales se pueden separar de las estructuras que las envuelven con una pinza Rusa, la punta del aspirador y el electrobisturí o clips pequeños si es necesario. Si se efectúa un procedimiento conservador de los nervios, no se emplea el electrobisturí. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

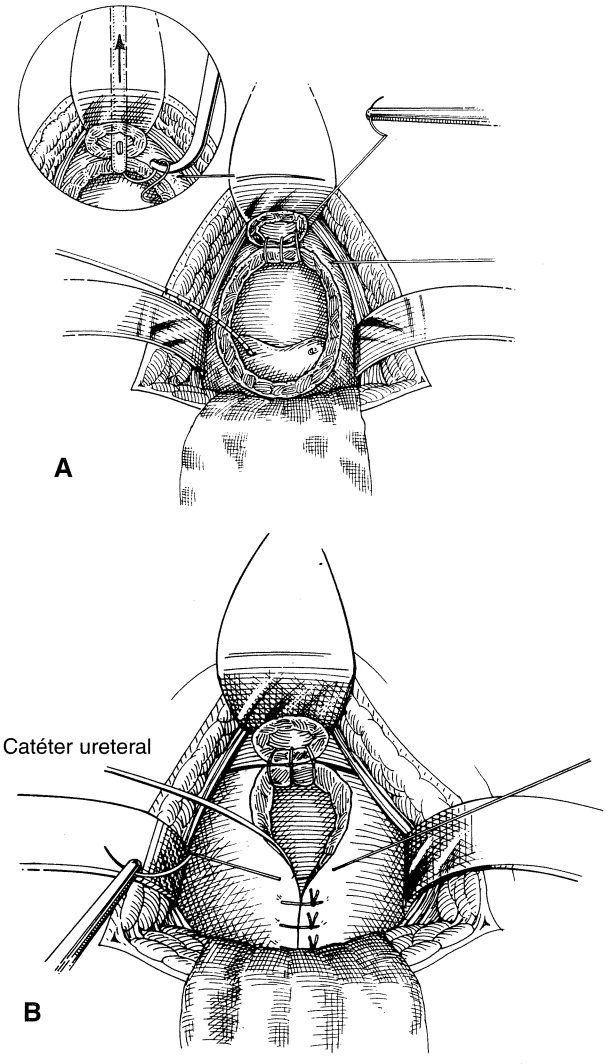


Fig. 91-20. A. Se reaproximan la cara anterior del cuello de la vejiga y de la uretra con tres puntos de material reabsorbible trenzado 2-0 en la posición de las agujas en las horas 12, 1 y 11, con lo nudos colocados fuera de la luz. Cada punto incluye una cantidad abundante de músculo y un segmento de mucosa de 1 mm. Para facilitar la colocación del punto en la uretra, se utiliza un portaagujas de Heaney para insertar la aguja dentro de la punta de un catéter de goma roja (*recuadro*). Si se lleva a cabo un procedimiento conservador de los nervios, la sutura debe evitar el ramo neurovascular adyacente. **B.** Se cierra la parte posterior de la vejiga a manera de "raqueta de tenis", con puntos separados de material reabsorbible trenzado 2-0, evitando la parte distal de los uréteres. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

sangre en la orina, si se observa un drenaje inadecuado proveniente de la vejiga o si se sale la sonda).

Los drenajes de Penrose se retiran el segundo día posoperatorio, salvo que drenen algo más que un volumen escaso de líquido serosanguinolento. Los pacientes se pueden duchar o darse baños de asiento después de esto. La sonda Foley se puede retirar entre 10 y 14 días después de la cirugía.

COMPLICACIONES

Lesión rectal

Por lo general, la lesión rectal no es un problema si se efectuó la preparación intestinal del paciente y si se la descubrió y corrigió durante la operación (Lassen y Kearse, 1995). Su ocurrencia es más probable cuando se secciona el músculo rectouretral o cuando se diseca el plano entre el recto, la próstata y las vesículas seminales, y **debe ser reparada en el momento en que se confirma** y no más adelante durante el procedimiento. Se reavivan los bordes y se cierra la mucosa con una sutura continua de material reabsorbible monofilamento 4-0, invaginando la mucosa hacia la luz. Se coloca un segundo plano de puntos separados de material no reabsorbible monofilamento 4-0 a la manera de Lembert para invertir el primer plano. Estos puntos se ubican con una separación aproximada entre sí de 4 mm. La herida de proctotomía y de la cirugía se irrigan con 1 L de solución fisiológica con antibióticos, como 1 g de cefazolina sódica (Ancef®). Si ocurrió una lesión rectal, el paciente no recibe nada por boca durante 3 días tras la cirugía y luego

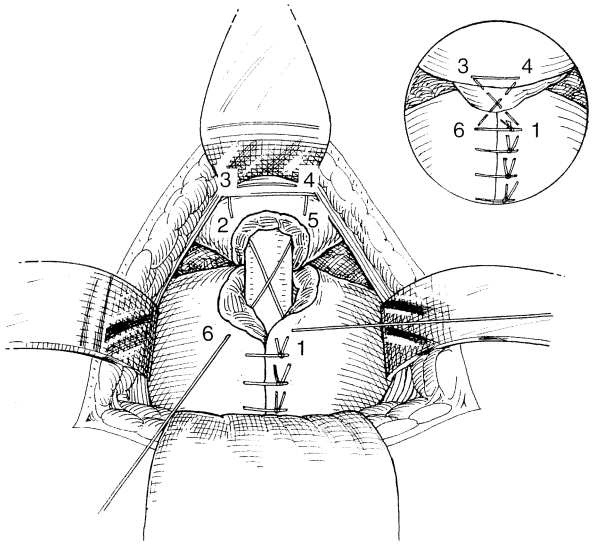


Fig. 91-21. Se completa la anastomosis sobre una sonda Foley de 20 Fr y 5 mL por medio de un puntos en equis colocados en el orden que se observa (véase texto). Cuando se anudan los puntos, la parte posterior de la uretra queda bien coaptada contra la vejiga con la tensión lejos de la línea de puntos (*recuadro*). (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

una dieta blanda durante 2 días. El drenaje permanece en su sitio durante 5 días. Se continúan la gentamicina y el cefotetán por vía parenteral hasta retirar los drenajes. Se administra una sustancia para ablandar la materia fecal pero ésta no puede ser aceite mineral ni otro laxante.

Fístula fecal

Una fístula fecal requiere colostomía de derivación durante 3 a 4 meses, junto con un examen meticuloso para confirmar que la fístula se cerró antes de cerrar la colostomía. Si ocurre una fístula fecal-urinaria tardía, ésta puede ser abordada a través de la misma incisión perineal con un dedo en el recto como guía. Se cierran ambos extremos de la fístula y luego se coloca el músculo recto interno del muslo como barrera (Ryan y col., 1985). Se coloca una sonda suprapúbica. Se efectúa una cistouretrografía miccional a través de la sonda suprapúbica a las 2 o 3 semanas y en ese momento se retira la sonda.

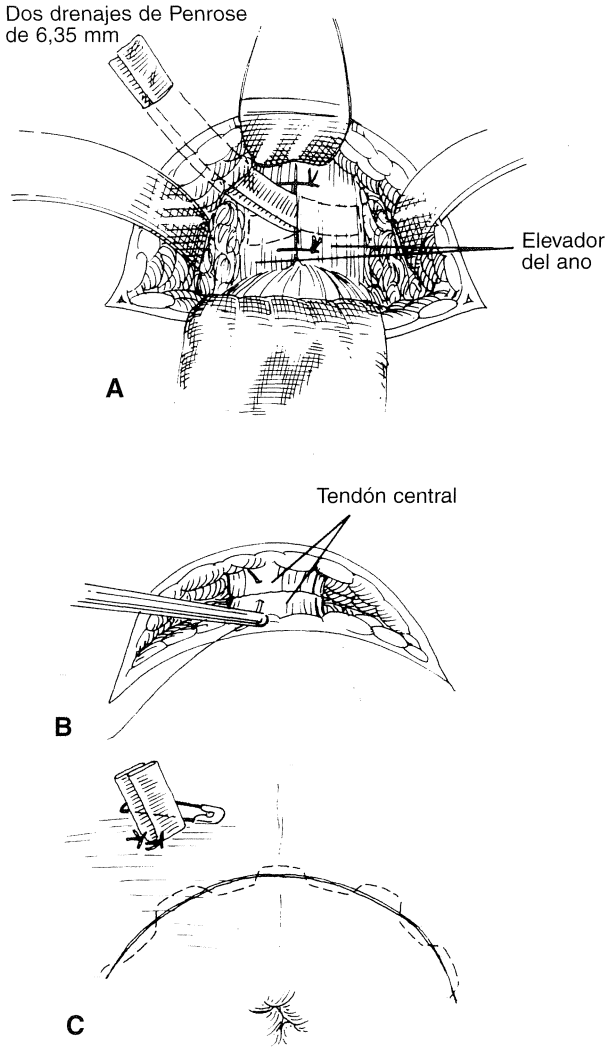


Fig. 91-22. A. Se insertan dos drenajes de Penrose de 6,35 mm (1/4 de pulgada) por contraabertura de piel y músculos elevadores del ano y se colocan junto al muñón de cada pedículo lateral y de la anastomosis. Se reaproximan los músculos elevadores del ano con puntos de material reabsorbible trenzado 2-0. **B.** Se reaproxima el tendón central con cuidado de evitar el recto. **C.** Se cierra el espacio muerto subyacente y se cierra la incisión mediante sutura continua subdérmica con material reasbsorbible trenzado 4-0. (Reproducida con autorización de la American Urological Association Update Series, vol. 13, lección 5. American Urological Association Office of Education, Houston, 1994.)

Incontinencia fecal

Bishoff y col. (1998), después de efectuar un escrutinio por correo en todo el país que incluyó 784 prostatectomías radicales retropubianas y 123 por vía perineal en participantes del Programa de Salud Civil y Médica de los Servicios Uniformados, informaron **episodios de incontinencia fecal con una frecuencia de por lo menos un mes en el 8% de los pacientes tras la prostatectomía radical retropúbica y en el 16% de los pacientes tras la prostatectomía radical por vía perineal, cifras que exceden la tasa de incidencia esperada de 4%.** Los autores emplearon un cuestionario con 26 preguntas diseñado con secciones y proveniente de un instrumento de escrutinio colorrectal validado (Bishoff y col., 1998). **Otros autores que utilizaron cuestionarios sobre calidad de vida enviados por correo no corroboraron estos hallazgos.** Sullivan y col. (2000) construyeron tablas con los resultados del Índice de Cáncer de Próstata de la University of California-Los Ángeles (UCLA)/RAND provenientes de 36 prostatectomías radicales por vía perineal y 39 prostatectomías radicales retropúbicas por lo menos 1 año después de la cirugía. El valor medio de la calidad de vida para la función intestinal y para la molestia intestinal fue de 84,8 y 85,9, respectivamente, para los pacientes sometidos a prostatectomías radicales retropú-

Cuadro 91-1. *Dosis, efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos*

Fármaco	*Dosis/vía de administración*	*Efectos adversos*	*Contraindicaciones*
Sulfato de neomicina	1 g* VO	Diarrea, náuseas, vómitos	Trastornos renales, hipersensibilidad a la neomicina
Sulfato de gentamicina	1 mg/kg* IV	Nefrotoxicidad, neurotoxicidad	Trastornos renales, trastornos neuromusculares
Cefotetán disódico	1 g* IV	Diarrea, erupción cutánea	Hipersensibilidad al cefotetán, alergia a la penicilina
Paracetamol, 500 mg	1-2 tabletas VO cada 4-6 horas según sea necesario para el dolor	Posible lesión hepática si se toma con 3 o más medidas de alcohol ("tragos") por día	Alergia al paracetamol
Oxicodona, 5 mg, y paracetamol, 325 mg	1 tableta VO cada 6 horas según sea necesario para el dolor	Aturdimiento, vértigo, sedación, náuseas, vómitos, constipación	Hipersensibilidad a la oxicodona o al paracetamol, abuso de drogas
Clorhidrato de seudoefedrina	60 mg VO cada 4-6 horas	Somnolencia, hipertensión, arritmias	Hipersensibilidad a la seudoefedrina o a los simpaticomiméticos, hipertensión severa, enfermedad arterial coronaria, terapia con IMAO
Clorhidrato de fenilpropanolamina	Liberación constante: 75 mg VO cada 12 horas	Cefalea, temblores, alteraciones visuales, hipertensión, arritmias	Hipersensibilidad a la fenilpropanolamina o a los simpaticomiméticos, terapia con IMAO, hipertensión severa, enfermedad arterial coronaria grave

* Véase el texto para los detalles sobre las dosis.
IV, intravenosa; IMAO, inhibidores de la monoaminooxidasa; VO, vía oral.

bicas y de 86,4 y 86,8, respectivamente, para los sometidos a prostatectomías radicales por vía perineal (puntaje no significativo; valor máximo, 100). Thrasher y col. (2001) publicaron los hallazgos iniciales del Índice de Cáncer de Próstata de la UCLA/RAND en 76 prostatectomías radicales retropúbicas y 58 prostatectomías radicales por vía perineal, que se habían efectuado 1 año antes. En los pacientes con prostatectomía radical retropúbica y en los sometidos a prostatectomía radical por vía perineal, el 85,5 y el 82,8%, respectivamente, informaron ausencia de efectos sobre la calidad de vida intestinal asociados con el procedimiento (no significativo). Muchos factores *pueden* contribuir con la incontinencia fecal, incluso la lesión de alguno de los mecanismos neuromusculares que aseguran la continencia. Hay varias explicaciones para la incontinencia fecal posoperatoria asociada con otras operaciones pelvianas (resección anterior baja, anastomosis coloanal), como la lesión del elevador del ano, de los esfínteres interno o externo o de su inervación (Corman, 1998). Está bien establecido en la literatura colorrectal que **la dilatación anal puede producir incontinencia fecal** en hasta el 20% de los pacientes, y muchos urólogos efectúan este procedimiento "de rutina" si ocurre una lesión rectal durante la prostatectomía radical (Speakman y col., 1991; Corman, 1998). **Si se emplea el dedo como guía durante la prostatectomía radical por vía perineal, ésta debe ser llevada a cabo con suavidad y sin estirar el esfínter en forma excesiva.**

Retiro inadvertido de la sonda

Si la sonda se retira en forma accidental, se puede colocar con facilidad una sonda de 18 Fr acodada.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria puede tardar entre 3 semanas y 9 meses en resolverse. Los ejercicios de Kegel pueden ser útiles. Algunos pacientes con incontinencia de orina de esfuerzo leve pero prolongada se benefician con seudoefedrina, clorhidrato de fenilpropanolamina o ambas por vía oral (cuadro 91-1). Se debe evitar todo tipo de pinza peniana o catéter tipo condón durante los primeros 12 meses. Si el paciente presenta incontinencia significativa después de este período, se debe considerar la colocación de una pinza peniana o un esfínter urinario artificial. Se observó incontinencia con esta severidad en el 3% de los pacientes evaluados por medio de cuestionarios enviados por correo a un tercer grupo confidencial y en el 5% de los pacientes de la serie de Weldon y col. (1997).

Retención urinaria

Si la retención urinaria ocurre después, dentro del día en que se retiró la sonda, se resuelve mediante la simple colocación de una sonda de 18 Fr acodado durante 1 semana adicional. Si esto ocurre más adelante, el paciente requiere cistoscopia y la probable dilatación de una estenosis de la anastomosis. Si el problema persiste, se debe considerar la dilatación bajo anestesia y luego la dilatación con balón todos los días durante 6 semanas. **Con frecuencia, la uretrotomía interna bajo visión directa genera incontinencia.**

Disfunción eréctil

Estos pacientes no suelen presentar alteración de la sensación del orgasmo. Si surge el problema de la disfunción eréctil después de las 6 semanas posquirúrgicas, se inicia un programa de inducción de la erección por vía farmacológica o con un dispositivo para la erección asistido con vacío. Si la disfunción eréctil persiste después de los 12 meses, se ha demostrado que el citrato de sildenafil mejora la capacidad de lograr el coito desde un 10 hasta un 46%, según el grado de conservación de los ner-

vios (Lowentritt y col., 1999). Cuando la disfunción eréctil es un problema permanente, el paciente puede considerar, si no está satisfecho con estos tratamientos, la colocación de una prótesis peniana.

RESUMEN

"Debido a la precisión del abordaje, la exactitud de la hemostasia, el control visual en todas las fases, la rápida adaptación a las variaciones anatómicas individuales, la gran reducción del shock, la rápida cicatrización y la breve internación", la prostatectomía radical por vía perineal es un procedimiento quirúrgico efectivo con muchos beneficios. Estas ventajas son tan reales en la actualidad como cuando fueron escritas por el doctor Elmer Belt (Belt y col., 1939). El abordaje perineal representa otro ejemplo de "cirugía mínimamente invasiva" y hay **una cantidad creciente de pacientes con tumores no palpables, pequeños, solo detectados por un incremento del valor de PSA, en quienes este procedimiento representa una opción terapéutica apropiada.**

BIBLIOGRAFÍA

Belt E, Ebert CE, Surber AC Jr: A new anatomic approach in perineal prostatectomy. J Urol 1939;41:482-497.

Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al: Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. J Urol 1998;160:454-458.

Carroll PR, Lue TF, Narayan P, Tanagho EA: Impotence and incontinence after radical prostatectomy: Pathophysiology and management. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Important Advances in Oncology. Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp 161-180.

Corman ML: Colon and Rectal Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 285-343.

Corman ML, MacIntyre IMC, Balfour TW: Results of the Lord non-operative treatment for hemorrhoids. Lancet 1972;1:1094-1095.

Danella JF, deKernion J, Smith RB, Steckel J: A contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: Implications for laparoscopic lymph node dissection. J Urol 1993;149:1488-1491.

Elder JS, Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brandon GE: Morbidity of radical perineal prostatectomy following transurethral resection of the prostate. J Urol 1984;132:55-57.

Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. Cancer 1993;71: 3582-3593.

Gibbons RP, Correa RJ Jr, Brannon GE, Weissman RM: Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: Long-term results. J Urol 1989;141:564-566.

Gill IS, Zippe C, Savage S, Sung GT: Laparoscopic radical prostatectomy: The video. J Urol 2000;163:356.

Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al: Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: Evaluation after 200 procedures. J Urol 2000;163:140.

Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. J Urol 2000;163:418-422.

Hodges CV: Vesicourethral anastomosis after radical prostatectomy: Experience with the Jewett modification. J Urol 1977;118:209-210.

Hudson PB, Lilien OM: Perineal surgery for benign conditions of the prostate. In Droller MJ (ed): Surgical Management of Urologic Disease. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992, pp 713-719.

Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF: Radical perineal prostatectomy: Oncological outcome during a 20 year period. J Urol 1999;161:163-168.

Koch MO, Miller DA, Butler R, et al: Are we selecting the right patients for treatment of localized prostate cancer? Results of an actuarial analysis. Urology 1998;51:197-202.

Lassen PM, Kearse WS Jr: Rectal injuries during radical perineal prostatectomy. Urology 1995;45:266-279.

Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ, et al: Sildenafil citrate after radical retropubic prostatectomy. J Urol 1999;162:1614-1617.

Meng MV, Carroll PR: When is pelvic lymph node dissection necessary in radical prostatectomy? A decision analysis. J Urol 2000;163:191.

Mokulis J, Thompson I: Radical prostatectomy: Is the perineal approach more difficult to learn? J Urol 1997;157:230-232.

Myers RP: Male urethral sphincteric anatomy and radical prostatectomy. Urol Clin North Am 1991;18:211-227.

Myers RP, Goellner JR, Cahill DR: Prostate shape, external striated urethral sphincter in radical prostatectomy: The apical dissection. J Urol 1987;138:543-550.

Parra RO: Analysis of an experience with 500 radical prostatectomies in localized prostate cancer. J Urol 2000;163:284-285.

Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al: Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer, a multi-institutional update. JAMA 1997;277:1445-1451.

Paulson DF: Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. J Urol 1994;152(suppl):1826-1830.

Petros JA, Catalona WJ: Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 1992;147:1574-1575.

Rassweiler J, Seemann O, Quaran ME, et al: Laparoscopic radical prostatectomy–early experience with the first 40 cases. J Urol 2000;163: 141.

Reiner WJ, Walsh PC: An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. J Urol 1979;121:198-200.

Ryan JA Jr, Gibbons RP, Correa RJ Jr: Urologic use of gracilis muscle flap for nonhealing perineal wounds and fistulas. Urology 1985;26: 456-459.

Speakman CTM, Burnett SJD, Kamn MA, Bartram CI: Sphincter damage following anal dilatation revealed by anal endosonography. Br J Surg 1991,78:1429-1430.

Sullivan LD, Weir MJ, Kinahan JF, Taylor DL: A comparison of the relative merits of radical perineal and radical retropubic prostatectomy. Br J Urol Int 2000;85:95-100.

Thrasher JB, Robinson JJ, Lance R: Comparison of Radical Perineal Prostatectomy to Radical Retropubic Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. AUA Update Series, vol. 20. American Urological Association Office of Education, 2001.

Tobin CE, Benjamin JA: Anatomical and surgical restudy of Denonvilliers' fascia. Surg Gynecol Obstet 1945;80:373-388.

Trapasso JG, Weiss JP, Blaivas JG, et al: Nerve-sparing radical perineal prostatectomy: Effect on margin status. J Urol 2000;163:289.

Villers A, McNeal JE, Freiha FS, et al: Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. J Urol 1993;149:793-798.

Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.

Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC: Potency following radical prostatectomy with wide excision of the neurovascular bundle. J Urol 1987; 138:823-827.

Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. Prostate 1983;4:473-475.

Weldon VE: Extended radical perineal prostatectomy: An anatomical and surgical study. J Urol 1988;139:448.

Weldon VE: Radical perineal prostatectomy. In Das S, Crawford ED (eds): Cancer of the Prostate. New York, Marcel Dekker, 1993, pp 225-266.

Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R: Patterns of positive specimen margins and detectable prostate-specific antigen after radical perineal prostatectomy. J Urol 1995;153:1565-1569.

Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H: Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. J Urol 1997;158:1470-1475.

Weldon VE, Tavel FR: Potency-sparing radical perineal prostatectomy: Anatomy, surgical technique and initial results. J Urol 1988;140:559-562.

Young HH: The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. Johns Hopkins Hosp Bull 1905;16:315-321.

92
RADIOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Anthony V. D'Amico, Juanita Crook, Clair J. Beard,
Theodore L. DeWeese, Mark Hurwitz e Irving Kaplan

Perspectiva histórica

Enfermedad localizada
Factores pronósticos previos al tratamiento
Factores pronósticos posteriores al tratamiento

Tratamiento: control del cáncer y calidad de vida
Control del tumor después de la radioterapia ajustada
Modulación de la intensidad
Haces con partículas pesadas
Braquiterapia
Radioterapia y terapia de supresión androgénica
Radioterapia paliativa
Terapia génica para el cáncer de próstata

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Desde comienzos de la década de 1980 se produjeron dos avances importantes en el manejo de la radioterapia para el adenocarcinoma de próstata. El primero fue la creación de aceleradores lineales y técnicas capaces de administrar dosis elevadas de radiación en la profundidad de la pelvis, a la vez que se respetaba la tolerancia de los tejidos normales, como la pared rectal anterior, la uretra prostática, las cabezas femorales y el cuello de la vejiga. El segundo avance fue la introducción de técnicas asistidas por imágenes para la inserción directa de fuentes radiactivas dentro de la glándula próstatica. La eliminación de la técnica a ciegas previa mejoró bastante la posibilidad del médico de administrar dosis elevadas de radiación a la glándula prostática sin que se afecten las estructuras normales interpuestas y yuxtapuestas. Estas dos ventajas incrementaron el rango terapéutico de la radioterapia (RT) para el tratamiento del cáncer de próstata. En forma específica, se documentó una disminución de la toxicidad gastrointestinal (Dearnaley y col., 1999) y se sugirió un aumento del control del cáncer (Pollack y col., 1999).

La propiedad física que permite que la radiación fotónica generada por un acelerador lineal penetre en los tejidos profundos y respete el tejido normal es la energía elevada del haz. A medida que aumenta la energía del rayo, éste penetra en un sector más profundo antes de ejercer su efecto coloidal. Mientras las unidades de ortovoltaje y de ^{60}Co logran su efecto máximo a 1,25 cm por debajo de la superficie cutánea, los aceleradores lineales de alta energía lo logran a más de 15 cm por debajo de la superficie cutánea. **Asimismo, el uso de campos variados y ajustados minimizó el área del recto que recibe el mayor volumen de radiación y disminuyó las tasas de proctitis actínica** (Pollack y col., 1999).

Con respecto a la guía por imágenes y la braquiterapia, la ecografía transrectal (ETR) mejoró el sistema de control comparado con el depósito de material radiactivo a ciegas o bajo guía fluoroscópica. **Con este sistema de guía por imágenes la retroalimentación geométrica a partir de la ubicación de la fuente dentro la glándula prostática ofreció la posibilidad de administrar dosis elevadas de radiación en esa región a la vez que se limitaban las dosis hacia la uretra prostática y la pared rectal anterior.** La ventaja teórica de la braquiterapia es que disminuye la dosis con mucha rapidez (en unos pocos milímetros) debido a la escasísima energía que poseen las fuentes radiactivas empleadas –solo 21 keV y 28 keV para el paladium 103 y el yodo 125, respectivamente. No obstante, esta reducción tan rápida también obliga a mantener una exactitud milimétrica al colocar estas fuentes para asegurar que las regiones que albergan tumor dentro de la glándula prostática no reciban una dosis inferior a la necesaria. Estos temas se comentan con mayor detalle en las secciones de braquiterapia.

En resumen, el final del siglo XX vio la introducción de esta RT tridimensional ajustable, que utiliza haces de radiación de energía alta y guía por imágenes para insertar las fuentes radiactivas permanentes en la glándula prostática. Como se comentó en este capítulo, los tres avances en el tratamiento radioterapéutico del adenocarcinoma de próstata lograron mejorar la calidad de vida y el control del cáncer.

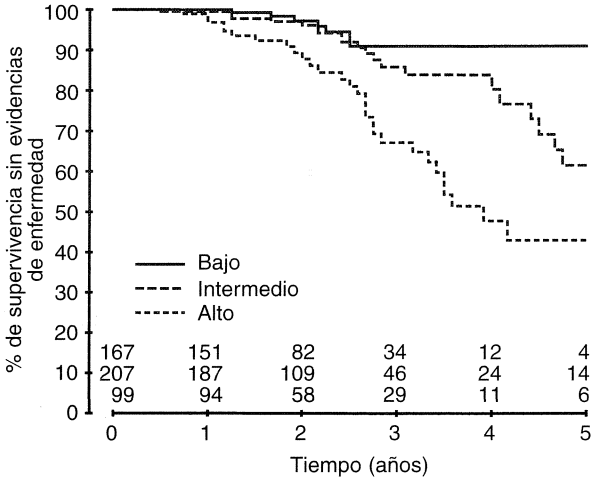


Fig. 92-1. Supervivencia libre de fracasos de acuerdo con el antígeno prostático específico (PSA), clasificada en grupos de riesgo, que se definen con el valor del PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico T de la American Joint Commission on Cancer Staging (AJCC) de 1992 en 473 pacientes manejados con radioterapia externa. En forma apareada, los valores de *P* son los siguientes: bajo frente a intermedio, $P = 0{,}02$; intermedio frente a elevado, $P = 0{,}0004$; bajo frente a elevado, $P < 0{,}0001$.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Factores pronósticos previos al tratamiento

Desde el punto de vista clínico, las recomendaciones para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata localizado deben emitirse de acuerdo con los resultados de la medicina basada en la evidencia. El parámetro de definición ideal sobre el que se deben basar las decisiones terapéuticas es la supervivencia específica para cada etiología. Hasta el momento el seguimiento fue demasiado breve como para establecer enunciados estadísticamente significativos con respecto a la supervivencia específica para cada etiología en función de los factores pronósticos previos al tratamiento y a la modalidad terapéutica en hombres con diagnóstico de enfermedad localizada desde el punto de vista clínico y sometidos a tratamientos en la era del antígeno prostático específico (PSA). **Sin embargo, los factores pronósticos previos al tratamiento cumplen una función para predecir la recurrencia (PSA, clínicos) después de la radioterapia externa** (Pisansky y col., 1993; Zietman y col., 1994; Hanks y col., 1995; Lee y col., 1995; Zagars y col., 1995; Pisansky y col., 1997). **Estos factores previos al tratamiento son el nivel de PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico de la American Joint Commission on Cancer Staging (AJCC) de 1992.** Si se combinan estos tres factores se definen los tres grupos de riesgo en pacientes con enfermedad localizada en la clínica y tratados con RT. Estos tres grupos de riesgo son:

Riesgo bajo: supervivencia libre de fracasos con PSA a 5 años mayor que el 85%, estadio clínico de la AJCC de 1992 T1c-T2a, nivel de PSA de 10 ng/mL o menor, y grado de Gleason en la biopsia de 6 o menor.

Riesgo intermedio: tasa de supervivencia libre de fracasos con PSA a 5 años de alrededor del 50%, estadio clínico de la AJCC de 1992 T2b, PSA mayor que 10 pero menor que 20 ng/mL, o grado de Gleason en la biopsia de 7.

Riesgo elevado: tasa de supervivencia libre de fracasos del PSA a 5 años de alrededor del 33%, estadio clínico de la AJCC de 1992 T2c, PSA mayor que 20 ng/mL, o grado de Gleason en la biopsia de 8 o más; los pacientes con un estadio clínico T3a o superior se clasifican como de riesgo elevado y enfermedad localizada.

En la figura 92-1 se muestran los datos actuales a 5 años en 473 pacientes clasificados en grupos de riesgo clínico determinados de acuerdo con el PSA previo al tratamiento, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico de la AJCC de 1992.

Porcentaje de biopsias prostáticas positivas y pacientes con riesgo intermedio

El porcentaje de biopsias prostáticas positivas para cáncer es útil para categorizar a los pacientes con PSA elevado o con cáncer de próstata palpable. **La fracción de biopsias positivas se obtiene mediante la división de la cantidad de núcleos positivos por la cantidad de núcleos muestreados.** Los estudios que investigan el valor de la fracción de biopsias prostáticas positivas × 100 (porcentaje de biopsias positivas) para predecir los parámetros de definición anatomopatológicos después de la RT sugieren que los factores clínicos cumplen un papel en la predicción del volumen tumoral (Terris y col., 1995), la extensión extracapsular (Badalament y col., 1996; Borirakchanyavat y col., 1997), la invasión de las vesículas seminales (D'Amico y col., 1996), el compromiso de los ganglios linfáticos (Conrad y col., 1998) y el porcentaje de enfermedad con grados de Gleason 4 y 5 en la muestra de prostatectomía radical (Epstein y col., 1994).

Se demostró que el porcentaje de biopsias prostáticas positivas es un predictor de tiempo independiente de la elevación posoperatoria del PSA con respecto a los factores pronósticos establecidos (D'Amico y col., 2000). También se comprobó que el porcentaje de biopsias prostáticas positivas aporta información adicional a la obtenida por los factores pronósticos conocidos para predecir el control del PSA con RT externa. Específicamente, 473 hombres se trataron con RT externa tridimensional ajustada en el Joint Center for Radiation Therapy entre 1989 y 1998, y se detectó cáncer de próstata palpable o con PSA elevado. En la figura 92-1 se ilustra la utilidad del sistema de grupos de riesgo que se describió antes (D'Amico y col., 1998b), que se basa en el nivel de PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico del AJCC de 1992 antes del tratamiento, para clasificar a los pacientes de acuerdo con la evolución del PSA. Específicamente, a los 5 años de la RT, el 91, el 62 y el 43% de los pacientes con riesgo bajo, intermedio y ele-

vado, respectivamente, no habían presentado elevación del PSA, de acuerdo con la definición del panel de consenso de la American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) (Cox, 1997).

En la figura 92-2 se ilustra la clasificación relevante desde el punto de vista clínico sobre el porcentaje de biopsias positivas en el grupo de riesgo intermedio, determinado de acuerdo con el nivel de PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico de la AJCC de 1992 previos al tratamiento. Específicamente, los pacientes en los subgrupos de riesgo intermedio que solo tuvieron un 34% de biopsias positivas también avanzaron en el grupo de riesgo basado en la evolución del PSA hacia la categoría de riesgo bajo. En cambio, los pacientes con más del 50% de las biopsias positivas evolucionaron peor de lo que se esperaba y sus resultados fueron comparables con los de los pacientes de riesgo elevado.

Sin embargo, es muy importante destacar que la mayor parte de los pacientes (158 de 207 [76%]) **del grupo intermedio se podía clasificar dentro de una cohorte de riesgo alto o de riesgo bajo, con un 30 o un 85% de control del PSA a los 5 años, respectivamente, de acuerdo con los datos de la biopsia prostática preoperatoria.** En consecuencia, de los 473 pacientes del estudio, todos excepto 49 (10%) pudieron clasificarse en grupos de riesgo alto o de riesgo bajo de acuerdo con la evolución del PSA después de la RT mediante el uso del porcentaje de biopsias prostáticas positivas, el nivel de PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico de la AJCC de 1992.

Por lo tanto, cuando se asesora a los pacientes con cánceres de próstata recién diagnosticado y localizado desde el punto de vista clínico con respecto a la evolución del PSA después de la RT, se debe tomar en cuenta el porcentaje de biopsias prostáticas positivas junto con el nivel de PSA, el grado de Gleason en la biopsia y el estadio clínico de la AJCC de 1992.

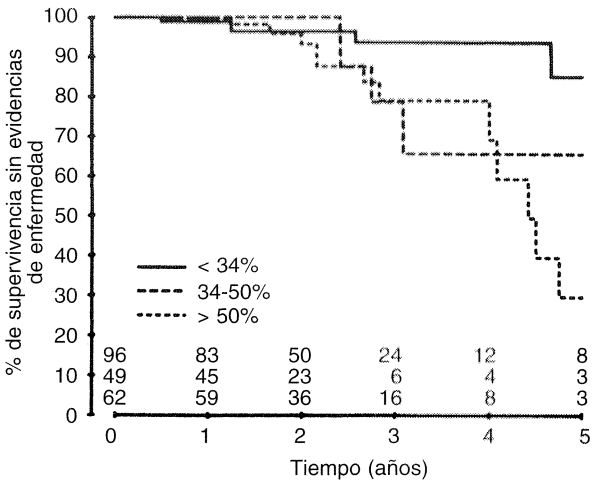


Fig. 92-2. Supervivencia libre de fracasos de acuerdo con el PSA, clasificada de acuerdo con el porcentaje de biopsias positivas en 207 pacientes con riesgo intermedio tratados con radioterapia externa. En forma apareada, los valores *P* son los siguientes: < 34% frente a > 34-50%, *P* = 0,02; > 34-50% frente a > 50%, *P* = 0,06; < 34% frente a > 50%, *P* = 0,002.

Factores pronósticos posteriores al tratamiento

Nadir del antígeno prostático específico

Se estableció el valor pronóstico independiente del nivel pretratamiento del PSA. Sin embargo, fue problemático definir un valor "normal" o deseable de PSA después de la RT para cáncer de próstata. Se determinaron muchas definiciones de parámetros bioquímicos normales, que se correlacionaron con la evolución clínica. A diferencia de lo que ocurre tras la prostatectomía radical, el paciente tratado con RT en forma eficaz aún conserva su glándula prostática y en consecuencia no se espera obtener un valor indetectable de PSA. No obstante, un nivel "aceptable" de PSA después de la RT eficaz es mucho menor que el rango normal para el mismo grupo etario no irradiado. Esto se debe a que la histología del tejido prostático normal después de la RT muestra atrofia marcada y disminución del tamaño y la cantidad de acinos no malignos (Grignon y Sakr, 1995). Willet (1994) informó registros séricos de PSA en una serie de hombres que recibieron RT pelviana debido a neoplasias no prostáticas. A los 3 años de la RT el valor sérico medio de PSA era de 0,6 ng/mL, pero el 20% de estos hombres tenía registros mayores que 1,5 ng/mL sin diagnóstico de cáncer, lo que vuelve a indicar que hay un rango normal después de la RT en la próstata, pero que éste es menor que el de la población no irradiada.

La ablación del epitelio prostático normal parece depender de la dosis. Critz y col. (1999b) demostraron que las dosis elevadas de RT en la próstata, junto con la radioterapia externa y la braquiterapia, disminuyen el nadir de PSA, de modo que el 68% de los casos alcanza un nadir de 0,2 ng/mL o menor. Aunque los nadires más elevados se asocian con menor supervivencia libre de enfermedad, es probable que no sea necesario eliminar todo el epitelio normal para lograr la curación. La ausencia de alteraciones bioquímicas a los 5 años oscila entre un 80 y un 90% para los nadires menores que 0,5 ng/mL (Zincke y col., 1994; Lee y col., 1996; Crook y col., 1998; Critz y col., 1999a; Kestin y col., 1999) pero disminuye a valores de entre el 29 y el 60% para nadires de entre 0,6 y 1 ng/mL, y cuando los nadires de PSA superan 1 ng/mL, la mayor parte (63 al 100%) de los pacientes revela alteraciones bioquímicas a los 5 años. Si bien se acepta en forma generalizada que un nadir de PSA deseable es menor que 0,5 ng/mL, incluso este valor no es absoluto. No se puede asumir que todos los pacientes con un nadir de PSA mayor que 1 ng/mL presentarán recurrencias porque en algunas series una tercera parte de estos pacienes permanece libre de ellas.

La ASTRO Consensus Conference de 1996 (Cox, 1997) bregó por estandarizar la definición de alteración bioquímica después de la RT. Es evidente que no hay un umbral de PSA determinado que defina la eficacia del tratamiento sino que es importante la estabilidad del nadir. El panel llegó a la conclusión de que parece razonable definir la alteración bioquímica como tres aumentos consecutivos del valor de PSA y recomendó efectuar de-

terminaciones de PSA cada 3 o 4 meses durante los primeros 2 años después de la RT y cada 6 meses a partir de ese momento. Este requisito de obtener tres registros y espaciarlos es necesario para evitar un sobrediagnóstico de alteraciones debido a una inestabilidad temporaria secundaria a fluctuaciones en el PSA de etiología benigna (Crook y col., 1997a). Se debe destacar que aunque se establezca que el paciente reúne los criterios de alteración bioquímica esto no justifica la intervención. Sin embargo, para los ensayos clínicos y el informe de datos, el parámetro de definición requiere una definición estándar. Entonces, la fecha de la alteración se debe retrotraer al momento ubicado en la mitad del tiempo entre el nadir de PSA y la fecha de la primera elevación.

En pacientes que no recibieron terapia de supresión androgénica neoadyuvante, el valor de PSA sérico disminuye con lentitud después de finalizar la RT. Se demostró que el tiempo hasta alcanzar el nadir es inversamente proporcional a la supervivencia libre de enfermedad. En pacientes que permanecen libres de alteraciones, la mediana de tiempo hasta el nadir oscila entre 22 y 33 meses. Los pacientes con alteraciones a distancia alcanzan su nadir antes, entre 10 y 12 meses después de la radioterapia, y las alteraciones locales tienden a mostrar el nadir en un momento intermedio, entre los 17 y los 20 meses (Crook y col., 1998, 1999; Kestin y col., 1999). Lee (1996) informó que el 75% de los hombres cuyos PSA alcanzaron el nadir en menos de 12 meses tuvo metástasis a distancia a los 5 años en comparación con el 25% de los que tenían un PSA que tardó más de 12 meses en alcanzar el nadir ($P < 0{,}001$). Kestin (1999) halló que el 92% de los hombres con PSA que alcanzaron el nadir a los 36 meses o más adelante permaneció libre de enfermedad, en comparación con el 30% de los que lo alcanzaron en menos de 12 meses. La caída lenta del PSA y el tiempo prolongado hasta el nadir de PSA son lógicos si se tiene en cuenta que, a diferencia de otras modalidades terapéuticas ablativas, como la cirugía y la crioterapia, la RT no causa la muerte celular inmediata. Las rupturas del DNA cromosómico bicatenario producidas por la RT no son fatales de inmediato, sino que inhiben la reproducción celular efectiva. La muerte celular posmitótica no se expresa hasta que una célula trata de reproducirse. Debido al tiempo de duplicación prolongado de la mayor parte de los cánceres de próstata, una célula con una lesión mortal podría sobrevivir entre 18 y 24 meses antes de intentar la división celular infructuosa y morir.

El nivel del nadir de PSA obtenido refleja en cierto modo el tipo de alteración (cuadro 92-1). En la mayor parte de las series de pacientes tratados con RT externa, la mediana del nadir de PSA en pacientes libres de alteraciones es de 0,4 a 0,5 ng/mL (Zietman y col., 1996; Critz y col., 1999b; Crook y col., 1999), mientras que en los pacientes que revelan fallas locales, este valor es de 2 a 3 ng/mL y, para los que presentan alteraciones a fracasos a distancia, de 5 a 10 ng/mL. El tiempo de duplicación de los niveles de PSA posteriores al nadir también se correlaciona con el tipo de falla, y las alteraciones a distancia muestran períodos de duplicación del PSA más breves, de entre 3 y 6 meses (Zagars y col., 1991; Hancock y col., 1995; Lee y col., 1996), mientras que en los fracasos locales los tiempos de duplicación del PSA son más prolongados, de entre 11 y 13 meses (Zagars y Pollack, 1993; Hancock y col., 1995).

Cuadro 92-1. *Patrón de fracaso de acuerdo con el nivel del nadir de PSA, el tiempo hasta el nadir y el tiempo de duplicación del PSA*

Patrón	*Nadir de PSA*	*Tiempo hasta el nadir*	*Tiempo de duplicación del nadir*
SEE	0,4-0,5 ng/mL	22 a 33 meses	NA
Fracaso local	2-3 ng/mL	10 a 12 meses	11-13 meses
Fracaso a distancia	5-10 ng/mL	17 a 20 meses	3-6 meses

SSE, sin evidencias de enfermedad; PSA, antígeno prostático específico; NA, no aclarado.

Se debe explicar cómo el nadir de PSA y el tiempo hasta alcanzar el nadir reflejan el tipo de alteración. Hay tres fuentes posibles de PSA que contribuyen con el nadir: el epitelio prostático benigno residual, las células remanentes del cáncer de próstata local y las micrometástasis subclínicas diseminadas. Cuanto más tiempo tarda en alcanzarse el nadir y menor es el nadir absoluto, hay más probabilidades de que éste represente epitelio prostático benigno, que implica la ausencia de alteraciones. En pacientes en los que la RT no puede erradicar todo el tumor local, los valores de PSA disminuyen en forma progresiva hasta que la velocidad de crecimiento de las células sobrevivientes del cáncer de próstata es mayor que la tasa de mortalidad de las células con lesiones actínicas mortales, momento en el que empieza a aumentar el nivel de PSA. Como hay células residuales sobrevivientes del cáncer de próstata que contribuyen con el nadir de PSA en ese momento, el nadir es más elevado. En el tercer caso el paciente tiene micrometástasis subclínicas que mantienen su crecimiento sin descubrirse a pesar del tratamiento efectivo del tumor primario. Esta velocidad de crecimiento supera la velocidad de desaparición de la población tumoral local poco después del tratamiento y se produce un nadir más elevado y más temprano.

En un análisis multivariado de factores pronósticos, si el nadir de PSA se incluye en el modelo compuesto por el valor de PSA antes del tratamiento, el grado de Gleason y el estadio, el nadir de PSA se convierte en el factor predictivo independiente más firme para evaluar la evolución (Ben-Josef y col., 1998; Crook y col., 1998; Preston y col., 1999). Esto no es sorprendente si se considera la relación temporal estrecha entre el nadir del PSA y la definición de recurrencia bioquímica. Aunque con frecuencia se mezclan los factores pronóstico previos al tratamiento en el mismo modelo multivariado junto con el nadir de PSA después de la RT, este último valor debe considerarse como una manera de evaluar la respuesta a la RT.

La supresión androgénica neoadyuvante se emplea con frecuencia antes de la RT, sobre todo en pacientes con enfermedad más avanzada en forma local o con riesgo alto. En este caso los pacientes suelen comenzar la RT con un valor de PSA indetectable. Si el PSA permanece

indetectable, es imposible determinar un nadir verdadero o el tiempo que tarda en alcanzarlo por lo tanto no se puede usar el valor sérico de PSA como indicador de la respuesta a la RT. Si, no obstante, se suspende la hormonoterapia en el momento de iniciar la RT, la recuperación rápida del valor sérico de testosterona puede elevar el PSA durante los primeros meses después de la RT. Cuando se empieza a expresar el efecto de la RT, el PSA vuelve a disminuir. Aunque los datos completos de ensayos aleatorizados sobre este tema están pendientes, es probable que este nadir secundario tenga el mismo valor pronóstico que el nadir de PSA sin terapia hormonal neoadyuvante. Si se respeta la definición de alteración bioquímica de la ASTRO, que requiere tres aumentos sucesivos del PSA con diferencia de entre 3 y 4 meses, existe un tiempo suficiente para que cese este fenómeno y se evite considerar por error que en el paciente falló la RT.

Biopsia posradioterapia

Aunque se adoptó con amplitud el nadir sérico del PSA como parámetro de definición indirecto para determinar la eficacia del tratamiento, las biopsias prostáticas pos RT parecerían la manera lógica de evaluar el efecto local de la RT. Lamentablemente la situación es compleja. Aunque el tumor local no controlado (Fucks y col., 1991; Zagars y col., 1991) se asocia con una tasa elevada de enfermedad metastásica y mortalidad secundaria al cáncer de próstata, la progresión puede ser muy lenta y se comunicó que algunos hombres viven años con tumores residuales confirmados por biopsia y sin signos de progresión (Preston y col., 1999). Hay varios puntos importantes relacionados con esto:

1. El momento en que se realizan las biopsias en relación con la finalización de la RT
2. La interpretación de las biopsias indeterminadas que muestran tumor residual con efecto actínico marcado y viabilidad dudosa
3. La utilidad de los marcadores de proliferación celular
4. La incertidumbre debido al error durante la toma de muestras

En los primeros informes se sabía poco acerca de la velocidad de erradicación histológica del tumor irradiado y se declaraban fracasos tan pronto como a los 6 meses tras completar la RT (Scardino y Wheeler, 1985). En la actualidad se reconoce que el tiempo que tarda el tumor en desaparecer desde el punto de vista histológico se correlaciona con el que demora en alcanzar el nadir sérico de PSA, debido a las mismas razones. La radiación causa muerte celular posmitótica. Las células con lesiones mortales pueden incluso sobrevivir durante una cantidad limitada de mitosis antes de morir (Mostofi y col., 1992, 1993). Las biopsias obtenidas antes de completar la resolución histológica muestran efectos actínicos entre moderados y notables (Crook y col., 1997b). Es imposible que el anatomopatólogo prediga la viabilidad definitiva de estas células o cuándo va a desaparecer el tumor por completo. Crook y col. (1995) determinaron que el momento óptimo para realizar la biopsia es entre 30 y 36 meses tras la RT. En una serie de 498 hombres controlados por biopsias seriadas de rutina tras la RT, el 30% de las biopsias que revelaban tumor residual entre los 12 y los 18 meses no presentó tumor luego de un tiempo medio de 30 meses (Crook y col., 1999).

Si bien se recomienda la guía de la ETR para efectuar las biopsias prostáticas pos RT con el propósito de asegurar una toma de muestra sistemática y adecuada, la ETR sola tiene una utilidad limitada para el diagnóstico (Crook y col., 1993). Algunos autores descubrieron que la ETR es útil para controlar los nódulos hipoecoicos residuales (Babaian y col., 1995), pero el aumento de la fibrosis altera las características ecogénicas de la próstata y es raro poder distinguir un nódulo hipoecoico (Svetec y col., 1998). El error durante la toma de muestras es un problema evidente que puede generar resultados falsos negativos, ya sea antes del tratamiento (Naughton y col., 1998) o postratamiento. En un estudio de screening, Fleshner (1997) comunicó un 30% de rebiopsias positivas en una serie de 130 hombres con sospecha de cáncer de próstata, pero con biopsias del sextante iniciales negativas. Svetec (1998) repitió las biopsias del sextante antes de la prostatectomía radical en 90 pacientes, el 68% de los cuales había recibido hormonoterapia neoadyuvante, con una situación similar a la que se presenta después de la RT. El 45% tuvo biopsias del sextante negativas a pesar de que se confirmó el tumor con anatomía patológica en la pieza de prostatectomía radical posterior. Después de la RT la situación es aun peor porque las células malignas supervivientes pueden hallarse en forma de focos microscópicos diseminados. Crook y col. (1999) comunicaron una tasa de falsos negativos (paciente con biopsia pos RT negativa que es positiva al repetir la biopsia) del 19% en una serie de 498 hombres controlados en forma sistemática con biopsias prostáticas pos RT. Aunque éstas se encuentran plagadas de problemas relacionados con el momento ideal para su realización, la interpretación y el error en la toma de la muestra, son útiles para distinguir entre los fracasos locales y los sistémicos, y representan una herramienta valiosa para la investigación, ya que es evidente que el tumor residual viable debe descubrirse antes de considerar el rescate radical local debido a un fracaso de la RT.

TRATAMIENTO: CONTROL DEL CÁNCER Y CALIDAD DE VIDA

En 1970 se realizaron investigaciones para explorar si el control local de un tumor tratado se relacionaba con el desarrollo posterior de enfermedad metastásica. En ratones con sarcomas se desarrollaron menos metástasis pulmonares cuando se amputaron las extremidades afectadas al comienzo de la evolución de la enfermedad (Suit y col., 1970). **Si se tiene en cuenta que la RT es una modalidad terapéutica local, uno de los objetivos del tratamiento es el control local, con la expectativa de que solo los pacientes que logran este tipo de control podrían ser considerados curados.** En la década de 1980 se tuvo en cuenta por primera vez este principio para el cáncer de próstata, cuando se demostró una relación en-

tre la técnica de planificación del tratamiento y el control del cáncer en los estudios sobre patrones de atención (Leibel y col., 1984; Hanks y col., 1988). Se revieron los registros terapéuticos de pacientes provenientes de 163 departamentos seleccionados al azar en todos los Estados Unidos.

Se logró mejorar el control tumoral en pacientes que recibieron dosis más elevadas de radiación en campos más grandes, a expensas de una cantidad mayor de complicaciones. El 40% de los registros de pacientes indicaba un desvío de las pautas actuales para la evaluación diagnóstica y el tratamiento del cáncer. **En estos estudios se demostró un gran interés y esfuerzo por mejorar la evolución de los hombres con cáncer de próstata con la optimización del plan de tratamiento y los mejores sistemas posibles para su cumplimiento y tolerancia** (Leibel y col., 1994).

Hasta la década de 1970 los oncólogos especialistas en radioterapia debían tratar los cánceres sin conocer su ubicación precisa en el cuerpo. Para programar el tratamiento se empleaban los conocimientos sobre la anatomía normal, las vías de diseminación de un cáncer en particular y la cantidad limitada de información ofrecida por los métodos diagnósticos por imágenes (Asbell y col., 1980). Los oncólogos radioterapeutas adoptaron el diseño de sus abordajes de acuerdo con la anatomía esquelética. Para tratar el cáncer de próstata, los accesos para la radioterapia se centraban en la sínfisis pubiana y las cabezas femorales. Un grupo diseñó un tratamiento con plataforma rotatoria; los hombres con cáncer de próstata se paraban sobre una plataforma mecánica pequeña que rotaba 360° mientras se apuntaba el haz de radiación a la altura de los bolsillos de sus pantalones. Esto se consideró muy avanzado para la época.

Más adelante los oncólogos aprendieron a usar otras herramientas para diseñar el tratamiento. Se infería la ubicación de la próstata en forma indirecta mediante la introducción de una sonda Foley y una rectal con material de contraste. Se suponía que la próstata se ubicaba en el espacio entre estos dos órganos, como se observa en la figura 92-3. Hasta hace muy poco (mediados de la década de 1980) se consideraba que esta técnica estaba a la vanguardia de la época.

Con el advenimiento de los aparatos de tomografía computarizada (TC) se dispuso de un método directo para localizar la próstata dentro de la pelvis ósea y por fin fue posible optimizar la radiación tanto con respecto a los parámetros de definición físicos como biológicos (Mohan y col., 1992; Niemierko y col., 1992). Hacia 1980 los médicos descubrieron que cometían errores graves al colocar el campo sin los datos de la TC, pero las limitaciones en el hardware y el software de la computadora no permitían hallar soluciones para estos problemas (Rosenman y col., 1991; Fraass, 1993). **Felizmente los avances rápidos en la disponibilidad de la computadora, los costos más bajos, la optimización de los gráficos y el poder de la ciencia de la computación cambiaron para siempre el campo de la radioterapia oncológica. Los hombres con cáncer de próstata son los beneficiarios directos de las tecnologías nuevas, y en esta afección el tratamiento actual se asemeja muy poco al empleado hasta fines de la década de 1980** (Fraass, 1995).

En la década de 1990 comenzó la era de la visualización tridimensional del tumor y la planificación del tratamiento. El resultado se describe como RT ajustada porque los haces de radiación se acomodan a la forma del objetivo a tratar (Fraass, 1995). La capacidad para administrar radiación ajustada requiere hardware, software y entrenamiento especiales. En los Estados Unidos hay alrededor de 1.500 institutos de radioterapia y solo el 20% está asociado con una universidad o un programa de residencias médicas (D'Amico y Hanks, 1999). Durante la década de 2000 las técnicas de planifi-

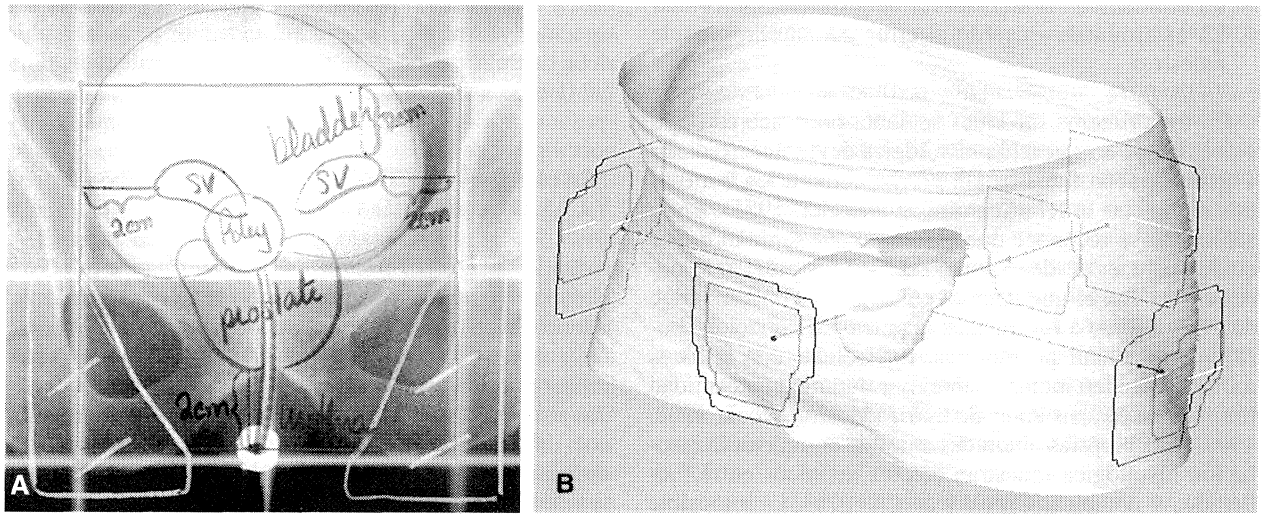


Fig. 92-3. A. Acceso para el tratamiento con radioterapia convencional, vista anterior. La ubicación de la próstata se calcula a partir de la localización del balón de la sonda Foley y el contraste en la vejiga, así como gracias a la ubicación del alambre en el ano. **B.** Acceso para radioterapia ajustada, vista anterior. Se reconstruyó todo el volumen prostático tridimensional a partir de un plano realizado con tomografía computarizada. (Bladder: vejiga; SV: vesículas seminales.)

cación de tratamientos y los sistemas de administración diseñados en estos ámbitos académicos avanzarán con lentitud hasta ofrecerse en todos los centros de radioterapia.

Uno de los objetivos de la radioterapia prostática ajustada es disminuir las dosis dirigidas a los tejidos periféricos normales, como el recto y la vejiga, a la vez que se aumenta la dosis aportada a la próstata (Burman y col., 1991; Niemierko y col., 1992). Todos los oncólogos radioterapeutas están de acuerdo en que los datos obtenidos por la TC permiten establecer los campos de irradiación en forma más precisa. Pilepich y col. (1982) demostraron esto por primera vez al hallar una tasa de error del 53% en la colocación y el tamaño del campo en pacientes sin datos provenientes de la TC: en teoría, la mejor observación y la localización de la próstata antes del tratamiento eliminan la necesidad de agrandar el campo de irradiación debido a las incertidumbres anatómicas y geométricas. Por lo tanto, los campos más pequeños disminuyen irradiación de estructuras diferentes del objetivo, como la vejiga o el recto. Sin embargo, algunos datos sugieren que las relaciones geométricas entre la próstata y los tejidos contiguos normales varían dentro del mismo paciente debido a los movimientos fisiológicos de la pelvis al azar, que pueden ser difíciles de calcular (Ten Haken y col., 1991; Beard y col., 1996; Zelefsky y col., 1999b). **La proximidad entre la próstata y otros órganos sensibles a la radiación, como la vejiga, el recto, los paquetes vasculonerviosos y el tejido eréctil del pene, fue una preocupación constante; los pacientes sometidos a radioterapia externa corren riesgo de padecer efectos colaterales gastrointestinales, genitourinarios y sexuales. El porcentaje de pacientes que sufre efectos colaterales y su severidad varía un poco entre las distintas series, según la escala de morbilidad empleada y en función de si la evaluación se basa en el registro del médico o del paciente** (cuadro 92-2) (Pilepich y col., 1987; Lawton y col., 1991; Austin-Seymour y col., 1994; Beard y col., 1998, 1997). **En general, las evaluaciones prospectivas de los pacientes revelan porcentajes más elevados en quienes sufren efectos colaterales, más allá del tipo de tratamiento recibido** (Beard y col., 1997; Talcott y col., 1998). **Si aún persiste cierto debate en torno de si las tasas de complicación disminuyen como consecuencia del tratamiento ajustado, es probable que esto se deba a que los médicos aumentaron la dosis radiante a medida que disminuyeron los campos de irradiación.**

Varios autores (Sandler y col., 1992, 1995; Hanks y col., 1994; Leibel y col., 1994; Schultheiss y col., 1995, 1997) compararon las tasas de complicaciones en sus pacientes con cáncer de próstata que recibían radioterapia convencional con las de los que recibían radioterapia ajustada. La mayor parte empleó las escalas de morbilidad tardía por radiación del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), como se observa en el cuadro 92-3.

Se efectuó un ensayo prospectivo aleatorizado en el Univesity Hospital of Rotterdam y en el Daniel den Hoed Cancer Center de los Países Bajos para comparar el efecto de 66 Gy administrados por medio de RT convencional o tridimensional en un grupo de 266 pacientes (Koper y col., 1999). Se evaluó a todos los pacientes para conocer su evolución gastrointestinal y genitourinaria. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la proporción de individuos con toxicidad rectal grado 2

Cuadro 92-2. *Efectos colaterales en pacientes que reciben radioterapia*

Institución y referencia	*Número de pacientes evaluados y técnica de RT*	*Porcentaje con complicaciones intestinales entre moderadas y graves*	*Porcentaje de complicaciones genitourinarias entre moderadas y graves*
Medical College of Wisconsin (Lawton y col., 1991)	1.020 No ajustada	3,3	7,7
Memorial Sloan-Kettering (Zelefsky y col., 1999a)	743 Ajustada 64,8-81 Gy	11,8	13
Fox Chase Cencer Center (Schultheiss y col., 1995)	616 Ajustada 68-75 Gy	2,7	3,2
Joint Center for Radiation Therapy (Beard y col., 1998)	354 No ajustada 66 Gy	2,6	4
University of Michigan Medical Center (Sandler y col., 1995)	721 Ajustada 59,4-80,4 Gy	3	N/S
University Hospital Rotterdam (Koper y col., 1999)	266 66 Gy ajustada frente a	19	
	66 Gy convencional	32	
Royal Marsden Hospital (Dearnaley y col., 1999)	225 64 Gy ajustada frente a	5	20
	64 Gy convencional	15	23

RT, radioterapia; N/S, no significativo.

Cuadro 92-3. *Escalas de morbilidad gastrointestinal y genitourinaria tardía del RTOG*

Grado	*Genitourinaria*	*Gastrointestinal*
2	Frecuencia moderada; telangiectasias generalizadas; hematuria macroscópica intermitente	Más de dos antidiarreicos por semana; analgesia no narcótica para el dolor en forma regular; transfusiones de sangre ocasionales; corticoides ocasionales; dilatación ocasional; uso intermitente de apósitos
3	Frecuencia y disuria graves; telangiectasias generalizadas graves; hematuria frecuente; reducción de la capacidad vesical (< 150 mL)	Más de dos antidiarreicos por día; uso de analgésicos narcóticos para el dolor en forma regular; transfusiones de sangre frecuentes; enemas de corticoides; oxígeno hiperbárico para las úlceras; dilatación regular; uso diario de apósitos
4	Necrosis; vejiga contraída (< 100 mL); cistitis hemorrágica grave	Perforación; hemorragia que pone en riesgo la vida; reparación quirúrgica
5	Toxicidad fatal	Toxicidad fatal

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

en el grupo sometido a radioterapia ajustada (19 frente al 32%) (P = 0,02). El beneficio con la RT ajustada se debió sobre todo a una incidencia mucho más baja de efectos colaterales anales (8%, en comparación con el 16% experimentado por el grupo control). Es interesante destacar que no se observaron diferencias en los porcentajes de pacientes que experimentaron síntomas vesicales, que fueron mínimos en ambos grupos. En el Royal Marsden Hospital se realizó el único otro ensayo prospectivo aleatorizado que comparaba la radioterapia ajustada con la convencional (Dearnaley y col., 1999). En ese estudio se aleatorizaron 225 hombres para recibir 64 Gy en alguna forma de radioterapia. Solo el 5% de los del grupo que recibió radioterapia ajustada desarrolló proctitis grado 2 y hemorragia, en comparación con el 15% del grupo en el que se suministró radioterapia convencional (P = 0,01). Al igual que en el estudio danés, no se observaron diferencias entre los grupos con respecto al desarrollo de síntomas vesicales grados 1 o 2.

Varios grupos evaluaron la función sexual después de la RT ajustada. En el Joint Center for Radiation Therapy y el Dana Farber Cancer Institute (DFCI) los participantes de un ensayo prospectivo multicéntrico para evaluar la evolución se dividieron en tres grupos de acuerdo con la técnica de radioterapia empleada (Beard y col., 1997). Como se observa en el cuadro 92-4, menos pacientes informaron efectos colaterales sexuales después del tratamiento con radioterapia ajustada en comparación con los sometidos a tratamientos de campo limitado o en toda la pelvis. Ninguno de los valores fue estadísticamente significativo, pero esto pudo haber sido en parte debido al tamaño pequeño de la muestra. **A diferencia de lo que ocurre en la prostatectomía radical, la disfunción sexual posterior a la RT aumenta con lentitud con el tiempo** (Talcott y col., 1998). Zelefsky y col. (1999a) del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center informaron que el 39% de 542 pacientes sin disfunción eréctil antes de la radioterapia y sometidos a radiación ajustada en dosis de entre 64,8 y 81 Gy presentaron impotencia dentro de los 5 años después del tratamiento. En la University of Chicago se realizó una evaluación retrospectiva en 287 hombres y se obtuvieron resultados similares, ya que un

Cuadro 92-4. *Datos evolutivos prospectivos multicéntricos sobre síntomas sexuales con el paso del tiempo en pacientes tratados con radioterapia convencional en toda la pelvis, radioterapia convencional de campo limitado y radioterapia ajustada sin aumento de las dosis*

Variable	*Grupo terapéutico*	*Nº de pacientes*	*Pre RTE*	*3 meses (%)*	*12 meses (%)*	*Valor de P*
Ninguna erección	PT	16	6	25	44	0,31
	CL	34	18	24	32	
	A	20	15	5	20	
Erecciones presentes pero inadecuadas para el coito	PT	15	33	60	73	0,69
	CL	32	38	56	63	
	A	20	60	55	60	
Dificultad para lograr la erección	PT	18	56	78	50	0,25
	CL	45	56	64	38	
	A	24	50	50	25	
Sin deseo sexual o deseo sexual infrecuente	PT	21	19	43	43	0,22
	CL	41	49	46	37	
	A	25	40	28	20	
Sin satisfacción sexual	PT	18	33	50	56	0,13
	CL	39	38	49	38	
	A	21	38	33	24	

A, ajustada; CL, campo limitado; PT, pelvis total; RTE, radioterapia externa.

Beard C, Propert K, Rieker P et al. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients. A propective multiinstitutional outcomes study. J Clin Oncol 1997;15:223-229.

53% de los hombres que antes eran normales informó impotencia a los 60 meses del tratamiento ajustado (Mantz y col., 1999). **Al igual que en otros estudios sobre función sexual después de la radioterapia, los hombres con mayores probabilidades de conservar la función eréctil después del tratamiento fueron los que tenían una función sexual normal antes de él y pocas enfermedades comórbidas o ninguna, así como los que no recibieron terapia androgénica.**

Control del tumor después de la radioterapia ajustada

No se dispone de datos en el largo plazo (de más de 10 años de seguimiento) después de la RT ajustada, pero varios centros comunicaron los primeros resultados. La mayoría de estos datos se relaciona con la falta de alteración del PSA.

Zelefsky y col. (1998) informaron los resultados obtenidos en 743 hombres con cáncer de próstata tratados con radioterapia ajustada prospectiva con dosis progresivas. Los pacientes se dividieron en los grupos favorable (estadio T1-T2, PSA < 10 ng/mL, grado de Gleason < 6), intermedio (con una característica desfavorable) o desfavorable (con dos características desfavorables). En estos tres grupos las tasas de falta de recurrencia a los 5 años fueron del 85, el 65 y el 35%, respectivamente. Fukunaga-Johnson y col. (1997) de la University of Michigan obtuvieron resultados casi idénticos. En esa serie, 707 pacientes recibieron radioterapia ajustada en dosis de hasta 80 Gy y en la mayor parte se suministraron más de 69 Gy. Los pacientes con características favorables (definidas como estadio T1-T2, grado de Gleason < 7 y PSA de 0 ng/mL) presentaron falta de recurrencia con PSA a 5 años del 75%, en comparación con una tasa del 37% para los que tenían características desfavorables (T3-T4, grado de Gleason > 7 o PSA > 10 ng/mL). Los investigadores del Fox Chase Cancer Center de Philadelphia compararon el efecto de dosis menores de 74 Gy con el de dosis mayores de 74 Gy en pares de pacientes agrupados de acuerdo con el estadio, el nivel de PSA previo al tratamiento y el grado de Gleason (Hanks y col., 1999). Cuando se excluyó el PSA, las dosis mayores de 74 Gy se correlacionaron en grado significativo con falta de progresión de la enfermedad localizada, ausencia de metástasis a distancia y aumento de la supervivencia específica por etiología y global. Los resultados también fueron significativos para la falta de progresión de la enfermedad y metástasis a distancia, cuando se incluyó el valor de PSA como variable independiente.

Hanks y col. (2000) dividieron 618 pacientes que recibían radioterapia ajustada en grupos de acuerdo con las características del tumor antes del tratamiento (grado de Gleason, estadio clínico y valor de PSA) y con la dosis total de radiación que recibían (< 76 Gy y > 76 Gy). Se crearon seis subgrupos. Los pacientes con tumores favorables (grado de Gleason < 6, estadio T1-T2a), que además tenían un nivel de PSA menor que 10 ng/mL, no revelaron ventajas al aumentar las dosis, porque todos los pacientes de este grupo evolucionaron bien. Los pacientes con tumores desfavorables (grado de Gleason 7-10, estadio T2b-T3) y con valores de PSA mayores que 20 ng/mL tampoco revelaron beneficios al aumentar las dosis. En esta cohorte ambos grupos evolucionaron mal, con tasas de falta de recurrencia inferiores al 30%. Todos los demás pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa de las tasas de falta de recurrencia con el tratamiento ajustado con dosis elevadas, como se observa en la figura 92-4.

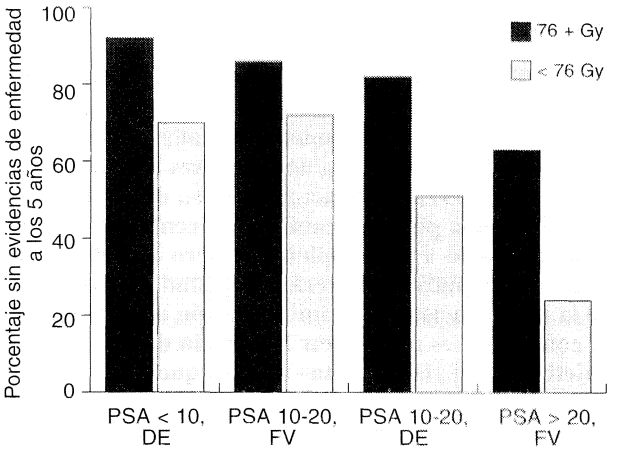


Fig. 92-4. En estos gráficos de dosis-respuesta se observa la ventaja de aumentar las dosis en forma progresiva. Se divide a los pacientes en grupos de acuerdo con las características clínicas antes del tratamiento y la dosis de radiación que reciben. FV, características favorables (grado de Gleason < 6, estadio T1c-T2a); DE, características desfavorables (grado de Gleason 7-10, estadio T2b-T3). (Modificado de Hanks G, Hanlon A, Pinover W et al. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. Cancer J Sci Am 1999; 5:152-158.)

En un ensayo prospectivo aleatorizado realizado en el MD Anderson Cancer Center se evaluaron las tasas reales de FEE (falta de evidencia de enfermedad) a los 4 años en 304 pacientes que recibieron 70 o 78 Gy (Pollack y col., 1999). Ambos grupos evolucionaron bien, con tasas de FEE del 72 y el 77%, respectivamente. Sin embargo, el análisis de subgrupos reveló una diferencia muy significativa (55 frente a 93%) en pacientes con estadio T1-T2 de la enfermedad y niveles de PSA mayores que 10 ng/mL. No se observaron ventajas para los pacientes con estadios iniciales de la enfermedad y valores de PSA mayores que 10 ng/mL (ambos grupos tuvieron tasas de FEE del 86%).

Los pacientes que reciben radioterapia ajustada, a diferencia de los que reciben la forma convencional, pueden tratarse con dosis más elevadas sin correr riesgos. Estos pacientes parecen desarrollar menos complicaciones y tienen menor riesgo de recurrencia del tumor durante los primeros 5 años después del tratamiento. Debido a los beneficios demostrados tanto por las revisiones retrospectivas de una sola institución como por los ensayos prospectivos aleatorizados, la radioterapia ajustada se convirtió en el estándar frente al cual se deben medir los demás tratamientos. La terapia con aumento de la dosis hasta 75 Gy aún es experimental, pero los primeros datos son prometedores.

Modulación de la intensidad

La RT de intensidad modulada (RTIM) es una forma interesante de RT ajustada, que emplea un software muy avanzado, personal especializado y adaptaciones del hardware para aceleradores lineales (Burman y col., 1997). En la actualidad, su disponibilidad se limita a una pequeña cantidad de centros de radioterapia debido a su complejidad, pero con el tiempo podría reemplazar a la terapia ajustada. El objetivo de la planificación y la administración del tratamiento con RTIM es maximizar la llegada de los rayos al objetivo –p. ej., la próstata– a la vez que se disminuye al mínimo la cantidad de rayos recibida por los tejidos periféricos, lo cual no es posible con la terapia ajustada (Oh y col., 1999). La RTIM usa un enfoque de planificación nuevo que se conoce como *planificación del tratamiento invertido.* Éste otorga la misma atención a las áreas donde se debe minimizar la dosis y a las que deben recibir el tratamiento en dosis elevadas. La computadora planificadora, que emplea una técnica matemática para la optimización, conocida como apareamiento simulado, determina los campos terapéuticos optimizados. El segundo componente de la RTIM es la modulación de la intensidad del haz radiante controlada con computadora durante el tratamiento. Con esta tecnología la próstata puede recibir una dosis diaria de 180 cGy, mientras que la vejiga adyacente recibe menos de la mitad de esta dosis. En la figura 92-5 se observa un ejemplo de un haz con intensidad modulada. Si se examina esta figura, se ve la distribución de la radiación en un campo estrecho alrededor de la próstata y sin afectar la mayor parte del recto y la vejiga. Los datos del grupo del Baylor College of Medicine muestran que el porcentaje de pacientes con complicaciones rectales graves después de la radioterapia es menor en sujetos que reciben RTIM cuando se comparan con los que reciben RT ajustada o convencional (Teh y col., 1999). **Con el tiempo se dispondrá de más datos acerca de la utilidad y la evolución, y los médicos tendrán la información necesaria para decidir si se justifica utilizar la RTIM para el tratamiento de sus pacientes por su complejidad y costo** (cuadro 92-5).

Haces con partículas pesadas

Desde la década de 1950 los oncólogos radioterapeutas emplearon la terapia de haces con partículas para sus pacientes con cáncer. La terapia con partículas se aplica junto con el haz de electrones, presente en todos los aceleradores lineales modernos. También se dispone de otras partículas, como los protones, los neutrones, los iones de helio, los iones pesados (neón, argón, carbono) y los iones negativos. Estos haces de partículas pesadas son difíciles de producir y **controlar pero tienen ciertas ventajas teóricas sobre los rayos-x convencionales y los haces de electrones, como mayor capacidad de destrucción en el tejido y menor capacidad de las células tumorales para reparar la lesión que generan. Asimismo, estos haces viajan en forma diferente en el tejido y exhiben un pico de Bragg, que representa una suspensión aguda de la dosis cuando la partícula alcanza el tejido.** Más allá de esta profundidad, el tejido recibe una radiación escasa o nula. Por lo tanto, con el foco y la aplicación apropiados, es más fácil evitar los tejidos normales que rodean el objetivo neoplásico.

Las partículas empleadas con mayor frecuencia son los neutrones y los protones. La RTOG auspició un ensayo en fase III en 1977 (Lawton y col., 1991), en el que

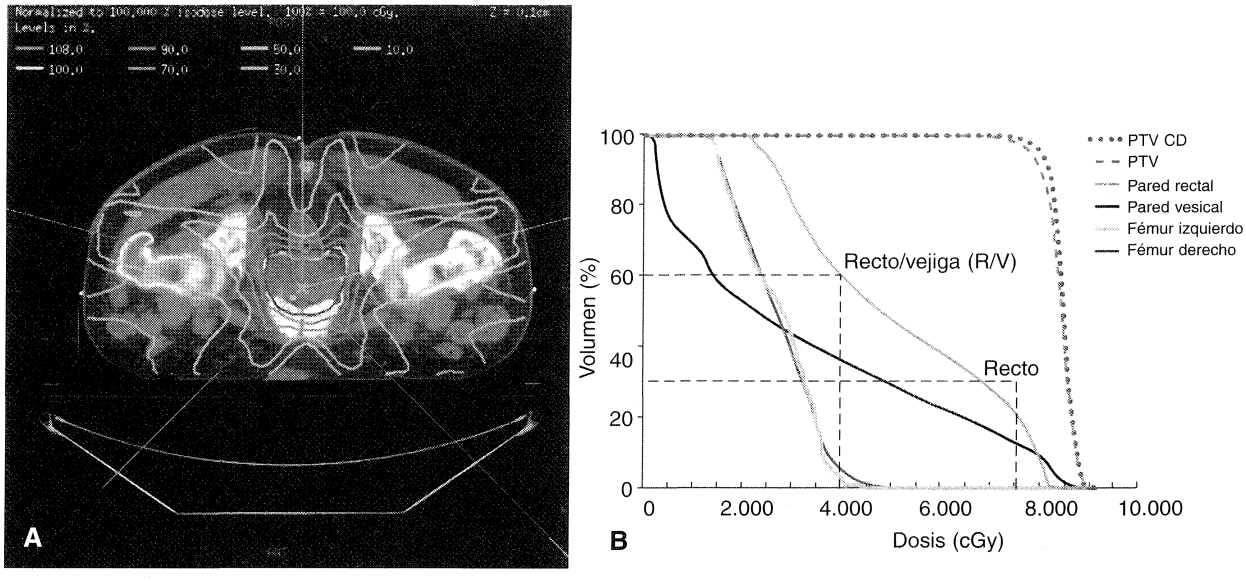


Fig. 92-5. A. Imagen transversal de tomografía computarizada con campos superpuestos de radioterapia de intensidad modulada. Se observa el grado elevado de concordancia al examinar las imágenes. La región que recibe las dosis máximas cubre la próstata y 0,5 cm de tejido periprostático en forma intencional para prever el movimiento de la próstata y la presencia de tumor microscópico en la grasa que rodea la próstata. A pesar de esto la mayor parte de la ampolla rectal queda fuera de la región que recibe dosis elevadas. **B.** Se observan los histogramas dosis-volumen para el mismo paciente. Si bien la próstata recibe la dosis de radiación óptima, la vejiga y el recto reciben dosis mucho más bajas. (PTV CD, *planning target volume curative dose*: volumen blanco planificado – dosis curativa).

Cuadro 92-5. *Comparación entre los efectos colaterales del tratamiento convencional, ajustado y con RTIM en pacientes con cáncer de próstata*

	Total de pacientes		Grado GU del RTOG			Grado GI del RTOG		
	N	%	0	1	2	0	1	2
Convencional	30	100	2 (7)	12 (40)	13 (43)	4 (13)	7 (23)	18 (60)
Ajustada	30	100	2 (7)	17 (57)	9 (30)	5 (17)	4 (13)	20 (67)
RTIM	50	100	26 (52)	9 (18)	15 (30)	37 (74)	6 (12)	7 (14)

GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; RTIM, radioterapia de intensidad modulada; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.
Burman C, Chui C, Kutcher G et al. Planning delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: A strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:863-873.

se aleatorizaron 91 pacientes con cáncer de próstata para recibir tratamiento con neutrones o rayos-x convencionales. A los 10 años la supervivencia fue mejor en el grupo de los neutrones (46%) que en el de los fotones (26%). No obstante, los pacientes no se dividieron en forma equitativa entre los dos grupos. Los factores de mal pronóstico, como el estadio D1 de la enfermedad, fueron más frecuentes en el grupo de fotones. La diferencia en la supervivencia entre ambos grupos pudo deberse a este aspecto más que a cualquier beneficio terapéutico de los neutrones por sí solo. Sin embargo, los datos fueron bastante sugestivos como para hacer que el National Cancer Institute donara los fondos para construir varias instituciones vanguardistas en la utilización de haces de neutrones. Otra vez se efectuaron ensayos para evaluar la eficacia y la morbilidad del tratamiento con neutrones. **Los ciclotrones actuales son grandes y muy costosos, de modo que en los Estados Unidos hay pocas instituciones que usan el tratamiento con haces de neutrones para los pacientes con cáncer.** A mediados de la década de 1980, el RTOG efectuó un segundo ensayo prospectivo aleatorizado (Russell y col., 1994). Se asignaron al azar 178 pacientes con cáncer de próstata, al tratamiento con haces de neutrones o con rayos X convencionales (no ajustados). La tasa de control local fue mayor para los pacientes que recibieron la terapia con neutrones que para los que recibieron fotones (89 frente a 68%), al igual que la falta de fracaso a los 5 años con el PSA (83 frente a 55%). Sin embargo, las tasas de supervivencia fueron iguales en ambos grupos. La morbilidad fue mayor en los pacientes que recibieron el tratamiento con haces de neutrones y se describió como muy grave en el 11% de los casos en comparación con el 3% en los sometidos a radioterapia con fotones.

En general los oncólogos radioterapeutas aceptaron la terapia con haces de neutrones en forma limitada debido a que las tasas de complicaciones son elevadas sin obtener grandes beneficios en el control tumoral, y por la disponibilidad limitada y el costo asociados con la producción de neutrones. No obstante, en las instituciones que trabajan con haces de neutrones se intenta mejorar la evolución con la misma tecnología informática usada para el tratamiento con rayos-x. En la actualidad es posible una forma de terapia ajustada con haces de neutrones en varios centros (Forman y col., 1995) y los estudios futuros deberán revelar si las ventajas teóricas de la terapia de neutrones junto con la tecnología nueva lograrán mejorar el rango terapéutico.

Los haces de protones también se utilizan para tratar el cáncer. Estas partículas con carga se generan mediante un acelerador lineal, un ciclotrón o un sincrotrón. Cada método de fabricación tiene sus ventajas y sus desventajas y, hasta el presente, fue difícil crear un sistema simple, eficaz y costo-efectivo que pueda emplearse para el tratamiento del cáncer. La mayor parte de las instituciones que trabajan con protones está cerca de laboratorios de física nuclear, pero hay una unidad independiente en el Loma Linda Medical Center, en California. Hay otras dos en desarrollo, una en Boston, Massachusetts, y la otra en Suiza.

Los protones tienen las mismas ventajas teóricas sobre los rayos-x convencionales que los neutrones (esto es, generan mayor ionización en los tejidos y la dosis disminuye con rapidez en el tejido). Durante muchos años en el Massachusetts General Hospital los médicos usaron un ciclotrón que se encuentra en la Harvard University para el tratamiento de los pacientes. En la década de 1980 se realizó un ensayo prospectivo aleatorizado en hombres con cáncer de próstata avanzado en forma local (Shipley y col., 1995). Los pacientes sometidos a haces de protones tuvieron una incidencia de control local del cáncer a los 5 años del 95%, en comparación con un 64% de incidencia en los del grupo tratado con fotones. Aunque no se informó toxicidad de grado 3 al 5 en ninguno de los grupos del ensayo, las tasas de proctorragia de grados 1 y 2 fueron más elevadas en el grupo sometido a protones (32 versus 12%, $P = 0{,}002$), al igual que las estenosis uretrales (19 versus 8%, $P = 0{,}07$). Cuando se analizó con atención el grupo con proctorragia, se estableció una relación entre el volumen de recto tratado y la dosis de protones administrada, y se desarrollaron pautas para efectuar ensayos en el futuro (Hartford y col., 1999).

En el Loma Linda University Medical Center, 643 pacientes recibieron tratamiento con protones solos o combinados con fotones (Rossi, 1999). El 89% de los primeros (estadio T1b-T2b, PSA < 15 ng/mL) logró una supervivencia libre de enfermedad bioquímica a los 5 años, en comparación con el 68% de los pacientes con tumores más avanzados. En esta serie el 21% de los pacientes desarrolló proctitis actínica mínima y se observaron efectos colaterales graves en menos del 1% de los casos.

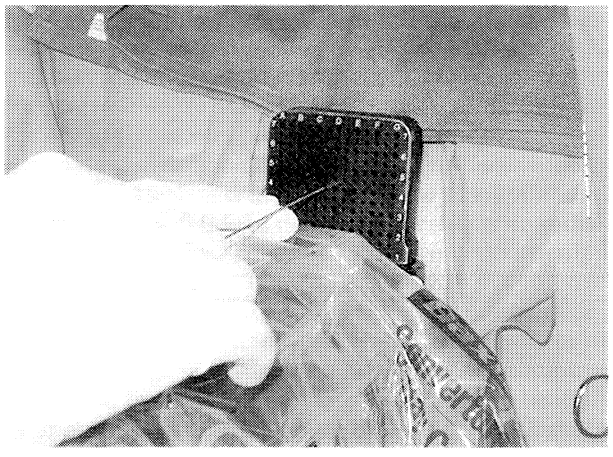


Fig. 92-6. Paciente en posición de litotomía con el transductor transrectal ensamblado con el dispositivo de aumento. Se implanta la aguja que contiene las semillas radiactivas a través del perineo por medio de un sistema eléctrico.

Los especialistas en haces de partículas utilizarán los mismos avances técnicos que permiten administrar una terapia de fotones mejorada (radiación ajustada). Con el tiempo, podría ser posible administrar haces de partículas en forma segura y sin costos elevados. Hasta el presente los resultados de cada institución respecto del cáncer de próstata revelan tasas de control de la enfermedad similares a las observadas con la radioterapia ajustada.

Braquiterapia

La braquiterapia (terapia "cercana") es la colocación de fuentes radiactivas en o cerca de los tumores con fines terapéuticos. El descubrimiento de los rayos-x y la purificación del radio prepararon el terreno para el desarrollo de esta forma de tratamiento a comienzos del siglo XX. Pasteau (1913) describió la colocación temporaria de agujas con radio en la próstata a través de la uretra. Durante la década de 1920, Young y col. (1922) insertaron los primeros implantes de agujas de radio en la próstata por vía transperineal en el Johns Hopkins Hospital en los Estados Unidos. Luego, en la década de 1950, Flocks (1959) efectuó braquiterapia permanente con semillas de oro radiactivo Au 198 en la University of Iowa. Whitmore (1972) colocó implantes de yodo 125 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center durante la década de 1980. En este caso los pacientes eran sometidos a una linfadenectomía y luego a la colocación del implante. Se abordaba la próstata por vía retropúbica para insertar el implante. No obstante, esta técnica a ciegas lograba una distribución subóptima de las semillas y una dosimetría inadecuada (D'Amico y Coleman, 1996).

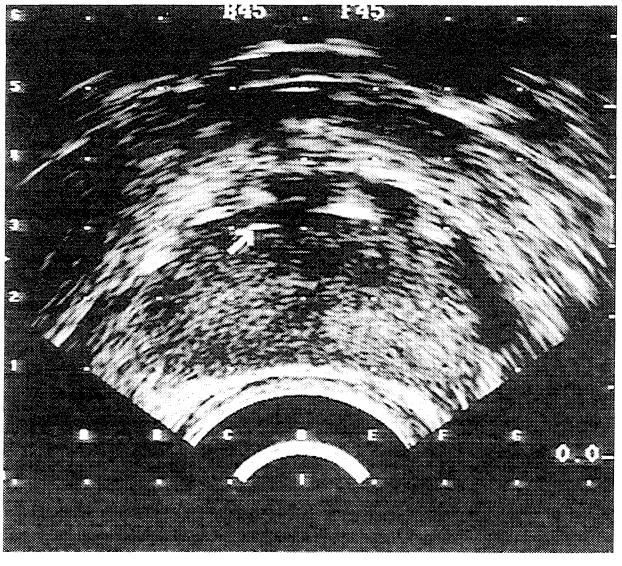


Fig. 92-7. Imagen ecográfica transversal de la próstata. Hay varias semillas visibles en la parte anterior de la glándula. La flecha delimita la ubicación deseada para insertar la aguja.

Holm y col. (1983) describieron el implante cerrado transperineal con ayuda de la ETR. En este abordaje se podían ver las agujas empleadas para insertar las semillas radiactivas y así se mejoraba la precisión para colocar las semillas en comparación con el abordaje retropúbico. También se redujeron la morbilidad quirúrgica y los costos. Para este procedimiento se colocaba al paciente en posición de litotomía alta para maximizar la exposición de la próstata durante el abordaje transperineal. Luego se insertaba un transductor ecográfico intrarrectal, que se fijaba a una montura o a un estabilizador a través de un dispositivo. Un molde con orificios paralelos prefabricados se ensamblaba al dispositivo. Esto permitía obtener una imagen exacta y reproducible de la próstata durante todo el procedimiento. El patrón del molde también podía superponerse sobre la imagen ecográfica por medio de un software de la computadora en el dispositivo ecográfico. Se insertaban agujas de calibre 17 o 18 a través del molde y dentro de la próstata. Se confirmaba la posición de la aguja con la imagen transversal o parasagital. Se diseminaban las semillas metálicas selladas que contenían el isótopo radiactivo, a medida que se retiraba la aguja (figs. 92-6 a 92-9).

Hay varios métodos que se usan con amplitud para el implante de semillas radiactivas permanentes. Blasko y col. (1993) popularizaron un método en Seattle que calcula un plan dosimétrico por medio de imágenes de la ETR obtenidas antes del implante. Luego se emplean estas imágenes en el quirófano para determinar los sitios donde se colocarán las semillas. Kaplan y col. (1998) describieron un método para calcular el plan dosimétrico durante la operación. Stone y col. (1999) determinaron la cantidad de semillas que se debían implantar de acuerdo con el tamaño de la glándula y el normograma informado por Anderson (1976). Las agujas se implantan de acuerdo con las reglas empíricas definidas por Patterson y Parker (Meredith, 1947) durante la década de 1930. Se describieron otros métodos para el implante de semillas, en los que se usan TC (Koutrouvelis, 1998) y un dispositivo de resonancia magnética intraoperatoria (D'Amico y col., 1998a).

Luego de la operación se calcula la dosimetría final mediante la localización de las semillas con radiografías

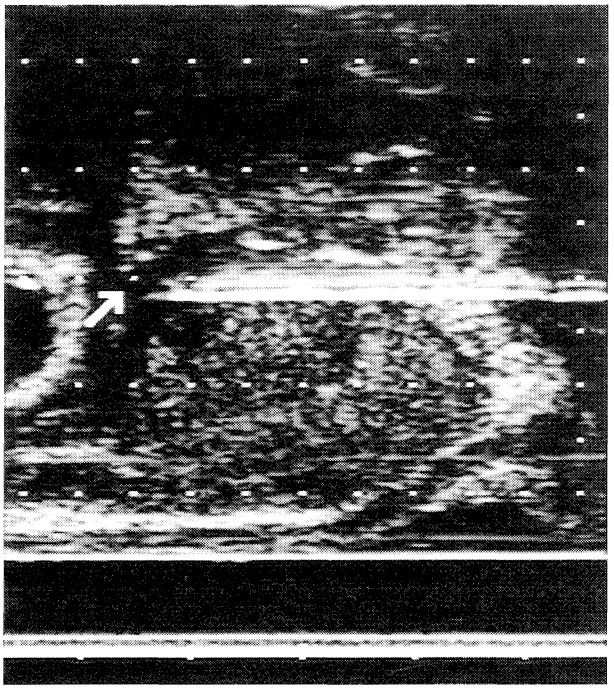


Fig. 92-8. Imagen ecográfica parasagital de la próstata. La flecha muestra que la parte profunda de la aguja llega hasta la cápsula de la próstata antes de diseminar las semillas radiactivas.

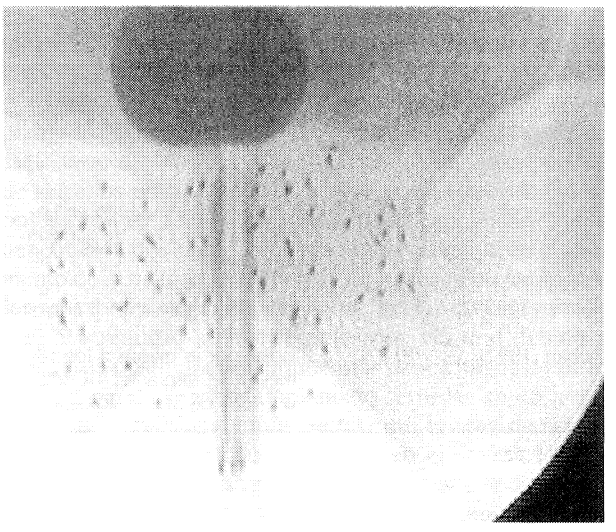


Fig. 92-9. Imagen fluoroscópica intraoperatoria de la próstata, que muestra la colocación de las semillas de paladio 103.

de la pelvis obtenidas en siete ángulos. Se pueden determinar la ubicación de las semillas y se puede calcular la dosis administrada. Sin embargo, con este método la determinación de la dosis en las estructuras de tejido blando, como el recto, la vejiga, la uretra o –más importante– la próstata, no es exacta (Yu y col., 1996). Se puede realizar una TC posimplante tanto para determinar la localización del implante como para conocer la dosis irradiada hacia la próstata y a las demás estructuras importantes (Willins y Wallner, 1997).

Isótopos

Hay varias opciones para implantar las semillas de isótopos en forma permanente. El yodo 125 es el isótopo usado con mayor frecuencia; emite rayos-x con baja energía de 27 keV y una vida media de 59,6 días. En 1986 se introdujo el paladio 103. La radiación proveniente del paladio tiene un espectro de energía similar a la del Yodo 125, con rayos-x de 21 keV, pero tiene una vida media significativamente más corta de 17 días. Por lo tanto, se necesitan semillas de paladio 103 con mayor actividad que las de yodo 125 para administrar una dosis tumoricida similar (esto es, 1,3 μCu por semilla de paladio frente a 0,4 μCu por semilla de yodo). Además se produce una disminución rápida de la radiación en los bordes del implante cuando se emplea paladio 103. Esto reduce en forma significativa la dosis entregada a las estructuras normales, como el recto y la vejiga.

No hay ensayos aleatorizados publicados que comparen las evoluciones y las tasas de toxicidad del yodo 125 y el paladio 103. Hay una tendencia a implantar paladio en pacientes con grados de Gleason más elevados (> 8), por lo cual el análisis retrospectivo es más difícil (Stone y Stock, 1999). En varias series en las que se contrataron las variables clínicas que influyen sobre el pronóstico, no se observaron diferencias en la evolución (Cha y col., 1999). No obstante, en algunos informes se sugirió que el paladio 103 genera efectos colaterales urinarios más agudos y menor toxicidad en el largo plazo (Peschel y col., 1999).

Evolución de la monoterapia con implantes

El cáncer de próstata tiene una evolución natural prolongada y por lo general se presenta en una población en la que la mortalidad y morbilidad por otras causas son factores importantes cuando se analiza la evolución. Como el implante en la próstata bajo guía por imágenes es un procedimiento relativamente nuevo, hay pocos datos en el largo plazo. Se pueden emplear parámetros de definición indirectos para determinar su eficacia. Sin embargo, con el advenimiento de la determinación del PSA sérico, se produjo una mejoría en la estadificación basada en la evolución, por lo que se complica la comparación con los resultados del tratamiento antes de la era del PSA.

Biopsias posimplante

Las biopsias obtenidas después del tratamiento se utilizan para evaluar la eficacia de las terapias locales para controlar la neoplasia. En el cáncer de próstata esta técnica tiene varias limitaciones. La velocidad de disminución del PSA típica después de la RT prostática localizada sugiere que no se observa un efecto completo hasta 18 meses o más después de completar la RT (Ragde y col., 1998). Asimismo, se producen errores potenciales en la toma de la muestra y dificultades para interpretar la anatomía patológica de la biopsia posimplante. Además, los

Cuadro 92-6. *Resumen de los resultados de las biopsias después del implante para el cáncer de próstata*

Autor	*Isótopo*	*Resultados*
Prestidge (1998)	^{125}I y ^{103}Pd	201 biopsias posimplante: 80% negativas, 17% indeterminadas, 3% positivas
Stock y col. (1996)	^{125}I y ^{103}Pd	Biopsias postratamiento en pacientes (T1b-T2c): 26% positivas
Kaye (1995)		
Sharkey (1999)	^{103}Pd	Un 11% positivo a los 2 años del implante
Kuban (1992)	^{125}I	Biopsia por lo menos a los 18 meses del implante, TR negativo, 18% de biopsias positivas

TR, tacto rectal.

primeros estudios, que incluían una proporción significativa de pacientes con estadios elevados o dosimetrías subóptimas en sus análisis, revelan un porcentaje alto de biopsias positivas después del tratamiento (Kuban y col., 1992; Vijverberg y col., 1993). En los estudios más recientes, que implicaron pacientes con estadios iniciales de la enfermedad y una mejor calidad de implantes, así como biopsias después del tratamiento, se informaron tasas de positividad en las biopsias después del tratamiento de entre el 3 y el 20%. En el cuadro 92-6 se resumen los resultados de varios estudios.

Antígeno prostático específico postratamiento

Dentro de los 3 meses después del implante los niveles de PSA aumentan en alrededor del 25% de los pacientes. Durante los 12 a 18 meses posteriores se observa una caída rápida del valor de PSA (Iannuzzi y col., 1999). Ragde y col. (1998) comunicaron que el PSA continuaba su descenso durante más de 5 años tras el implante.

El valor de PSA sérico es el marcador más útil para evaluar la posibilidad de recurrencia. La definición de fracaso del tratamiento después de la braquiterapia aún es controversial. Se sugirió la utilización de un umbral absoluto de 0,5 ng/mL o 1 ng/mL después del tratamiento como parámetro de definición alternativo (Borghede y col., 1997; Critz y col., 1998).

En el cuadro 92-7 se resumen varias series grandes que evalúan la evolución clínica con monoterapia con implantes permanentes sin ablación hormonal. En estos estudios se incluyeron más de 2.000 pacientes tratados con monoterapia de implantes permanentes. Es difícil comparar estos resultados en forma directa con los de la prostatectomía radical o la RT externa debido a que las poblaciones informadas en estos ensayos retrospectivos son muy selectas. No obstante, estos resultados se pueden comparar en forma favorable con los de pacientes seleccionados en forma similar y tratados con otras modalidades.

Braquiterapia intersticial bajo guía de resonancia magnética de tiempo real

En los Estados Unidos el método actual para realizar braquiterapia en la próstata es la ETR bidimensional que permite guiar el implante de semillas radiactivas (Ragde y col., 1997). Por medio de este abordaje a veces se coloca la fuente radiactiva en un sitio que no es el ideal (Wallner y col., 1994). En las primeras experiencias con este abordaje, esto provocó complicaciones como impotencia, fístula rectal-prostática, proctorragia, colostomía, necrosis uretral superficial e incontinencia urinaria. Se diseñó e implementó una técnica para el implante de la braquiterapia en la próstata bajo guía de RM tridimensional en tiempo real (D'amico y col., 1998a) que usa tanto RM en tiempo real como un programa para el análisis del histograma dosis-volumen de tiempo

Cuadro 92-7. *Falta de alteraciones bioquímicas recurrentes: monoterapia con implantes*

Autor	*Nº pacientes*	*Isótopo*	*Características del paciente*	*Falta de recurrencia**	*Momento en el tiempo*
Blasko (1995)	138	^{125}I	T1c, T2a, T2b	92% 95% 81%	5 años
Grado (1998)	392	^{125}I o ^{103}Pd	PSA < 10, PSA ≥ 10	88% 72%	5 años
Stone y col. (1999)	109	^{125}I	PSA < 10 y Gleason ≤ 7 y T1c o T2a	91%	4 años
Potters (1999)	493	^{125}I o ^{103}Pd	PSA < 10 y Gleason ≤ 6	92%	5 años
Blasko (2000)	230	^{103}Pd	PSA < 10 y Gleason ≤ 6	94%	5 años
Wallner (1996)	92	^{125}I	PSA 4-10, PSA ≤ 10	80% 43%	4 años
Zelefsky (1999c)	145	^{125}I	PSA < 10 y Gleason ≤ 6	82%	5 años
Ragde (1998)	96	^{125}I	PSA > 10	60%	10 años
Storey (1999)	206	^{125}I	PSA < 10, PSA > 10	76% 51%	5 años
Sharkey (1999)	474	^{103}Pd	T1 o T2	83%	5 años
Brachman (2000)	499	^{125}I	T1, T2c, PSA > 10	94% 34% 40%	5 años

* Cálculo actuarial.
PSA, antígeno prostático específico.

real. Con esta técnica en pocos segundos se puede comprobar la trayectoria tridimensional del catéter que contiene la fuente radiactiva en forma intraoperatoria y compararla con la ubicación ideal determinada con anterioridad, por medio de la RM en tiempo real. Por lo tanto, en teoría, esta técnica permite distribuir mejor las dosis tanto en la glándula prostática como en las estructuras normales adyacentes, que se podrían traducir en un mejor control del cáncer y en una mejor calidad de vida.

Procedimiento

Después de colocar al paciente en posición de litotomía y anestesiarlo, se inserta una sonda Foley pinzada. Se fija el molde compatible con la RM a la camilla y se apoya contra el perineo del paciente. Se introduce un obturador rectal de 3 cm de diámetro a través del molde y dentro del recto. Se fija el obturador rectal al molde con un tornillo compatible con la RM. Dentro de la cavidad central del obturador rectal se coloca un tubo de goma roja, que permite el pasaje de gas dentro del recto.

Se obtienen imágenes axiales, coronales y sagitales de resonancia magnética cada 5 mm con una bobina pelviana para RM en un campo magnético de 0,5 tesla. Se elige la zona periférica de la próstata y un radiólogo con experiencia la identifica en cada corte axial, junto con la pared rectal anterior y la uretra prostática. De acuerdo con el volumen clínico del objetivo, los volúmenes yuxtapuestos de los tejidos normales, la dosis periférica mínima deseada y la tolerancia del tejido normal informada (Wallner y col., 1995), se calcula la carga del catéter mediante un algoritmo de dosis ya descrito (Cormack y col., 2000). A medida que se inserta cada catéter con la fuente precargada, se identifica su posición en los planos axial, coronal y sagital en tiempo real, y se compara con la ubicación esperada de acuerdo con el plan optimizado que se observa en la figura 92-10. Se pueden realizar ajustes en función del movimiento de la próstata, el edema o la divergencia del catéter antes de depositar la fuente. Este proceso se repite en forma iterativa para todos los catéteres que se planeaban insertar. Después de la inserción de cada catéter, se calculan los histogramas de dosis-volumen acumulativa para el volumen clínico del objetivo, la pared rectal anterior y la uretra prostática, basados en las ubicaciones reales de la fuente, y esto permite realizar ajustes intraoperatorios en los casos necesarios.

Resultados

Análisis dosimétrico. Se trataron 125 pacientes con el abordaje guiado por RM. El porcentaje de la zona periférica de la próstata que recibió la dosis prescrita con el abordaje guiado por RM fue del 95 al 100% (mediana, 98%). Sobre la base de los cálculos descritos antes de 400 Gy como tolerancia uretral, ningún sector de la uretra excedió esta dosis en ningún paciente. No obstante, de acuerdo con un cálculo más conservador de 200 Gy, no más del 9% del volumen uretral excedió esta dosis en todos los casos. Con la técnica guiada por RM, entre el 30 y el 100% (mediana, 68%) del volumen de la pared rectal anterior se mantuvo dentro del límite de dosis de 100 Gy informada antes.

Morbilidad. Durante el examen cistoscópico posimplante se halló una fuente en la luz de la vejiga de más de 10.000 semillas implantadas y no se informó la expulsión de semillas durante el primer mes posoperatorio. No se observaron evidencias de traumatismos secundarios a la penetración del catéter en el cuello de la vejiga en el momento de la cistoscopia. El 96% de los pacientes orinó en forma espontánea a las 3 horas de retirar la sonda Foley y el 5% requirió alfabloqueantes por vía oral debido a prostatitis posimplante durante más de 4 semanas. Por lo tanto, a pesar de haber implantado semillas en 45 hombres con **glándulas de más de 60 cm^3, la tasa de retención urinaria aguda fue del 4% y en el 5% de los casos fue necesario usar alfabloqueantes por vía oral durante un tiempo prolongado, con la intención de no afectar la uretra con el tratamiento.** Ningún paciente informó disfunción gastrointestinal o sexual durante el primer mes posoperatorio. Los pacientes retomaron sus tareas a los 2 a 5 días (mediana, 3 días) después del procedimiento.

El seguimiento aún es demasiado breve para establecer afirmaciones significativas con respecto al control con PSA. En la actualidad la mediana de seguimiento es de 16 meses (entre 1 mes y 30 meses) y ningún paciente experimentó fracasos con PSA elevado de acuerdo con la definición de la ASTRO (Cox, 1997). Es necesario un seguimiento más prolongado para evaluar el impacto de la dosimetría sobre el control del cáncer y la calidad de vida. Estos parámetros de definición se controlan en forma prospectiva con estadísticas actuariales y una escala validada para medir la calidad de vida (Talcott y col., 1997).

Braquiterapia con irradiación externa

La braquiterapia puede usarse como refuerzo, ya sea antes o después de la radioterapia externa para el cáncer de próstata. Por lo general, los pacientes tratados con braquiterapia y radioterapia externa combinadas padecen un estadio más avanzado de la enfermedad que los tratados solo con braquiterapia. En estos pacientes que presentan un estadio más avanzado se emplea una fuente de radiación externa para tratar la próstata y los tejidos periprostáticos. En los casos típicos se administra una dosis de 4.500 cGy de radioterapia externa (en comparación con 6.700 a 7.200 cGy cuando solo se usa radiación externa). Por lo general en esta terapia combinada la dosis de refuerzo del implante contiene entre un 60 y un 70% de la dosis prescrita para los pacientes tratados solo con implantes. En el cuadro 92-8 se resumen los resultados de varias series grandes en las que se emplearon radioterapia externa e implante de refuerzo. No se realizaron ensayos aleatorizados que comparen la braquiterapia sola con la radioterapia externa combinada con el implante de refuerzo. Sin embargo, Potters y col. (1999) y Grado y col. (1998) no hallaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis multivariado con el agregado de radioterapia externa al implante.

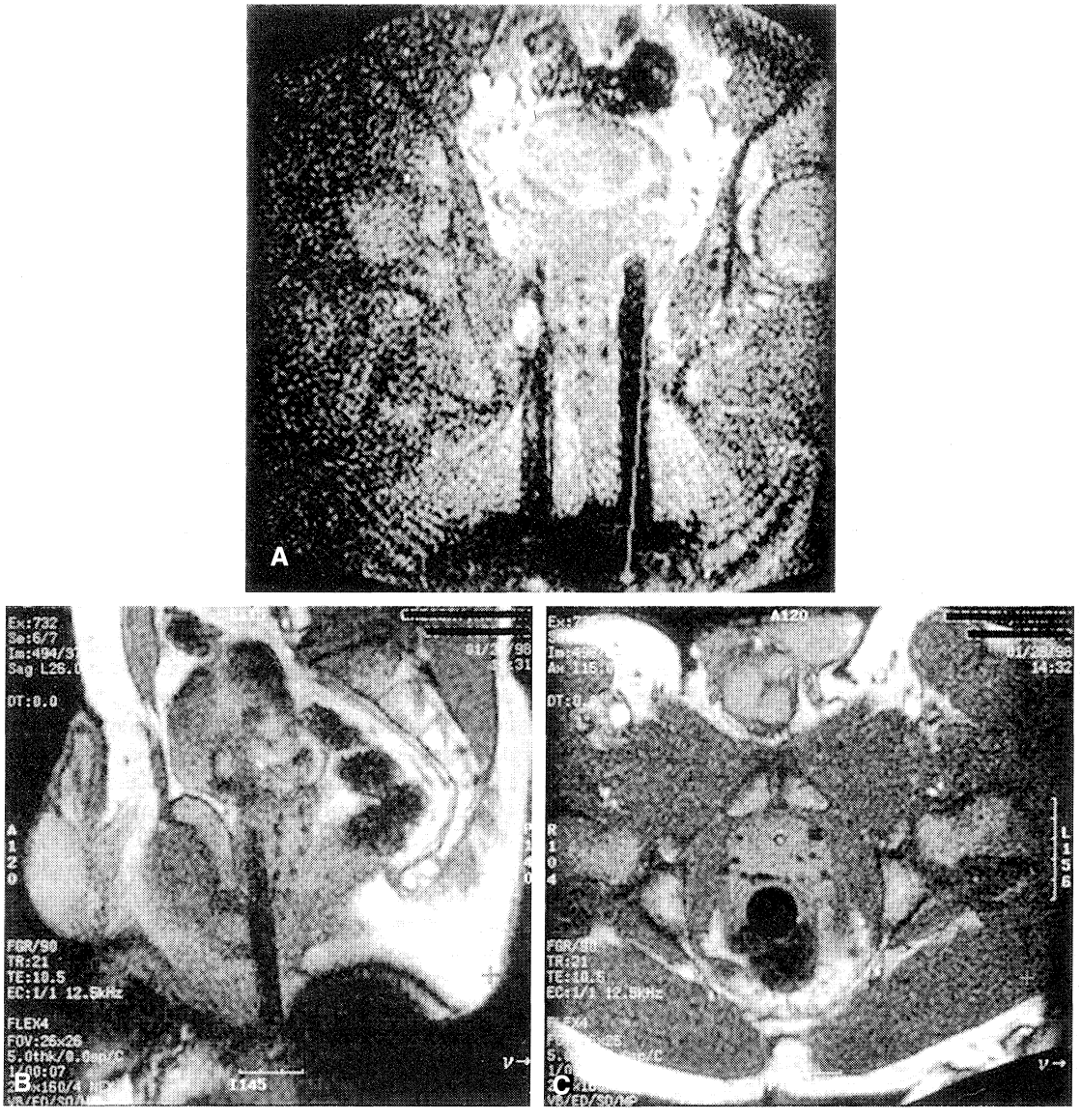


Fig. 92-10. A-C. Localización intraoperatoria de un catéter mediante resonancia magnética en tiempo real: plano coronal (**A**), plano sagital (**B**) y plano axial (**C**). Se debe destacar que las fuentes de yodo 125 pueden observarse como espacios negros en las imágenes por resonancia magnética en tiempo real. El catéter aparece como un espacio negro más grande que su tamaño real.

Evaluación de la calidad del implante

El objetivo de la braquiterapia en la próstata es administrar una dosis homogénea al objetivo –la próstata– a la vez que se disminuye al mínimo la dosis recibida por las estructuras sanas, como el recto y la uretra. En estas regiones que limitan las dosis, es necesario realizar una dosimetría posimplante para evaluar la calidad del implante. La dosis periférica correspondiente se define como la dosis para un volumen de un elipsoide, de acuerdo con el volumen calculado para la próstata:

$$\text{Altura} \times \text{longitud} \times \text{ancho} \times \text{pi} \div 6$$

Sin embargo, este cálculo dosimétrico no tiene en cuenta las diferencias regionales y no puede calcular en forma directa las dosis puntuales recibidas por estructuras como la uretra, el recto o el vértice de la próstata. Para determinar la dosis mínima dentro de la próstata y evaluar la distribución del volumen y la dosis, es necesario efectuar una reconstrucción tridimensional de la próstata y una determinación precisa de la ubicación de la semilla dentro de la próstata. Estos factores pueden calcularse con imágenes posimplante por TC o RM (Moreland y col., 1997; Willins y Wallner, 1997; Amdur y col., 1999). La American Brachytherapy Society propuso el D_{90} (la dosis mínima que cubre el 90% del volumen de la próstata) y el V_{100} y el V_{150} (el porcentaje del volumen prostático que recibe el 100% y el 150% de la dosis prescrita, respectivamente) como parámetros para evaluar la calidad del implante (Nag y col., 1999).

En estos cálculos el edema prostático representa una fuente significativa de error, y se observa siempre después del implante (Prestidge, 1998; Waterman y col.,

Cuadro 92-8. *Falta actuarial de alteraciones bioquímicas recurrentes: radioterapia externa con implante de refuerzo*

Autor	*Nº de pacientes*	*Isótopo*	*Características del paciente*	*Falta de recurrencia*	
Grado (1998)	62	^{125}I o ^{103}Pd	T1-3	95%	5 años
Potters (1999)	112	^{125}I o ^{103}Pd	PSA < 10 y Gleason ≤ 6, ≤ T2b	92%	5 años
Critz (1999a)	102	^{125}I	T1T2-N0	72%	10 años
Dattoli (1996)	73	^{103}Pd	T2a-T3	79%	3 años
Kaye (1995)	31	^{125}I	Tumor < 2 cm, Gleason ≤ 7	90%	5 años
Ragde (1998)	51	^{125}I	PSA > 10	75%	10 años
Zeitlin (1998)	212	^{125}I o ^{103}Pd	T1-T3	91%	5 años

1998). En consecuencia, Yue y col. (1999) sugirieron la evaluación 2 semanas después del implante de paladio 103, y 6 semanas luego del implante de yodo 125.

Toxicidad

La dosis disminuye con rapidez desde que sale de la fuente de radiación debido a la atenuación en el tejido, que se calcula invertida al cuadrado, de modo que con braquiterapia sola el recto recibe relativamente poca radiación. No obstante, la uretra prostática recibe una dosis completa.

Cuando se combina el implante con la radioterapia externa, la uretra recibe una dosis menor pero aumenta la radiación recibida por el recto. En la actualidad los implantes se realizan por medio de técnicas de carga periférica. Con este esquema, hay mayor densidad de semillas en la periferia de la glándula que en el centro. Esto asegura una distribución más pareja de la dosis en toda la glándula y disminuye al mínimo los "puntos calientes" alrededor de la uretra.

Toxicidad urinaria. La puntuación del International Prostate Symptom Score (IPSS) tiende a aumentar en forma significativa inmediatamente después del implante. Luego disminuye, pero aún se mantiene muy elevado durante tres meses tras el tratamiento (Lee, 1999). Gelblum y col. (1999) afirmaron que el 37% de los pacientes presentó toxicidad urinaria grado I (síntomas que no requirieron intervención médica) dentro de los primeros 60 días después del implante. Zelefsky y col. (1999a) informaron toxicidad urinaria grado II (que requirió intervención médica), con una duración media de 19 meses tras el implante y una probabilidad de resolución del 68% a los 36 meses. En el 1 al 5% de los pacientes se produjo una obstrucción continua significativa, que requirió autocateterismo (Grado y col., 1998; Peschel y col., 1999; Gelblum y col., 1999).

Wallner y col. (1995) informaron que el riesgo de toxicidad urinaria se relacionaba con el tiempo durante el cual la uretra recibía una dosis alta. Se observó morbilidad grados II o III cuando 20 mm ± 11 mm de la uretra recibían más de 400 Gy por medio de implantes de yodo 125. Los volúmenes prostáticos más grandes –en forma específica, las glándulas mayores que 60 cm^3– también se asociaron con toxicidad urinaria. Terk y col. (1998) comunicaron los datos de 251 pacientes en los que se empleó el IPSS para evaluar la función urinaria antes y después del implante de yodo 125 o paladio 103. Los pacientes con un IPSS mayor que 20 revelaron un 29% de riesgo de desarrollar retención urinaria, mientras que los que tenían un puntaje menor que 10 antes del tratamiento se asociaron con un riesgo del 2%. Al inicio Blasko y col. (1991) informaron que el 24% de los pacientes sometidos a implantes después de la prostatectomía transuretral (PRTU) sufrieron retención urinaria, en comparación con el 3% de los no sometidos a este procedimiento.

Otros investigadores (Wallner y col., 1997) informaron que la PRTU realizada hace bastante tiempo no contraindica el implante. Estos pacientes pueden recibir implantes sin correr riesgos ni aumentar la tasa de retención urinaria.

Toxicidad rectal. La toxicidad rectal –sobre todo la proctorragia secundaria a proctitis actínica– puede ser un efecto colateral menor, autolimitado y en el largo plazo de la radiación, o puede representar un efecto tóxico mayor que requiere una intervención quirúrgica, como la coagulación o, rara vez, la colostomía de derivación. Se comunicó una tasa de proctorragia menor asociada con los implantes de alrededor del 1 al 4% (Zelefsky y col., 1999a). Se comunicaron complicaciones rectales significativas en el 0 al 1% (Grado y col., 1998; Zelefsky y col., 1999a). Se observó una tasa de colostomía del 0,3% después del implante en un estudio sobre demandas a Medicare (Benoit y col., 2000). La tasa de complicaciones rectales se relaciona con la dosis y la porción del recto que recibe una dosis elevada. Merrick y col. (1999) informaron que las complicaciones rectales se observaban con escasa frecuencia cuando la pared rectal recibía el 85% de la dosis prescrita.

Potencia sexual. En pacientes sometidos a implantes las tasas de preservación de la potencia sexual son superiores a las informadas para los pacientes que reciben radioterapia externa. Zelefsky y col. (1999c) y Stock y col. (1996) informaron el mantenimiento de la potencia sexual a los 5 años en el 79% de los pacientes sometidos a braquiterapia, en comparación con el 68% de los sometidos a radioterapia externa. Se comunicó una tasa de potencia del 62% a los 5 años en los sujetos que recibían radioterapia externa combinada con un implante de refuerzo (Zeitlin y col., 1998). Estas cifras son similares a las comunicadas por Stock y col. (1996). El citrato de sildenafil (Viagra®) es efectivo en el 80% de los pacientes que experimentan disfunción eréctil como resultado de la braquiterapia. Esto es similar a la eficacia observada en individuos tratados con prostatectomía conservadora de los nervios (Merrick y col., 1999).

Dosis altas de braquiterapia

Después de las técnicas de carga se desarrolló braquiterapia en dosis altas para tratar el cáncer de próstata. Este procedimiento emplea fuentes de iridio 192 con gran actividad que se deposita en cables almacenados dentro de un escudo de plomo móvil controlado por una computadora. El Iridio 192 emite radiación gamma a 400 keV, que es significativamente más penetrante que el yodo 125 o el paladio 103. Primero se implantan las agujas en la próstata por vía transperineal bajo guía ecográfica. Luego se determinan las posiciones precisas de las agujas mediante TC y se calcula un plan dosimétrico antes de administrar la radiación. Las fuentes de iridio 192 se transfieren a las agujas durante un tiempo predeterminado con guía por computadora. Se administra una dosis precisa por medio de la variación de los tiempos de permanencia de la fuente en cada aguja. Kini (2000) informó acerca de 20 tratamientos con braquiterapia en altas dosis realizados en 11 pacientes. Se empleó un promedio de 16 agujas. El 92% del volumen prostático recibió el 100% de la dosis prescrita, valor un poco superior al de la dosimetría lograda por lo general con el implante permanente (Merrick y col., 1999a).

La dosis elevada se administra en forma de refuerzo en dos a cuatro aplicaciones, ya sea antes o después de la radioterapia externa. Dinges y col. (1998) informaron acerca de 82 pacientes con un valor medio de PSA previo al tratamiento de 14 ng/mL. Todos los pacientes tenían enfermedad anatomopatológica con ganglios negativos determinada mediante la estadificación laparoscópica. Se efectuaron dos tratamientos de dosis altas, que implicaron una administración de 9 a 10 Gy, seguidos de 40 a 45 Gy por medio de radioterapia externa. El 73% de los pacientes tuvo biopsias negativas a los 2 años. Se observaron fracasos locales (definidos como biopsias positivas después del tratamiento y valores de PSA mayores que 1 ng/mL) en el 21,5% de los pacientes. Mate y col. (1998) informaron acerca de una serie de 104 pacientes con un valor medio de PSA antes del tratamiento de 12,9 ng/mL. Se administraron cuatro tratamientos con dosis elevadas en 40 horas en forma de fracciones de 3 a 4 Gy. Luego, se administraron 50,4 Gy en forma de radioterapia externa. Cuando el valor inicial del PSA era inferior a 20 ng/mL, se observaron fracasos bioquímicos en el 16% de los pacientes a los 5 años.

Aunque no se realizaron ensayos aleatorizados con dosis altas, Stromberg y col. (1997) compararon 58 pacientes "vírgenes" desde el punto de vista hormonal tratados con tres fracciones de entre 5,5 y 6,5 Gy en refuerzo de dosis altas, junto con 45,6 Gy en forma de radioterapia externa, con controles apareados sometidos a 66,6 Gy de radioterapia externa. Cuando el valor inicial del PSA fue menor que 10 ng/mL, se observó un 83% de falta de progresión bioquímica, en comparación con el 72% en los controles. Cuando el valor inicial del PSA osciló entre 10,1 y 20 ng/mL o superó los 20 ng/mL, el 85 y el 89% no progresaron desde el punto de vista bioquímico, en comparación con el 47 y el 29% en los controles, respectivamente.

Radioterapia y terapia de supresión androgénica

La evolución de la RT y la hormonoterapia para tratar el cáncer de próstata no metastásico se logró gracias a ensayos en fase III bien diseñados y ejecutados. En el presente son evidentes los beneficios persistentes de agregar la terapia de supresión androgénica a la radiación para la enfermedad avanzada en forma local y los estudios en desarrollo establecerán si los pacientes con factores de riesgo intermedio se benefician y en qué grado. La razón por la que se combinan estas terapias es variada y se basa en la presentación clínica, la secuencia de la supresión androgénica con la radiación, la duración de la terapia de supresión y la elección de los agentes. Por ejemplo, la **terapia** de supresión androgénica de corta duración **puede utilizarse con el objetivo de reducir la carga tumoral local y requiere la erradicación tumoral mediante la radiación posterior. El uso de la terapia de supresión androgénica adyuvante durante un tiempo prolongado puede servir para controlar la enfermedad sistémica fuera del campo radiante**. Aún se deben definir los beneficios exactos de la terapia de supresión androgénica junto con la radioterapia y es bastante probable que varíen de acuerdo con la situación clínica. En pacientes con mayores probabilidades de padecer una enfermedad localizada, la capacidad de la terapia neoadyuvante antes de la radioterapia para citorreducir el tumor por medio de apoptosis podría tener gran importancia, mientras que en pacientes con mayores probabilidades de presentar una enfermedad micrometastásica, la terapia hormonal podría ser útil para erradicar o controlar las metástasis subclínicas que se encuentran fuera del volumen irradiado. **El impacto favorable de los tratamientos neoadyuvante y adyuvante, demostrados en los ensayos de fase III del grupo cooperativo, sugiere que ambos mecanismos tienen importancia clínica.**

Después de demostrar que la terapia de supresión androgénica beneficiaba a los pacientes con enfermedad avanzada en forma local y a los que tenían un riesgo elevado de sufrir alteraciones bioquímicas temprana (Pilepich, 1995, 1997; Bolla, 1997), el interés se desvió hacia el tema de la función de la supresión androgénica en los pacientes con cáncer de próstata con un pronóstico más favorable. **En este momento hay dos ensayos en fase III casi completos que se diseñaron para responder interrogantes acerca de la función de la terapia androgénica en el cáncer de próstata con riesgo bajo e intermedio, y tratado con radioterapia. El RTOG 94-08** es un ensayo en fase III que tiene el objetivo principal de evaluar el impacto de la supresión androgénica total sobre el logro de la citorreducción antes de la RT definitiva en carcinomas de próstata localizados. La rama experimental proviene del RTOG 86-10 que halló que 4 meses de terapia neoadyuvante lograban un mejor control local, una reducción de las metástasis a distancia y una supervivencia prolongada libre de enfermedad y de progresión bioquímica en hombres con enfermedad local avanzada voluminosa (Pilepich, 1995). Los pacientes que pueden incluirse en este estudio deben cumplir los criterios de la AJCC para corresponder a un estadio clínico T1b-T2b, NO-NX, MO con un valor de PSA de 20 ng/mL

o menor. Los pacientes aleatorizados a la rama de supresión androgénica recibieron hormonoterapia durante un total de 4 meses, que comenzó 2 meses antes del inicio de la radioterapia. La terapia de supresión androgénica correspondió a 250 mg de flutamida por vía oral tres veces por día y 3,6 mg de goserelín por vía subcutánea una vez por mes o 7,5 mg de leuprolida por vía intramuscular una vez por mes. Se administró una dosis total de radiación de 66,6 Gy, primero 48,6 Gy en un campo que incorporaba los linfáticos regionales y luego 19,8 Gy adicionales en la próstata. Los pacientes elegidos con factores de riesgo favorables podían recibir solo radioterapia en la próstata. Este estudio comenzó a fines de 1994 con un objetivo acumulado de 1.980 pacientes y se cerró en abril de 2001.

Hay un segundo ensayo en fase III en el DFCI en la Harvard Medical School, que evalúa la función de la supresión androgénica total en los hombres con enfermedad localizada desde el punto de vista clínico y riesgo intermedio. Los pacientes asignados al DFCI 95-096 deben cumplir algunos de los siguientes criterios: un valor de PSA de entre 10 y 20 ng/mL, un grado de Gleason de 7 o mayor, o una enfermedad en estadio T1b-T2b de acuerdo con los criterios de la cuarta edición de la AJCC. Se excluyeron los pacientes con evidencias clínicas de metástasis ganglionar o a distancia. Los sujetos aleatorizados para el tratamiento de supresión androgénica recibieron 250 mg de flutamida por vía oral tres veces por día durante un total de 6 meses, junto con 7,5 mg de leuprolida por vía intramuscular una vez por mes, que comenzó 2 meses antes de iniciar la radioterapia. Se administró una dosis total de radiación de 67 Gy, normalizada al 95%, 45 Gy en la próstata y las vesículas seminales y, luego, 22 Gy en la próstata. En consecuencia, la porción central de la próstata recibió más de 70 Gy. La diferencia principal entre este estudio y el RTOG 94-08 es la exclusión de los pacientes con riesgo bajo del ensayo DFCI. Este estudio comenzó en 1996 y se cerró en abril de 2001, después de lograr acumular 226 pacientes.

Aún se debe definir la duración óptima de la hormonoterapia neoadyuvante. En 1999 el RTOG comenzó un ensayo para evaluar este tema. El principal parámetro de definición del RTOG 99-10 era comparar la eficacia de la supresión androgénica total neoadyuvante de duración moderada (28 semanas) con la de duración corta (8 semanas), seguida por radioterapia junto con supresión androgénica total simultánea en pacientes con cáncer de próstata y riesgo intermedio. Para su estudio se definieron grupos de riesgo de acuerdo con los siguientes factores: estadio clínico T1b-T4, grado de Gleason de 2 a 6 y valor de PSA mayor que 10 pero menor que 100; estadio clínico T1b-T4, grado de Gleason de 7 y valor de PSA menor que 20; o estadio clínico T1b-T1c, grado de Gleason de 8 a 10 y valor de PSA menor que 20. La dosis de radiación fue de 70,2 Gy y los ganglios linfáticos regionales se trataron con una dosis inicial de 46,8 Gy en pacientes con un 15% de micrometástasis en los ganglios linfáticos o más, de acuerdo con una combinación de variables pronósticas (Roach, 1994). La supresión androgénica total implicó una combinación de goserelina (3,6 mg por vía subcutánea una vez por mes) o leuprolida (7,5 mg por vía intramuscular una vez por mes) y bicalutamida (50 mg por vía oral una vez por día) o flutamida (250 mg por vía oral tres veces por día).

Cáncer de próstata avanzado en forma local

Entre las estrategias que mejoran la evolución de **los pacientes con cáncer de próstata avanzado localmente, la manipulación hormonal combinada con la RT reveló que mejora en forma constante la evolución del tratamiento en comparación con la dosis de radiación convencional aislada** (Pilepich, 1995, 1997; Bolla, 1997; Vicini, 1999). En un metaanálisis de ensayos retrospectivos y prospectivos sobre deprivación androgénica combinada con RT se demostró un beneficio casi universal en el control local y regional, en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de fracasos. Sin embargo, aún se debe definir el impacto definitivo sobre la supervivencia global y específica por la causa (Vicini, 1999). **En la actualidad hay tres ensayos en fase III del grupo cooperativo publicados en los que se informaron ventajas en diversos parámetros de la evolución cuando se empleaba deprivación androgénica, en comparación con la radioterapia sola.**

En el RTOG 86-10, se aleatorizaron 456 pacientes con tumores grandes (25 cm^3), en estadio T2B-T4, Nx a 4 meses de supresión androgénica total durante 4 meses junto con RT administrada después de los primeros 2 meses y se observó un mejor control local, un avance en la supervivencia libre de enfermedad y en la ausencia de metástasis en comparación con los pacientes sometidos solo a RT. En el análisis más reciente se comparó la RT sola con la RT más un curso corto de supresión androgénica neoadyuvante, y se halló un avance significativo en las tasas de fracaso local del 37%, comparado con el 49%; en las metástasis a distancia del 34%, comparado con el 48%; en la supervivencia sin evidencias de enfermedad del 3%, comparado con el 23%, y en la supervivencia libre de fracasos del 23%, comparado con el 8%. A pesar de las diferencias significativas en estos parámetros evolutivos, la diferencia en la supervivencia global no logró una significación estadística y el seguimiento hasta la actualidad fue de 8 años en el 51% en comparación con el 43%. Sin embargo, se observó que las curvas de supervivencia eran divergentes, lo que sugiere que se podría observar una diferencia significativa con un seguimiento más prolongado (Pilepich, 1995, 1998; Horwitz, 1999).

En dos estudios adicionales se evaluó el efecto de la administración adyuvante de un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante durante un período prolongado asociada con RT. No se observaron beneficios globales en la supervivencia, aunque se destacó una ventaja en la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con enfermedad de grado alto en el análisis anatomopatológico.

En la **European Organization for Research in the Treatment of Cancer (EORTC) 22863**, que fue un ensayo en fase III que evaluó la supresión androgénica, Bolla y col. (1997, 1999) informaron una ventaja en la supervivencia global para los pacientes que recibieron 3 años de goserelina a partir del inicio de la RT. La mayor

parte de los pacientes en este estudio padecía una enfermedad en estadio T3 y el resto se incluyó debido a que los tumores eran de grado alto. **La tasa real de supervivencia global a 5 años con radioterapia más goserelina fue del 79%, en comparación con la de la radioterapia sola, que fue del 62%,** la supervivencia libre de enfermedad fue del 85% frente al 48% y el control local fue del 97% frente al 79%.

Aún se deben definir el tipo óptimo de supresión androgénica combinada con radioterapia, el momento de realizarla y la duración. En el **RTOG 92-02** se aleatorizaron pacientes con enfermedad en estadio T2c-T4, N0-N1, M0 a 4 meses de supresión androgénica total junto con radioterapia administrada después de 2 meses o al mismo régimen seguido por otros 2 años con goserelina. Al igual que en el RTOG 85-31, el subgrupo de análisis reveló una mejoría significativa en la supervivencia global, del 80% frente al 69%, y en la supervivencia específica por la enfermedad, del 90% frente al 78%, en pacientes con tumores con grados de Gleason de 8 a 10.

El **RTOG 94-13**, un estudio con cuatro grupos que comparó la radioterapia en toda la pelvis con la de campo limitado con 4 meses de supresión androgénica total en forma neoadyuvante o adyuvante, abordó el tema del momento oportuno para la hormonoterapia y el impacto del tamaño del campo de irradiación. Los pacientes seleccionados tenían factores de riesgo adversos, con un riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos superior al 15%. Este estudio ya está cerrado porque logró los objetivos y sus resultados aclararán en el futuro el efecto de la hormonoterapia para el cáncer de próstata avanzado en forma local.

Hay otras estrategias en vías de investigación para los pacientes de riesgo alto, como combinaciones de radioterapia y terapia de deprivación androgénica con quimioterapia, hipertermia o radiosensibilizadores, terapia con partículas y aumento progresivo de la dosis. Estos abordajes terapéuticos para los pacientes con enfermedad localizada de riesgo alto se comentan en otra parte de esta sección.

Radioterapia para la enfermedad con ganglios linfáticos positivos

Aún se debe definir el tratamiento óptimo de los pacientes con compromiso establecido de los ganglios linfáticos. En un estudio aleatorizado sobre terapia de supresión androgénica inmediata frente a tardía en pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos descubiertas en el momento de la disección ganglionar, los hallazgos de ventajas en la supervivencia señalaron la importancia de la manipulación hormonal en esta situación (Messing, 1999). En ningún estudio aleatorizado se evaluó el beneficio de la radioterapia combinada con la deprivación androgénica, y el grado de beneficio podría variar en función de si la enfermedad se diagnostica mediante examen microscópico después de la disección de los ganglios linfáticos o por el hallazgo de linfadenopatías macroscópicas.

Dos estudios unicéntricos señalan el beneficio de la combinación de la supresión androgénica con la radioterapia (Sands, 1995; Whittington, 1997). En un informe en el que se efectuó el seguimiento de la experiencia retrospectiva en el MD Anderson se observó una diferencia significativa en la falta de recurrencia o en el aumento del PSA a los 5 años para la terapia combinada en contraposición con la deprivación androgénica aislada. Asimismo, se destacaron las divergencias en las curvas de supervivencia, lo que sugiere que podría aparecer una ventaja en la supervivencia si se efectuara un seguimiento más prolongado (Sands, 1995). En un análisis del subgrupo de pacientes con enfermedad con ganglios linfáticos positivos en el RTOG 85-31 se observó una supervivencia libre de fracasos a 5 años del 55% para la terapia combinada, en contraposición con un 11% para la RT aislada (Lawton, 1997). Con los datos disponibles, sobre todo en el caso de enfermedad ganglionar micrometastásica, resulta útil considerar el agregado de RT a la deprivación androgénica, pero, de hecho, no es obligatorio.

Radioterapia paliativa

Metástasis óseas

En los cánceres genitourinarios, las metástasis óseas son un problema frecuente (Abrams y col., 1950; Gilbert y Dagan, 1976). Hay muchos tratamientos disponibles para las metástasis óseas, como cirugía, tratamiento médico y radioterapia. Con RT puede tratarse a la mayor parte de los pacientes con un alivio muy efectivo de los síntomas.

El elemento patognomónico de las metástasis óseas es el dolor localizado, que con frecuencia es continuo y no cede, sin importar su ubicación. No se comprende bien el dolor causado por las metástasis óseas. Algunos investigadores consideraron que la irritación de la membrana perióstica o la secreción de mediadores biológicos son responsables del dolor óseo. La complicación más grave de las metástasis óseas es la compresión de la médula espinal, que se comentará más adelante.

La mayor parte de las metástasis óseas puede diagnosticarse con examen físico, radiología simple y centellograma óseo. A veces se necesitan TC y RM si hay sospechas de compromiso óseo y las radiografías y el centellograma óseo son negativos, o si hay compromiso del tejido blando.

Con respecto al tratamiento, si se revén los datos provenientes de los estudios prospectivos, se observan tasas de respuesta global que oscilan entre un 85 y un 100% cuando se emplean varios esquemas terapéuticos (Madsen, 1983; Price y col., 1988; Cole, 1989). Un régimen con una sola fracción (800 cGy × 1) parece tan efectivo como otros regímenes más largos, pero también se asocia con una mayor morbilidad aguda, en particular en los órganos abdominales. En los Estados Unidos un régimen empleado con frecuencia implica 3.000 cGy divididos en 10 fracciones. Este esquema de dosis es adecuado para la mayoría de las metástasis óseas.

Las metástasis que afectan regiones que soportan peso generan muchos problemas. Una fractura patológica puede ser dolorosa y discapacitante, tanto desde el punto de vista funcional como desde el psicológico. Hay algunos

factores radiológicos y clínicos que justifican considerar la fijación quirúrgica profiláctica, como:

1. Una lesión lítica intramedular igual o mayor que el 50% del diámetro transversal del hueso.
2. Una lesión lítica que compromete una longitud cortical igual o mayor que el diámetro transversal del hueso o mayor que 2,5 cm en su longitud axial (Lane y col., 1980).

Un cirujano ortopedista debe evaluar a estos pacientes. Si se produjo una fractura patológica en una región que soporta peso, se necesita la fijación quirúrgica para controlar el dolor y promover la cicatrización adecuada. En todas las situaciones, se requiere radioterapia posoperatoria. Como el cáncer de próstata produce sobre todo metástasis blásticas, la fractura patológica es infrecuente.

Compresión de la médula espinal

La compresión de la médula espinal es una emergencia médica. Si ésta no se diagnostica y trata con rapidez se puede producir una morbilidad significativa, que implica paraplejía y disfunción autónoma. **El síntoma predominante de la compresión espinal es el dolor, que se presenta en alrededor del 95% de los pacientes (Gilbert y col., 1978). El dolor suele presentarse alrededor de 4 meses antes del diagnóstico de la compresión de la médula espinal. Sin embargo, los síntomas pueden progresar con rapidez para generar una disfunción neurológica en horas a días. Cuando un paciente progresó hasta presentar paraplejía, la función no suele recuperarse. Por lo tanto, son indispensables el diagnóstico y el tratamiento tempranos.** La herramienta diagnóstica de elección para evaluar la compresión de la médula espinal es la RM.

Una vez establecido el diagnóstico de compresión de la médula espinal, queda el dilema de cómo realizar el tratamiento. **Hay algunos casos en los que se debe considerar la cirugía como opción antes de la radioterapia, como cuando se produce una fractura patológica con inestabilidad de la columna o una compresión ósea de la médula espinal, cuando se diagnostica un tejido desconocido o se efectuó radioterapia en la misma área.**

Una vez establecido o aunque sea sospechado el diagnóstico de compresión espinal, el paciente debe comenzar a recibir corticoides para disminuir el edema vasogénico y el dolor. La dosis de carga de la dexametasona (Decadrón®) es de 4 a 100 mg y luego se administra una dosis de mantenimiento de 4 a 24 mg cada 6 horas.

Terapia sistémica con radionúclidos

Percher publicó el primer informe sobre el uso sistémico de radionúclidos para el tratamiento de las metástasis óseas en 1942. En los cuadros 92-9 y 92-10 se ofrece un resumen de las características físicas y la utilidad clínica de los radionúclidos comentados.

Cuadro 92-9. *Características físicas de los radionúclidos revisados*

Radionúclido	*Vida media física*	*Energía beta (MeV)*	*Energía gamma (keV)*	*Sustancia quelada*
^{32}P	14,3 días	1,71	0	Ortofosfato
^{89}Sr	50,6 días	1,46	0	Cloruro
^{186}Re	90,6 horas	1,07	137	HEDP
^{153}Sm	46,3 horas	0,84	103	EDTMP

Estroncio 89

Experiencia clínica con el estroncio 89. La eficacia del estroncio 89 se demostró en numerosos estudios (Firusian y col., 1976; Correns y col., 1979; Silberstein y Williams, 1985; Robinson y col., 1987; Tennvall y col., 1988; Montebello y Gartson-Eaton, 1989; Williams y Dilehay, 1989; Laing y col., 1991). La mayor parte de ellos se efectuó en pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas. Sin embargo, la experiencia limitada en pacientes con cáncer de mama metastásico sugiere una eficacia similar. En una revisión retrospectiva, el 89% de los 28 pacientes informó un alivio del dolor moderado o bueno (Robinson y col., 1992).

La toxicidad del estroncio 89 es más que nada hematológica. La disminución de las plaquetas depende de la dosis. La mayor parte de los pacientes revela una disminución del 20 al 50% en sus recuentos después de dosis de 3 a 4 mCi (1,5 a 2 MBq/kg).

Terapia génica para el cáncer de próstata

Los avances en la técnica de RT permitieron una mejoría evidente del control bioquímico del cáncer de próstata localizado desde el punto de vista clínico (Shipley y col., 1999). Aunque con certeza los refinamientos continuos de estas técnicas permitirán beneficios en el futuro, otras modalidades innovadoras, como la terapia génica, podrían aumentar o complementar la muerte celular inducida por la radiación. Asimismo, la terapia génica también podría cumplir una función en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata con recurrencia local después de la RT.

Dado que el conocimiento de los mecanismos moleculares y bioquímicos que caracterizan la respuesta celular secundaria a la lesión inducida por la radiación avanzó con rapidez y se generaron técnicas nuevas de biología

Cuadro 92-10. *Eficacia clínica y toxicidad de los radionúclidos revisados*

Radionúclido	*Tasa de respuesta (%)*	*Duración de la respuesta (meses)*	*Toxicidad*
^{32}P	60-80	~5	++
^{89}Sr	60-90	~6	+
^{186}Re	75-80	1-2	+
^{153}Sm	75-90	2-3	+

molecular, fue posible la creación de terapias génicas originales. En general estas terapias génicas aplicadas al cáncer de próstata se pueden dividir en tres categorías principales: terapia correctora, inmunoterapia y terapia citolítica y proapoptótica. A continuación se ofrece una sinopsis breve sobre terapia génica y cómo se relaciona con la RT para el tratamiento del cáncer de próstata.

Terapia génica correctora

Por lo general se puede considerar que la terapia génica correctora es una complementación funcional de los genes anormales o ausentes en una célula. Sin embargo, aún hay controversias en torno de la aplicación de la terapia génica correctora del p53 combinada con la RT para el tratamiento de la enfermedad localizada desde el punto de vista clínico (Waldman y col., 1997; DeWeese y col., 1998).

Inmunoterapia

En el 85% de los cánceres de próstata primarios y en casi todos los tumores metastásicos se observaron defectos en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (Blades y col., 1995). Al igual que otros tumores, estos datos sugieren que la evasión de la inmunidad del huésped podría ser un factor esencial en el desarrollo del cáncer de próstata. Las estrategias diseñadas para mejorar la presentación del antígeno tumoral al sistema inmune del huésped se denominan *vacunas cancerosas* y con frecuencia utilizan la expresión dirigida de citocinas en las células tumorales. Este abordaje permite una mejor presentación antigénica de la vacuna de la célula cancerosa y una activación mejor de las células presentadoras de antígenos, y se necesitan ambos factores para lograr una respuesta inmunitaria celular. Se evaluaron varias citocinas por su eficacia para inducir una respuesta inmune antitumoral (Dranoff y col., 1993). El factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos surgió como la citocina más potente para la activación del procesamiento antigénico y la presentación efectuada por las células dendríticas (Cella y col., 1997). Cuando los antígenos tumorales se presentan en el contexto de la expresión de un nivel elevado de citocinas, se pueden mejorar las respuestas inmunes de los linfocitos T citotóxicos contra el tumor.

Terapia génica citolítica y proapoptótica

Los abordajes citorreductores que utilizan la terapia génica para lograr una muerte celular citolítica o apoptótica se suelen agrupar en tres categorías: 1) enzimas y profármacos ("terapia génica suicida"), 2) oncolíticos y 3) citotoxinas. Si estos abordajes se combinan en forma más racional con una terapia citotóxica más convencional, como la RT, se podría optimizar la muerte celular al no superponer los modos de muerte celular empleados.

Terapia génica con enzimas y profármacos

Este método de terapia génica se basa en la conversión de un profármaco inactivo en un fármaco tóxico por medio de una enzima dirigida solo a las células tumorales. De este modo, el fármaco activo se limita a la célula transducida y a las células adyacentes. En este tratamiento es indispensable que el vector tenga gran especificidad por las células tumorales para minimizar la toxicidad en el tejido normal. Las enzimas empleadas para activar los profármacos son las que no aparecen en condiciones normales en seres humanos, como citocina desaminasa, que cataliza la conversión de la 5-fluorocitosina no tóxica en 5-fluorouracilo tóxico y la timidina cinasa del virus del herpes simple (HSV), que ayuda a convertir el ganciclovir en trifosfato de ganciclovir, que es tóxico. Incluso aunque solo un pequeño porcentaje de las células contenga la enzima, se observan reducciones tumorales notables, debido a la cantidad significativa de muertes celulares atribuidas al efecto de acompañamiento (Kim y col., 1998). En un estudio se evaluó la terapia génica suicida con timidina cinasa del HSV y ganciclovir para el tratamiento del cáncer de próstata recurrente en forma local después de la radioterapia (Herman y col., 1999). En este estudio en fase I se reveló que la terapia podía administrarse sin correr riesgos, con un perfil de seguridad razonable, y que se observaba cierta actividad terapéutica, lo que permitió que este tipo de terapia génica suicida es un abordaje que puede ser viable y merece una evaluación adicional.

Oncolíticos

Los virus pueden infectar y matar células tumorales sin que se introduzca un transgén. Ciertos virus tienen una fase lítica como parte de su ciclo normal, que es letal para la célula huésped. En la década de 1950 se documentó el posible efecto terapéutico de este ciclo vital lítico cuando se trató el cáncer de cuello con inyecciones del tipo salvaje del adenovirus dentro del tumor, y se observaron las respuestas posteriores (Smith y col., 1956). Algunos virus oncolíticos que se pueden emplear para el tratamiento son adenovirus, vaccinia, virus de la enfermedad de Newcastle, HSV, virus influenza y virus de la parotiditis. Los adenovirus son vectores atractivos para la transferencia de genes y la terapia génica debido a varias causas; tienen baja patogenicidad en el tejido normal, no son tumorigénicos y, cuando aparecen, solo producen síntomas clínicos leves o moderados (Anderson, 1998). Asimismo, estos virus pueden propiciar una transferencia génica relativamente grande.

El adenovirus ejerce su control sobre la regulación del crecimiento de la célula huésped por medio de un conjunto complejo de proteínas que facilitan la replicación viral. Se desarrolló una construcción específica para la próstata que se evaluó in vitro, in vivo y en seres humanos. Este vector, CN-706, ejerce una función promotora mínima en el gen del PSA humano cuando se inserta en el extremo 5' del E1A, y muestra una actividad citotóxica selectiva potente en la evaluación preclínica (Rodríguez y col., 1997). Se completaron estudios en fase I sobre este virus en pacientes con cáncer de próstata, que recurrió en el nivel local después de la radioterapia (DeWeese y col., 2000). En este estudio la próstata recibió el vector oncolítico mediante múltiples inyecciones admi-

nistradas por vía transperineal bajo guía de la ETR. No se observaron efectos adversos graves ni se documentaron toxicidades irreversibles grados 3 o 4. En los análisis preliminares de la respuesta del PSA se halló que 4 de 19 pacientes habían exhibido una reducción superior al 50% en los valores del PSA antes del tratamiento. También se documentó la replicación viral con microscopio electrónico en las piezas de biopsia posteriores al tratamiento. Hay mucha evidencia que indica que la radioterapia puede modificar la capacidad del adenovirus para infectar, transferir genes o ambas actividades.

Aún hay numerosos desafíos para desarrollar abordajes terapéuticos génicos efectivos para el cáncer de próstata. El desarrollo de vectores continuará como un elemento esencial para establecer virus menos inmunogénicos capaces de transportar transgenes más grandes y una transducción muy eficiente. La aparición de técnicas nuevas de biología molecular combinadas con la explosión de la información sobre el genoma facilitará el desarrollo de la próxima generación de promotores específicos de la próstata y de reguladores que mejorarán la terapia dirigida. Esta nueva información genética también podría permitir individualizar la terapia génica sobre la base de bioensayos acerca de las características moleculares previas al tratamiento que se descubrieron en época reciente. Por último, en el cáncer de próstata se estandarizará el concepto de terapia combinada, que se demostró que es exitoso en otros sitios tumorales. La combinación de la terapia génica con las terapéuticas convencionales como la RT y la cirugía aportan una esperanza para la cura de todos los pacientes con cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams H, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma: Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950,3:74-75.

Amdur R, Gladstone D, Leopold K, Harris R: Prostate seed implant quality assessment using MR and CT image fusion. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:67-72.

Anderson L: Spacing nomographs for interstitial implants of I-125 seeds. Med Phys 1976;3:48-51.

Anderson W: Human gene therapy. Nature 1998;392:25-30.

Asbell S, Schlager B, Baker A: Revision of treatment planning for carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980;6:861-865.

Austin-Seymour M, Caplan R, Russell K, et al: Impact of a multileaf collimator on treatment morbidity in localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:1065-1071.

Babaian R, Kojima M, Saitoh M, et al: Detection of residual prostate cancer and external radiotherapy. Cancer 1995;75:2153-2158.

Badalment R, Miller M, Peller P, et al: An algorithm for predicting non-organ confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level. J Urol 1996;156: 1375-1380.

Beard C, Kijewski P, Bussiere M, et al: Analysis of prostate and seminal vesicle motion: Implications for treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996:34:451-458.

Beard C, Lamb C, Buswell L, et al: Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 41:257-262.

Beard C, Propert K, Rieker P. et al: Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: A prospective multiinstitutional outcomes study. J Clin Oncol 1997 15:223-229.

Ben-Josef E, Shamsa F, Forman J: Predicting the outcome of radiotherapy for prostate carcinoma: A model-building strategy. Cancer 1998; 82:1334-1342.

Benoit R, Naslund M, Cohen J: Complications after prostate brachytherapy in the Medicare population. Urol 2000;55:91-96.

Blades R, Keating P, McWilliam L, et al: Loss of HLA class I expression in prostate cancer: implications for immunotherapy. Urology 1995;46:681-686.

Blasko J, Grimm P, Raghe H: Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. Semin Rad Oncol 1993;3:240-249.

Blasko J, Grimm P, Sylvester J, et al: Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 46:839-850.

Blasko J, Radge H, Grimm P: Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: Morbidity and complications. Scand J Urol Nephrol Suppl 1991;137:113-118.

Blasko J, Wallner K, Grimm P, Raghe H: Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125 Iodine implantation for T1/T2 prostatic carcinoma. J Urol 1995;154:1096-1099.

Bolla M, Collette L, Warde P, et al: Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy. A phase III EORTC study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:(3 suppl):147.

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl f Med 1997;337:295-300.

Borghede G, Aldenborg F, Wurzinger E, et al: Analysis of the local control in lymph-node staged localized prostate cancer treated by external beam radiotherapy, assessed by digital rectal examination, serum prostate specific antigen and biopsy. Br J Urol 1997;80:247-255.

Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K, et al: Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. Urology 1997;50:373-378.

Brachman D, Thomas T, Hilbe J, Beyer D: Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: Results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:111-117.

Burman C, Chui C, Kutcher G, et al: Planning, delivery, and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: A strategy for large-scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:863-873.

Burman C, Kutcher G, Emami B, Goitein M: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:123-135.

Cella M, Engering A, Pinet V, et al: Inflammatory stimuli induce accumulation of MHC class II complexes on dendritic cells. Nature 1997; 388:782-787.

Cha C, Potters L, Ashley R, et al: Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45: 391-395.

Cole D: A randomised trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin Oncol 1989;1:59-62.

Conrad S, Graefen M, Pichlmeier, et al: Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. J Urol 1998;159: 2023-2029.

Cormack R, Kooy H, Tempany C, D'Amico A: A clinical method for real-time dosimetric guidance of transperineal 1251 prostate implants using interventional magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:207-214.

Correns H, Mebel M, Buchali K, et al: Strontium-89 therapy of bone metastases of carcinoma of the prostate gland. Eur J Nucl Med 1979; 4:33-35.

Cox JD: The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus Statement Guidelines for PSA Failure Following Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:1035-1041.

Critz F, Levinson A, William W, et al: Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: 125-I protate implant followed by external-beam radiation. Cancer J Sci Am 1998;4:359-363.

Critz F, Levinson A, Williams W, et al: Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy. J Urol 1999a;161:1199-1205.

Critz F, Williams W, Holladay C, et al: Post-treatment PSA 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. Urology 1999b,54:968-971.

Crook J, Bahadur Y, Bociek R, et al: The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen. Cancer 1997a;79:328-336.

Crook J, Bahadur Y, Robertson S, et al: Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patients with prostate carcinoma. Cancer 1997b;27:81-89.

Crook J, Choan E, Perry G, et al: Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: Implications for patterns of failure and definition of cure. Urology 1998;51:566-572.

Crook J, Malone S, Bahadur Y, et al: Post radiotherapy prostate biopsies: What do they really mean? 5 year results for 498 patients. J Urol 1999;161:387.

Crook J, Perry G, Robertson S, et al: Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: Results for 226 patients. Urology 1995;45:624-632.

Crook J, Robertson S, Collin G, et al: Clinical relevance of trans-rectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:31-37.

D'Amico A, Coleman C: Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: The jury is still out. J Clin Oncol 1996;14:304-315.

D'Amico A, Cormack R, Tempany C, et al: Real time Magnetic resonance image guided interstitial brachytherapy in the treatment of select patients with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998a;42:507-516.

D'Amico A, Hanks G: Radiotherapeutic management of prostate cancer. In Hanks G (ed): Three-dimensional conformal radiation for prostate cancer, vol. 1. New York, Oxford University Press, 1999, pp 21-50.

D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al: The clinical utility of the percent of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome following radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18:1164-1172.

D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al: A multivariable analysis evaluating the role of the percent positive biopsies and endorectal coil MRI in predicting extraprostatic disease and time to postoperative PSA failure in intermediate risk prostate cancer patients. Cancer J 1996;2:343-50.

D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S, et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998b;280:969-974.

Dattoli M, Wallner K, Sorace R, et al: 103Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high risk prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:875-879.

Dearnaley D, Khoo V, Norman A, et al: Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. Lancet 1999:353:267-272.

DeWeese T, Mikhak B, Ramakrishna N, et al: Bioactivity of CN706, a PSA specific adenoviral vector: A phase I trial of in vivo gene therapy for locally-recurrent prostate cancer following radiation therapy. Proc Am Assoc Cancer Res 2000;41:123.

DeWeese T, Shipman J, Dillehay L, Nelson W: Sensitivity of human prostatic carcinoma cell lines to low dose rate radiation exposure. J Urol 1998;159:591-598.

Dinges S, Deger S, Koswig S, et al: High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer: Results of a prospective trial. Radiother Oncol 1998;48:197-202.

Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, et al: Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:3539-3543.

Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. JAMA 1994;271:368-374.

Firusian N, Mellin P, Schmidt C: Results of strontium-89 therapy in patients with carcinoma of the prostate and incurable pain from bone metastases: A preliminary report. J Urol 1976;116:764-798.

Fleshner N, O'Sullivan M, Fair W: Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol 1997;159:508-509.

Flocks R, Kerr H, Elkins H, Mador D: The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold: A follow-up report. J Urol 1959;71:628-633.

Forman J, Warmelink C, Devi S, et al: Alternating conformal neutron and photon irradiation for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. Am J Clin Oncol 1995;18:231-238.

Fraass B: Investigating the potential of three-dimensional treatment planning. Med Prog Technol 1993;18:227-238.

Fraass B: The development of conformal radiation therapy. Med Phys 1995;22:1911-1921.

Fuks Z, Leibel S, Wallner K, et al: The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with 1251 implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:537-547.

Fukunaga-Johnson N, Sandler H, McLaughlin P, et al: Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:311-317.

Gelblum D, Potters L, Ashley R, et al: Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:59-67.

Gilbert HA, Dagan AR: Metastases: Incidence, detection, and evaluation. In Weiss L (ed): Fundamental Aspects of Metastases. Amsterdam, Elsevier Excerpta Medica, 1976.

Gilbert R, Kim J, Posner J: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. Ann Neurol 1978;3:40-51.

Grado G, Larson T, Balch C, et al: Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:289-298.

Grignon D, Sakr W: Histological effects of radiation therapy and total androgen blockade on prostate cancer. Cancer 1995;75:1837-1841.

Hancock S, Cox R, Bagshaw M: Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: A reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol 1995;154:1412-1417.

Hanks G, Hanlon A, Pinover W, et al: Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. Cancer J Sci Am 1999;5:152-158.

Hanks G, Lee W, Schultheiss T: Clinical and biochemical evidence of control of prostate cancer at 5 years after external beam radiation. J Urol 1995;154:456-459.

Hanks G, Martz K, Diamond J: The effect of dose on local control of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1299-1305.

Hanks G, Shultheiss T, Hunt M, Epstein B: Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;31: 25-29.

Hartford A, Zietman A, Shipley W: Proton radiotherapy. In D'Amico AV, Hanks GE (eds): Radiotherapeutic Management of Prostate Cancer. New York, Oxford University Press, 1999, pp 61-72.

Herman J, Adler H, Aguilar-Cordova E, et al: In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: A phase I clinical trial. Hum Gene Ther 1999;10:1239-1249.

Holm H, Jaal N, Pedersen J, et al: Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol 1983;130:283-286.

Horwitz E, Winter K, Hanks GE, et al: Long-term outcome for patients with locally advanced non-metastatic prostate cancer treated with adjuvant hormones and radiation therapy versus radiation therapy alone: Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:220-221.

Ianuzzi C, Stock R, Stone N: PSA kinetics following I-125 radioactive seed implantation in the treatment of T1-T2 prostate cancer. Radiat Oncol Invest 1999;7:30-35.

Kaplan I, Holupka E, Morrisey M: MRI-Ultrasound fusion for 125 I prostate implant treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42(suppl 1):294.

Kaye K, Olson D, Payne T: Detailed preliminary analysis of 125-Iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. J Urol 1995;153:1020-1025.

Kestin L, Vicini F, Ziaja E, et al: Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. Cancer 1999;86:1557-1566.

Kim J, Trivedi N, Wilson D, et al: Molecular and immunological analysis of genetic prostate specific antigen (PSA) vaccine [published erra-

tum appears in Oncogene 1999;18:2411]. Oncogene 1998;17:3125-3135.

Kini V, Edmundson G, Vicini F, et al: Use of three dimensional radiation therapy planning tools and intraoperative ultrasound to evaluate high dose rate prostate brachytherapy implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:507-513.

Koper P, Stroom J, Putten W, et al: Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:727-734.

Koutrouvelis P: Three-dimensional stereotactic posterior ischiorectal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: A preliminary report. J Urol 1998;159:142-145.

Kuban D, el-Mahdi A, Schellhammer P: The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;24:409-414.

Laing A, Ackery D, Baylay R, et al: Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 1991;64:816-822.

Lane J, Sculo T, Zolan S: Treatment of pathologic fractures of the hip by endoprosthetic replacement. J Bone Joint Surg 1980;62:954-959.

Lawton C, Winter K, Byhardt R, et al: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial. RTOG 85-31). Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:931-939.

Lawton C, Won M, Pilepich M, et al: Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:935-939.

Lee W, Hanks G, Schultheiss T, et al: Localized prostate cancer treated by external beam radiotherapy alone: Serum prostate specific antigen driven outcome analysis. J Clin Oncol 1995;13:464-469.

Lee W, Hanlon A, Hanks G: Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: The relationship between nadir level and disease-free survival. J Urol 1996;156:450-453.

Lee R, McQuellon R, Case L, et al: Early quality of life assessment in men treated with permanent source interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer. J Urol 1999;162:403-406.

Leibel S, Hanks G, Kramer S: Patterns of care outcome studies: Results of the national practice in adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:401-409.

Leibel S, Heimann R, Kutcher G, et al: Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase I dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:55-65.

Madsen E. Painful bone metastases: Efficacy of radiotherapy assessed by the patient–a randomized trial comparing 4 Gy × 6 vs 10 Gy × 2. J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1775-1779.

Mantz C, Nautiyal J, Awan A, et al: Potency preservation following conformal radiotherapy for localized prostate cancer: Impact of neoadjuvant androgen blockade, treatment technique and patient-related factors. Cancer J Sci Am 1999;5:230-236.

Mate T, Gottesman J, Hatton J, et al: High dose-rate afterloading 192-Iridium prostate brachytherapy: Feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:525-533.

Meredith W: Radium Dosage: Manchester System. Edinburgh, E&S Livingston. 1947.

Merrick G, Butler W, Dorsey A, Lief J: Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:717-724.

Messing E, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-1788.

Mohan R, Mageras G, Baldwin B, et al: Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatments. Med Phys 1992;19:933-944.

Montebello J, Hartson-Eaton M: The palliation of osseous metastases with 32P or 89Sr compared with external beam and hemibody irradiation: A historical perspective. Cancer Invest 1989;7:139-169.

Moreland M, Wijdeman H, Beersma R. et al: Evaluation of permanent I-125 prostate implants using radiography and magnetic resonance imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:927-933.

Mostofi F, Davis C, Sesterhenn I: Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992;70:235-253.

Mostofi F, Sesterhenn I, Davis C Jr: A pathologist's view of prostatic carcinoma. Cancer 1993;71:906-932.

Nag S, Beyer D, Friedland J, et al: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 44:789-799.

Naughton C, Smith D, Humphrey P, et al: Clinical and pathologic tumor characteristics of prostate cancer as a function on the number of biopsy cores: a retrospective study. Urology 1998;52:808-813.

Niemierko A, Urie M, Goitein M: Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:99-108.

Oh C, Antes K, Darby M, et al: Comparison of 2D conventional, 3D conformal, and intensity-modulated treatment planning techniques for patients with prostate cancer with regard to target-dose homogeneity and dose to critical, uninvolved structures. Med Dosim 1999 24:255-263.

Pasteau D: The radium treatment of cancer of the prostate. Arch Roentgenol Ray 1913;28:396.

Pecher C: Biological investigations with radioactive calcium and strontium: Preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic bone cancer. Univ California Pub Pharmacol 1942;11:117-149.

Peschel R, Chen Z, Roberts K, Nath R: Long-term complications with prostate implants: Iodine-125 vs. Palladium-103. Radiat Oncol Investig 1999:7:278-288.

Pilepich M, Asbell S, Krall J, et al: Correlation of radiotherapeutic parameter and treatment related morbidity–analysis of RTOG Study 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:1007-1012.

Pilepich M, Caplan R, Byhardt RW, et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. J Clin Oncol 1997;15: 1013-1021.

Pilepich M, Krall J, Talsarraj M, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma–a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. Urology 1995;45:616-623.

Pilepich M, Prasad S, Perez C: Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma, part 2: Definition of target volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:235-240.

Pilepich M, Krall JM, Al-Saraff M, et al: Phase III Radiation Oncology Group Trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1998;17:308a.

Pisansky T, Cha S, Earle J, et al: Prostate specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:2158-2166.

Pisansky T, Kahn M, Rasp G. et al: A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate cancer. Cancer 1997;79:337-344.

Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J: Preliminary results of a randomized dose-escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for the treatment of prostate cancer. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 41st Annual Meeting. San Antonio, Texas, vol. 45, 1999.

Potter L, Cha C, Oshinsk G, et al: Risk profiles to predict PSA relapse-free survival for patients undergoing permanent prostate brachytherapy. Cancer J Sci Am 1999;5:301-305.

Prestidge BR: Radioisotopic implantation for carcinoma of the prostate: Does it work better than it used to? Semin Radiat Oncol 1998;8:124-131.

Preston D, Bauer J, Connelly R, et al: Prostate-specific antigen to predict outcome of external beam radiation for prostate cancer: Walter Reed Army Medical Center experience 1988-1995. Urology 1999; 53:131-138.

Price P, Hoskin P, Easton D, et al: Low dose single fraction radiotherapy in the treatment of metastatic bone pain: A pilot study. Radiother Oncol 1988;12:297-300.

Ragde H, Blasko J, Grimm P, et al: Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. Cancer 1997;80:442-453.

Ragde H, Elgamal A, Snow P, et al: Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided Iodine-125 brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized low to high grade prostate carcinoma. Cancer 1998;83:989-1001.

Roach M, Marquez C, Yuo HS, et al: Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:33-37.

Robinson R, Preston D, Baxter K, et al: Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. Semin Oncol 1992 20:44-48.

Robinson R, Spicer J, Preston D, et al: Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. Nucl Med Biol 1987:14:219-222.

Rodriguez R, Schuur E, Lim H, et al: Prostate attenuated replication competent adenovirus (ARCA) CN706: A selective cytotoxic for prostate-specific antigen-positive prostate cancer cells. Cancer Res 1997;57:2559-2563.

Rosenman J, Chaney E, Sailer S, et al: Recent advances in radiotherapy treatment planning. Cancer Invest 1991;9:465-481.

Rossi C: Conformal proton beam therapy of prostate cancer–update on the Loma Linda University Medical Center experience. Strahlenther Onkol 1999;175:82-84.

Russell K, Caplan R, Laramore G, et al: Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: Results of a randomized prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:47-54.

Sandler H, McLaughlin P, Ten Haken R, et al: Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: Low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;33:797-801.

Sandler H, Perez-Tamayo C, Ten Haken R, Lichter A: Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: Minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. Radiother Oncol 1992;23:53-54.

Sands M, Pollack A, Zagars GK, et al: Influence of radiotherapy on node-positive prostate cancer treated with androgen ablation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:13-19.

Scardino P, Wheeler T: Prostatic biopsy after irradiation therapy for prostatic cancer. Suppl Urology 1985;15:39-46.

Schultheiss T, Hanks G, Hunt M, Lee W: Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:643-649.

Schultheiss T, Lee W, Hunt M, et al: Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:3-11.

Sharkey J, Chovnick S, Behar R, et al: Outpatient ultrasound-guided palladium-103 brachytherapy for localized adenocarcinoma of the prostate: A preliminary report of 434 patients. Urology 1999;51:796-803.

Shipley W, Thames H, Sandler H, et al: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. JAMA 1999;281:1598-1604.

Shipley W, Verhey L, Munzenrider J, et al: Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32:3-12.

Siders D, Lee F: Histologic changes of irradiated prostatic carcinoma diagnosed by transrectal ultrasound. Hum Pathol 1992;23:344-351.

Silberstein E, Williams C: Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. J Nucl Med 1985;26:345-348.

Smith R, Huebner R, Rowe W, et al: Studies on the use of viruses in the treatment of carcinoma of the cervix. Cancer 1956;9:1211-1218.

Stock R, Stone N, Ianuzzi C: Sexual potency following interactive ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:267-272.

Stone N, Stock R: Prostate brachytherapy: Treatment strategies. J Urol 1999;162:421-426.

Storey M, Landgren R, Cottone J, et al: Transperineal 125 Iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:565-570.

Stromberg J, Martinez A, Horwitz E, et al: Conformal high dose rate iridium-192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: Superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment. Cancer J Sci Am 1997;6:346-352.

Suit H, Sedlacek R, Gillette E: Examination for a correlation between probabilities of development of distant metastasis and of local recurrence. Radiology 1970;95:189-194.

Svetec D, McKabe K, Peretsman S, et al: Prostate rebiopsy is a poor surrogate treatment of efficacy in localized prostate cancer. J Urol 1998;159:1606-1608.

Talcott J, Reiker P, Clark J, et al: Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: Results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 1998;16:275-283.

Talcott J, Reiker P, Propert K, et al: Patient reported impotence and incontinence after nerve-sparing radical prostatectomy. J Natl Cancer Inst 1997;89:1117-1123.

Teh B, Woo A, Butler E: Intensity modulated radiation therapy (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. The Oncologist 1999;4:433-442.

Ten Haken R, Forman J, Heimburger D, et al: Treatment planning issues related to prostate movement in response to differential filling of the rectum and bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:1317-1324.

Tennvall J, Darte L, Lindgren R, El Hassan A: Palliation of multiple bony metastases from prostatic carcinoma with strontium-89. Acta Oncol 1988;27:365-369.

Terk M, Stock R, Stone N: Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. J Urol 1998;160:1379-1382.

Terris M, Haney D, Johnstone I, et al: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. Urology 1995;45:75-80.

Vicini F, Kini V, Spencer W, et al: The role of androgen deprivation in the definitive management of clinically localized prostate cancer treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;43:707-713.

Vijverberg P, Blank L, Dabhoiwala N, et al: Analysis of biopsy findings and implant. quality following ultrasonically-guided 125I implantation for localized prostatic carcinoma. Br J Urol 1993;72:470-477.

Waldman T, Zhang Y, Dillehay L, et al: Cell-cycle arrest versus cell death in cancer therapy. Nat Med 1997;3:1034-1036.

Wallner K, Lee H, Wassenman S, et al: Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with prior transurethral prostate resection. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:565-569.

Wallner K, Roy J, Atarnison L: Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:465-471.

Wallner K, Roy J, Harrison L: Tumor control and morbidity following transperineal iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1996;14:449-453.

Wallner K, Roy J, Zelefsky M, et al: Short term freedom from disease progression after I-125 prostate implantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:405-409.

Waterman F, Yue N, Corn B, Dicker A: Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: An analysis based on serial CT acquisition. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:1069-1077.

Whitmore W, Hilaris B, Grabstald H: Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. J Urol 1972;108:918-920.

Whittington R, Malkowicz S, Machtag M, et al: The use of combined radiation therapy and hormonal therapy in the management of lymph node positive prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39: 673-680.

Willet C, Zietman H, Shipley W, et al: The effect of pelvic radiation therapy on serum levels of PSA. J Urol 1994;151:1579-1581.

Williams J, Dillehay L: The radiobiology of exponentially decreasing dose rates in vitro and in vivo: Relevance to tumor therapy with radiolabeled antibodies. Proceedings of the 37th Annual Meeting of the Radiation Research Society, 1989, p 202.

Willins J, Wallner K: CT-based dosimetry for transperineal I-125 prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39:347-353.

Young H: Technique of radium treatment of cancer of the prostate and seminal vesicles. Surg Gynecol Obstet 1922;34:93-98.

Yu Y, Waterman F, Suntharalingham N, Schulsinger A: Limitations of the minimum peripheral dose as a parameter for dose specification in permanent I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;34:717-725.

Yue N, Chen Z, Peschel R, et al: Optimum timing for image-based dose evaluation of 125-I and 103-Pd prostate seed implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45:1063-1072.

Zagars G, Pollack A: The fall and rise of prostate-specific antigen. Cancer 1993;72:832-842.

Zagars G, Pollack A, Kavadi V, et al: Prostate specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995,32:293-230.

Zagars G, von Eschnbach A, Ayala A, et al: The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. Cancer 1991:68:2370-2377.

Zeitlin S, Sherman J, Raboy A, et al: High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. J Urol 1998; 160:91-95.

Zelefsky M, Cowen D, Fuks Z, et al: Long-term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate cancer. Cancer 1999a;85:2460-2468.

Zelefsky M, Crean D, Mageras G, et al: Quantification and predictors of prostate position variability in 50 patients evaluated with multiple CT scans during conformal radiotherapy. Radiother Oncol 1999b; 50:225-234.

Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P, et al: Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.

Zelefsky M, Wallner K, Ling C, et al: Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125. J Clin Oncol 1999c;17:517-522.

Zietman A, Coen J, Shipley W, et al: Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: The initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. J Urol 1994; 151:640-645.

Zietman A, Tibbs M, Dallow K, et al: Use of PSA nadir to predict subsequent biochemical outcome tollowing external beam radiation therapy for T1-2 adenocarcinoma of the prostate. Radiother Oncol 1996; 40:159-162.

Zincke H, Osterling J, Blute M, et al: Long term (15 year) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-1857.

93
CRIOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Katsuto Shinohara
y Peter R. Carroll

Antecedentes de la crioterapia

Criobiología
Mecanismo de destrucción tisular de la crioterapia
Factores que afectan la ablación tisular

Equipo para la crioterapia
Sistemas ecográficos transrectales
Sistemas criogénicos
Dispositivo para el calentamiento uretral

Selección del paciente
Estadio, grado y número
Tamaño de la próstata
Terapia de rescate
Tratamiento combinado

Técnicas actuales de crioterapia para el cáncer de próstata
Preparación del paciente
Evaluación ecográfica transrectal y colocación inicial de la aguja
Colocación del termosensor y el calentador uretral
Colocación de la criosonda y monitoreo del proceso de congelamiento
Atención posoperatoria

Evolución después de la crioterapia
Evolución inmediata
Control local
Fracaso bioquímico
Resultados de la terapia de rescate

Complicaciones
Impotencia
Incontinencia
Complicaciones específicas de la crioterapia

Futuro de la crioterapia

El tratamiento del cáncer de próstata aún es controvertido debido a que la enfermedad puede tener una evolución natural prolongada y asintomática incluso aunque no se trate, porque no se ha cuantificado bien el impacto del tratamiento (esto es, la curación, el costo y la morbilidad) y porque no se ha establecido un consenso acerca de cuál es el tratamiento apropiado para cada estadio de la enfermedad, en especial para la enfermedad localizada. La prostatectomía radical, la radioterapia y la conducta expectante son opciones terapéuticas para el cáncer de próstata localizado desde el punto de vista clínico y con frecuencia se comentan sus riesgos y beneficios. Algunos consideran que la prostatectomía radical conlleva gran morbilidad, mientras la radioterapia recibió críticas debido a que se duda de su eficacia (Kabalin y col., 1989; Fowler y col., 1993). Si bien la vigilancia expectante puede ser una opción inicial en ciertos pacientes, con frecuencia éstos reciben un tratamiento más convencional más adelante (Kroppie y col., 2000). Las preocupaciones alrededor del tratamiento convencional estimularon tanto a los pacientes como a los médicos para investigar en busca de alternativas terapéuticas, que podrían ser efectivas y con limitada morbilidad.

Se ha renovado el interés por la criocirugía como tratamiento del cáncer de próstata localizado debido a los informes iniciales promisorios que indican baja morbilidad, escasa pérdida de sangre, estadía hospitalaria breve y tasa elevada de biopsias negativas posteriores al tratamiento (Onik y col., 1993; Bahn y col., 1995; Cohen y col., 1996a; Shinohara y col., 1996). **El uso de la ecografía transrectal (ETR) para el monitoreo en tiempo real del proceso de congelamiento, la actualización de las criosondas y la comprensión más adecuada de la criobiología contribuyeron para que resurja el interés por la criocirugía** (Onik y col., 1984; Chang y col., 1994; Littrup y col., 1994). Estos avances permitieron un congelamiento más eficaz de la glándula prostática a la vez que redujeron la lesión de los tejidos que la rodean

–sobre todo el recto, la uretra y el esfínter urinario externo–. Además de tratar el cáncer limitado al órgano, se propuso que la crioterapia serviría para tratar enfermedades en estadios localmente más avanzados, como el T3, o para pacientes con cáncer residual o recurrente después de la radioterapia.

Se ha demostrado que la ablación crioquirúrgica es un tratamiento efectivo para el cáncer de próstata. Hasta el presente los resultados indican que la mayor parte de los pacientes tiene biopsias negativas y disminución notable de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) después del procedimiento (Bahn y col., 1995; Cohen y col., 1996a; Shinohara y col., 1996). Sin embargo, este tratamiento podría asociarse con efectos colaterales significativos (sobre todo obstrucción urinaria, impotencia e incontinencia) si no se lleva a cabo en forma apropiada, y aún se desconoce su eficacia en el largo plazo.

ANTECEDENTES DE LA CRIOTERAPIA

En el siglo XIX se comenzaron a tratar los cánceres con crioterapia, que consistía en una mezcla de sal y hielo para tratar neoplasias cervicales y mamarias (Arnott, 1851). Poco tiempo después se aplicó nitrógeno líquido en forma tópica en la piel para tratar lesiones malignas. Cooper, que desarrolló un aplicador con nitrógeno líquido que circulaba a través de un sistema cerrado, fue el precursor del uso contemporáneo de la crioterapia (Cooper y Hirose, 1966). Este autor predijo que este tipo de sistemas se utilizaría para tratar enfermedades malignas.

El primer informe que describió la crioablación de la hiperplasia benigna de la próstata apareció en 1966 (Soanes y col., 1966). Reuter comunicó un intento para destruir el cáncer de próstata con una sonda transperitoneal en 1972. El mismo año, los urólogos de la Iowa University informaron su experiencia con **el abordaje transperineal a cielo abierto para tratar a los pacientes con diversos estadios de cáncer de próstata** (Flocks y col., 1972). Las evoluciones (supervivencia y recurrencia) se relacionaron con el estadio y el grado del cáncer. **En este informe inicial, alrededor del 41% de los pacientes reveló evidencias de enfermedad persistente o recurrente en algún momento. Aunque la técnica se comparó de manera favorable con otras modalidades terapéuticas en términos de supervivencia, la morbilidad fue significativa. Con frecuencia se observó esfacelo del tejido uretral. Se desarrollaron fístulas uretrorrectales o uretrocutáneas en el 13% de los pacientes, obstrucción del cuello de la vejiga en el 2,3% e incontinencia urinaria en el 6,5%** (Bonney y col., 1982). **Hace poco se revisó esta experiencia inicial y se documentaron recurrencias en el 78,4% de los casos, de los cuales un 47,1% murió por cáncer de próstata. Se registraron recurrencias locales en por lo menos el 67% de los pacientes sometidos al procedimiento.** En el análisis de Kaplan-Meier se demostraron medianas para los tiempos libres de progresión y de supervivencia global de 34 y 75 meses, respectivamente (Porter y col., 1997).

Aunque en un primer momento la crioablación para el cáncer de próstata no se aceptó con amplitud, se reconocieron varias ventajas del procedimiento. **Éstas fueron: 1) la aplicación local con conservación de los tejidos normales, incluida la vasculatura, 2) el tratamiento de cánceres que no pueden someterse a resección quirúrgica, 3) el sangrado mínimo, 4) el efecto anestésico local y 5) el patrón de congelamiento relativamente predecible.** Sin embargo, los intentos iniciales para tratar el cáncer de próstata en forma efectiva fracasaron por varias razones, como la imposibilidad de monitorear el proceso de congelamiento en forma efectiva. En 1984, Onik y col. (1984) demostraron que **el área congelada podía verse en la ecografía como un borde hiperecoico bien delimitado con sombra acústica**. En la década de 1990 la tecnología de la ETR se usaba con amplitud para detectar el cáncer de próstata en etapa temprana y se desarrolló un sistema de criosondas variadas, que se introducían por vía percutánea transperineal (Chang y col., 1994). Asimismo, se desarrolló un calentador uretral que utilizaba un sistema de irrigación continua para proteger la uretra y minimizar el riesgo de esfacelos y estenosis. La primera aplicación clínica de este tipo de sistema se informó en 1993 (Onik y col., 1993).

CRIOBIOLOGÍA

Mecanismo de destrucción tisular de la crioterapia

Le lesión celular durante el congelamiento se debe a muchos mecanismos (cuadro 93-1). **Una vez que el tejido alcanza una temperatura menor que 0°C, el líquido extracelular empieza a cristalizarse. Esto aumenta la presión osmótica de la porción no congelada del compartimiento líquido extracelular y genera un pasaje de agua desde el espacio intracelular al extracelular. Como consecuencia, las células se deshidratan. También cambia el pH celular y se produce la desnaturalización de las proteínas celulares. Si la temperatura disminuye más, se produce la cristalización del agua en el espacio intracelular, que rompe la membrana celular en forma mecánica. Cuando se descongela, el líquido extracelular vuelve a entrar en el espacio intracelular y genera la explosión de la célula.** En un primer momento los vasos sanguíneos que rodean el

Cuadro 93-1. *Mecanismo de destrucción tisular de la crioterapia*

Efecto directo sobre las células
Formación de cristales extracelulares que producen deshidratación celular
Cambio del pH debido a la concentración anormal de electrólitos, que genera desnaturalización de las proteínas celulares
Shock térmico con lesión de las lipoproteínas
Ruptura mecánica de la membrana celular debido a cristalización
Edema celular debido a la entrada de líquido durante el descongelamiento, que causa la ruptura de la membrana
Estasis vascular secundaria a trombosis después del congelamiento

Cuadro 93-2. *Factores que afectan la destrucción tisular durante la crioablación*

Velocidad de enfriamiento
Velocidad de descongelamiento
Mínima temperatura lograda
Duración del congelamiento
Cantidad de ciclos de congelamiento-descongelamiento
Presencia de zonas calientes

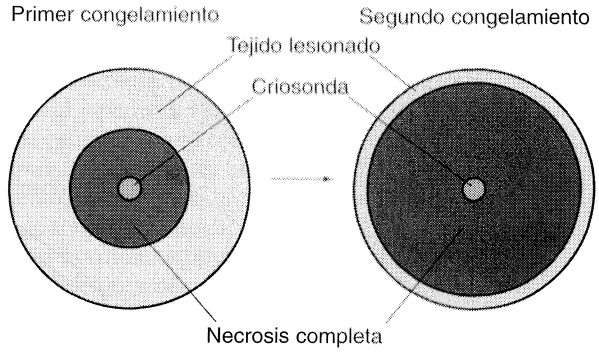


Fig. 93-1. Principio de doble congelamiento. El congelamiento del tejido produce una zona central de necrosis tisular completa, rodeada por una zona de células lesionadas. Con el segundo congelamiento, la zona central con necrosis tisular completa aumenta de tamaño en grado significativo.

tejido tratado se dilatan dspués del descongelamiento. La pared de los vasos se vuelve hiperpermeable. **Después de unas pocas horas de permanencia en ese estado hiperémico, se forman microtrombos sobre la pared del vaso lesionado y se produce la isquemia de los tejidos regionales** (Ablin, 1980).

Factores que afectan la ablación tisular (cuadro 93-2)

Los dos parámetros que se correlacionan con la probabilidad de destrucción celular son la velocidad de enfriamiento durante el proceso de congelamiento y la temperatura mínima lograda. Tatsutani y col. (1996) describieron el efecto de la temperatura tisular y la velocidad de congelamiento en un experimento con células de cáncer de próstata en vivo. Estos investigadores demostraron que **es poco probable que se produzca la muerte celular si las temperaturas son mayores que –20°C, y que se deben lograr temperaturas inferiores a –40°C para destruir las células por completo.** Mayor velocidad de congelamiento y descongelamiento más lento aseguran una destrucción más importante (Mazur, 1970). La duración del congelamiento también es un factor importante para la destrucción tisular. Una vez que la temperatura del tejido llega a cierto nivel, se puede lograr mayor destrucción celular si se prolonga el congelamiento a esa temperatura (Meryman, 1966). Sin embargo, **en la situación clínica, la cantidad de ciclos de congelamiento, la temperatura mínima lograda y la presencia de alguna "zona caliente" regional pueden ser factores más importantes cuando se considera la destrucción del cáncer. La repetición de ciclos de congelamiento-descongelamiento produce mayor lesión tisular que un solo ciclo** (Gage, 1978). Tatsutani y col. (1996) afirmaron que las células que no se destruían por completo durante el congelamiento inicial a –20°C tampoco lo hacían con el segundo ciclo. Larson y col. (2000) comunicaron que **la crioablación produce dos zonas en el tejido: una central de necrosis celular completa rodeada por otra más periférica de lesión celular, pero sin necrosis. La zona central con necrosis celular completa se puede agrandar en forma significativa si se efectúa un segundo ciclo de congelamiento** (fig. 93-1). Esto tiene implicancias clínicas importantes para los urólogos que efectúan criocirugías, porque el borde hiperecoico de la esfera congelada está a una temperatura de entre 0 y 2°C, mientras que dentro de este límite hay temperaturas de entre –20° y –40°C. Por lo tanto, la zona congelada se debe extender bastante más allá del límite de la próstata para asegurar una ablación tisular adecuada. **Por último, los vasos sanguíneos grandes podrían actuar como zonas calientes. Las áreas muy vascularizadas podrían no alcanzar las temperaturas deseadas incluso aunque estén abarcadas en su totalidad dentro del área tratada.**

EQUIPO PARA LA CRIOTERAPIA

Sistemas ecográficos transrectales

La ETR biplanar permite obtener cortes transversales y longitudinales de la próstata, así como del área congelada. El tejido congelado es significativamente diferente del no congelado con respecto a la transmisión del sonido, ya que produce un eco fuerte que rebota en la interfase entre el tejido congelado y el normal. El borde principal del tejido congelado se observa como una línea brillante. El tejido que está adentro se oculta detrás de la sombra acústica creada por este límite. Por lo tanto, no se puede monitorear el límite anterior del área congelada. Además, la refracción y reflexión de la onda de sonido pueden exagerar el tamaño del límite externo de la esfera congelada.

Sistemas criogénicos

En los Estados Unidos se encuentran disponibles tres dispositivos de criocirugía para el tratamiento del cáncer de próstata. El sistema CMS AccuProbe (Cryo Medical Sciences Inc, Ewing, Nueva Jersey) usa nitrógeno líquido comprimido y enfriado a –206°C. A esta temperatura el nitrógeno líquido se congela en parte (agua nieve). De esta manera, el tejido se enfría hasta obtener una temperatura aproximada de –185°C. El sistema Cryocare (Endocare Inc, Irvine, California) usa argón líquido como fuente de congelamiento y puede enfriar hasta ocho sondas en forma simultánea. En época más reciente, Galil desarrolló un sistema (Galil Medical USA, Woburn, Massachusetts) que usa argón líquido como criógeno y

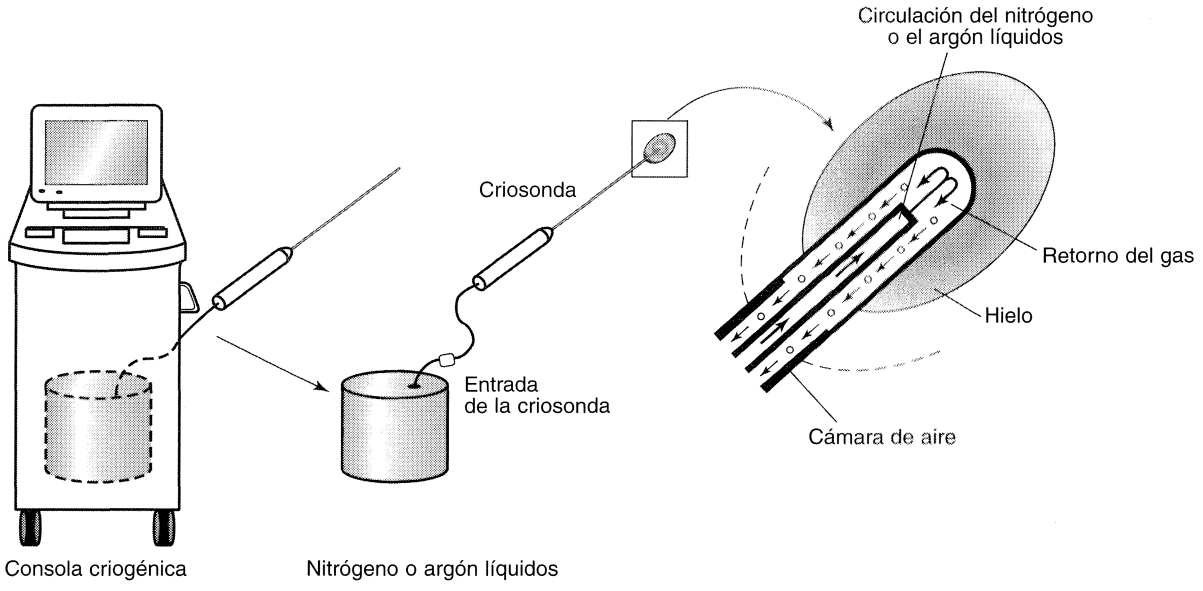


Fig. 93-2. Tanto el sistema de criocirugía con nitrógeno como el que usa argón se basan en el principio de Joule-Thompson, sobre los gases en expansión que absorben calor de los tejidos que los rodean.

puede emplear hasta 30 sondas con forma de aguja para construir un patrón de congelamiento más adecuado.

Los sistemas CMS y Cryocare usan sondas de 3 mm para la ablación de la próstata, mientras que el sistema de Galil emplea sondas tipo agujas de diámetro 17. La esfera de hielo creada por los sistemas con sondas de 3 mm mide alrededor de 4 cm de diámetro y entre 4 y 5 cm de longitud. La creada por el sistema de Galil es más pequeña, de alrededor de 2 cm de diámetro. Las criosondas usadas en todos los sistemas tienen una estructura con dos luces. **El nitrógeno o el argón líquido se administran por una luz de pequeño calibre que se encuentra en la punta de la sonda. El gas que se evapora en forma parcial regresa a través de la cámara externa, justo por debajo de la superficie de la sonda. Por el principio de Joule-Thompson, cuando hay un gas en expansión el calor se transmite al gas circulante.** El eje y la base de la sonda están aislados por medio de una cámara de aire para proteger el tejido perineal del congelamiento (fig. 93-2).

Dispositivo para el calentamiento uretral

Para proteger la uretra y el esfínter urinario externo, durante la ablación crioquirúrgica de la próstata se emplea un calentador uretral. Se trata de un catéter cerrado de doble luz compuesto por una membrana de polietileno. En forma continua circula solución fisiológica calentada a una temperatura de entre 38 y 40°C gracias a la acción de una bomba de agua. **El uso de un dispositivo efectivo para el calentamiento uretral es esencial para reducir la incidencia de complicaciones asociadas con la crioterapia, como esfacelo tisular, formación de estenosis o incontinencia urinaria.**

SELECCIÓN DEL PACIENTE

Estadio, grado y número

Al igual que los resultados de la prostatectomía radical o la radioterapia, la evolución después de la crioterapia para el cáncer de próstata se relaciona con el estadio y el grado del cáncer. Los pacientes con tumores poco voluminosos, de bajo grado y en estadios poco avanzados podrían ser candidatos ideales para este procedimiento (p. ej., estadio T2a; grado de Gleason 6; PSA < 10 ng/mL). Los pacientes con tumores más grandes tienen mayor riesgo de tener afección extracapsular o metastásica y, en consecuencia, más probabilidades de presentar un fracaso bioquímico en comparación con los que tienen características anatomopatológicas más favorables. Este tipo de pacientes podría ser candidato a crioterapia para controlar el cáncer primario. Los sujetos con enfermedad limitada localizada en un lóbulo podrían tratarse con crioablación únicamente del lóbulo enfermo. Es probable que este tipo de terapéutica se asocie con menos complicaciones, como impotencia, en comparación con el tratamiento de toda la próstata. Sin embargo, es factible que esta modalidad no erradique todo el cáncer, porque con frecuencia éste es multifocal. A pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico por imágenes y en la localización del cáncer para las biopsias, aún no es posible predecir con precisión los casos que solo presentan enfermedad focal.

Tamaño de la próstata

El tamaño de la lesión creada por los sistemas actuales tiene ciertas limitaciones. Incluso con un dispositivo con numerosas sondas, las glándulas prostáticas pueden ser difíciles de tratar y es factible que requieran tiempos de

congelamiento prolongados y varicadas inserciones de la sonda. **Para tratar una glándula que mide más de 50 cm^3 se aconseja utilizar terapia de deprivación androgénica neoadyuvante para reducir el volumen del objetivo y permitir que la crioablación sea más efectiva** (Shinohara y col., 1999).

Terapia de rescate

La recurrencia local del cáncer después de la radioterapia puede tratarse con crioterapia. Sin embargo, el tejido que rodea la próstata podría estar poco vascularizado y sus capacidades de curación posoperatorias podrían ser limitadas. **Las complicaciones asociadas con este tipo de crioterapia de "rescate" son significativamente mayores que las relacionadas con el tratamiento primario** (Bales y col., 1995; Pisters y col., 1997; Long y col., 1998; Perrotte y col., 1999). Se ha empleado la crioablación para tratar recurrencias locales después de la prostatectomía radical. Las lesiones pequeñas visibles confirmadas por biopsia pueden tratarse con crioterapia. No obstante, es raro que aparezca esta clase de pacientes.

Tratamiento combinado

Los sujetos con enfermedad que progresa en forma local a pesar de la terapéutica hormonal pueden tratarse con crioablación para evitar la obstrucción urinaria o la hemorragia (Cohen y col., 1996a, 1996b; Shinohara y col., 1996). Asimismo, la crioterapia podría utilizarse junto con la radioterapia para manejar la lesión neoplásica primaria o dominante en forma más efectiva. En el futuro un estudio deberá determinar si esta combinación de tratamientos mejorará las evoluciones específicas del cáncer en comparación con la radioterapia como monoterapia o con la deprivación androgénica neoadyuvante combinada con la radioterapia. Se llevó a cabo un estudio que indica la posibilidad de realizar criocirugía seguida por prostatectomía radical (Pisters y col., 1999a).

TÉCNICAS ACTUALES DE CRIOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Preparación del paciente

Al igual que en todas las formas de terapia local, los candidatos para el procedimiento deben someterse a una estadificación exacta. Los pacientes que tienen un riesgo elevado de metástasis deben someterse a estudios de diagnóstico por imágenes, centellograma óseo con radionúclidos o estudios por imágenes transversales de la pelvis, según el grado del cáncer y su estadio, además de obtener las concentraciones séricas del PSA. Los sujetos con riesgo elevado de metástasis en los ganglios linfáticos pueden someterse a linfadenectomía regional, si la identificación de la enfermedad puede afectar la elección del tratamiento (Wolf y col., 1993; Meng y Carroll, 2000). Se puede realizar la linfadenectomía a través de una incisión pequeña ("minilap") (Perrotti y col., 1996) o por vía laparoscópica (Lezin y col., 1997).

Los pacientes con extensión extracapsular macroscópica o invasión de las vesículas seminales se tratan con hormonoterapia neoadyuvante para reducir el volumen tumoral y permitir que las piezas puedan incluirse dentro de la esfera de hielo con mayor facilidad. Si el tamaño de la próstata excede los 50 cm^3, es posible que el congelamiento completo de la próstata con una cantidad limitada de sondas resulte difícil. En estos pacientes también se indica hormonoterapia neoadyuvante. La administración de inyecciones de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante durante tres meses suele reducir el volumen de la glándula prostática hasta un 60 a 70% de su tamaño original (Cher y col., 1995).

Los pacientes se someten a preparación intestinal suave, que implica citrato de magnesio por vía oral el día previo al procedimiento y un microenema Fleet® la mañana del procedimiento. Después de la inducción de la anestesia regional o general, se coloca al paciente en posición de litotomía. **Se inserta una sonda Foley y se distiende la vejiga con solución fisiológica. Esto mantiene el contenido intraperitoneal fuera del área congelada.**

Evaluación ecográfica transrectal y colocación inicial de la aguja

Se inserta la sonda para ETR en el recto y se examina con atención la glándula prostática para evaluar el tamaño y la ubicación del tumor. En este momento se determina la posición exacta de cada aguja y cada sonda. Se coloca una aguja de calibre 18 con punta de diamante y centro hueco en la glándula prostática bajo guía ecográfica. Las posiciones de las agujas se observan como puntos brillantes en la imagen ecográfica. Se avanza cada aguja hasta la posición deseada (por lo general, hasta la base de la próstata). **Se suelen insertar seis agujas: dos en el sector anterointerno, dos en el posteroexterno y dos en el posterointerno. Para evitar el congelamiento uretral, las agujas se colocan por lo menos a 8 mm de la uretra** (fig. 93-3).

Una vez que se ubicó la aguja, se avanza un alambre guía con punta en forma de J de 0,038 a través de la aguja hasta la extensión proximal de la cápsula prostática. El corte sagital de la glándula prostática muestra la ubicación correcta del alambre guía. Se retira la aguja tras confirmar que el alambre está en su posición. Se insertan bujías y luego cánulas de 12 French en la próstata sobre los alambres guía. Se ubica la cánula contra la extensión proximal de la cápsula y se retira tanto el alambre como la bujía. Otra vez, el corte sagital de la próstata confirma la posición correcta de las cánulas.

El sistema de Galil no requiere cánulas ni bujías porque las sondas criogénicas son de tipo aguja de diámetro 17 que se colocan bajo guía ecográfica directa.

Colocación del termosensor y el calentador uretral

Los termosensores se colocan en varias ubicaciones según sea necesario. Por lo general, la temperatura se monitorea en el vértice, el esfínter externo, a lo largo de la fascia de Denonvilliers y en el borde del tumor. Se in-

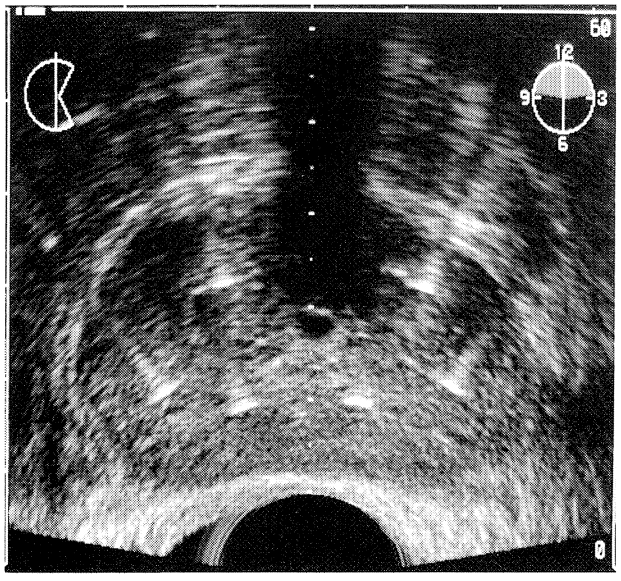


Fig. 93-3. Ecografía transrectal de la próstata. Corte transversal que muestra seis alambres guía en la glándula. Por lo general, se colocan seis sondas, dos anteriores y cuatro posteriores para la ablación de la próstata. Las sondas anteriores se ubican por lo menos a 8 mm de la uretra para evitar el congelamiento de la uretra y el esfínter urinario externo. Las criosondas se insertan luego de dilatar los trayectos sobre los alambres guía.

sertan agujas con punta de diamante de diámetro 18 en estas áreas bajo guía ecográfica. Se insertan los termosensores a través de cada aguja y se fijan en su posición. Una vez ubicados las cánulas y los termosensores, se coloca un alambre guía en la vejiga a través de una sonda Foley con punta de Councill. Después de retirar la sonda Foley se inserta un calentador uretral sobre el alambre guía.

Colocación de la criosonda y monitoreo del proceso de congelamiento

Antes de colocar las criosondas, el calentador uretral debe estar en su posición y se debe iniciar la irrigación de la solución fisiológica. Se colocan las criosondas y se retraen las cánulas para exponer la punta de cada sonda (fig. 93-4). Se fijan las sondas en su sitio mediante el congelamiento de cada una hasta una temperatura de –50 a –70°C (temperatura "fija"). Esto crea un pequeño círculo de hielo alrededor de la punta de cada sonda. El criógeno (argón o nitrógeno líquido) circula primero a través de las sondas anteriores y se monitorean las zonas congeladas o las esferas de hielo resultantes con ecografía. **Una vez que se forma hielo dentro de la próstata, todo lo que está adelante del hielo queda oculto tras la sombra acústica** (fig. 93-5). **En consecuencia, primero se deben activar las sondas anteriores.** Se permite que la zona de hielo se extienda hacia atrás y afuera. Luego de que las zonas de congelamiento anteriores llegan a su ubicación deseada, se permite que se descongelen y se activan las sondas posteriores. **Las esferas de hielo posteriores se extienden hasta la muscular propia de la pared rectal.** El congelamiento que excede estas estructuras lesiona el recto y forma una fístula rectouretral. La mayor parte de los cirujanos efectúa dos ciclos de congelamiento-descongelamiento en todos los pacientes en forma sistemática. Si la zona de hielo no se extiende en forma adecuada hasta el vértice de la próstata, las criosondas se conducen otra vez hasta el vértice y se efectúa un congelamiento adicional. **Se observó en forma cons-**

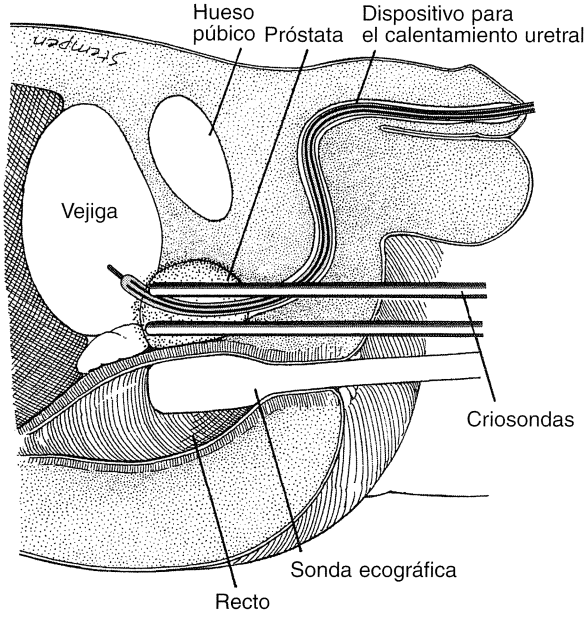


Fig. 93-4. Diagrama que muestra la relación entre las criosondas y los órganos de la pelvis. Las criosondas se insertan en la próstata a través del periné bajo guía ecográfica transrectal.

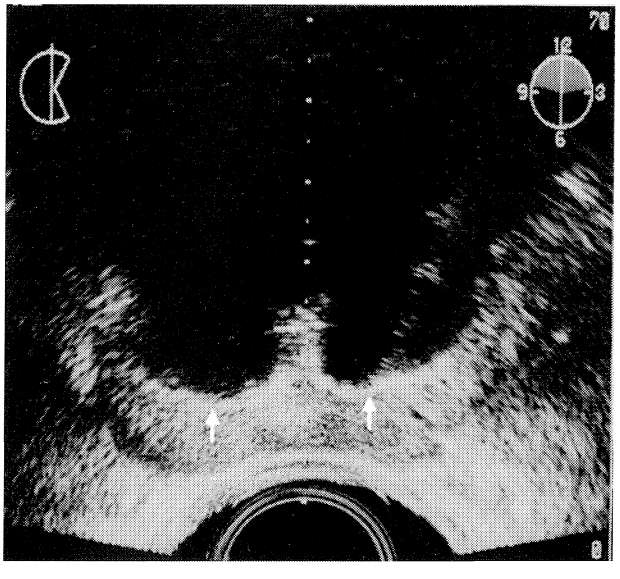


Fig. 93-5. Imagen ecográfica que muestra el borde principal del tejido congelado producido por las sondas anteriores. El límite del tejido congelado se observa como una línea arqueada brillante (*flechas*). El tejido dentro del área congelada se oculta detrás de la sombra acústica creada por el borde principal.

tante que dos ciclos de congelamiento-descongelamiento tienen más probabilidades de producir la ablación del cáncer que uno solo (Gage, 1978; Tatsutani y col., 1996; Pisters y col., 1997; Larson y col., 2000).

Para asegurar un tratamiento adecuado del cáncer, con frecuencia se permite que la esfera de hielo se extienda 2 a 4 mm dentro de los tejidos periprostáticos, más allá del vértice y dentro de la muscular propia del recto en la parte posterior. Si aparecen áreas en las que el cáncer se extiende más allá de la cápsula, se permite que el hielo se propague más hacia afuera. Si es necesario, se puede colocar una sonda adicional en estas áreas. Cuando se observa invasión de las vesículas seminales, se debe insertar una sonda en la profundidad de la vesícula seminal invadida. Una vez finalizado el congelamiento de la glándula y luego de que se descongelaron las sondas, se retiran todas las criosondas de la próstata y se cierran los sitios de inserción perineal con un material de sutura crómico 4-0, si es necesario. Se coloca una sonda Foley o un catéter suprapúbico en la vejiga. El dispositivo de calentamiento uretral permanece en la uretra hasta finalizar el descongelamiento del tejido.

Atención posoperatoria

Los pacientes sometidos solo a criocirugía rara vez requieren internación y el procedimiento suele llevarse a cabo en forma ambulatoria. Se deja una sonda uretral o un catéter suprapúbico durante 3 semanas, porque este período de cateterismo parece asociarse con menor probabilidad de esfacelo del tejido y menor retención urinaria en el posoperatorio.

EVOLUCIÓN DESPUÉS DE LA CRIOTERAPIA

Evolución inmediata

A diferencia de la evolución después de la prostatectomía radical, podría ocurrir que el PSA no disminuyera hasta un nivel indetectable de inmediato después de la crioterapia. La necrosis celular en el tejido libera el PSA tisular intracelular hacia la corriente sanguínea. **De inmediato tras el procedimiento, el PSA aumenta hasta un valor muy elevado. El nadir de PSA suele presentarse a los 3 meses** (Wieder y col., 1995).

El aspecto de la glándula prostática de inmediato tras la crioterapia no difiere en grado significativo de su aspecto antes del tratamiento. A los 3 meses aún se puede observar tejido necrótico en la glándula y se descubre un patrón de ecos heterogéneos. **Dentro de los 6 meses del procedimiento la glándula disminuye de tamaño y aparece un límite oscuro compatible con fibrosis periprostática.** Las áreas hipoecoicas que representan el cáncer observado antes de la operación desaparecen después de la crioablación exitosa (Shinohara y col., 1999).

En la resonancia magnética (RM) se observa un anillo grueso de tejido fibroso alrededor de la glándula en el período posoperatorio inmediato. Con frecuencia se observa gadolinio en el parénquima prostático, que representa tejido necrótico y orina extravasada (Kalbhen y col., 1996). En la espectroscopia por resonancia magnética no se detecta más la señal de colina-citrato compatible con el cáncer (Parivar y col., 1996).

Control local

Se puede verificar la eficacia de las diversas formas de tratamiento para el cáncer de próstata mediante el análisis de varios parámetros de evaluación. Con frecuencia, los pacientes tratados con crioterapia se someten a numerosas biopsias prostáticas entre 6 y 12 meses después del procedimiento. En el cuadro 93-3 se resumen estos resultados, que deben analizarse con precaución, porque no todos los pacientes tratados se sometieron a biopsia; algunos recibieron deprivación androgénica neoadyuvante, que pudo afectar los datos de la biopsia y las biopsias falsas negativas fueron infrecuentes, sobre todo en los pacientes con enfermedad limitada antes del tratamiento. **La tasa de biopsias positivas después de la crioablación oscila entre 7,7 y 25%.** No es sorprendente que el estadio clínico se relacione con la probabilidad de biop-

Cuadro 93-3. *Recurrencia local y tasa de fracaso bioquímico después de la criocirugía prostática*

Estudio	*Cantidad de pacientes*	*Cáncer residual*	*Glándulas benignas residuales*	*PSA postratamiento*
Onik y col., 1993	23	17,4%	NI	2,8 ng/mL (media, 3 meses)
Miller y col., 1994	62	21%	NI	0,59 ± 1,66 ng/mL (media, 3 meses)
Bahn y col., 1995	130	7,7%	NI	0,35 ± 0,75 ng/mL
Coogan y McKiel, 1995	87	17%	NI	≤ 0,2 ng/mL en el 33,3% (1 año)
Wieder y col., 1995	61	13,1%	NI	< 0,5 ng/mL en el 57,4% (3 meses)
Bales y col., 1995*	23	14%	45%	< 0,3 ng/mL en el 14% (1 año)
Shinohara y col., 1996	102	23%	71%	< 0,1 ng/mL en el 48% (3 meses)
Wake y col., 1996	63	25%	19%	< 0,1 ng/mL en el 25% (3 meses)
Cohen y col., 1996	383	18%	NI	< 0,4 ng/mL en el 55% (2 años)
Pisters y col., 1997*	150	18%	NI	Sin aumento > 0,2 ng/mL en el 46%
Lee y col., 1999†	81	2,5%	47%	0,12 y 0,07 ng/mL (media y mediana)
Gould, 1999‡	27	NI	NI	< 0,2 ng/mL en el 96% (6 meses)

* Solo fracasos de la radioterapia.
† Casos tratados con 6 a 8 sondas.
‡ Solo casos de criocirugía radical.
NI, no informado; PSA, antígeno prostático específico.

sias positivas después de la crioterapia. Esta probabilidad es de alrededor del 9% en sujetos que tenían estadio T1 o T2 de la enfermedad y por lo menos del 21% en los que tenían estadio T3 (Connolly y col., 1997). Shinohara y col. (1996) comunicaron una tasa de biopsias positivas del 64% en 15 pacientes tratados con un solo ciclo de congelamiento-descongelamiento. La tasa de recurrencia local disminuyó en grado significativo hasta el 11% en 63 sujetos tratados con dos ciclos de congelamiento-descongelamiento. Pisters y col. (1997) obtuvieron un resultado similar en cánceres de próstata recurrentes después de la radioterapia. En los tratados con un solo ciclo de congelamiento-descongelamiento se observó una tasa de biopsias positivas del 29%, mientras que fue de solo el 9% en el grupo tratado con dos ciclos de congelamiento-descongelamiento. Wong y col. (1997) informaron un aumento significativo de la eficacia si se empleaban termosensores durante la criocirugía. En 12 pacientes tratados sin termosensores se comunicó una tasa de biopsia positiva del 83%. La tasa se redujo al 10% en los siguientes 71 pacientes tratados con criocirugía en los que se emplearon termosensores.

Es interesante destacar que **se observó epitelio benigno, con frecuencia muy focalizado, en hasta el 71% de los pacientes después de la crioterapia** (Connolly y col., 1996). **Se desconoce el significado del epitelio benigno y estos hallazgos podrían representar áreas de la próstata no congeladas a bajas temperaturas, tal vez en el sector donde estaba el calentador uretral.** En un modelo canino Littrup y col. (1994) observaron que se producía la reepitelización de los elementos glandulares necróticos con epitelio de la superficie uretral después de la criocirugía. Lee y col. (1999) comunicaron que en los casos tratados con el sistema que contenía entre 6 y 8 sondas se obtenía una cantidad significativamente menor de tejido glandular residual en comparación con los casos tratados con el sistema convencional con 5 sondas. Gould (1999) describió 27 casos de "criocirugía total" en los que se efectuó una resección simultánea para eliminar todo tejido de la zona de transición o central no destruido por el proceso de congelamiento. En el 96% de los pacientes se obtuvo un nivel de PSA postratamiento menor que 0,2 ng/mL.

Se debe reconocer que hay ciertas áreas de la próstata, las vesículas seminales o ambas que tienen más probabilidades de albergar fracasos terapéuticos. Shinohara y col. (1997) analizaron 68 pacientes sometidos al mapeo ecográfico de los sitios enfermos en los que debían practicarse biopsias en la próstata y las vesículas seminales antes y después del tratamiento. Se correlacionó la probabilidad de enfermedad residual con la ubicación inicial del cáncer en un intento por identificar si era más frecuente la recurrencia en un sitio o en otro. **La recurrencia fue más común en cánceres ubicados en el vértice (9,5%) y las vesículas seminales (43,8%), a diferencia de los cánceres hallados en la parte media de la glándula (4,1%) y en la base (0%).** Asimismo, Bahn y col. (1995) observaron que el vértice y, en cierta medida, las vesículas seminales tenían más probabilidades de albergar enfermedad residual en comparación con el resto de la próstata.

Fracaso bioquímico

Se ha demostrado que el nivel sérico de PSA es un determinante importante de la evolución después de una forma definitiva de tratamiento como la prostatectomía radical o la radioterapia. En el cuadro 93-3 se resumen los niveles séricos de PSA después de la criocirugía informados en varias series. No se ha determinado bien el valor de PSA considerado aceptable. La radioterapia o la crioterapia no logran la destrucción completa del tejido prostático. Los niveles detectables de PSA pueden ser secundarios a la presencia de elementos glandulares malignos o benignos. En consecuencia, **un nivel bajo pero estable de PSA después de la crioterapia podría no asociarse con progresión de la enfermedad, como se osberva en la radioterapia.** Se observó una situación similar en los pacientes sometidos a radioterapia, en los que los niveles del nadir de PSA superiores a 2 ng/mL después de la radioterapia se asocian con aumento del riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en comparación con los que presentan valores detectables pero muy bajos (esto es, menores que 0,5 ng/mL) (Preston y col., 1999). No se sabe con certeza cuál es el nivel del nadir de PSA que se debe lograr después de la criocirugía. Se correlacionó la tasa de fracaso bioquímico y en las biopsias con el nadir de PSA después de la crioterapia para el cáncer de próstata en 132 pacientes sometidos a 145 procedimientos de crioterapia (Shinohara y col., 1997). Para el seguimiento se midieron los valores de PSA a los 3, 6 y 12 meses, y cada 6 meses a partir de entonces. Se efectuaron biopsias a los 6 meses o cuando se produjo el fracaso bioquímico, definido como un nadir de PSA mayor que 0,5 ng/mL o una elevación posterior del PSA mayor que 0,2 ng/mL. Se correlacionaron los fracasos bioquímicos y en las biospias con los valores del nadir de PSA tras la criocirugía (menor que 0,1 ng/mL, entre 0,1 y 0,4 ng/mL, entre 0,5 y 1,5 ng/mL, y mayor que 1,5 ng/mL). **El fracaso bioquímico (aumento posterior del PSA por encima de 0,2 ng/mL) fue mínimo en los pacientes que presentaron nadires de PSA menores que 0,1 ng/mL pero fue común en aquellos con valores más altos. El fracaso en la biopsia fue menor en los enfermos con nadir menor que (1,5%) y en los que tuvieron nadires menores que 0,4 ng/mL (10%). En cambio, el 55% de los pacientes con valores de nadir mayores que 0,5 ng/mL presentó una biopsia positiva durante el seguimiento.** El fracaso bioquímico y en la biopsia tendió a presentarse dentro de los primeros 12 meses después del tratamiento (96 y 89% de fracasos bioquímicos y en las biopsias, respectivamente). Después de 12 meses, la tasa de fracaso en la biopsia fue del 0%. De acuerdo con este único estudio, se debe lograr **un nadir de PSA por lo menos inferior a 0,4 ng/mL después de la crioterapia. Los valores más elevados se asociaron con un riesgo significativo de elevación continua del PSA y una probabilidad mayor de detectar enfermedad residual en la biopsia prostática.** Asimismo, Greene y col. demostraron que los valores séricos de PSA mayores que 0,5 ng/mL predicen resultados negativos de biopsia después de la crioterapia (Greene y col., 1997). Long y col. (1998) analizaron una

serie muy bien caracterizada de 145 pacientes. Las tasas brutas de mantenimiento de resultados negativos de biopsia o niveles séricos de PSA menores que 0,3 ng/mL a los 6 y 24 meses después del procedimiento fueron del 87 y el 73%, respectivamente. Sin embargo, la tasa actuarial global de mantenimiento de valores séricos de PSA menores que 0,3 ng/mL a los 42 meses fue del 59%.

Resultados de la terapia de rescate

En los pacientes con fracasos locales después de la radioterapia, las opciones terapéuticas son limitadas. En algún momento estos sujetos se trataban con prostatectomía radical, aunque la mayor parte recibe privación androgénica y la mayoría de los autores considera que este tratamiento es paliativo (Grossfeld y col., 1998). Se ha ofrecido criocirugía de rescate a pacientes con cáncer residual o recurrente sin enfermedad metastásica. Pisters y col. (1997) informaron **una tasa de falta de recurrencias con PSA del 66% y una tasa de biopsias negativas del 93% en los sujetos tratados con dos ciclos consecutivos de congelamiento-descongelamiento.** No obstante, la tasa de complicaciones fue significativa, con incontinencia urinaria y obstrucción urinaria en el 73 y el 67% de los pacientes, respectivamente. **Los sujetos con niveles preoperatorios de PSA mayores que 10 ng/mL y grados de Gleason de 8 tuvieron más probabilidades de desarrollar recurrencias de la enfermedad durante el seguimiento** (Pisters y col., 1999b). En época más reciente, de la Taille y col. (2000a, 2000b) informaron los resultados de 43 casos de criocirugía de rescate, en los que observaron una tasa de falta de fracasos bioquímicos del 66% a los 12 meses. Solo el 9% de los pacientes presentó incontinencia y el 5%, obstrucción urinaria. **La presencia de un nadir de PSA mayor que 0,1 ng/mL fue un factor predictivo independiente del fracaso bioquímico.**

COMPLICACIONES (cuadro 93-4)

Impotencia

Con frecuencia se presenta impotencia después de la criocirugía. Bahn y col. (1995), y Coogan y col. (1995) informaron que la incidencia de impotencia después de la criocirugía era del 40 y el 47%, respectivamente. Sin embargo, en **las series más contemporáneas se informaron tasas más elevadas, del 80% o más** (Long y col., 1998; Shinohara y col., 1996). **Es probable que esto se deba al uso de varios ciclos de congelamiento-descongelamiento y a la extensión de la esfera de hielo más allá de la próstata, dentro del área de los haces neurovasculares.** El-Sakka y col. (1998) demostraron la reducción significativa de las fibras que contenían óxido nítrico sintetasa en los nervios intracavernosos después de congelar los nervios cavernosos en ratas. Sin embargo, se observó un aumento significativo de la cantidad de estas fibras que contienen sintetasa a los 3 meses de la lesión inicial. Como la criocirugía no lesiona por completo el tracto nervioso, en seres humanos se produciría la recuperación de la potencia incluso 2 años después del procedimiento debido a la regeneración nerviosa.

Aboseif y col. (1997) evaluaron el flujo sanguíneo peniano con ecografía Doppler color antes y después del procedimiento en pacientes sometidos a crioterapia, y mostraron **deficiencias significativas en el flujo arterial después del procedimiento. Este estudio sugiere que la impotencia se debe tanto a una lesión nerviosa como a una vascular.**

Cuadro 93-4. *Complicaciones asociadas con la criocirugía de la próstata*

Cáncer de próstata no tratado con anterioridad

Estudio	*Cantidad de pacientes*	*Infección urinaria*	*Esfacelo tisular*	*Impotencia*	*Incontinencia*	*Dolor pelviano*	*Fístula rectouretral*
Bahn y col., 1995	210	NI	NI	40%	9%	NI	2,4%
Cox y Crawford, 1995	63	NI	19%	NI	27%	11%	3%
Wieder y col., 1995	83	6,3%	3,8%	80%	2,5%	NI	0%
Coogan y McKiel, 1995	95	4%	10%	47%	3,5%	1%	1%
Cohen y col., 1996	239	2,2%	9,8%	NI	4%	0,4%	0,4%
Sosa y col., 1996	1.467	9,1%	9,9%	100%	11%	9,4%	1,4%
Shinohara y col., 1996	102	3%	23%	86%	15%	3%	1%
Long y col., 1998	145	2,3%	8,9%	88%	2%	2,3%	0%

Cáncer recurrente después de la radioterapia

Estudio	*Cantidad de pacientes*	*Infección urinaria*	*Esfacelo tisular*	*Impotencia*	*Incontinencia*	*Dolor pelviano*	*Fístula rectouretral*
Miller y col., 1994	33	0%	15,4%	NI	10,3%	NI	0%
Bales y col., 1995	23	9,1%	40,9%	100%	95,5%	77,3%	0%
Pisters y col., 1997	150	NI	44%	72%	73%	21%	1,5%
Long y col., 1998	18	39%	8,9%	88%	83%	37%	11%
de la Taille y col., 2000	43	9%	5%	NI	9%	26%	0%

NI, no informado.

Incontinencia

La incidencia de incontinencia después de la criocirugía varía entre las distintas series, es probable que esto se deba a la utilización de definiciones diferentes. En una serie grande de Chen y col. (1996a) se informó incontinencia en el 4% de los pacientes, mientras que Cox y Crawford (1995) observaron incontinencia en el 27% de los casos. Shinohara y col. (1996) destacaron que los pacientes sometidos a resección transuretral de la próstata después de la criocirugía tenían más probabilidades de padecer incontinencia. En su informe, se sometió a 25 enfermos a resección transuretral de la próstata después de la criocirugía y 12 de éstos (48%) desarrollaron incontinencia urinaria. Pisters y col. (1997) y Long y col. (1998) informaron que **se observaba cierto grado de incontinencia en más del 70% de los pacientes sometidos a criocirugía para el tratamiento del cáncer recurrente después de la radioterapia**.

Complicaciones específicas de la crioterapia

Esfacelo del tejido

Después de la criocirugía el tejido prostático se necrosa. El tejido necrótico se absorbe en forma gradual y se reemplaza por tejido fibroso. El dispositivo de calentamiento uretral protege al tejido uretral del congelamiento completo. Wong y col. (1997) comunicaron una diferencia significativa en la incidencia de esfacelo tisular entre los pacientes en los que se utilizó el sistema de calentamiento uretral original que se vende en los comercios (28 de 75 pacientes o el 37%) y los sujetos en los que no se empleó este sistema de calentamiento (17 de 20 pacientes o el 85%). Cespedes y col. (1997) informaron que el 14% de los individuos que usaron el calentador uretral efectivo disponible en los comercios presentó esfacelo del tejido con obstrucción urinaria significativa, mientras que la tasa de obstrucción aumentó al 54% cuando se empleó un calentador uretral alternativo. **Si se produce el congelamiento de la uretra, se expone tejido prostático necrótico en el tracto urinario y éste se podría infectar. Esta infección no responde bien a los antibióticos por vía sistémica debido al flujo sanguíneo regional inadecuado. Luego, el tejido se podría esfacelar hacia la uretra. Esta situación se manifiesta mediante síntomas miccionales de irritación y obstrucción. También se observa piuria. La retención urinaria es frecuente. Habitualmente esto se presenta entre 3 y 8 semanas después del procedimiento** (fig. 93-6).

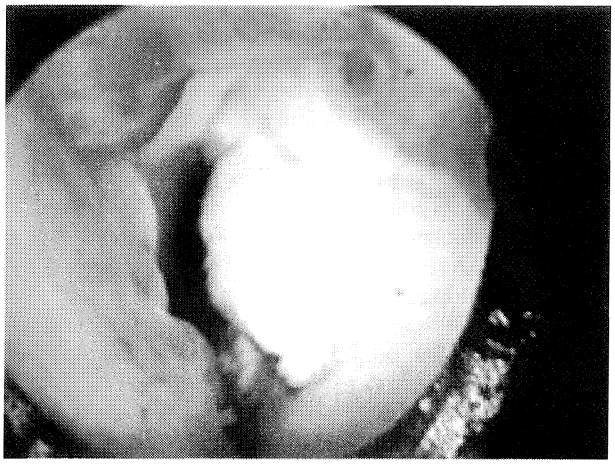


Fig. 93-6. Imagen cistoscópica después de la criocirugía, que muestra el tejido prostático necrótico de color blanco esfacelado en la uretra prostática, que causa obstrucción urinaria. La resección endoscópica de este tejido requiere un corte con alta corriente y un asa de corte duradera.

Se informó esfacelo tisular en el 3,8 al 23% de los casos después de la crioablación (Coogan y McKiel, 1995; Wieder y col., 1995; Cohen y col., 1996a; Shinohara y col., 1996; Long y col., 1998). El tratamiento implica antibióticos y un drenaje urinario adecuado. El autocateterismo intermitente podría permitir la eliminación espontánea del tejido. Sin embargo, si la situación persiste puede ser necesaria la resección transuretral o la eliminación del tejido necrótico. Es factible que aparezca tejido necrótico que se desprendió de la uretra prostática y se alojó en la luz de la vejiga. En esta situación con frecuencia se produce incontinencia urinaria tras la resección transuretral (Shinohara y col., 1996). En consecuencia, si es necesaria, la resección transuretral debe ser limitada y solo debe resecar el tejido necrótico.

Dolor pelviano y rectal

En ocasiones los pacientes comunican dolor pelviano o rectal después del procedimiento. Esta complicación se presenta en el 0,4 al 1% de los enfermos sometidos a criocirugía (Coogan y McKiIel, 1995; Wieder y col., 1995; Cohen y col., 1996a; Shinohara y col., 1996; Long y col., 1998). La causa de este dolor se desconoce, pero parece secundario a numerosos factores. Este tipo de complicaciones es más frecuente en pacientes sometidos a radioterapia con anterioridad. **Se informa una incidencia de dolor pelviano o rectal relacionado con la criocirugía después de la radioterapia del 26 al 77,3%** (Pisters y col., 1997; de la Talille y col., 2000a, 2000b). **La isquemia rectal podría ser un factor causal y otros factores son la extravasación de orina en los tejidos periprostáticos o el congelamiento del músculo del piso de la pelvis o del hueso pubiano.** Una vez excluida la presencia de un urinoma o un absceso con estudios de diagnóstico por imágenes, por lo general estos pacientes evolucionan bien con agentes antiinflamatorios.

Entumecimiento peniano

Shinohara y col. (1996) comunicaron que el 10% de los pacientes tratados con criocirugía desarrolló entumecimiento peniano transitorio. **El entumecimiento peniano se debe a la lesión del nervio dorsal del pene. La criosonda anterior puede estar muy cerca de este nervio.** Se debe tener cuidado de no mover la sonda anterior hacia el piso de la pelvis si no es necesario; esto pone en peligro el nervio. Por lo general esta complicación se resuelve en forma espontánea.

Fístula rectouretral

Se informa la aparición de fístulas rectouretrales en el 0 al 3% de los pacientes sometidos a criocirugía de próstata (Cox y col., 1995; Long y col., 1998). **Esta complicación se observa con mayor frecuencia en los tratados con radioterapia con anterioridad.** La formación de una fístula es consecuencia del congelamiento completo de los tejidos posteriores. La extravasación de orina y la infección posterior podrían contribuir con la formación de la fístula. Esta complicación puede presentarse en un momento inmediato tras el procedimiento o varios meses después. **La aparición de diarrea acuosa o neumaturia deben alertar al médico acerca de la posibilidad de que se haya formado una fístula.** Una uretrografía miccional o una tomografía computarizada confirmará el diagnóstico y la ubicación de la fístula. A veces el tratamiento conservador por medio de drenaje con sonda Foley aporta buenos resultados y debe intentarse como primera medida. Si el trayecto fistuloso madura y se epiteliza, la coagulación podría ayudar para que se cierre en forma espontánea. La reparación formal de la fístula se debe retrasar hasta que el proceso inflamatorio se haya resuelto por completo, por lo general, en 4 a 6 meses. Se recomienda el cierre por vía transperineal o posterior (Nyam y Pemberton, 1999).

Estenosis uretral

Rara vez se forma una estenosis uretral después de la crioablación si se emplea un dispositivo efectivo para el calentamiento uretral. Sin embargo, si se produce esfacelo excesivo de tejido, puede presentarse una descamación excesiva de tejido, puede ocurrir una estenosis en el cuello de la vejiga o incluso en la mitad de la uretra prostática. La incisión transuretral o la dilatación con balón suelen aportar buenos resultados. Se puede observar la calcificación de la estenosis y en este caso se necesita una resección transuretral.

Otras complicaciones

La hidronefrosis no es una complicación frecuente después de la criocirugía. Sin embargo, el congelamiento amplio del cuello de la vejiga o la colocación de una criosonda profunda dentro de la vesícula seminal podría generar el congelamiento de los orificios ureterales o de la parte distal de los uréteres. Bales y col. (1995) informaron hidronefrosis en el 36,4% de los casos tratados con criocirugía debido a cáncer de próstata recurrente después de radioterapia. No obstante, Pisters y col. (1997) no identificaron esta complicación. El monitoreo meticuloso del área trigonal con ETR suele ubicar los orificios ureterales durante el procedimiento. Si se debe efectuar tratamiento sobre las vesículas seminales o el cuello vesical, es importante ubicar los orificios ureterales antes y durante el congelamiento.

Rara vez se produce la obstrucción del intestino delgado después de la criocirugía. En una serie de la University of California-San Francisco con 176 pacientes, solo 1 (0,5%) desarrolló obstrucción intestinal después del procedimiento (Koppie y col., 1999). Esta complicación sería factible si se permite que la zona de congelación se extienda hacia el fondo de saco de la cavidad peritoneal. Un examen meticuloso con ETR puede mostrar el nivel del fondo de saco detrás de la vejiga. La distensión de la vejiga con solución fisiológica durante el procedimiento por lo general evita esta complicación, ya que aleja el contenido peritoneal del proceso de congelamiento.

FUTURO DE LA CRIOTERAPIA

Al igual que otras formas de tratamiento para el cáncer de próstata clínicamente localizado, la criocirugía avanza cada día. La experiencia clínica continúa en crecimiento, al igual que el conocimiento sobre criobiología. Se ha definido mejor la selección de los pacientes y ha disminuido la tasa de complicaciones. El desarrollo de nuevos sistemas de diagnóstico por imágenes, como la RM intervencionista (Gilbert y col., 1997) y las unidades de ecografía tridimensional (Chin y col., 1998) podría permitir un congelamiento más efectivo. En la actualidad se investiga el uso durante el procedimiento de modificadores biológicos, como proteínas anticongelamiento, y esto podría mejorar la eficiencia del proceso de congelamiento (Pham y col., 1999). Los avances en los sistemas de administración han permitido usar varias sondas con agujas pequeñas, que parecen lograr un congelamiento más focalizado o a medida. Estos avances en la criocirugía podrían conducir a una aplicación más amplia de esta opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

Ablin R: Handbook of Cryosurgery. New York, Marcel Dekker, 1980.

Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, e al: The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. Br J Urol 1997,80:918-922.

Arnott J: On the Treatment of Cancer by the Regulated Application of an Anesthetic Temperature. London, J Churchill. 1851.

Bahn DK, Lee F, Solomon MH, et al: Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. Work in progress. Radiology 1995;194:551-556.

Bales GT, Williams MJ, Sinner M, et al: Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. Urology 1995;46:676-680.

Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, et al: Cryosurgery in prostatic cancer: Survival. Urology 1982;19:37-42.

Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ: Long-term followup of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: Results in 143 patients. J Urol 1997; 157:237-240.

Chang Z, Finkelstein JJ, Ma H, Baust J: Development of a high-performance multiprobe cryosurgical device. Biomed Instrum Technol 1994;28:383-390.

Cher ML, Shinohara K, Breslin S, et al: High failure rate associated with long-term follow-up of neoadjuvant androgen deprivation followed by radical prostatectomy for stage C prostatic cancer. Br J Urol 1995;75:771-777.

Chin JL, Downey DB, Mulligan M, Fenster A: Three-dimensional transrectal ultrasound guided cryoablation for localized prostate cancer in nonsurgical candidates: A feasibility study and report of early results. J Urol 1998;159:910-914.

Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA: Cryosurgical ablation of the prostate: Two-year prostate-specific antigen and biopsy results. Urology 1996a;47:395-401.

Cohen JK, Rooker GM, Miller RJ, Merlotti L: Cryosurgical ablation of the prostate: Treatment alternative for localized prostate cancer. Cancer Treat Res 1996b;88:167-186.

Connolly JA, Shinohara K, Carroll PR: Cryosurgery for locally advanced (T3) prostate cancer. Semin Urol Oncol 1997;15:244-249.

Connolly JA, Shinohara K, Presti JC, Carroll PR: Should cryosurgery be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? Urol Clin North Am 1996;23:623-631.

Coogan CL, McRiel CF: Percutaneous cryoablation of the prostate: Preliminary results after 95 procedures. J Urol 1995;154:1813-1817.

Cooper IS, Hirose T: Application of cryogenic surgery to resection of parenchymal organs. N Engl J Med 1966;274:15-8.

Co RL, Crawford ED: Complications of cryosurgical ablation of the prostate to treat localized adenocarcinoma of the prostate. Urology 1995;45:932-935.

de la Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al: Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. BJU Int 2000a;85:281-286.

de la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al: Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: The Columbia experience. Urology 2000b;55:79-84.

El-Sakka AI, Hassan MU, Selph C, et al: Effect of cavernous nerve freezing on protein and gene expression of nitric oxide synthase in the rat penis and pelvic ganglia. J Urol 1998;160:2245-2252.

Flocks RH, Nelson CM, Boatman DL: Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. J Urol 1972;108:933-935.

Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The Nationd Medicate Experience: 1988-1990 (updated June 1993). Urology 1993;42:622-629.

Gage AA: Experimental cryogenic injury of the palate: Observations pertinent to cryosurgical destruction of tumors. Cryobiology 1978; 15:415-425.

Gilbert JC, Rubinsky B, Wong ST, et al: Temperature determination in the frozen region during cryosurgery of rabbit liver using MR image analysis. Magn Res Imag 1997;15:657-607.

Gould RS: Total cryosurgery of the prostate versus standard cryosurgery versus radical prostatectomy: Comparison of early results and the role of transurethral resection in cryosurgery. J Urol 1999;162: 1653-1657.

Greene G, Pisters L, Scott S, Eschenbach AV: Predictive value of prostate specific antigen nadir following salvage cryotherapy. J Urol 1997;157:419A.

Grossfeld D, Stier DM, Flanders SC, et al: Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: Data from the CaPSURE database. J Urol 1998;160:1398-1404.

Kabalin IN, Hodge KK, McNeal JE, et al: Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: Role of transrectal ultrasound guided biopy and prostate specific antigen. J Urol 1989; 142:326-331.

Kalbhen CL, Hricak H, Shinohara K, et al: Prostate carcinoma: MR imaging findings after cryosurgery. Radiology 1996;198:807-811.

Koppie TM, Grossfeld GD, Miller D, et al: Patterns of treatment of patients with prostate cancer initially rnanaged with surveillance: Results from The CaPSURE database. J Urol 2000;164:81-88.

Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, et al: The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: The University of California, San Francisco experience. J Urol 1999;162:427-432.

Larson TR, Robertson DW, Corica A, Bostwick DG: In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. Urology 2000;55:547-552.

Lee F, Bahn DK, Badalament RA, et al: Cryosurgery for prostate cancer: Improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobes. Urology 1999;54:135-140.

Lezin MS, Cherrie R, Cattolica EV: Comparison of laparoscopic and minilaparotomy pelvic lymphadenectomy for prostate cancer staging in a community practice. Urology 1997;49:60-63.

Littrup PJ, Mody A, Sparschu R, et al: Prostatic cryotherapy: Ultrasonographic and pathologic correlation in the canine model. Urology 1994;44:175-183.

Long JP, Fallick ML, LaRock DR, Rand W: Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma. J Urol 1998;159:477-484.

Mazur P: Cryobiology: The freezing of biological systems. Science 1970;168:939-949.

Meng MV, Carroll PR: When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. J Urol 2000;164: 1235-1240.

Meryman M: Cryobiology. London, Academic Press, 1966.

Nyam DC, Pemberton JH: Management of iatrogenic rectourethal fistula. Dis Colon Rectum 1999;42:994-997.

Onik G, Cohen JK, Reyes GD, et al: Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. Cancer 1493;72:1291-1299.

Onik G, Cooper C, Goldberg HI, et al: Ultrasonic characteristics a frozen liver. Cryobiology 1984;21:321-328.

Parivar F, Hricak H, Sninohara K, et,d: Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: Evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. Urology 1996;48:594-599.

Perrotte P, Litwin MS, McGuire EJ, et al: Quality of life after salvage cryotherapy: The impact of treatment parameters. J Urol 1999;162: 398- 402.

Perrotti M, Gentle DL, Barada JH, et al: Mini-laparotomy pelvic lymph node dissection minimizes morbidity, hospitalization and cost of pelvic lymph node dissection. J Urol 1996;155:986-988.

Pham L, Dahiya R, Rubinsky B: An in vivo study of antifreeze protein adjuvant cryosurgery. Cryobiology 1999;38:169-175.

Pisters LL, Dinney CP, Pettaway CA, et al: A feasibility study of cryotherapy followed by radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. J Urol 1999a;161:509-514.

Pisters LL, Perrotte P, Scott SM, et al: Patient selection for salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol 1999b;17:2514-2520.

Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al: The effiacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. J Urol 1997;157: 921-925.

Porter MP, Ahaghotu CA, Loening SA, See WA: Disease-free and overall survival after cryosurgical monotherapy for clinical stages B and C carcinoma of the prostate: A 20-year followup. J Urol 1997;18: 1466-1469.

Preston DM, Bauer JJ, Connelly RR, et al: Prostate-specific antigen to predict outcome of external beam radiation for prostate cancer. Walter Reed Army Medical Center experience, 1988-1995. Urology 1999;53:131-138.

Reuter HJ: Endoscopic cryosurgery of prostate and bladder tumors, J Uol 1972;107:389-393.

Shinohara K, Carroll PR: Cryoablation of prostate cancer. In Vaughan ED Jr, Perlmutter AP (eds): Atlas of Clinical Urology, vol. 2. Philadelphia, Current Medicine, 1999, pp 14.1-14.13.

Shinohara K, Connolly JA, Presti JC, Carroll PR: Cryosit of localized prostate cancer (stages T1 to T4): Preliminary results. J Urol 1996; 156:115-120.

Shinohara K, Rhee B, Presti JC, Carroll PR: Cryosurgical ablation of prostate cancer: Patterns of cancer recurrence. J Urol 1997;158:2206-2209.

Soanes WA, Gonder MJ, Shulman S: Apparatus and techique for cryosurgery of the prostate. J Urol 1966,96:508-511.

Tatsutani K, Rubinsky B, Onik G, Dahiya R: Effect of thermal variables on frozon human primary prostatic adenocarcirma cells. Urology 1996;48:441-447.

Wieder J, Schmidt JD, Casola G, et al: Transrectal ultrasound-guided transperineal cryablation in the treatment of prostate carcinoma: Preliminary results. J Urol 1995;154:435-441.

Wolf JS, Shinohara K, Kerlikowske KM, et al. Selection of patients for laparoscopic pelvic lymphadenectomy prior to radical prostatectomy: A decision analysis. Urology 1993;42:680-688.

Wong W, Chinn DO, Chinn M, et al: Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: Results and complications. Cancer 1997;79:963-974.

94
TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Fritz H. Schröder

Dependencia e independencia endocrina
Orígenes de los andrógenos y mecanismos de deprivación
Factores de crecimiento y control de la angiogénesis

Criterios de valoración
Factores pronóstico y criterios que determinan la respuesta
Antígeno prostático específico como parámetro para medir la respuesta y la progresión
Calidad de vida

Beneficios potenciales y límites del tratamiento endocrinológico
Cambio en las poblaciones de pacientes
Supervivencia
¿El tratamiento endocrinológico prolonga la supervivencia?
Respuesta y progresión
Efectos colaterales del tratamiento endocrinológico

Métodos de tratamiento endocrinológico y mecanismos de acción
Castración quirúrgica
Castración médica

Bloqueo androgénico en las células diana
Antiandrógenos puros y antiandrógenos esteroides: mecanismo de acción
Antiandrógenos esteroides como monoterapia
Antiandrógenos puros como monoterapia
Dosis, efectos colaterales y resultados de los estudios prospectivos

Bloqueo androgénico máximo

Formas alternativas de tratamiento
PC-SPES
Inhibición de la 5α-reductasa

Momento oportuno para el tratamiento endocrinológico
Tratamiento endocrinológico temprano versus tardío
Tratamiento endocrinológico adyuvante
Tratamiento endocrinológico de segunda línea

Problemas no resueltos y desarrollo futuro
Tratamiento endocrinológico intermitente
Tratamiento endocrinológico escalonado

DEPENDENCIA E INDEPENDENCIA ENDOCRINA

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los cánceres de próstata son endocrinodependientes, por lo menos al principio. Esto se evidencia a través de la mejoría de los síntomas de la enfermedad metastásica o de la obstrucción ureteral, de la disminución evaluable de la masa tumoral y de la reducción mensurable de los marcadores séricos. Más adelante se comentan los límites del uso de estos parámetros para definir la llamada respuesta terapéutica. Nesbit y Baum (1950) realizaron un estudio cooperativo al comienzo de la investigación, que estaba compuesto por 1.818 pacientes, y hallaron que alrededor del 30% de los que tenían metástasis no reveló una respuesta demostrable en los signos y síntomas clínicos antes de la terapia de castración, estrogénica o ambas, mientras que el 70% respondió de alguna manera. Sin embargo, en el mismo estudio, **a pesar de las respuestas favorables, de los 263 pacientes con enfermedad metastásica al inicio en los cuatro subgrupos de tratamiento, entre el 79 y el 94% falleció después de 5 años, la mayoría debido al cáncer de próstata**.

En todos los ensayos clínicos posteriores se confirmó la observación de que la respuesta al tratamiento endocrino es temporaria. Las observaciones clínicas y los hallazgos en los sistemas de modelos experimentales que imitan el cáncer de próstata humano son compatibles con los de poblaciones celulares hormonodependientes y hormonoindependientes en el mismo tumor. A pesar de la cantidad creciente de conocimiento, aún no se define el ori-

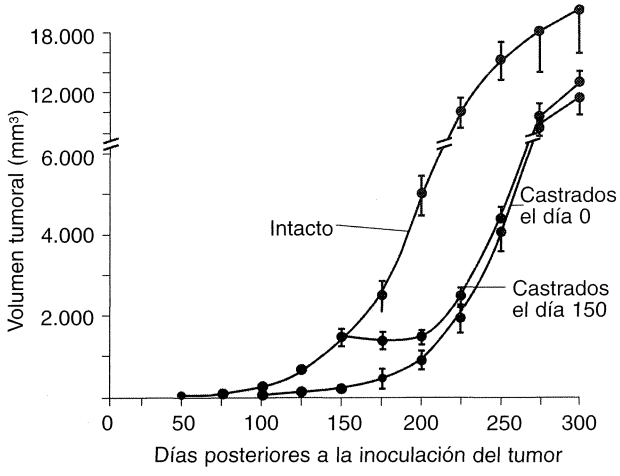


Fig. 94-1. Tumor de Dunning, sublínea hormonodependiente en trasplantes subcutáneos y volumen tumoral en animales intactos comparados con animales sometidos a castración temprana y tardía. (De Isaacs JT, Coffey DS: Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. Cancer Res 1981;41:5070).

gen de las poblaciones hormonoindependientes. Kolmer y col. (1997) y Sadar y col. (1999) efectuaron revisiones de los eventos moleculares relacionados con la transición hacia la independencia hormonal. Debido a la presencia de poblaciones celulares hormonoindependientes, no hay muchas probabilidades de que el cáncer de próstata se cure con el tratamiento endocrino, si bien Johansson y Ljunggren (1981) y Reiner y col. (1979) comunicaron supervivencias de 10 a 15 años tras el diagnóstico de cáncer de próstata metastásico. Es evidente que la cinética del desarrollo de la masa tumoral depende del tamaño y de la velocidad de crecimiento de las poblaciones de clones presentes en un determinado tumor. En la figura 94-1 se observa un ejemplo, que muestra las curvas de crecimiento de la sublínea hormonodependiente del tumor de Dunning (Isaacs y Coffey, 1981). Todos los animales poseían implantes subcutáneos de la línea tumoral. Si se compara con el animal intacto, se logra un retraso del crecimiento tumoral si se efectúa castración. En esta línea en particular, no importa si la castración se lleva a cabo de inmediato o con un retraso de 150 días. **El efecto sobre la masa tumoral observado en este experimento se explica mejor debido a la presencia de poblaciones celulares de clones hormonodependientes y hormonoindependientes.**

La tarea realizada por Huggins y Hodges (1941) definió el tratamiento endocrinológico del cáncer de próstata en seres humanos, al demostrar que la castración o el empleo del dietilestilbestrol (DES) eran efectivos para mejorar los síntomas del cáncer de próstata y que el efecto podría estar relacionado con una disminución de los niveles séricos elevados de fosfatasa ácida y alcalina. Este descubrimiento, que fue resultado de la investigación sistemática sobre la dependencia endocrina de la próstata canina y de estudios morfológicos bien realizados, ganó el Premio Nobel (Huggins y Hodges, 1941; Huggins y col., 1941).

Orígenes de los andrógenos y mecanismos de deprivación

La fuente principal de andrógenos en el hombre son las células de Leydig, ubicadas en los testículos. La producción testicular del principal andrógeno circulante, la testosterona, es de alrededor de 6,6 mg/día, produciendo concentraciones de 5,72 ± 1,35 ng/mL (19,8 ± 4,7 nmol/L) en adultos. Después de la castración, la testosterona sérica disminuye a valores que oscilan entre un 5 y un 10% de las concentraciones originales. La testosterona restante deriva de los andrógenos suprarrenales, que pueden ser metabolizados a testosterona y a 5α-dihidrotestosterona (DHT), el andrógeno más potente sobre la próstata. La testosterona se transforma en DHT a través de una reacción de 5α reducción catalizada por la enzima 5α reductasa tipos 1 y 2. La actividad biológica de los andrógenos depende de su estructura y de su afinidad por el receptor de andrógenos (RA), que es, en forma aproximada, siete veces mayor para la DHT que para la testosterona. Los andrógenos suprarrenales son bastante débiles pero pueden ser metabolizados a DHT dentro y fuera de la próstata a través de la 17β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y de la 5α-reductasa.

Los andrógenos suprarrenales son producidos por la zona fasciculada y por la zona reticulada de la corteza suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales principales son la androstenediona y la dehidroepiandrosterona. Los andrógenos suprarrenales circulan unidos a albúmina, mientras que la testosterona y la DHT están ligados a una globulina fijadora de hormonas esteroides; solo los andrógenos libres pueden ejercer las acciones androgénicas.

La producción de andrógenos en las células de Leydig y en las glándulas suprarrenales se encuentra bajo el control hipofisario, a través de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). En la figura 94-2 se ilustran los mecanismos de control hipofisario e hipotalámico.

La acción de los andrógenos sobre las células diana está mediada por el RA. El complejo del receptor de andrógenos y el esteroide se une a sitios específicos del DNA y desencadena el inicio de la transcripción. Si no se produce la unión al RA, las hormonas esteroides no pueden ejercer sus efectos biológicos. Las mutaciones en el sitio de unión para la molécula del RA pueden impedir la transcripción y alterar los efectos de las antihormonas. La ligadura de los andrógenos a los RA es el objetivo de las antihormonas (antiandrógenos).

Se dispone de los siguientes mecanismos, que luego se comentarán con más detalles, para lograr la deprivación androgénica en las células diana:

- Castración quirúrgica
- Castración médica: estrógenos, agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH)
- Bloqueo de los andrógenos en las células diana: antiandrógenos esteroides, antiandrógenos puros
- Bloqueo androgénico máximo (BAM)
- Inhibición de la 5α-reductasa

Factores de crecimiento y control de la angiogénesis

El conocimiento del genoma humano y la comprensión más completa de los procesos de transcripción y traducción ofrecen una cantidad de nuevos objetivos para el desarrollo de terapias innovadoras. Algunos se relacionan con los mecanismos endocrinos tradicionales, como el descubrimiento de la amplificación de los genes que codifican el RA, y muchos otros se relacionan con las vías de transducción de la señal y de la apoptosis (Culig y col., 1997; Koivisto y col., 1997; Palmberg y col., 1997; Ripple y Wilding, 1999; Fitzpatrick, 2000).

Fitzpatrick (1999) identificó 139 compuestos diferentes que se encuentran en diversos estadios de desarrollo. Estos compuestos emplean mecanismos endocrinos, inhiben el ciclo celular, interfieren en la cascada apoptótica e inhiben la angiogénesis. Muchos de estos nuevos fármacos utilizan mecanismos paracrinos y endocrinos y podrían ser empleados en el futuro como tratamientos endocrinológicos. Varios de estos nuevos agentes podrían ser activos contra el cáncer de próstata hormonodependiente y hormonoindependiente. Otra clase nueva de agentes, los inhibidores de la angiogénesis, proviene de la investigación original e innovadora de Folkman (1995). Los factores de crecimiento, los objetivos relacionados con la apoptosis y los principios terapéuticos del cáncer de próstata son los temas sobre los que tratan alrededor de 200 publicaciones por año. En la actualidad, todos los abordajes son experimentales y están en diversos estadios de desarrollo. Sin embargo, se podría esperar que este campo cambie en forma drástica en el futuro cercano, incluso aunque solo tenga éxito una parte del trabajo promisorio que está en vías de desarrollo.

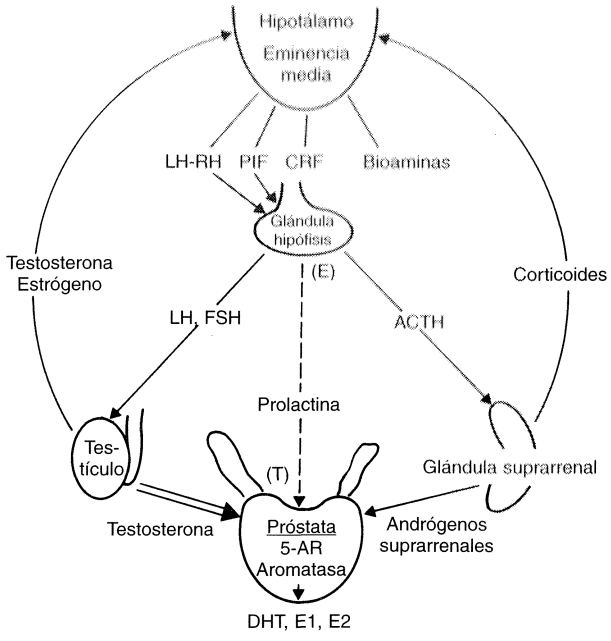


Fig. 94-2. Factores endocrinos que regulan el crecimiento y la función de la próstata. ACTH, hormona adrenocorticotrófica; 5-AR, 5α-reductasa; CRF, factor liberador de corticotrofina; DHT, 5α-dehidrotestosterona; E, estrógeno; FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; LH-RH, hormona liberadora de hormona luteinizante; PIF, factor hipofisario inhibidor para la prolactina; T, testosterona. (De Schröder FH, Röhrborn CG: Endocrine management of prostate cancer. En Lytton B, Catalona W [eds]: Advances in Urology. Chicago, Mosby-Year Book, 1991, págs. 25-52).

CRITERIOS DE VALORACIÓN

En el pasado, el tratamiento endocrino se reservaba para el cáncer de próstata metastásico y localmente avanzado. En el marco de los criterios de valoración (endpoints), las siguientes consideraciones son esenciales: el tratamiento endocrino se considera paliativo, es probable que nunca se produzca una curación, y la prolongación de la vida con el tratamiento endocrino es incierta. Los efectos colaterales del tratamiento endocrino resultan muy molestos o graves en los hombres de edad avanzada y solo se consideran aceptables si la terapia alivia los síntomas o demora la progresión. Ocurrieron varios cambios que hacen necesaria una reorientación y un replanteamiento de los tratamientos endocrinos. El uso sistemático del antígeno prostático específico (PSA) para la detección temprana del cáncer de próstata en muchos países ha producido una variación notable de la distribución en estadios en el momento del diagnóstico, con un predominio de enfermedades localizadas como lo demuestran muchos autores, incluidos Rietbergen y col. (1999). Muchos hombres con enfermedad localizada tratados con prostatectomía o radioterapia desarrollan luego una progresión bioquímica con elevación de los niveles de PSA. Estos hombres con frecuencia solicitan un tratamiento endocrinológico o los médicos lo recomiendan. Son necesarios períodos de tratamiento muy prolongados debido a la larga evolución natural de esta enfermedad, como lo demostraron Pound y col. (1999). Asimismo, se efectuó un metaanálisis sobre BAM basado en 8.275 pacientes y se demostró en forma concluyente que el valor agregado de la supresión simultánea de la secreción testicular y androgénica suprarrenal, unida a la castración o solo al tratamiento con LH-RH, era de escaso margen en términos de supervivencia. Estos resultados dejan la puerta abierta a la búsqueda de esquemas terapéuticos menos invasivos, que puedan aplicarse en forma intermitente o de esquemas "escalonados" para evitar o retrasar el impacto total de los efectos colaterales. Además, como ya se comentó, en un futuro cercano se dispondrá de muchos fármacos y principios terapéuticos nuevos. Todas estas situaciones –la aplicación de tratamientos endocrinológicos en forma muy temprana con el valor de PSA como única evidencia de progresión, la necesidad de evaluar el tratamiento endocrinológico y el examen de fármacos nuevos– necesitan criterios de valoración que, preferentemente, puedan evaluarse tras períodos más breves que la supervivencia global. Asimismo, se ha podido medir la calidad de vida usando cuestionarios generales y específicos de la enfermedad. El uso combinado de los parámetros finales de definición clásicos y de las mediciones de la calidad de vida conducirán en definitiva a utilizar como criterio de valoración los años de vida

Cuadro 94-1. *Clasificación TNM del cáncer de próstata avanzado en forma local o metastásico*

T3: tumor que se extiende a través de la cápsula prostática*
T3a: extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b: tumor que invade la(s) vesícula(s) seminal(es)
T4: tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales
Cuello de la vejiga, esfínter externo, recto
Músculos elevadores y/o pared pelviana
N1: metástasis en los ganglios linfáticos regionales
M1: metástasis a distancia
M1a: ganglios linfáticos no regionales
M1b: hueso(s)
M1c: Otro(s) sitio(s)

* La invasión del vértice de la próstata o dentro de la cápsula prostática (sin traspasarla) no se clasifica como T3, sino como T2.
TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

ajustados por los factores indicadores de la calidad (AVAC, en inglés QUALY). El conocimiento resultante permitirá a los pacientes evaluar un equilibrio entre duración de la supervivencia y calidad de vida (Altwein y col., 1997).

Uno de los prerrequisitos para evaluar los efectos terapéuticos es contar con una clasificación válida y reproducible de la enfermedad. En la actualidad, en todo el mundo el cáncer de próstata se estadifica por medio de la clasificación de tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM). La última actualización, de 1997, solo presentó cambios menores con respecto a la clasificación de 1992, que fue aceptada muy bien y aún es utilizada por muchos médicos. En el cuadro 94-1 se presenta un resumen de la clasificación TNM de 1997 para el cáncer de próstata (International Union Against Cancer, 1997).

Factores pronóstico y criterios que determinan la respuesta

Los factores pronóstico suelen ser evaluados solo en el momento del diagnóstico. La presencia de metástasis o su ausencia, el grado de diferenciación en la enfermedad no metastásica y, en realidad, todas las categorías del TNM son factores pronóstico. **Los criterios para determinar la respuesta deben poder ser evaluados en forma repetida. Se espera que tanto los factores pronóstico como los criterios que determinan la respuesta y la progresión muestren una fuerte correlación con los resultados,** en especial, con la supervivencia. Si se puede demostrar esta correlación en un ensayo clínico aleatorizado, que obtenga diferencias significativas entre las ramas de tratamiento, y si hay un parámetro determinado que pueda predecir estas diferencias, se dice que se estableció la "subrogancia". Los marcadores subrogantes (marcadores indirectos) permiten efectuar cortes en períodos breves cuando se investigan nuevos regímenes terapéuticos porque pueden tomar el lugar de la supervivencia como criterio de valoración. Desafortunadamente, no se estableció la subrogancia para ningún criterio de respuesta o supervivencia en el campo del cáncer de próstata (Schröder y col., 1997). Esto también ocurrió con el PSA, con una posible excepción. En el protocolo 105 del Southwest Oncology Group/Intergroup, una comparación entre castración más placebo y castración más flutamida (BAM), la tasa de respuesta y el intervalo hasta la respuesta fueron más favorables en el grupo de BAM. Sin embargo, este hecho no predijo una supervivencia libre de progresión o una supervivencia global más favorable (Eisenberger y col., 1998).

Los criterios de valoración de tratamientos endocrinológicos difieren entre los ensayos fase II y fase III. Los ensayos en fase II tienen como objetivo establecer la eficacia mediante la demostración de la respuesta objetiva a regímenes terapéuticos y el establecimiento de los efectos colaterales de un tratamiento determinado. En los estudios en fase III se efectúan comparaciones aleatorizadas entre las nuevas modalidades terapéuticas y las formas terapéuticas establecidas.

En los estudios de fase II se suelen emplear los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1979 (OMS, 1979). Éstos permiten diferenciar entre una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP), ningún cambio (NC) y una enfermedad progresiva (EP). Existen modificaciones y adaptaciones para las necesidades específicas de los cánceres de próstata (Newling, 1988). La RC se define como la desaparición de todos los signos y lesiones identificables, la RP se identifica como la disminución de más del 50% del tamaño de las lesiones mensurables sin aparición de lesiones nuevas, NC requiere la ausencia de lesiones nuevas y la EP objetiva requiere un aumento de más del 25% de las lesiones mensurables o la aparición de lesiones nuevas. Los ensayos de fase II son difíciles de realizar en pacientes con cáncer de próstata porque no suele haber lesiones mensurables. Las metástasis óseas se consideran evaluables pero no mensurables. Al tener en cuenta la necesidad de evaluar el tratamiento adyuvante y una gran cantidad de principios terapéuticos nuevos, se reconoce que se debe incorporar con urgencia un marcador indirecto (p. ej., el PSA) para abreviar la duración de los ensayos y permitir una evaluación más rápida de las nuevas formas terapéuticas. El PSA podría ser adecuado como criterio de valoración en los estudios de fase II si se emplean condiciones bien definidas, como el estudio simultáneo en sistemas experimentales que permitan la evaluación del PSA y de la masa tumoral al mismo tiempo, lo cual fue sugerido por Thalmann y col. (1996).

En los estudios de fase III, la supervivencia global, la supervivencia específica por la enfermedad y el tiempo hasta la progresión son los parámetros más importantes. Se efectuaron revisiones y evaluaciones amplias acerca de su función y de su relevancia (Hall y col., 1997). Es evidente que el empleo de la supervivencia específica por la enfermedad requiere una definición clara de lo que se considera muerte debido al cáncer de próstata. La progresión puede ser objetiva de acuerdo con los criterios de la OMS, relacionada con los marcadores o subjetiva, si se relaciona con los síntomas. En el cuadro 94-2 se observan las tasas de respuesta bioquímica y subjetiva del protocolo 0036, que fue un estudio aleatorizado sobre BAM en comparación con un agonista de la LH-RH. Es evidente que los criterios subjetivos podrían no estar relacionados con la enfermedad y, en consecuencia, que no

Cuadro 94-2. *Efectos del tratamiento endocrinológico sobre los niveles plasmáticos de testosterona*

Modalidades terapéuticas	*T plasmática (ng/mL)*	*Tiempo hasta alcanzar el nadir*	*Referencias*
Niveles normales	6,11 ± 18,2 (2 ± 10 nmol/L)		Coffey (1992)
Castración quirúrgica	0,2 (< 2 nmol/L)	8,6 ± 3,2 horas	Lin y col. (1994)
Dietilestilbestrol			
1 mg/día	0,8	Evaluado el séptimo día	Mackler y col. (1972)
	0,75	Evaluado al mes	Shearer y col. (1973)
3 mg/día	0,2-0,5	38,3 ± 15,5 días	Lin y col. (1994)

T, testosterona.

alcanzan el mismo nivel de certeza en relación con los resultados cuando se comparan con los criterios objetivos.

Las tasas de respuesta del cáncer de próstata clínico al tratamiento endocrinológico dependen en gran medida del tipo de criterio utilizado para la evaluación. Las respuestas objetivas y subjetivas pueden variar hasta un 40%, como ocurre en la mayoría de los estudios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) descritos por Newling (1988) y hasta un 80% si se aplican los criterios descritos por Murphy y Slack (1980) en el National Prostatic Cancer Proyect (NPCP). Esta diferencia se debe al uso del criterio de estabilidad de la enfermedad como indicador de la respuesta. Las duraciones de las respuestas subjetiva y objetiva son variables. En forma típica, los intervalos hasta que ocurre la progresión clínica y la muerte en los estudios de fase III de enfermedades metastásicas varían entre 18 y 24 y entre 30 y 36 meses, respectivamente, como se comentará más adelante. No se comprende bien cómo el tumor progresa al estado de independencia endocrinológica pero se sabe que ésta se asocia con signos crecientes de inestabilidad genética, como lo demuestra el aumento de la proporción de células poco diferenciadas y aneuploides en los depósitos metastásicos, en comparación con lo que ocurre en los tumores primarios (Adolfsson y Tribukait, 1990). Solo el 5 al 10% de las poblaciones evaluadas con enfermedad metastásica revela respuestas completas. Las respuestas subjetivas incluyen el alivio de los síntomas miccionales obstructivos, que se observa en el 60 al 70% de los hombres debido a la reducción del tamaño de la próstata, demostrada por Fleischmann y Catalona (1985). Con el tratamiento endocrinológico, el tumor primario disminuye su volumen entre un 30 y un 40% y alcanza el máximo a los 6 meses, como se observa en un estudio prospectivo de Sneller y col. (1992). Van der Kwast y col. (1999), al estudiar el volumen tumoral en piezas de prostatectomía radical por medio de morfometría después del tratamiento endocrinológico neoadyuvante durante 3 a 6 meses, hallaron que la mediana del volumen tumoral era un 60% menor en el grupo tratado durante 6 meses en comparación con el tratado durante 3 meses.

Factores pronóstico relacionados con el antígeno prostático específico y criterios que determinan la respuesta

El papel del PSA como marcador en el cáncer de próstata está surgiendo lentamente. Además de ser importante como herramienta para la detección temprana del cáncer de próstata, el PSA sirve para diagnosticar y descartar la enfermedad metastásica y como predictor de la respuesta y de la progresión de casos avanzados sometidos a tratamiento endocrinológico o a otros tratamientos. El PSA es el mejor candidato a marcador indirecto para el desarrollo de nuevos fármacos, con la limitación de que se debe establecer su utilidad para cada fármaco o para cada respuesta terapéutica, que podría calcularse a partir de la respuesta observada sobre la masa tumoral (Thalmann y col., 1996; Schröder y col., 2000b). Los siguientes comentarios solo son válidos para los grupos de pacientes en los cuales se suele aplicar el tratamiento endocrinológico, los que padecen una enfermedad avanzada en foma local o metastásica. Como se verá, en estas situaciones no se puede reproducir la precisión de casi el 100% que presenta el PSA como factor predictivo de la progresión tras un tratamiento local potencialmente curativo.

El PSA obtenido en *el momento del diagnóstico* puede ser empleado en forma aislada o junto con otros parámetros, como el grado de diferenciación y la categoría de la testosterona como factor predictivo de la presencia de metástasis óseas o en los ganglios linfáticos (Oesterling y col., 1993; Bangma y col., 1995; Partin y col., 1997). Los estudios iniciales demostraron que los centellogramas óseos y las tomografías computarizadas (TC) rara vez eran positivos (2 al 3% de los casos) si el PSA era menor que 20 ng/mL. En forma más reciente, se comunicó un estudio multicéntrico grande basado en los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) del National Cancer Institute. Se incluyeron hombres (n = 3.690) de seis regiones geográficas diferentes. En forma global, cuando el valor de PSA osciló entre 4 y 20 ng/mL, se hallaron centellogramas óseos y TC positivas en el 5 al 12% de los casos. Si en el momento del diagnóstico el PSA era mayor que 50 ng/mL, las probabilidades de obtener un centellograma óseo y una TC positiva aumentaron hasta un 38 y un 36%, respectivamente. Los resultados de los valores de entre 20 y 50 ng/mL fueron intermedios. El grado de Gleason es un factor predictivo importante en todos los subgrupos. Se muestran los intervalos de confianza y éstos son relativamente grandes, como se podría esperar. Es evidente que este hallazgo limita la utilidad clínica. Los autores recomiendan solicitar centellogramas óseos y TC en hombres con diagnóstico reciente de cáncer de próstata y valores de PSA mayores de 20 ng/mL o si el PSA mayor que 10 ng/mL se asocia con un grado de Gleason de 8 a 10 en la

biopsia (Albertsen y col., 2000). En un paciente asintomático, esto puede ser útil solo si se va a realizar alguna forma de tratamiento.

El valor del PSA en el momento del diagnóstico no es un factor predictivo importante del tiempo de progresión y de supervivencia en hombres con enfermedad avanzada. Esto fue confirmado en tres publicaciones (Mulders y col., 1990; Ernst y col., 1991; Reynard y col., 1995). Un solo informe en un ensayo grande de la EORTC halló una correlación significativa con los parámetros evolutivos (Cooper y col., 1990). En otro estudio de la EORTC (protocolo 30892) solo los hombres con valores de PSA elevados en exceso (más de 300 ng/mL) presentaron una asociación significativa con una supervivencia más corta (Collette y col., 2000).

Antígeno prostático específico como parámetro para medir la respuesta y la progresión

Otra vez, solo se considera el valor del PSA en relación con el tratamiento endocrinológico de la enfermedad avanzada. Se emplearon varias definiciones de nadires alcanzados 3 y 6 meses después del tratamiento endocrinológico y varias definiciones de progresión del valor de PSA para evaluar la función del PSA como factor predictivo de la evolución. En forma casi unánime, varios autores hallaron una correlación significativa entre la respuesta del PSA ante el tratamiento endocrinológico y la progresión, la supervivencia o ambas (Cooper y col., 1990; Matzkin y col., 1993; Reynard y col., 1995; Dijkman y col., 1997; Oesterlinck y col., 1997). Por lo general, se eligieron períodos de 3 y 6 meses y nadires de PSA de 1, 4 o 10. En el análisis del protocolo 30892 (Collette y col., 2000) se descubrió que los valores de PSA menores que 10 a los 6 meses eran la mejor elección, debido a que el PSA se medía dos veces. Con esta clasificación, respondieron 67,7 de 269 pacientes, la relación de riesgo de mortalidad fue de 0,52 (intervalo de confianza del 95%, 0,38 a 0,71) y se observaron valores p muy significativos en análisis monovariados y multivariados. También se sometió al PSA a una intensa investigación para determinar su valor como predictor de la progresión durante el tratamiento endocrinológico. Miller y col. (1991), Newling y col. (1993) y otros autores eligieron varias proporciones o valores absolutos crecientes del PSA para correlacionarlos con parámetros evolutivos. De nuevo sobre la base del protocolo 30892 del Grupo Genitourinario de la EORTC, en el cual se evaluaron seis definiciones diferentes de progresión del PSA, un primer incremento del PSA de por lo menos un 30% hasta un valor mayor que 4 ng/mL pareció ser el parámetro más útil. De los 284 pacientes con riesgo elevado, 186 se incluyeron en este grupo, con una mediana de seguimiento de 5,1 años. El riesgo relativo de morir en este grupo fue 2,63 veces mayor, con un intervalo de confianza del 95% de 1,87 a 3,7. Con esta definición, solo 42 de los 186 hombres (22%) presentaron una progresión clínica sin revelar una progresión en el valor del PSA (Collette y col., 2000). Este último hallazgo confirma el informe inicial de Kadmon y col. (1991), que observaron que el 25% de los casos que progresaban con aparición de metástasis durante el tratamiento endocrinológico no revelaba un aumento del PSA pero sí mostraba positividad en los marcadores neuroendocrinos.

Solo un ensayo clínico aleatorizado y controlado puede establecer la subrogancia del PSA o de algún otro marcador, al demostrar una diferencia entre las ramas de tratamiento. El PSA logró este requisito en un solo estudio (Dijkman y col., 1997). Esto puede deberse al hecho de que escasean los estudios positivos sobre el tratamiento endocrinológico del cáncer de próstata.

Calidad de vida

Con el desarrollo de los recursos apropiados para obtener mediciones, la evaluación y la consideración clínica de diversos aspectos en cuanto a calidad de vida, obtuvieron una importancia creciente. Es evidente que, con el tratamiento endocrinológico del cáncer de próstata, los efectos colaterales deben ser comparados con la evolución natural y, si es posible, con las desventajas de demorar el tratamiento endocrinológico. Cada vez se emplean más los parámetros de la calidad de vida como criterios de valoración en los ensayos clínicos. El Grupo Genitourinario de la EORTC no aceptará un protocolo que no evalúe la calidad de vida.

La OMS definió la calidad de vida relacionada con la salud (CDVRS, en inglés health-related QOL) como "los dominios de la salud física, psicológica y social observados como áreas diferentes que reciben influencias de las experiencias, creencias, expectativas y percepciones personales" (OMS, 1948). Esta definición abarca un amplio conjunto de bienestares físicos, emocionales y sociales y no solo la ausencia de enfermedad. La CDVRS depende de la propia percepción del paciente y de sus capacidades, en lugar de depender del estado físico y funcional evaluado por el médico. La CDVRS se evalúa mediante instrumentos convencionales como las 36 preguntas del RAND Medical Outcomes Study, también conocido como Cuestionario SF-36 (Ware y Sherbourne, 1992). La evaluación de la CDVRS no es específica del cáncer, ciertamente no lo es para el cáncer de próstata. Varias organizaciones, incluida la EORTC, desarrollaron y lograron la aprobación de este tipo de herramienta, y la de la EORTC, el QLQ-C30, es un módulo con preguntas específicas acerca del cáncer de próstata y se emplea con frecuencia (Borghede y Sullivan, 1996; Stockler y col., 1998). Hay varias revisiones para efectuar una lectura adicional (Litwin y col., 1999).

En el futuro se espera que se emplee la CDVRS para definir los usos prácticos o las preferencias del paciente. Los usos prácticos son la expresión cuantitativa que se debe relacionar con el criterio de valoración tradicional de supervivencia. Si se aplican los usos prácticos a la supervivencia global como criterio de valoración se podría indicar que un tratamiento determinado ofrece una supervivencia más breve pero una mejor calidad de vida, por lo cual es la "mejor forma de tratamiento". La expresión resultante es QUALY (quality-adjusted-life-years).

En el contexto de este capítulo se deben aprender importantes lecciones provenientes de los estudios sobre calidad de vida y acerca del desarrollo de las herramientas

correspondientes para medirla. Los parámetros más simples, como el estado funcional de la OMS, y los puntajes de dolor, deben ser aplicados en la práctica clínica diaria. La evaluación apropiada de los aspectos de la calidad de vida debe provenir de datos informados por el paciente y no por el urólogo. Los datos disponibles en la actualidad, en especial, la posibilidad de aplicar las preferencias del paciente (utilidades como medición de la evolución), deben emplearse en función de los objetivos terapéuticos.

BENEFICIOS POTENCIALES Y LÍMITES DEL TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO

El tratamiento endocrinológico es paliativo, ya que elimina los síntomas en la mayoría de los pacientes sintomáticos, prolonga el tiempo hasta la progresión clínica y es posible que prolongue la supervivencia, por lo menos en algunos pacientes. Los tratamientos endocrinológicos causan efectos colaterales que, en el caso de la castración, son compatibles con un climaterio masculino precoz impuesto. Cuando se usan los fármacos que producen una supresión del estímulo androgénico sobre las células neoplásicas de la próstata, pueden ocurrir diversos efectos colaterales, que se reseñan junto con cada forma terapéutica comentada en este capítulo. Los temas aún no resueltos acerca de la hormonoterapia para el cáncer de próstata son el momento apropiado para su administración, la utilidad de las formas terapéuticas adyuvantes, el uso prolongado del tratamiento endocrinológico en pacientes con una evolución natural predecible muy larga (elevación del PSA después del tratamiento local), el uso de tratamientos endocrinológicos "mínimos" en esquemas escalonados o de formas intermitentes de tratamiento y el tema de la prevención endocrina. Asimismo, se debe considerar, por lo menos en forma conceptual, la combinación del tratamiento endocrinológico con alguna foma de tratamiento dirigida contra la población de células hormonoindependientes. Se puede esperar que el tratamiento endocrinológico cambie en forma drástica con la investigación futura encarrilada en forma adecuada y además debido a las variaciones rápidas en las poblaciones de pacientes, que son secundarias al uso creciente del PSA para el diagnóstico temprano y el screening en todo el mundo.

Cambio en las poblaciones de pacientes

El uso del PSA junto con el tacto rectal para el diagnóstico temprano produjeron un aumento de cuatro a cinco veces en la incidencia del cáncer de próstata en los Estados Unidos. Ante el screening repetitivo de las mismas poblaciones de pacientes, la incidencia disminuye; sin embargo, por el momento se desconoce el nivel en el que se estabilizan las tasas. Se han descrito estas tendencias para 11 áreas de los Estados Unidos (Stanford y col., 1998). Junto con el aumento de la incidencia, se produjo un desvío importante de la distribución de los estadios. Este hecho se ilustra gracias a la comparación de la distribución de los estadios clínicos en 459 casos diagnosticados en el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) en su sección de la ciudad de Rotterdam y en 4.708 casos registrados en el Cancer Registry de Amsterdam entre 1989 y 1994 (Rietbergen y col., 1999). En el estudio de screening de Rotterdam, el 1% de los casos presentó enfermedad metastásica, en comparación con el 24% en el registro de Amsterdam. En el otro extremo del espectro, el 77% debutó en estadio T1 a T2 en Rotterdam, mientras que el 55% lo hizo en este estadio en el registro de Amsterdam.

Con la cantidad creciente de hombres con diagnóstico de enfermedad limitada al órgano y gracias a la disponibilidad de un instrumento muy sensible (PSA) para monitorear la progresión, surgieron indicaciones para el tratamiento, incluso en hombres que, sobre la base de la evolución natural de la enfermedad, tienen una expectativa de varios años de vida sin evidencia de progresión clínica ni síntomas. Pound y col. (1999) demostraron en su serie que 315 de los 1.997 hombres (15%) padecieron una progresión del valor de PSA después de la prostatectomía radical. De estos 315 hombres, 103 desarrollaron enfermedades metastásicas dentro de una mediana de tiempo de 8 años tras la elevación del PSA. En los hombres que murieron la mediana de tiempo hasta la muerte fue de 5 años. No se administró tratamiento endocrinológico hasta la aparición de las metástasis. Obviamente, si en esta población de pacientes y en poblaciones similares de hombres candidatos para una conducta expectante o que podrían presentar una progresión con elevación del PSA tras la radioterapia, se administrara un tratamiento endocrinológico ante la primera evidencia de elevación del PSA, se generarían períodos de tratamiento de más de 13 años, en promedio. El uso de factores pronóstico, principalmente el grado de diferenciación, permite identificar el grupo de hombres con mayor riesgo de progresión metastásica, que podrían ser candidatos apropiados para el tratamiento endocrinológico. Si se considera un tratamiento endocrinológico adyuvante en esa población de pacientes de acuerdo con los factores pronóstico obtenidos durante la prostatectomía radical (márgenes positivos) o en la biopsia original, debería tomarse en cuenta el tiempo desde el tratamiento potencialmente curativo hasta la elevación del PSA. Se ha calculado que esta mediana de tiempo es de 5 años (Van den Ouden y col., 1997). Nunca se evaluaron los efectos colaterales de las diversas formas de tratamiento durante períodos tan prolongados, pero se cree que son más graves. **En casos de enfermedad metastásica, los períodos de tratamiento endocrinológicos se relacionan con la duración de la supervivencia y duran entre 2,5 y 3,5 años.**

Supervivencia

Hay acuerdo general respecto de que la supervivencia es el criterio de valoración más relevante en el tratamiento del cáncer (Schröder y col., 1997). Sin embargo, se considera que las preferencias (utilidades) del paciente pueden tener un papel importante en las decisiones futuras con respecto al tratamiento, en lo que se refiere a la terapia endocrinológica y a la elección de las poblaciones de pacientes con cáncer de próstata. Por ejemplo, un paciente potente y sexualmente activo podría preferir la calidad de vida al tiempo de supervivencia. Las preferen-

cias del paciente también deben ser parte de las consideraciones del urólogo para ofrecer el asesoramiento apropiado.

En el manejo del cáncer de próstata, la supervivencia global disminuye su importancia como criterio de valoración debido a que **las enfermedades intercurrentes y la muerte son eventos frecuentes en el grupo etario de hombres afectados**. Parece evidente que se debe reemplazar la supervivencia global por la supervivencia específica por el cáncer de próstata. Sin embargo, este criterio de valoración se ve afectado por la dificultad de emplear una definición reproducible y generalmente aceptada para muerte secundaria al cáncer de próstata. En los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento endocrinológico se observó que, en los casos metastásicos, la proporción de hombres que muere debido a enfermedades intercurrentes es solo del 15% (Denis y col., 1993). La muerte intercurrente y el riesgo de morir debido al cáncer de próstata también dependen de la edad y del estado general de salud. Albertsen y col. (1998) correlacionaron los hallazgos en las historias clínicas y en las autopsias en 767 hombres con cáncer de próstata localizado durante un período de 15 años de observación y hallaron que el riesgo de muerte intercurrente es excesivamente alto, y que hay una menor cantidad de muertes y cánceres bien diferenciados en hombres más jóvenes, cuyos cánceres correspondían a grados de Gleason de entre 7 y 10. En grupos etarios individuales, la supervivencia a 15 años disminuyó en forma marcada en los cánceres poco diferenciados. Es evidente que este estudio identifica grupos de riesgo que se beneficiarían con un tratamiento temprano, ya que éste prolonga la supervivencia y sus efectos colaterales son aceptables.

¿El tratamiento endocrinológico prolonga la supervivencia?

Por razones éticas, ha sido imposible (y seguirá siéndolo) desarrollar un ensayo que compare el tratamiento endocrinológico con la falta de tratamiento. Los únicos ensayos que tuvieron ramas con placebo en enfermedad avanzada son los estudios 1 y 2 de la Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG). Byar y Corle (1988) realizaron un resumen y actualizaron los resultados. Los estudios 1 y 2 compararon los diferentes regímenes de tratamiento endocrinológico contra placebo en casos de enfermedad en estadio 3 (extensa en forma local) y en estadio 4 (evidencia de enfermedad metastásica). En la figura 94-3A se observan las curvas de supervivencia para el estadio 4 y en la figura 94-3B se observan las proyecciones Kaplan-Meier para los pacientes en el mismo grupo que se mantuvieron con el tratamiento original. Se obtuvieron datos similares para el estadio 3. Debido a que la mayoría de los pacientes cambió su tratamiento al endocrinológico en el momento de la progresión, estos hallazgos no descartan la posibilidad de un efecto del tratamiento endocrinológico sobre la supervivencia. Sin embargo, se interpretó que el estudio 1 demostraba que, en los estadios 3 y 4, la supervivencia era independiente del inicio temprano o tardío del tratamiento endocrinológico. El estudio demuestra en forma concluyente que el tratamiento endocrinológico retrasa la progresión desde el estadio 3 hasta el 4. En el estudio 2 se comparó el placebo contra tres dosis diferentes de DES. Como las tasas de progresión con placebo y con 0,2 mg de DES son similares, se puede considerar que esta dosis es ineficaz. Debido a que casi la mitad de los pacientes que recibieron placebo y 0,2 mg de DES nunca recibió hormonoterapia activa, la ventaja del DES en dosis de 1 mg con respecto al placebo y al DES en dosis de 0,2 mg/día, en realidad, podría ser explicada como una ventaja en la supervivencia global y no como un beneficio en el tratamiento endocrinológico temprano en comparación con el tardío (Walsh, 1989). Esta evidencia es débil debido a varias causas pero es probable que represente la única información disponible proveniente de estudios aleatorizados que confirma la prolongación de la supervivencia con el tratamiento endocrinológico del cáncer de próstata metastásico. **No obstante, se ha acumulado evidencia indirecta que apoya la prolongación de la supervivencia con radioterapia sola en comparación con radioterapia combinada con diversos regímenes de tratamiento endocrinológicos y proviene de ensayos sobre enfermedades localizadas y avanzadas en forma local, así como con ganglios positivos.** Walsh y col. (2000) revisaron este tema en el contexto de un debate estructurado sobre tratamiento endocrinológico temprano versus tardío. Si bien la evidencia proveniente de ensayos similares aún es contradictoria, la que proviene de por lo menos tres estudios aleatorizados grandes muestra una ventaja con el tratamiento endocrinológico adyuvante (Bolla y col., 1997; Granfors y col., 1998) o en la subpoblación de casos poco diferenciados con metástasis en los ganglios linfáticos (Pilepich y col., 1997). Varios otros ensayos revelan una ventaja con respecto a las tasas de fracaso local, de metástasis a distancia y de control bioquímico. Aunque no está clara cuál es la contribución de la radioterapia sobre estos resultados y no se dispone de un estudio comparativo con una rama que solo trate a los pacientes con terapia endocrinológica, se puede interpretar que los datos indican una ventaja del tratamiento endocrinológico en la supervivencia cuando se trata la enfermedad T3 con metástasis en los ganglios linfáticos o sin ellas, al igual que en la enfermedad localizada poco diferenciada.

No se han efectuado ensayos aleatorizados sobre el tratamiento endocrinológico de la enfermedad limitada al sector local, no metastásica o de pacientes con valores crecientes de PSA después del tratamiento potencialmente curativo. Estos ensayos serán difíciles de conducir debido a la evolución natural de la enfermedad, que es muy prolongada y a la ausencia de criterios indirectos de valoración que reemplacen la supervivencia global. Si en estos casos es preferible efectuar el tratamiento endocrinológico en forma temprana o tardía es una de las preguntas que se debaten en este campo y se comentará más adelante.

Respuesta y progresión

La tasa de respuesta y su duración, así como el tiempo hasta la progresión y la tasa de progresión son paráme-

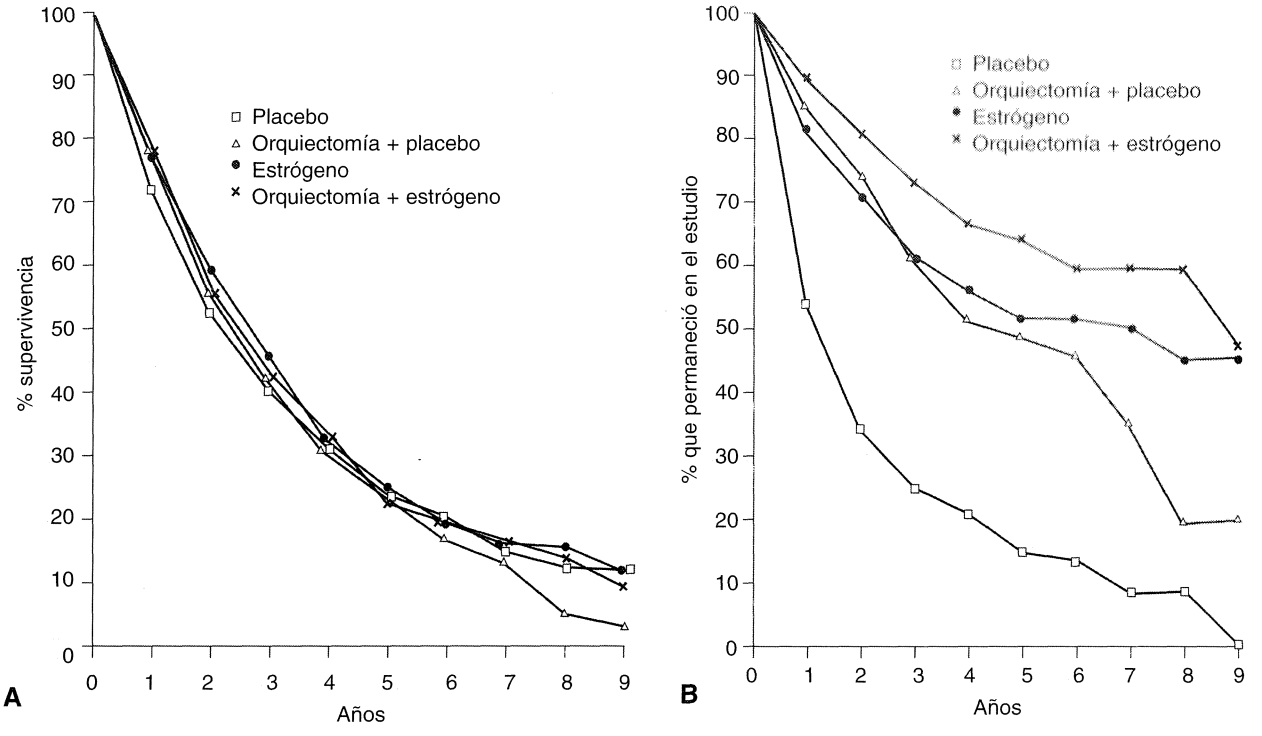


Fig. 94-3. Estudio 1 del Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG). **A.** Supervivencia global de los pacientes clasificados en el estadio 4 (enfermedad metastásica) de acuerdo con la intención de tratar. **B.** La misma población de pacientes. Los pacientes que abandonaron el estudio lo hicieron porque se produjo progresión de la enfermedad; luego se cambió el tratamiento de acuerdo con las preferencias institucionales. Por lo tanto, el porcentaje remanente en el estudio refleja la proporción de hombres que continuaron el tratamiento y fueron asignados a él en forma aleatorizada. (De Blackard CE, Byar DP, Jordan WP Jr: Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation. Urology 1973;1:553-560).

tros importantes en el tratamiento del cáncer de próstata. **La estimación del tiempo que tarda en producirse la progresión clínica y sintomática es muy importante para los pacientes y debe ser parte del proceso de toma de decisiones con respecto al inicio del tratamiento endocrinológico temprano o tardío.** Los estudios del VACURG demostraron que el tratamiento endocrinológico retrasa la progresión y, además, que en la enfermedad no metastásica las tasas de progresión y el tiempo hasta la aparición de la progresión son más prolongados. Si bien en el estudio 1 del VACURG menos del 30% de los casos progresó con el tratamiento endocrinológico dentro de los 12 años que duró el período de observación para los estadios 3 y 4, las medianas de tiempo para la progresión en la enfermedad metastásica fueron solo de 18 meses, como lo demuestran muchos ensayos aleatorizados, incluido el protocolo 30805 del Grupo Genitourinario de la EORTC (Robinson y col., 1995). La respuesta es relevante para el médico en los casos sintomáticos. Ya se resumió el tema de la respuesta subjetiva.

Efectos colaterales del tratamiento endocrinológico

Los efectos colaterales del tratamiento endocrinológico deben equilibrarse con los beneficios potenciales, en especial en los pacientes asintomáticos en quienes se predice una evolución prolongada. Algunos efectos colaterales observados con el tratamiento endocrinológico se deben a la disminución inevitable de la testosterona circulante y de la producción de testosterona. Estos efectos ocurren con cualquier forma de tratamiento endocrinológico y con frecuencia acentúan los síntomas del climaterio masculino que se asocian con el proceso natural de envejecimiento. Otros efectos colaterales son específicos de determinadas opciones terapéuticas, como la ginecomastia y las tuforadas. Estos efectos colaterales y su manejo se comentan con las diferentes opciones terapéuticas.

Climaterio masculino. Algunos efectos colaterales pueden ser explicados en forma simple como una acentuación del fenómeno natural del climaterio masculino. En los hombres mayores de 50 años se observa una disminución de los niveles de testosterona, testosterona libre y testosterona biodisponible y un aumento de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, LH y hormona foliculoestimulante (FSH). Estos cambios, que también se han denominado *andropausia*, se asocian con una disminución de la libido y de la potencia, fatiga y debilidad secundaria a la pérdida de la fuerza muscular (Lamberts y col., 1997) y a osteoporosis.

Libido y función sexual. Varios estudios demostraron que la libido y la potencia disminuyen en función de la edad. El Massachusetts Male Aging Study organizó un autocuestionario en 1.290 hombres de entre 40 y 70 años y reunió las respuestas. En este estudio, la prevalencia combinada de impotencia mínima, moderada o completa

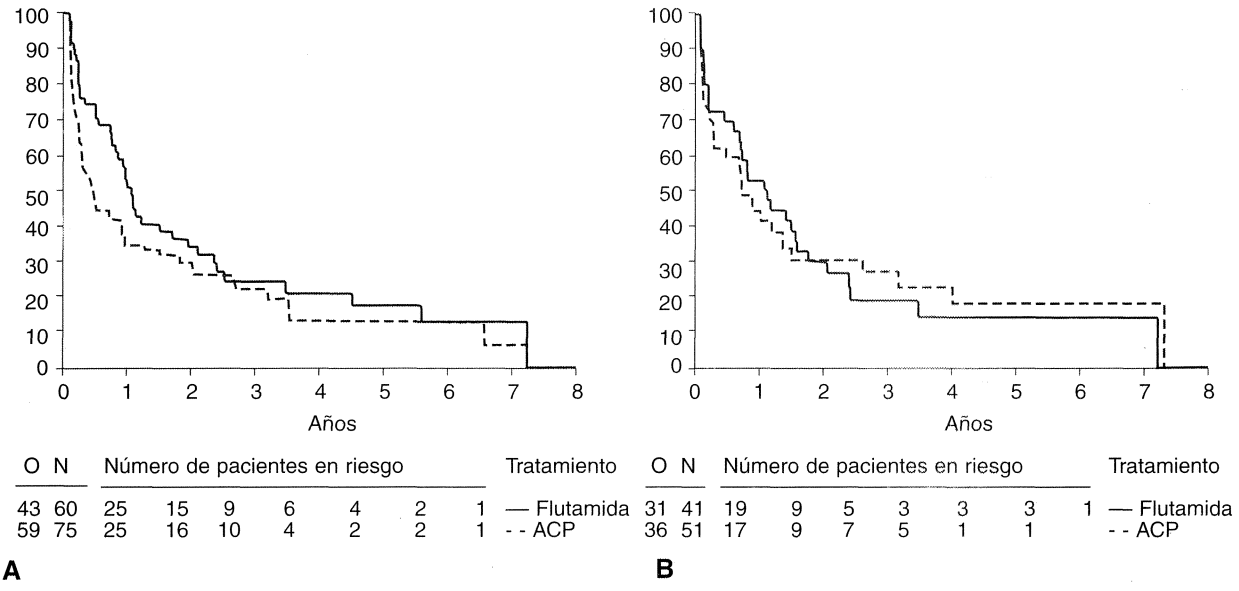


Fig. 94-4. Proyecciones Kaplan-Meier con respecto al tiempo transcurrido hasta la pérdida de la función sexual con monoterapia de flutamida y de acetato de ciproterona. **A.** Cambio tiempo-dependiente de las erecciones espontáneas matutinas/nocturnas en 135 de 294 hombres con erecciones al ingreso o que recuperaron la actividad sexual durante la evolución del tratamiento. **B.** Cambio dependiente-del tiempo de la actividad sexual en 92 hombres que se clasificaron como activos en el momento del ingreso o que recuperaron la actividad durante el curso del tratamiento. Las diferencias observadas no son significativas (p = 0,154 y 0,907). (De Schröder FH, Collette L, de Reijke TM y col.: Prostate cancer treated by anti-androgens: Is sexual function preserved? Br J Cancer 2000; 82:283-290).

fue del 52%. En hombres de 65 a 70 años, se observó impotencia moderada o completa en el 52% de los casos. La evidencia proveniente de estudios comparativos sugirió que la presencia de cáncer de próstata producía una disminución mayor de la potencia. En un estudio de Helgason y col. (1998) que comparó 342 hombres con cáncer de próstata no tratado con 314 hombres sin cáncer de próstata, se observó la pérdida de la libido y de la función eréctil en el 75 al 90% de los hombres con cáncer y en el 55 al 77% de los hombres del grupo control. Schröder y col. (2000a) evaluaron la función sexual en un ensayo aleatorizado compuesto por hombres con cáncer de próstata metastásico asintomático, tratados con antiandrógenos en forma de monoterapia. De los 249 hombres elegibles para el ensayo, el 46,9% fue capaz de mantener una actividad sexual al comenzar el ensayo o recobró la potencia durante el tratamiento con antiandrógenos. No se puede explicar por qué se preserva la función sexual incluso después de la castración (fig. 94-4). Esto se observó por primera vez en el artículo clásico de Ellis y Grayhack (1963). Se ha demostrado que todos los tipos de tratamiento endocrinológico que reducen los niveles plasmáticos de testosterona o que interactúan con el RA en la célula diana se asocian con pérdida de la libido y de la potencia; los detalles se comentan con cada forma de tratamiento. El mecanismo es incierto. La evidencia experimental obtenida de hamsters sirios y de otros animales sugiere que la potencia y la conducta sexual están determinadas por la aromatización de la testosterona a estradiol y no por los andrógenos (Wood, 1996).

Osteoporosis. Hay cada vez más evidencia que indica que la osteoporosis es un fenómeno asociado con la andropausia y que aumenta bastante con la castración (Clarke y col., 1993; Wei y col., 1999). Daniell y col. (2000) demostraron una pérdida significativa de la densidad mineral ósea (DMO) en hombres después de la orquiectomía debido a cáncer de próstata. **Los autores también demostraron que la pérdida de la DMO aumentaba luego de un período de 36 meses.** Se evaluó la incidencia de fracturas osteoporóticas en hombres con cáncer de próstata y sin él y se informó una tasa sorprendente de fracturas espontáneas 9 años después de la orquiectomía en 8 de 59 hombres con cáncer de próstata. Las fracturas osteoporóticas se asociaron con la pérdida de la DMO (Daniell, 1997). Varios informes revelan que la pérdida de la DMO puede evitarse si se mantienen niveles elevados de estrógenos o si se emplean los principios terapéuticos endocrinológicos, que desencadenan un aumento endógeno de los niveles de estrógenos (Eriksson y col., 1995; Broulik y Starka, 1997; Bilezikian y col., 1998).

Anemia. Varios autores aportaron evidencia clara que indica que la palidez de los hombres con cáncer de próstata sometidos a tratamiento endocrinológico se debe a una disminución de la hemoglobina. Strum y col. (1997) hallaron una anemia significativa durante el primero, segundo y tercer mes y más adelante en hombres tratados con BAM. La disminución de la hemoglobina osciló entre un 10 y un 25%. Se observaron síntomas significativos en 17 de 142 pacientes (13%). Weber y col. (1991) demostraron que la anemia producida por el tratamiento endocrinológico era reversible y que se relacionaba con una reducción de la eritropoyetina inmunorreactiva producida por el tratamiento con agonistas de la LH-RH.

Tuforadas. Las tuforadas son frecuentes en más de la mitad de los hombres castrados o tratados con un agonis-

ta de la LH-RH. La experiencia súbita de calor y sudoración se produce debido a la secreción periódica de péptidos opioides endógenos en el hipotálamo y esto puede ser evitado con gestágenos y con antiandrógenos esteroides (Radlmaier y col., 1990).

Estos efectos colaterales pueden ser aceptables cuando se considera que la enfermedad es una carga pesada para los pacientes, como es el caso del cáncer de próstata metastásico. Es esencial determinar el momento apropiado para realizar el tratamiento en hombres asintomáticos que tienen un intervalo potencialmente prolongado libre de síntomas. Con cada modalidad se comentan otros efectos colaterales específicos de cada tratamiento.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO Y MECANISMOS DE ACCIÓN

En esta sección, se reseñan los métodos de tratamiento endocrinológico usados en la clínica actual, junto con los mecanismos de acción respectivos y los efectos colaterales específicos. En una sección posterior se revisan los principios y los esquemas terapéuticos que aún son experimentales.

Castración quirúrgica

Se considera que la castración es el "patrón oro" del tratamiento endocrinológico para el cáncer de próstata avanzado. Huggins y Hodges (1941) y Huggins y col. (1941) emplearon por primera vez la orquiectomía bilateral y demostraron que 15 de 21 pacientes tratados de este modo (71%) tuvieron una mejoría subjetiva u objetiva del dolor o de los síntomas neurológicos producidos por el cáncer de próstata metastásico. Asimismo, se produjo una disminución del nivel sérico de fosfatasa ácida en los pacientes que respondieron en forma favorable. Aunque en algunos pacientes la orquiectomía puede ser inaceptable, **sus ventajas son evidentes: la orquiectomía puede ser llevada a cabo bajo anestesia local en forma ambulatoria, es efectiva de inmediato, no hay problemas de adherencia al tratamiento y el costo es limitado.** La desventaja estética puede ser solucionada si se implanta una prótesis testicular. Los efectos colaterales frecuentes de pérdida casi inmediata de la libido y de la potencia son inevitables y se asocian con todo tratamiento que elimine la fuente de andrógenos testiculares o su efecto. No se sabe por qué algunos pacientes conservan su potencia con el tratamiento endocrinológico. Greenstein y col. (1995) demostraron que lograron la estimulación de 4 de 16 hombres para tener erecciones funcionales luego de mirar videos eróticos.

Técnica. La técnica de la orquiectomía estuvo sujeta a debate desde que Riba (1942) presentó la orquiectomía subcapsular. La ventaja de esta técnica es que no deja un escroto vacío. Aunque en un primer momento se dudaba si la orquiectomía subcapsular era completa y si lograría valores de testosterona plasmática compatibles con una castración permanente, hay abundante evidencia de la literatura que indica que la fuente testicular de andrógenos podía ser eliminada en forma efectiva mediante la técnica de Riba. Bergman y col. (1982) evaluaron los niveles plasmáticos de testosterona, FSH, LH y prolactina durante un período de 6 meses en un estudio aleatorizado que sometió a 22 hombres a orquiectomía total o subcapsular. Con ambas técnicas, la eliminación de la testosterona plasmática fue inmediata y completa (véase fig. 94-4). Clark y Houghton (1977) y Senge y col. (1978) confirmaron estos hallazgos y también emplearon un grupo comparativo formado por 31 hombres tratados con 3 mg de estilbestrol por día por vía oral. Luego de un período de entre 2 y 3 años, los niveles plasmáticos de testosterona permanecieron en valores de castración en los 25 pacientes sometidos a orquiectomía subcapsular bilateral, mientras que los pacientes tratados con 3 mg de DES por día presentaron niveles de testosterona más elevados y variables. Lin y col. (1994) destacaron que después de la orquiectomía bilateral, el nivel plasmático de testosterona compatible con una castración se lograba luego de 3 a 12 horas (media, 8,6 horas). Con el tratamiento con DES en dosis de 3 mg por día, los niveles compatibles con la castración se lograban entre 21 y 60 días después de iniciado el tratamiento, con una media de 38,3 días. Por cierto, en pacientes con síntomas relacionados con el cáncer lo ideal es lograr un efecto inmediato. En el cuadro 94-3 se resumen las diversas formas de tratamiento endocrinológico que permiten alterar los niveles plasmáticos de testosterona. La manera más inmediata de lograr la deprivación androgénica es usar antiandrógenos.

Cuadro 94-3. *Efectos biológicos de un antiandrógeno esteroide (ACP) y de uno puro (FLU) en hombres no tratados y en ratas macho intactas*

Efectos	*Acetato de ciproterona (ACP)*	*Flutamida (FLU)*
Humanos		
Plasma		
Testosterona	Disminución	Aumento
5α-dehidrotestosterona	Disminución	Aumento
Estradiol	Disminución	Aumento
Hormona luteinizante	Disminución	Aumento
Volumen de la HBP	Disminución	Disminución
Ginecomastia	–	+
Libido	Disminución	+
Potencia	Disminución	+
Rata		
Glándulas accesorias	Disminución	Disminución
Células de Leydig	Atrofia	Hipertrofia

HBP, hiperplasia benigna de la próstata.

Resultados. Se efectuó un número considerable de estudios prospectivos aleatorizados para determinar si la castración es tan efectiva como otras formas terapéuticas para manejar el cáncer de próstata. En el estudio 1 del VACURG, Blackard y col. (1973) llegaron a la conclusión de que 5 mg de DES eran más efectivos que la orquiectomía para prevenir la muerte debido al cáncer. No se observaron diferencias en la mortalidad global; esto fue secundario a la toxicidad cardiovascular. En el estu-

dio 2, que se debió suspender debido a un reclutamiento incompleto, Byar (1973) halló que los pacientes aleatorizados a 1 mg de DES tenían menos probabilidades de morir que los pacientes tratados con 5 mg de DES. Obviamente esta diferencia puede relacionarse con la toxicidad cardiovascular en el grupo tratado con 5 mg de DES. A partir de los resultados de un análisis que evaluó los cofactores, Byar y Corle (1988) llegaron a la conclusión de que, de acuerdo con los datos del estudio 2, los pacientes más jóvenes y con tumores poco diferenciados tenían más probabilidades de beneficiarse con el tratamiento endocrinológico inmediato en términos de supervivencia, mientras que en los hombres mayores con enfermedad bien diferenciada el tratamiento endocrinológico debía retrasarse. Sin embargo, los autores aceptaron que los datos provenientes de ensayos aleatorizados efectuados en forma apropiada eran más relevantes en esta situación.

Más adelante, numerosos estudios aleatorizados realizados en forma apropiada no demostraron ventajas con el tratamiento estrogénico cuando lo compararon con la castración quirúrgica o química. Mikkola y col. (1998) comunicaron los resultados de un ensayo prospectivo aleatorizado sobre cáncer de próstata avanzado en forma local o metastásico, en el cual compararon el fosfato de poliestradiol por vía parenteral con la orquiectomía. Luego de una mediana de seguimiento de 2 años, no se observaron diferencias en el tiempo hasta la progresión y en la supervivencia. El Grupo Genitourinario de la EORTC, intrigado ante la sugerencia del estudio 2 del VACURG de que 1 mg de DES era superior, diseñó el protocolo 30805 en 1979. Este estudio aleatorizado realizado en pacientes con cáncer de próstata metastásico comparaba la orquiectomía con 1 mg de DES y, por primera vez en la literatura, con un régimen de BAM, que combinaba acetato de ciproterona (ACP) con castración. No se observaron diferencias en las tasas de progresión y en la supervivencia en el análisis definitivo efectuado por Robinson y col. (1995). En la figura 94-5 se observan las curvas de progresión y de supervivencia. Como se destaca con claridad en la información disponible, **la orquiectomía bilateral produce resultados comparables con otros métodos convencionales de tratamiento**. Más adelante se compara este tratamiento con el BAM.

Castración médica

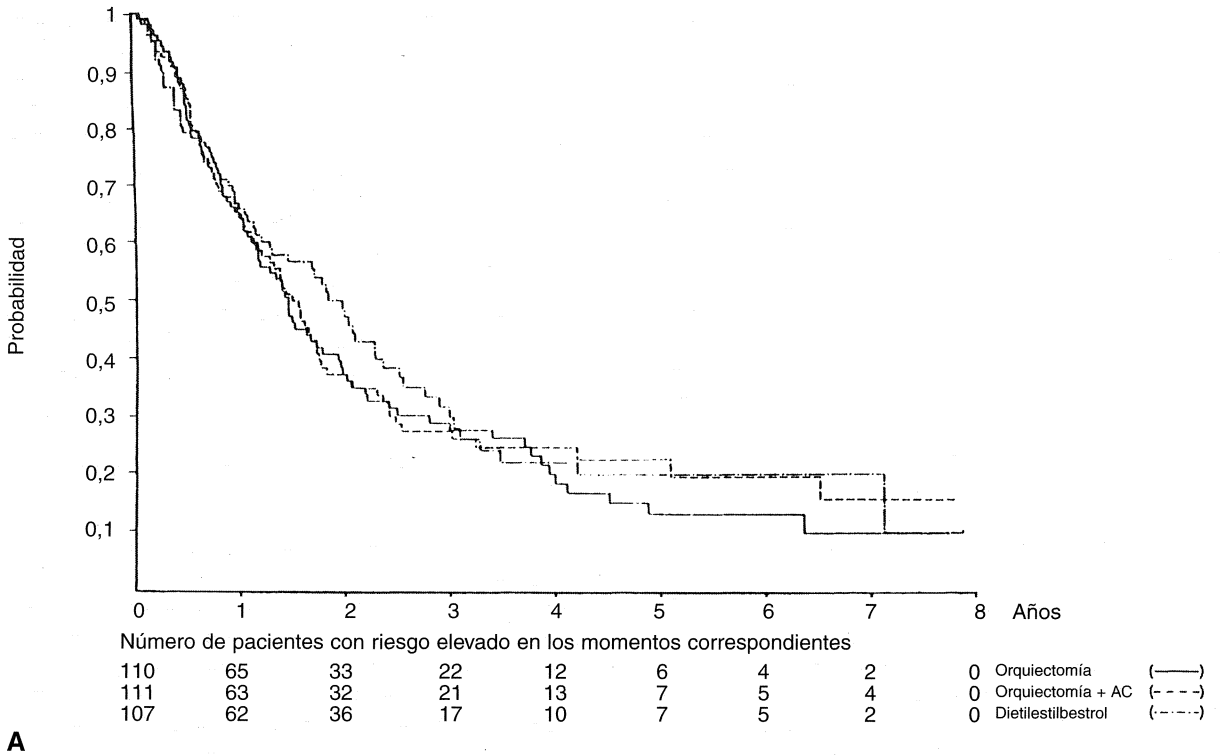
Se dispone de varios mecanismos que se usan en el cáncer de próstata para suprimir la testosterona circulante hasta alcanzar niveles compatibles con la castración. En el cuadro 94-3 se resume su efectividad para disminuir los niveles plasmáticos de testosterona y los tiempos hasta alcanzar el nadir. Los agonistas de la LH-RH disminuyen las concentraciones plasmáticas de testosterona hasta niveles compatibles con la castración en 3 a 4 semanas.

Estrógenos

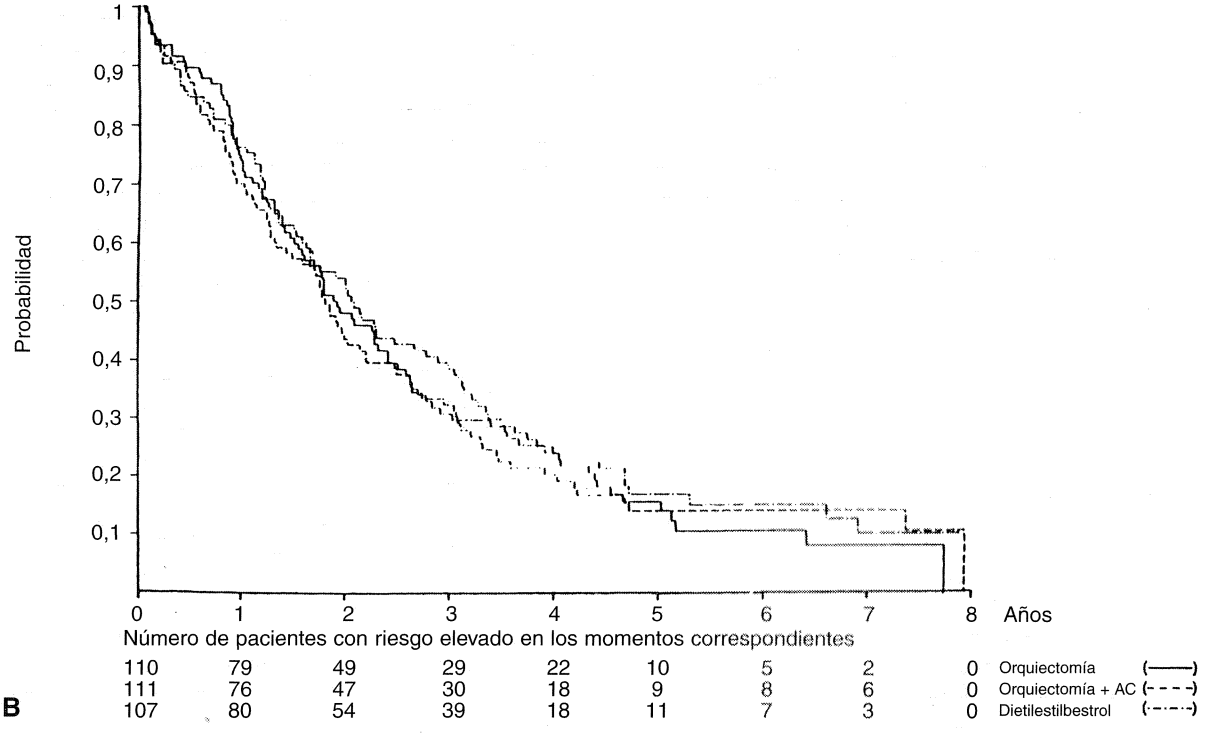
No se comprende bien el papel fisiológico de los estrógenos en el desarrollo de los órganos reproductores masculinos. En el capítulo 37 se trataron los aspectos endocrinológicos y del desarrollo. Se sabe desde hace años que la estroma prostática contiene cantidades muy pequeñas de receptores para estrógenos (RE). Luego del descubrimiento del RE-β (Kuiper y col., 1996), el receptor de la estroma prostática pasó a denominarse RE-α. Hoy sabemos que el RE-β se ubica principalmente en el epitelio prostático y esto se demuestra en las líneas de células epiteliales en vitro (Lau y col., 2000) y en el tejido de cáncer de próstata obtenido durante prostatectomías radicales (Bonkhoff y col., 1999). Los hallazgos actuales indican que el RE-β podría ser el mediador principal de los eventos inducidos por los estrógenos en la próstata. Existe la duda de si el RE-β cumple alguna función en la etiología o en el tratamiento futuro del cáncer de próstata. Aún no se respondieron estas preguntas. Chang y Prins (1999) efectuaron una revisión completa del estado actual de la ciencia en torno al RE-β.

Sin embargo, se sabe casi con certeza que los estrógenos no ejercen un efecto adicional sobre el cáncer de próstata para mejorar la respuesta u otros parámetros evolutivos. La mejor evidencia sobre este tema se encuentra en el estudio 1 del VACURG, que informó Mellinger por primera vez en 1967, en el cual la rama que combinaba la castración con 5 mg de DES no reveló un efecto beneficioso sobre la supervivencia global ni sobre la supervivencia específica por el cáncer (Byar, 1973). Evidencia experimental proveniente del trasplante de la línea tumoral PC-82 del cáncer de próstata humano en ratones "atímicos" demostró que el agregado de estradiol no disminuía los volúmenes tumorales en mayor proporción que la castración aislada (Van Steenbrugge y col., 1984). Los estrógenos son efectivos debido a su capacidad para ejercer un control de retroalimentación sobre el nivel del hipotálamo y de este modo disminuir la producción de LH y de LH-RH (véase fig. 94-1).

Rara vez se emplea DES por vía oral debido a sus efectos colaterales cardiovasculares y a la limitada disponibilidad de este fármaco en muchos países. El DES se empleó en experimentos clínicos en dosis de 0,2, 1, 3 y 5 mg por día. En el pasado con frecuencia se usaban dosis de hasta 1.000 mg por día en la clínica. Ya se comentaron los ensayos más relevantes. Muchos de ellos, incluido el del Grupo de Estudio de Leuprolide (1984), los protocolos 30761 y 30762 y el Grupo Genitourinario de la EORTC (de Voogt y col., 1986) emplearon 1 mg de DES tres veces por día y demostraron que aún se producía toxicidad cardiovascular pero que la mortalidad por causas cardiovasculares era menor que con el fosfato de estramustina y comparable a la del ACP. Estos ensayos establecieron la dosis de 3 mg de DES para el uso clínico sistemático durante un tiempo. A pesar de los resultados muy favorables del protocolo 30805 del Grupo Genitourinario de la EORTC, en el cual los pacientes tratados con 1 mg de DES casi no presentaron toxicidad cardiovascular, con una evolución comparable a la castración y a la castración más ACP, el DES en dosis de 1 mg nunca se empleó ampliamente en la clínica (Robinson y col., 1995). Kent y col. (1973) evaluaron los niveles plasmáticos de testosterona en un subgrupo del estudio 2 del VACURG y hallaron que el DES en dosis de 0,2 mg y de 1 mg por día no suprimía los niveles plasmáticos de



A



B

Fig. 94-5. Ensayo 30805 del European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Group, que comparó la orquiectomía, la orquiectomía con acetato de ciproterona y 1 mg de dietilestilbestrol, en pacientes con cáncer de próstata metastásico sin tratamiento previo. **A.** Proyecciones Kaplan-Meier para el tiempo hasta la progresión. **B.** Proyecciones Kaplan-Meier para la supervivencia global. Se pueden extrapolar las medianas de tiempo. No se observaron diferencias significativas. (De Robinson MRG, Smith PH, Richards B y col.: The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Group phase III clinical trial [protocol 30805] comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol 1995;28:273-283.) AC: acetato de ciproterona.

testosterona en forma comparable con una castración. Estos investigadores descubrieron que el nivel plasmático de testosterona permanecía en valores correspondientes al doble de los que se podían obtener con 5 mg de DES luego de un período de observación de 3 y 6 meses. Prout y col. (1976) y Shearer y col. (1973) **respaldaron este hallazgo con sus observaciones, en las que hallaron que 1 mg de DES por día no suprimía la variación diurna de testosterona plasmática si se comparaba con 3 mg de DES por día**. En el cuadro 94-2 se reproducen los datos del efecto del tratamiento endocrinológico sobre los niveles plasmáticos de testosterona. Beck y col. (1978) hallaron que 1 mg de DES por día era suficiente para suprimir la concentración plasmática de testosterona. Probablemente, como resultado de estos hallazgos, el DES en dosis de 1 mg tres veces por día y no de 1 mg por día pasó a ser el tratamiento estándar.

En los países escandinavos, se evaluó el fosfato de poliestradiol, un preparado de estrógeno de depósito por vía parenteral que se utiliza en dosis de 80, 160 y 240 mg. **Se cree que los efectos colaterales cardiovasculares observados con la administración oral de DES pueden evitarse si se saltea el pasaje inicial a través del sistema porta y del hígado** (de Lignieres, 1993). Henriksson y col. (1999) realizaron e informaron estudios apropiados sobre farmacocinética y efectividad endocrina. En el pasado, las comparaciones con la castración no revelaban diferencias significativas con respecto al tiempo hasta la progresión y a la supervivencia global (Mikkola y col., 1998). El Scandinavian Prostate Cancer Group informó los resultados de su ensayo número 5, que aleatorizó 915 pacientes con cáncer de próstata avanzado (Hedlund y Henriksson, 2000). El tratamiento consistió en 240 mg de fosfato de poliestradiol semana por medio durante 8 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de 240 mg por mes o en un bloqueo androgénico total mediante orquiectomía o a través de una inyección mensual del agonista de la LH-RH triptorelina, en dosis de 3,75 mg, combinado con 250 mg de flutamida tres veces por día. Luego de una mediana de seguimiento de 18,5 meses, no se observaron diferencias en la supervivencia global; casi el 60% de los pacientes ya había fallecido. No se produjo una mortalidad excesiva por causas cardiovasculares en el grupo de fosfato de poliestradiol, con una tasa de mortalidad por causas cardiovasculares del 3,5%, en comparación con el 3,1% para el grupo de ablación androgénica total. El Scandinavian Prostate Cancer Group parece respaldar sus ideas sobre la evolución a largo plazo con este ensayo. **El tratamiento con fosfato de poliestradiol es aceptable para el uso clínico sistemático en términos de efectividad.**

Efectos colaterales y costos. Antes del primer estudio del VACURG informado por Mellinger (1967), se desconocían los efectos colaterales cardiovasculares graves que se observan en los hombres tratados con la dosis estándar de 5 mg de DES por día. La observación clave fue el aumento de un 36% en la tasa de mortalidad no relacionada con el cáncer en el grupo tratado con estrógeno. Gran parte de este exceso en la mortalidad se debió a las muertes por causas cardiovasculares. La mortalidad de etiología cardiovascular relacionada con el DES se observó por lo general durante el primer año de tratamiento y, como se demostró en los estudios de la EORTC, ocurrió con mayor frecuencia en hombres con antecedentes de enfermedad cardiovascular (de Voogt y col., 1986). Aún no se explica por completo el mecanismo que produce este efecto colateral cuando los estrógenos se administran por vía oral. El DES empleado por vía oral parece causar retención hídrica, además de alteraciones en el metabolismo lipídico y en el sistema de regulación de la sangre. En alrededor del 40% de los casos tratados con DES se observa ginecomastia (Smith y col., 1986); las tuforadas ocurren con menor frecuencia después del tratamiento con DES que tras la castración o con el uso de agonistas del LH-RH.

Hormona liberadora de hormona luteinizante

Schally y col. (1971) aislaron y describieron la estructura de la hormona liberadora de gonadotrofinas, que estimula la secreción hipofisaria de FSH y LH. Este descubrimiento, que ganó el Premio Nobel, abrió el camino para el desarrollo de una gran cantidad de péptidos, algunos de los cuales tienen propiedades antagonistas o superagonistas. **Se descubrió que los agonistas sintéticos de la LH-RH, que presentan una sustitución de la glicina en la posición 6 por varios residuos de aminoácidos (como la D-Trp^6 LH-RH), son varias veces más potentes que los compuestos naturales.** Si bien la LH-RH natural estimula la secreción de LH y mantiene su ritmo circadiano, pronto se observó que los agonistas sintéticos de la LH-RH superactivos producían una supresión de la producción de LH y de testosterona hasta niveles compatibles con una castración tras una fase inicial de estimulación (Auclair y col., 1977). Redding y Schally (1981) trataron dos sublíneas de carcinoma de próstata de la rata Dunning con el análogo de la LH-RH, D-Trp^6 y demostraron una inhibición del crecimiento del tumor similar a la supresión del crecimiento lograda con la castración. Luego, se utilizó el mismo análogo en 10 pacientes controlados durante 16 semanas. Se observó la supresión de los niveles plasmáticos de testosterona, estradiol y fosfatasa ácida y alcalina (Tolis y col., 1982). Estos hallazgos iniciaron la aplicación clínica amplia de los agonistas de la LH-RH. También se desarrollaron antagonistas de la LH-RH. Su aplicación clínica se retrasó debido a las dosis relativamente elevadas que eran necesarias y a las reacciones alérgicas producidas en el sitio de la inyección. El agonista de la LH-RH abarelix superó los estudios clínicos de fase I, II y III y podría estar disponible para su uso clínico en un futuro cercano (Garnick y col., 1998, 1999). Una de las ventajas potenciales de los antagonistas de la LH-RH es que se evita el pico inicial de testosterona en el plasma, que puede provocar un "incendio" de la patología (exacerbación clínica o del marcador).

Formas de aplicación, dosis y efectos colaterales. El desarrollo de agonistas de la LH-RH para el uso clínico se vio afectado por dificultades para hallar la manera apropiada de administrar estos fármacos a los pacientes. Debido a la vida media corta, en principio eran necesarias inyecciones diarias o, como en el caso de la busere-

lina, varias aplicaciones intranasales por día. Se pudo avanzar cuando se obtuvieron los preparados de depósito mensuales uniendo los análogos a polímeros de ácido láctico en la forma de implantes subcutáneos o de microcápsulas. Este desarrollo permitió el siguiente paso para establecer preparados de depósito que duran 2 y 3 meses. Estos agonistas de la LH-RH de depósito mensual permiten emplear dosis bajas (p. ej., 3,6 mg de buserelina, 3,75 mg de leupronelina, 3,6 mg de goserelina 3,75 de triptorelina) y garantizan una liberación constante suficiente durante un período de 28 a 30 días, que suprime la testosterona plasmática para alcanzar niveles de castración en forma confiable. Los preparados de depósito de los mismos compuestos para tres meses suelen contener tres veces la dosis mensual. Los preparados de depósitos están disponibles en forma de barras implantables por vía subcutánea o como microcápsulas inyectables. **Los agonistas de la LH-RH se convirtieron en formas de tratamiento estándar para el cáncer de próstata.**

Los efectos colaterales de los análogos de la LH-RH son compatibles con los de la castración. La mayor parte de los estudios grandes, que se revisarán más adelante en este capítulo, ofrecen un comentario detallado de los efectos colaterales que pueden aparecer. En un estudio de fase II bien realizado con 56 pacientes tratados con leuprolida de depósito (7,5 mg/4 semanas), Sharifi y col. (1990) informaron tuforadas en el 57% de los pacientes y sudoración importante en el 10,7% de los casos, junto con una pérdida de la libido y de la potencia y con otros efectos colaterales, que es probable que no se relacionaran con el fármaco.

La reacción bioquímica de "incendio" se puede asociar con síntomas clínicos como deterioro del dolor óseo. También se describió la evidencia radiológica de la progresión aguda. En pacientes con una masa tumoral metastásica crítica, una reserva marginal de médula ósea o síntomas de compresión de la médula espinal, la exacerbación aguda podría ser nociva y generar situaciones agudas, incluso paraplejía. También se han descrito muertes secundarias a la progresión aguda del cáncer de próstata. Thompson y col. (1990) realizaron una revisión de la literatura en 765 pacientes con síntomas de exacerbación y hallaron 15 (2%) muertes con síntomas de exacerbación aguda. La exacerbación bioquímica y clínica puede evitarse empleando un antiandrógeno puro o esteroide una semana antes de iniciar el tratamiento con el análogo de la LH-RH, como lo propusieron Boccon-Gibod y col. (1986) o en forma simultánea con el comienzo del tratamiento con LH-RH (Schulze y Senge, 1990). En el primer caso, se puede evitar el pico plasmático de testosterona, y, si se emplea un antiandrógeno esteroide, también se puede prevenir el fenómeno de exacerbación bioquímica. En el segundo caso, ocurrirá el pico plasmático de testosterona; no obstante, se inhibirá la exacerbación e inhibirá la exacerbación bioquímica gracias a la acción del antiandrógeno, como lo demostraron Klijn y col., 1985. La mayoría de los primeros grandes protocolos que intentaron establecer el beneficio de los agonistas de la LH-RH en la clínica no tomó en cuenta la posibilidad de que se produjera una exacerbación clínica. Se puede destacar que en el ensayo del Leuprolide Study Group (1984), 10 pacientes pertenecientes al grupo de LH-RH sufrieron una progresión temprana y fueron excluidos del estudio debido a esta causa, en comparación con solo 3 pacientes en el grupo tratado con DES. Boccon-Gibod (1990) ofreció una revisión completa del tema de la exacerbación. Se debe administrar un antiandrógeno puro o esteroide en dosis convencionales antes o al iniciar el tratamiento con el análogo de la LH-RH, en especial en pacientes con masas tumorales metastásicas grandes.

Resultados de los estudios aleatorizados. Se efectuaron varios estudios grandes para establecer el valor de los agonistas de la LH-RH como tratamiento estándar del cáncer de próstata después de determinar la efectividad endocrinológica y su mecanismo en estudios de fase I y II. Los dos enfoques los compararon con la castración por un lado y con el DES en dosis de 3 mg por día por otro lado. Todos estos estudios informaron un efecto similar sobre las tasas de progresión, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global. Parmar y col. (1987), Huben y Murphy (1988), Kaisary y col. (1991), Soloway y col. (1991) y de Voogt y col. (1990) comunicaron estudios grandes que compararon los análogos de la LH-RH con la castración. En el estudio de Huben y Murphy (1988) se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión, con el grupo de buserelina en desventaja en comparación con el grupo que recibía 3 mg de DES por día o con el sometido a orquiectomía. La diferencia en la supervivencia libre de progresión se observó después de 3 meses; los autores especularon que esto podía deberse a un fenómeno de exacerbación. Sin embargo, se demostró que la aplicación intranasal de buserelina no suprimía los niveles plasmáticos de testosterona hasta valores de castración. En el estudio 30843 de la EORTC (de Voogt y col., 1990) se utilizó el antiandrógeno CPA durante las primeras 2 semanas de tratamiento y no se observó exacerbación clínica. Las curvas de progresión y de supervivencia para la LH-RH y la castración se superponen. Los estudios más grandes que compararon los análogos de la LH-RH con 3 mg de DES por día son los comunicados por el Leuprolide Study Group (1984) y por Waymont y col. (1992).

Estudios más recientes, como el informado por Sarosdy y col. (1999), establecieron la utilidad clínica de los preparados de depósito para 3 meses y demostraron su efectividad endocrina. Se comprobó que un compuesto que está bajo evaluación clínica en este momento (histrelina) mantiene la castración médica durante hasta 30 meses (Chertin y col., 2000).

BLOQUEO ANDROGÉNICO EN LAS CÉLULAS DIANA

Las antihormonas son sustancias que contrarrestan los efectos de las hormonas en sus células diana. Se conocen dos tipos de antiandrógenos: los antiandrógenos esteroides, que gracias a sus propiedades progestacionales también actúan a través de la supresión de las gonadotrofinas, para así disminuir el nivel plasmático de testosterona (ACP, acetato de medroxiprogesterona) y los

llamados antiandrógenos "puros", que tienen una estructura no esteroide y no ejercen efectos antigonadotróficos (bicalutamida, nilutamida, flutamida). Todos los antiandrógenos conocidos interfieren en la acción androgénica mediante la unión con el RA en forma competitiva. En el caso del ACP, Brinkmann y col. (1983) y Huang y col. (1985) establecieron su mecanismo de acción.

Antiandrógenos puros y antiandrógenos esteroides: mecanismo de acción

Debido a sus diferentes mecanismos de acción, los efectos biológicos de los antiandrógenos y su impacto sobre las hormonas plasmáticas son bastante diferentes. En el cuadro 94-4 se observa un resumen de estos efectos. Es evidente que los antiandrógenos puros también bloquean el RA en el diencéfalo, que es un área esencial para la producción de LH-RH y para el mecanismo de retroalimentación, que regula los niveles plasmáticos de testosterona a través de la LH. El empleo de antiandrógenos puros produce un aumento de la LH en los hombres no sometidos a tratamiento endocrinológico. Este incremento de la LH y de la testosterona es inhibido por el efecto antigonadotrófico, que se asocia con el empleo de antiandrógenos esteroides. **Los antiandrógenos puros producen una elevación temporaria y autolimitada de la testosterona, que alcanza 1,5 veces el valor plasmático normal de testosterona en hombres no sometidos a tratamiento endocrinológico.** Neri (1977) demostró este fenómeno por primera vez. Knuth y col. (1984) demostraron un aumento de los niveles plasmáticos de estradiol simultáneo con la elevación de la testosterona en hombres jóvenes voluntarios sometidos a tratamiento con flutamida. Esto se debió a un incremento de la aromatización de la testosterona. **El aumento de los niveles de estradiol genera el efecto adverso de la ginecomastia, que se observa en muchos hombres** tratados con antiandrógenos no esteroides en forma de monoterapia. Es probable que el aumento de los niveles séricos de estradiol también sea la causa de la autolimitación en el incremento de los niveles plasmáticos de testosterona de hasta 1,5 veces por encima del valor normal. En esta situación se puede comprender la efectividad de la monoterapia con antiandrógenos puros en los pacientes con cáncer de próstata, ya que se combina el bloqueo del RA con el aumento de los niveles endógenos de estradiol (Knuth y col., 1984). Los niveles crecientes de estradiol activan el mecanismo de retroalimentación diencefálico de la LH-RH, que produce una estabilización de la LH y evita un aumento mayor de los niveles plasmáticos de testosterona. De esta manera, la cantidad de andrógenos que deben ser bloqueados en la célula diana permanece constante a lo largo del tiempo. Es evidente que este efecto complejo sobre el sistema endocrinológico se debe al hecho de que los antiandrógenos bloquean los RA en todo el organismo. Los antiandrógenos esteroides no se asocian con un incremento de la LH, de la testosterona plasmática ni del estradiol gracias a su acción antigonadotrófica parcial. En el cuadro 94-4 se ilustran los efectos biológicos diferentes de estas sustancias.

Cuadro 94-4. *Efectos colaterales: protocolo 30892 de la EORTC (n = 310)**

	FLU (n = 154) n (%)	*ACP (n = 156) n (%)*	*Valor de p*
Ninguna toxicidad	34 (22,1)	89 (57,1)	0,001
Ginecomastia + dolor	65 (42,2)	11 (7,1)	0,001
Ginecomastia, todos	99 (64,3)	46 (29,5)	0,001
Náuseas	24 (16,8)	11 (7,7)	0,018
Diarrea	44 (22,6)	19 (12,2)	0,001
ALAT y/o ASAT ≥ 2,5×	16 (10,4)	10 (6,4)	0,206
Bilirrubina ≥ 2,5 ×	5 (3,3)	2 (1,3)	0,281

* Solo se incluyen los efectos colaterales que ocurren en más del 2% de los casos.
ALAT, alanina aminotransferasa; ASAT, aspartato aminotransferasa; ACP, acetato de ciproterona; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; FLU, flutamida.

En la próxima sección, se comenta el ACP. Otro antiandrógeno/gestágeno que se emplea para el tratamiento del cáncer de próstata es el acetato de medroxiprogesterona (Pavone-Macaluso y col., 1986).

Tanto los antiandrógenos puros como los esteroides se han utilizado en combinación con la castración o con la LH-RH para producir un BAM. En esta situación, se pueden utilizar antiandrógenos en dosis más bajas para bloquear el 5 al 10% de los andrógenos circulantes remanentes que provienen de las glándulas suprarrenales. El BAM se comentará más adelante.

Antiandrógenos esteroides como monoterapia

El comentario siguiente se limita al ACP. Las ventajas prácticas evidentes del ACP son su administración por vía oral, su efectividad inmediata y la ausencia de los efectos colaterales cardiovasculares observados con los estrógenos por vía oral.

Dosis y efectos colaterales. La dosis de ACP recomendada es de 100 mg entre dos y tres veces por día. Los efectos colaterales son la pérdida de la libido y de la potencia, que se desarrollan con lentitud tras una mediana de tiempo de entre 8 y 12 meses; alrededor del 20% de los hombres conservan la potencia debido a razones poco comprendidas (Schröder y col., 2000a). Los primeros estudios sugerían que la toxicidad cardiovascular secundaria a mecanismos tromboembólicos era una causa de esto, como lo indica la información provista junto con el producto. Datos más recientes de una comparación prospectiva aleatorizada entre la flutamida y el ACP (Schröder y col., 2000c) no confirmaron la información previa. Sin embargo, se tuvo en cuenta que ninguno de los 310 pacientes incluidos en este estudio tuviera antecedentes de enfermedad coronaria. Los datos presentados por Voogt y col. (1986), que comunicaban los resultados de un estudio anterior del Grupo Genitourinario de la EORTC, sugirieron que los efectos colaterales cardiovasculares podían limitarse a un grupo de alto riesgo. Se efectuaron numerosos debates sobre toxicidad hepática. Se demostró que el ACP forma complejos de DNA en las células hepáticas de la rata después de la incubación en vitro y de la exposición in vivo. Es probable que otras

sustancias similares posean la misma propiedad. No obstante, no se confirmó un aumento de la tasa de carcinoma de hígado en los pacientes con cáncer de próstata o tras el empleo de anticonceptivos orales que contengan ACP a largo plazo (Rabe y col., 1996). En ocasiones se observan pruebas de función hepática anormales, pero éstas suelen ser reversibles, aunque esto no siempre es así. Cierto grado de toxicidad hepática es intrínseca a todos los antiandrógenos y se ha demostrado que es más pronunciada para la flutamida que para el ACP (Schröder y col., 2000c). Rara vez se observan tuforadas y ginecomastia con el ACP. De hecho, se ha demostrado que el ACP en dosis de 50 a 100 mg por día es efectivo para evitar las tuforadas, que ocurren con mayor frecuencia con el tratamiento con agonistas de la LH-RH o después de la castración. Radlmaier y col. (1990) describieron los mecanismos que las producen. Con anterioridad se describió la efectividad del ACP para prevenir el fenómeno de exacerbación provocado por los agonistas de la LH-RH (Klijn y col., 1985; Boccon-Gibod, 1990).

Se puede esperar que la osteoporosis, el consumo muscular y la anemia no se presenten o sean menos pronunciados con este tratamiento en comparación con la castración o con el uso de los agonistas de la LH-RH, que producen niveles plasmáticos de testosterona compatibles con castración. Debido a sus propiedades antigonadotróficas leves, el ACP disminuye la concentración plasmática de testosterona hasta alrededor de un 25% de los niveles originales (Varenhorst y col., 1982; Knuth y col., 1984). Se podrían esperar efectos protectores similares con los antiandrógenos usados como monoterapia.

Resultados de los estudios clínicos. Se efectuaron ensayos aleatorizados iniciales sobre monoterapia con ACP, pero ésta nunca se comparó con la castración o con la monoterapia con agonistas de la LH-RH en un ensayo aleatorizado grande y válido. No obstante, no se observaron diferencias en los estudios aleatorizados que compararon el ACP con 3 mg de DES (Pavone-Macaluso y col., 1986) o con undecilato de estradiol, en dosis de 100 mg por mes por vía intramuscular (Jacobi y col., 1980). Sin embargo, estos ensayos anteriores no pudieron demostrar una equivalencia. Los datos disponibles dejan algunas dudas acerca de si el ACP es tan efectivo como la castración o los análogos de la LH-RH. En ese caso, la terapia endocrinológica de segunda línea después del uso inicial de ACP debe comprobar la efectividad de la castración. Desafortunadamente, este tema no ha sido investigado en forma confiable.

Schröder y col. (2000c) efectuaron e informaron una comparación prospectiva entre flutamida y ACP en 310 pacientes con cáncer de próstata metastásico y factores pronóstico favorables. El estudio logró resultados definitivos con respecto a la supervivencia global; dos terceras partes de los pacientes han muerto. Sin embargo, la cantidad de muertes debido al cáncer de próstata aún es demasiado pequeña para efectuar un análisis definitivo. Hasta el momento, no se observaron diferencias significativas entre las ramas de tratamiento en la comparación con las proyecciones Kaplan-Meier y con los cálculos de las relaciones de riesgo para la supervivencia global, el tiempo hasta la progresión y la supervivencia específica por la enfermedad.

Antiandrógenos puros como monoterapia

En esta sección se comentan la bicalutamida, la flutamida y la nilutamida.

¿Por qué se deben usar los antiandrógenos como monoterapia? Como se demostrará más adelante, no se puede considerar el BAM como el patrón oro del tratamiento endocrinológico para el cáncer de próstata. Las ventajas de escaso margen en términos de supervivencia global si se emplea algún tipo de antiandrógeno y no justifican el costo y los efectos colaterales adicionales que provoca con su uso sistemático. Con este fundamento, **la prevención de los efectos colaterales mayores del tratamiento endocrinológico es un tema cada vez más importante**. Los pacientes y los médicos tratantes pueden darle mayor relevancia a la calidad de vida, en especial a la potencia y a la actividad sexual, con respecto al aumento del tiempo de supervivencia y ésta es una consideración importante y una opción probable que pueden elegir los pacientes. Varios estudios informaron el mantenimiento de las funciones sexuales con flutamida (Sogani y col., 1984; Lund y Rasmussen, 1988). Ante los cambios en los criterios de valoración del tratamiento endocrinológico, la confirmación de estos hallazgos posee una importancia crucial.

Dosis, efectos colaterales y resultados de los estudios prospectivos

Se evaluó la monoterapia con bicalutamida en dosis de 50, 100 y 150 mg por día por vía oral y se comparó con la castración en varios estudios aleatorizados. El primer estudio empleó 50 mg/día (Kaisary y col., 1995). En este estudio, se observó una ventaja significativa en la supervivencia, que alcanzó los 3 meses, a favor de la castración. Luego, se evaluaron dosis más elevadas de 100 y 150 mg. En todos los casos, se demostró una ventaja leve pero estadísticamente significativa para la castración sobre la bicalutamida en los casos metastásicos. Blackledge y col. (1997) y Tyrrell y col. (1998) revisaron los estudios respectivos. **No obstante, la comparación entre 150 mg de bicalutamida y la castración en 480 hombres con enfermedad M0 mostró resultados equivalentes con respecto a la supervivencia luego de una mediana de seguimiento de 4 años,** y en este período murieron 147 pacientes (30,6%). El estudio incluyó un análisis de la calidad de vida a los 12 meses, que demostró una evolución más favorable para la bicalutamida en comparación con la castración cuando se tuvo en cuenta la vitalidad, el interés sexual, el bienestar emocional y la capacidad física. Los efectos colaterales incluyeron ginecomastia en el 47,1%, tuforadas en el 13,4% y astenia en el 11,1%. En el 38,8% se observó ginecomastia dolorosa (Iversen y col., 1998). Desafortunadamente, estos protocolos no examinaron la potencia ni la actividad sexual.

En la actualidad se desarrolla un gran estudio adyuvante internacional sobre la bicalutamida. El uso adyuvante quedará respaldado si se descubriera un perfil favo-

rable de efectos colaterales. Hasta el momento, la aparición frecuente de ginecomastia con dolor o sin él debe ser considerada como un obstáculo mayor.

Sogani y col. (1984) evaluaron por primera vez la monoterapia con flutamida. Se incluyeron 63 pacientes en este estudio, que duró un año. Los autores consideraron que se obtuvo una respuesta favorable en el 87,5% de los casos. Otros estudios, la mayoría de los cuales apoyó el uso de la flutamida, son el de MacFarlane y Tolley (1985), el de Lundgren (1987), el de Delaere y Van Thillo (1991) y el de Soloway y Matzkin (1993). El único estudio comparativo aleatorizado grande fue el informado por Schröder y el Grupo Genitourinario de la EORTC (Schröder y col., 2000c). Este estudio (protocolo 30892 de la EORTC) comparó el ACP con la flutamida en dosis convencionales en pacientes con enfermedad M1 y factores pronóstico favorables. Los resultados con respecto a la progresión y a la supervivencia fueron comentados con anterioridad. El 15,6 y el 5,8% de los pacientes sometidos a flutamida y a ACP, respectivamente, debió suspender el tratamiento debido a la toxicidad. En el cuadro 94-4 se registran los efectos colaterales observados en el protocolo 30892 del Grupo Genitourinario de la EORTC, que comparó la flutamida con el ACP en 310 pacientes. Se incluyen todos los efectos colaterales presentados en un 2% de los casos o más. Las diferencias significativas indicadas suelen estar a favor del ACP. También se compararon los efectos colaterales de la flutamida con los de la bicalutamida en el gran estudio sobre BAM informado por Schellhammer y col. (1997). En este estudio, se consideró que los efectos colaterales de ambos fármacos eran comparables, excepto una mayor incidencia de diarrea con la flutamida (6,1% de los 409 pacientes tratados).

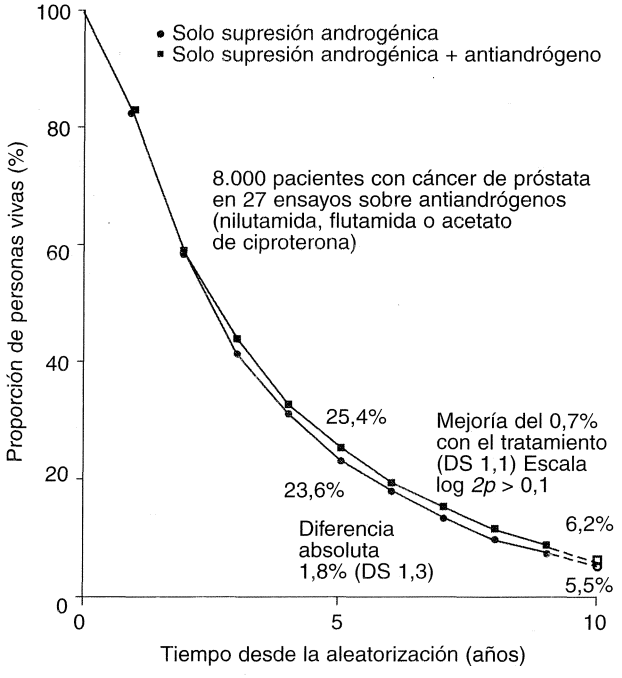


Fig. 94-6. Metaanálisis sobre bloqueo androgénico máximo contra supresión androgénica testicular aislada efectuado con 27 ensayos aleatorizados y 8.275 pacientes, con un seguimiento promedio de alrededor de 5 años. Las curvas de supervivencia global corresponden a todos los hombres, sin importar el antiandrógeno empleado. (De Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of randomized trials. Lancet 2000; 355:1491-1 498.)

El protocolo 30892 evalúa los parámetros relacionados con la libido y la potencia observados con el tratamiento con flutamida y ACP. Un médico entregó un cuestionario con cinco preguntas a los participantes de este estudio multicéntrico internacional. Schröder y col. (2000c) informaron los resultados de la evaluación. La mediana de edad de los 310 pacientes fue de 71 años; todos los pacientes padecían enfermedades metastásicas. Al principio, la función sexual era similar en los dos grupos de tratamiento. Se observaron erecciones espontáneas y actividad sexual en el 43 al 51% y en el 29 al 35% de los casos, respectivamente. En las figuras 94-5A y 94-5B se observan las proyecciones Kaplan-Meier para el desarrollo de erecciones espontáneas (durante la mañana o la noche) y para la actividad sexual. **La hipótesis operativa del comienzo del estudio establecía que se preservaría la función sexual con flutamida. Desafortunadamente, esto no fue así.** Sin embargo, la decadencia de la función sexual fue lenta, por lo cual se considera que las observaciones antes del año no son válidas. Si se pudiera demostrar que la terapia intermitente es una forma aceptable de tratamiento endocrinológico, se podría emplear una mediana de tiempo de alrededor de 1 año hasta que se pierde la función sexual en estos esquemas. Como confirmación de estas observaciones, alrededor del 20% de los hombres conserva la función sexual después de la castración.

El fabricante de nilutamida no la recomienda para su uso como monoterapia. Se podría esperar que sus resultados sean comparables a los de la flutamida y la bicalutamida. Los efectos colaterales potenciales son la intolerancia al alcohol, la disminución de la velocidad de adaptación a la luz/oscuridad y la neumonitis intersticial, que se observó principalmente en hombres japoneses.

En resumen, la potencia de la monoterapia con antiandrógenos se basa sobre todo en su patrón más favorable de efectos colaterales y en la reversibilidad de estos efectos colaterales con la suspensión del tratamiento. Se efectuaron comparaciones prospectivas solo entre la castración y la bicalutamida y éstas muestran que la castración ofrece ventajas significativas en la supervivencia que, sin embargo, deben ser equilibradas con los efectos colaterales más favorables de la bicalutamida. **La monoterapia con antiandrógenos produce una elevación de los niveles plasmáticos de testosterona y estradiol y, de esta manera, podría evitar algunos de los efectos colaterales graves de la castración y del uso de análogos de la LH-RH durante un período prolongado (osteoporosis, fracturas espontáneas, consumo muscular, anemia y fatiga).** Faltan estudios válidos que demuestren la efectividad de la castración o de los análogos de la LH-RH como segunda línea de tratamiento después de la progresión ocurrida con la monoterapia con antiandrógenos. Los antiandrógenos podrían cumplir una función cada vez mayor en una población de pacientes cambiante que podría ser candidata al tratamiento endocrinológico, en especial en los que tienen valores de PSA

en aumento después de un tratamiento potencialmente curativo, en los que efectúan esquemas de tratamiento intermitentes y, si se demostrara que los antiandrógenos son útiles para esta aplicación, en los esquemas escalonados que primero utilizan formas de tratamiento endocrinológico menos invasivas.

Se efectuó un metaanálisis basado en la literatura sobre la monoterapia endocrinológica para el cáncer de próstata. Se reanalizaron 24 ensayos que incluían 6.600 pacientes. Se observó una tendencia hacia una supervivencia global más breve con los antiandrógenos no esteroides comparados con la castración o con los agonistas de la LH-RH. Sin embargo, la relación de riesgo de 1:2.158 no alcanzó significación estadística. Los pacientes tratados con antiandrógenos no esteroides abandonaron el tratamiento con mayor frecuencia (4% contra 10%) (Seidenfeld y col., 2000).

BLOQUEO ANDROGÉNICO MÁXIMO

El BAM (también denominado bloqueo androgénico total o supresión androgénica total) es la supresión inicial simultánea de los andrógenos testiculares y suprarrenales como tratamiento endocrinológico de primera línea para el cáncer de próstata. Más adelante se comentará la supresión de los andrógenos suprarrenales como tratamiento endocrinológico de segunda línea. El primer intento documentado para evaluar el BAM como primera línea de tratamiento en un estudio de fase III fue el protocolo 30805 del Grupo Genitourinario de la EORTC. Este protocolo fue diseñado en 1979 y empleó la castración como la forma estándar de tratamiento. Las dos ramas de la investigación fueron 1 mg de DES por día y castración más ACP en dosis de 200 mg por día. El estudio comparó el tratamiento estándar con una forma máxima de ablación endocrina y con 1 mg de DES, que en ese momento se consideraba de igual eficacia que 5 mg de DES por día pero que, de acuerdo con algunos estudios, no suprimía la testosterona plasmática para producir niveles compatibles con castración. Las tres ramas del estudio reclutaron a 335 pacientes con enfermedad metastásica. No se observaron diferencias en las tasas de progresión, en el tiempo hasta la progresión y en la supervivencia global entre las ramas de tratamiento. Las curvas de progresión y de supervivencia se superponen (Robinson y col., 1995). En la figura 94-5A y B se observan las curvas de progresión y de supervivencia correspondientes al protocolo 30805.

En 1983, Labrie y col. publicaron los resultados de un pequeño estudio de fase II, que informaba las respuestas basadas en el valor de PSA y en los criterios que determinan la respuesta del National Prostatic Cancer Program. Se trataron a 30 pacientes con análogos de la LH-RH y con un antiandrógeno puro. Los resultados fueron interpretados como avances notables con respecto al tratamiento convencional, en especial debido a los descensos de las concentraciones del PSA. A partir de allí, se ha estudiado en forma extensa el concepto de BAM en todo el mundo por lo menos en 24 ensayos prospectivos aleatorizados.

Regímenes, dosis y efectos colaterales. El BAM se puede lograr de varias maneras diferentes. Se debe combinar la castración o cualquier otro principio terapéutico que suprima la producción de andrógenos en el testículo con la supresión de los andrógenos suprarrenales, ya sea en el sitio donde se producen o en la célula diana. Las opciones obvias son combinar la castración con un agonista de la LH-RH o un tratamiento con estrógenos con un antiandrógeno. Como la cantidad de andrógenos remanentes luego de suprimir los andrógenos testiculares es mucho menor, se debe considerar la adaptación de la dosis del antiandrógeno para esta situación.

Como se demostrará más adelante, **las indicaciones del BAM son limitadas**. Se evaluaron tanto la flutamida como la nilutamida y, en forma más reciente, la bicalutamida en regímenes de BAM. Si se emplea nilutamida, se debe administrar una dosis de 300 mg el primer día, seguida por una dosis de mantenimiento de 150 mg por día por vía oral. La administración diaria es posible debido a una vida media de eliminación plasmática prolongada, de 56 horas. La flutamida, que tiene una vida media plasmática de solo 4 horas, debe administrarse tres veces por día. La dosis recomendada es de 250 mg tres veces por día. La bicalutamida se ha evaluado y recomendado para su empleo en dosis de 50 mg por día si se utiliza dentro de un régimen de BAM. El ACP, cuya dosis recomendada en la monoterapia es de 200 a 300 mg por día, se suele emplear en el BAM en dosis de 150 a 200 mg por día, y esta dosis ha sido empleada en los ensayos aleatorizados. Ya se han comentado los efectos colaterales de los antiandrógenos disponibles. Es evidente que estos efectos colaterales, que se deben a la elevación de los niveles plasmáticos de testosterona o de estradiol cuando se usa un antiandrógeno puro en forma de monoterapia, se eliminan si se suprime la testosterona plasmática a través de diversos mecanismos. De todos modos, ocurren otras toxicidades relacionadas con el fármaco. Es obvio que persisten los efectos colaterales de la castración e incluso éstos pueden acentuarse (p. ej., pérdida de la potencia y de la libido, osteoporosis, anemia, consumo muscular, cambios del estado de ánimo).

Se propuso el acetato de megestrol para el tratamiento del cáncer de próstata combinado con una dosis baja de 0,1 mg de DES por día. Geller y col. (1984) informaron estudios de fase I y II. Se administró acetato de megestrol en dosis de entre 40 y 160 mg. Nunca se evaluó este régimen en la fase III. Asimismo, Goldenberg y col. (1988) propusieron la combinación de 200 mg de ACP por día con 0,1 mg de DES por día. Labrie y col. desarrollaron y presentaron el concepto y el fundamento del BAM en numerosas ocasiones, incluida una publicación en 1988.

Resultados de los estudios aleatorizados y de los metaanálisis. Ningún otro concepto en el campo del cáncer de próstata fue evaluado en tantos estudios aleatorizados bien controlados como el BAM. Por lo general, se empleó la castración o el uso de agonistas de la LH-RH como control. El Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) efectuó un **metaanálisis basado en los datos originales de 27 ensayos aleatorizados, que incluyó 8.275 hombres y un seguimiento promedio de alre-**

dedor de 5 años. Se reanalizaron todos los datos de acuerdo con el principio de intención de tratamiento. El 88% de los casos incluidos era metastásico; el 12% estaba avanzado en forma local. Cuando se analizaron todos los datos en forma conjunta, **la supervivencia a 5 años con BAM fue del 25,4% en comparación con el 23,4% cuando se efectuó castración o se empleó un agonista de la LH-RH**. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Cuando los ensayos que utilizaban flutamida o nilutamida se analizan en forma independiente, la supervivencia a 5 años con el BAM fue del 27,6% en comparación con el 24,7% para la supresión androgénica aislada. Esta diferencia del 2,9% fue estadísticamente significativa (escala logarítmica $2p = 0{,}005$). No obstante, el espectro de incertidumbre con respecto al beneficio oscila entre un 0 y un 5%. El Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) fue meticuloso al obtener las conclusiones para la práctica clínica. Es evidente que una pequeña diferencia en la supervivencia podría tener relevancia clínica si otros resultados clínicos, como la calidad de vida, los efectos adversos y los costos del tratamiento, aportaran un respaldo adicional. La figura 94-6 muestra las curvas de supervivencia global provenientes del análisis de la revisión realizada por el Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.

Se desarrollaron cuatro metaanálisis adicionales. Sin embargo, éstos se basaron en la literatura y no volvieron a analizar los datos originales. Cada estudio aplicó técnicas diferentes para el análisis. Laufer y col. (2000) presentaron una revisión completa. Su conclusión fue que **"la amplia cantidad de datos [sobre BAM] no apoya el uso sistemático de antiandrógenos combinados con la castración médica o quirúrgica como hormonoterapia de primera línea para tratar a pacientes con cáncer de próstata metastásico".**

De los 27 ensayos aleatorizados incluidos en el metaanálisis, solo 3 mostraron una ventaja significativa en la supervivencia (Crawford y col., 1989; Dijkman y col., 1997; Denis y col., 1998). Cada estudio empleó regímenes diferentes, que también fueron aplicados por muchos autores en ensayos de escasa significación. El estudio de Dijkman y col. (1997) comparó la nilutamida más castración con la castración más placebo en 457 pacientes con cáncer de próstata metastásico. El seguimiento fue de 8,5 años. El beneficio en la supervivencia se correlacionó con la respuesta en el valor de PSA, que reveló una diferencia significativa entre las dos ramas de tratamiento en 272 pacientes en los cuales se disponía de valores de PSA. **Este estudio casi pudo establecer que el PSA era un marcador indirecto para el tratamiento endocrinológico del cáncer de próstata.** No se comparó la bicalutamida en los regímenes de BAM con el tratamiento convencional pero se evaluó en comparación con la flutamida combinada con un análogo de la LH-RH. No obstante, cuando se tuvo en cuenta el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, se observó una ventaja significativa para la bicalutamida con análogos de la LH-RH debido a la mayor cantidad de eventos adversos en la rama de flutamida, que hicieron que los pacientes abandonaran el estudio (8% versus 13,8%) (Schellhammer y col., 1996). Los tres estudios positivos demostraron una mayor ventaja en términos de supervivencia en los grupos de hombres con factores pronóstico favorables (escasa cantidad de metástasis limitadas al esqueleto axial y estado funcional de 0 a 2). Esta ventaja no se observa en los ensayos negativos, en especial en el gran estudio 105 del Southwest Oncology Group/Intergroup, presentado por Eisenberger y col. (1998). Sylvester y col. (1998), de acuerdo con un análisis meticuloso de los factores pronóstico en el ensayo negativo 30843 del Grupo Genitourinario de la EORTC, explicaron que la distribución adversa de los factores pronóstico en este ensayo podría generar la negatividad. No obstante, otros ensayos que contenían grupos similares de pacientes con enfermedad metastásica mínima y un desempeño favorable, en particular el estudio del Southwest Oncology Group/Intergroup (Eisenberger y col., 1998), no confirmaron esta hipótesis.

Todos los ensayos que informan un análisis de la respuesta clínica y del PSA revelan que el BAM ejerce un efecto más pronunciado y más rápido sobre los síntomas y los marcadores. **Esto respalda el uso del BAM, por lo menos durante el período necesario para lograr una respuesta clínica en los pacientes con síntomas generados por la extensión del tumor local o por las metástasis y con valores muy altos de PSA o de fosfatasa ácida.**

Síndrome de suspensión de los antiandrógenos. Scher y Kelly (1993) y Dupont y col. (1993) fueron los primeros en observar que alrededor del 40% de los pacientes cuya enfermedad progresó con el BAM con flutamida, presentó remisiones, tanto bioquímicas como clínicas, después de suspender el tratamiento. Estas remisiones duraron más de un año en algunos casos. El fenómeno ha sido denominado *síndrome de suspensión de los antiandrógenos* o *rebote antiandrogénico.* Es más probable que el mecanismo de este efecto androgénico paradójico de la flutamida y de otros antiandrógenos sea secundario a la proliferación de células tumorales con un RA mutado. Se ha demostrado una línea celular de cáncer de próstata (LNCaP) que contiene una mutación que hace que la flutamida y otros antiandrógenos estimulen su crecimiento (Veldscholte y col., 1992). **Si se produce una progresión con el BAM, se deben suspender los antiandrógenos, en especial la flutamida.**

Conclusiones. En resumen, solo 3 de los 27 ensayos demostraron que el BAM era beneficioso para la supervivencia. Varios otros ensayos demostraron ventajas significativas en el tiempo hasta la progresión y en la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata. Las diferencias observadas oscilaron entre 3 y 6 meses en los estudios positivos y fueron menores en los metaanálisis. Un estudio casi pudo establecer que el PSA era un marcador para el tratamiento endocrinológico. Todos los estudios que informaron las tasas de respuesta clínica y el tiempo transcurrido hasta el logro de la respuesta clínica revelaron un efecto más pronunciado con el BAM. Los pacientes sintomáticos con cargas tumorales grandes se beneficiarán con este tratamiento. **Los antiandrógenos combinados con los análogos de la LH-RH impiden que aparezcan signos clínicos de exacerbación durante el empleo inicial.** Se cree casi con certeza que hay un subgrupo de pacientes que se beneficia con el BAM. De-

safortunadamente, a pesar del enorme volumen de datos de la investigación clínica, aún no se identificó este subgrupo. No hay argumentos que respalden el uso del BAM en la atención habitual de los pacientes con enfermedad avanzada en forma local o metastásica. No se puede esperar una mejoría de la calidad de vida o de los efectos colaterales porque los efectos colaterales de la castración y de los antiandrógenos elegidos serán aditivos. El costo es elevado; es probable que la mayoría de los sistemas de salud no pueda afrontarlo. La castración o el uso de un agonista de la LH-RH permanece como el tratamiento estándar. Algún día, la monoterapia con antiandrógenos cumplirá una función importante si se pueden demostrar con claridad ventajas en la calidad de vida.

FORMAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Como se comentó antes, un inventario identificó 139 fármacos nuevos en el proceso de desarrollo preclínico o clínico para su uso potencial en el cáncer de próstata. Muchos de estos fármacos fueron diseñados para interferir en el ciclo celular (inhibidores de la síntesis de DNA; inhibidores de la síntesis de timidilato, inhibidores de la topoisomerasa), en la apoptosis o en la angiogénesis. La mayoría de estos principios terapéuticos nuevos afectan vías de transducción de la señal o factores de crecimiento como objetivos originales. En paralelo con este proceso, se desarrollan importantes investigaciones sobre los factores dietarios, que podrían explicar las diferencias principales en la incidencia del cáncer de próstata clínico entre las culturas oriental y occidental. Si bien gran parte de esta investigación está dirigida a la prevención del cáncer, algunos compuestos herbáceos se pudieron aplicar en la clínica, por lo general como suplementos dietarios que están más allá del control de la U.S. Food and Drug Administration. Como es imposible realizar una revisión completa en esta sección, los comentarios se limitan a la literatura sobre PC-SPES, que es un suplemento dietario basado en extractos de ocho hierbas chinas.

Hay revisiones de los factores de la dieta que afectan el cáncer de próstata y del conocimiento actual sobre fitoestrógenos (Bingham y col., 1998; Giffiths y col., 1998).

PC-SPES

Si se tiene en cuenta el volumen creciente de literatura, se puede decir que el PC-SPES es utilizado por gran cantidad de hombres con cáncer de próstata vírgenes de tratamiento hormonal e independientes de los andrógenos. Se debe destacar el hecho extraordinario de que se desconoce la composición de este fármaco comentado en este capítulo. Se indican los nombres botánicos de las plantas usadas para el PC-SPES y se sabe que contienen sustancia con actividad estrogénica, inhibitoria de la 5α-reductasa y antimutagénica.

Mecanismo de acción. Se ha evaluado el PC-SPES en sistemas modelo de cáncer de próstata tanto in vitro como in vivo. Kubota y col. (2000) evaluaron el efecto del PC-SPES en las líneas celulares LNCaP, PC-3 y DU-145 in vitro y después del trasplante en ratones atímicos. **El PC-SPES inhibió el crecimiento de los clones debido a que produjo una detención del ciclo celular en las tres líneas.** El efecto fue dosis dependiente. En los ratones atímicos, solo se identificó DU-145. De la Taille (1999), Moyad (1999), Tiwari (1999), DiPaola (1998) y Hsieh (1997) y sus respectivos colegas efectuaron estudios similares. Todos los estudios confirmaron la inhibición de DU-145 y de PC-3 in vitro. El efecto fue más pronunciado en las líneas hormonoindependientes. Tiwari y col. (1999) evaluaron tumores de la serie Dunning R3327 Mat-LyLu en ratas de Copenhagen y demostraron la inhibición del crecimiento del tumor primario y de las metástasis. DiPaola y col. (1998) mostraron en un ensayo complementario con levaduras que una dilución de 1:200 de un extracto de PC-SPES con etanol tenía actividad estrogénica y era similar a 1 nM de estradiol proveniente de ratones CD-1 sometidos a ooforectomía. Los pesos uterinos aumentaron en forma notable. Hsieh y col. (1997) observaron la inhibición de las células LNCaP in vitro y una disminución del 60% en la unión del andrógeno sintético R1881 después de 24 horas de incubación. Esto coincidió con una disminución de la expresión del RA.

Dosis. La dosis recomendada son dos cápsulas de 230 mg tres veces por día. No obstante, las dosis utilizadas en los estudios de fase II varían entre 960 y 3.840 mg por día (12 cápsulas).

Actividad clínica. Se dispone de informes que explican el tratamiento de pacientes vírgenes de tratamiento hormonal y con tumores refractarios a las hormonas. Los criterios de valoración utilizados son el PSA, los parámetros relacionados con la calidad de vida y los parámetros endocrinos. DiPaola y col. (1998) y Moyad y col. (1999) comunicaron un total de 9 pacientes no tratados con anterioridad. Se observó una disminución pronunciada del valor de PSA asociada con una reducción de los valores plasmáticos de testosterona. Pfeifer y col. (2000) describieron respuestas importantes en 16 pacientes con enfermedad metastásica que no respondió a la hormonoterapia. Estos autores hallaron una mejoría significativa de los parámetros relacionados con la calidad de vida, una disminución de los puntajes de dolor informados por los pacientes y una reducción significativa de los niveles de PSA. En los pacientes que continuaron el BAM, no se experimentaron efectos colaterales adicionales. De la Taille y col. (1999) comunicaron observaciones similares. Portefield (1999) efectuó una encuesta basada en un cuestionario entre los miembros de una organización de sobrevivientes del cáncer de próstata (UsToo). En los 82 participantes se informaron reducciones sostenidas y normalizaciones del nivel de PSA de hasta 2 años de duración.

Efectos colaterales. Los efectos colaterales parecen ser diferentes en hombres con un sistema endocrinológico intacto y en los que continúan con el tratamiento de presión androgénica. Los efectos colaterales incluyen pérdida de la libido, disfunción eréctil, agrandamiento y sensibilidad mamaria, reducción del vello corporal en general, edema con fovea, una disminución del nivel sérico de α-lipoproteína, complicaciones tromboembólicas e insuficiencia cardíaca congestiva.

Conclusión. El PC-SPES es un fármaco herbáceo de venta libre que se comercializa como suplemento dietario. **Hay evidencia del tipo de fase II a favor de la efectividad de este fármaco tanto en cánceres de próstata que responden a la hormonoterapia como en los que no responden.** El mecanismo de acción solo se comprende en forma parcial. El fármaco se evalúa en este momento y falta información de fase III. Los datos comunicados hasta ahora sobre el tratamiento de la enfermedad metastásica en tumores que no responden a hormonas son estimulantes. El compuesto amerita ser evaluado con mayor profundidad con respecto a sus efectos clínicos y colaterales, es costoso y, si se tienen en cuenta los efectos colaterales conocidos hasta el momento, el PC-SPES se debe usar durante 3 meses y con un control estricto, además de emplear medidas antitrombóticas en hombres con riesgo elevado de esta patología. Por cierto, no puede ser considerado un fármaco inocente que se puede aplicar para el tratamiento muy temprano (p. ej., tratamiento de valores de PSA en aumento después de la prostatectomía radical en pacientes asintomáticos).

Inhibición de la 5α-reductasa

La enzima 5α-reductasa tipo 2 predomina en la próstata y sintetiza DHT a partir de su sustrato testosterona. Se ha empleado el finasteride en dosis de 5 y 10 mg por día en hombres con cáncer de próstata en diferentes estadios. Presti y col. (1992) informaron sobre un estudio controlado con placebo que demostró un efecto moderado de este fármaco sobre los niveles séricos de PSA luego de un período de 12 semanas. No se obtuvo información con respecto a otros efectos clínicos. Se llegó a la conclusión de que la actividad observada no se aproximaba a la castración médica o quirúrgica, pero que la característica del finasteride de preservar la potencia justificaba la realización de evaluaciones posteriores. Andriole y col. (1995) informaron un estudio doble ciego controlado con placebo en 120 hombres con valores de PSA en aumento después de la prostatectomía radical. **Doce meses de tratamiento retrasaron 9 meses el incremento del PSA en comparación con el grupo placebo.** Se observó una disminución de las recurrencias locales y a distancia en el grupo placebo, lo cual sugirió una relación entre el efecto sobre el PSA y la masa tumoral. Ornstein y col. (1998) hallaron una respuesta del PSA de más del 80% en el 83% de 18 hombres tratados con finasteride en forma previa. Esta observación, si se confirma, podría calificar al finasteride como un primer paso en esquemas escalonados futuros para el tratamiento del cáncer de próstata.

El International Prostate Health Council Trial Study Group, conducido por Kirby y col. (1999), evaluó el finasteride asociado con flutamida o con goserelina en un estudio aleatorizado de 106 hombres con cáncer de próstata vírgenes de tratamiento y metástasis esqueléticas. Se comunicaron los parámetros endocrinos. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos del estudio-goserelina con finasteride, goserelina con flutamida y finasteride con flutamida. Desafortunadamente, no se comunicaron datos concluyentes con respecto a la libido y a la potencia en la rama de flutamida con finasteride. El estudio confirmó las observaciones previas de Fleshner y Trachtenberg (1995).

Resumen. El finasteride tiene una actividad débil en el cáncer de próstata pero posee un patrón muy favorable de efectos colaterales. El hecho de que se preserve la libido y la potencia en la mayoría de los hombres debe alentar el estudio del finasteride y de otros inhibidores de la 5α-reductasa futuros para utilizarlos en esquemas escalonados de tratamiento endocrinológico para el cáncer de próstata.

Los efectos colaterales de este tipo de tratamiento a largo plazo se desconocen. Las implicancias en el costo son evidentes si se usan agonistas de la LH-RH, antiandrógenos o incluso combinaciones de ambos.

MOMENTO OPORTUNO PARA EL TRATAMIENTO ENDOCRINOLÓGICO

Cuando se considera la posibilidad de iniciar un tratamiento endocrinológico temprano durante el desarrollo de un cáncer de próstata con manifestaciones clínicas, **son importantes los aspectos de la evolución natural de acuerdo con el estadio**. La evolución natural de los pacientes con enfermedad metastásica se desconoce. Casi siempre se emplea tratamiento endocrinológico. Los tiempos hasta la progresión y la muerte pueden ser extrapolados de estudios aleatorizados grandes. **Los estudios 30805 y 30843 de la EORTC muestran que alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedad metastásica progresa después de 18 a 24 meses y muere después de 30 a 36 meses. A causa de esta mediana de tiempo tan breve, la duda de si se debe realizar un tratamiento inmediato o tardío posee poca importancia en este grupo de pacientes en particular** (Robinson y col., 1995; de Voogt y col., 1998). En pacientes con ganglios linfáticos positivos, la mediana de tiempo hasta la progresión con tratamiento endocrinológico temprano o tardío es de entre 20 y 60 meses. Es probable que las medianas de tiempo hasta la muerte excedan los 10 años tanto para el tratamiento inmediato como para el tardío (Messing y col., 1999). Adolfsson (1993) evaluó la evolución natural de los pacientes con enfermedad localmente extensa (T3, M0). En el estudio del VACURG (1967) y en el estudio del Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group (1997) aparecen datos sobre la supervivencia. Las medianas de tiempo para la progresión hasta la aparición de enfermedad metastásica oscilan entre 27 meses (estudio del Medical Research Council) y 4 años (estudio 2 del VACURG) o 7 años (estudio 1 del VACURG y Adolfsson, 1993). Si se asume la realización de un período de tratamiento endocrinológico de 4 años, es probable que el tiempo hasta la muerte promedie entre 9 y 10 años. Pound y col. (1999) describieron la evolución natural de los hombres con valores de PSA en aumento después de la prostatectomía radical. Las medianas de tiempo hasta la progresión y la muerte después de comenzar a elevarse el valor de PSA fueron de 8 y 13 años, respectivamente. Si se tiene en cuenta el tratamiento adyuvante en los

grupos de alto riesgo después de la prostatectomía radical o la radioterapia, es probable que deban agregarse 5 años –la mediana de tiempo desde la prostatectomía radical hasta el aumento del PSA descrita por Van den Ouden y col. (1993, 1997)– para alcanzar un total de 18 años hasta la muerte. No se sabe cuál es el efecto del tratamiento endocrinológico sobre estas evoluciones naturales, en especial sobre el tratamiento endocrinológico muy temprano después de la prostatectomía radical. Como conclusión, los tratamientos tempranos producen períodos terapéuticos muy prolongados si se emplean en pacientes con enfermedad T1 y aumento del valor del PSA después de un tratamiento potencialmente curativo, en pacientes con enfermedad T2 que podrían ser candidatos a conducta expectante, en pacientes con enfermedad T3 y en pacientes con ganglios linfáticos positivos.

Tratamiento endocrinológico temprano versus tardío

Hay información disponible proveniente de estudios aleatorizados sobre la efectividad diferencial del tratamiento endocrinológico temprano y tardío para la enfermedad extensa en forma local (T3, M0), ganglios linfáticos positivos y metástasis. No se ha evaluado hasta ahora el cáncer de próstata limitado localmente o la progresión después del tratamiento potencialmente curativo en un ensayo comparativo aleatorizado. **La demora para realizar el tratamiento endocrinológico implica una observación muy atenta hasta que se produzca la progresión sintomática, con metástasis o ambas.** En este contexto, las preguntas que se realizan son: ¿se obtiene una ventaja en la supervivencia con el tratamiento endocrinológico temprano y en qué subgrupos ocurre?, ¿cuál es el impacto del tratamiento endocrinológico temprano sobre la calidad de vida y es el equilibrio aceptable para los pacientes? Las respuestas apropiadas pueden provenir de estudios prospectivos aleatorizados que están disponibles y se analizan en esta sección. Los datos de series institucionales y de estudios de fase II pueden respaldar esta información. Desafortunadamente, no se dispone de estudios apropiados sobre calidad de vida que comparen los regímenes temprano y tardío.

Los estudios 1 y 2 del VACURG son antiguos pero aún tienen relevancia como ensayos aleatorizados realizados en forma apropiada (Blackard y col., 1973; Byar y Corle, 1988).

El diseño de los estudios del VACURG se comentó con anterioridad. De acuerdo con el principio de intención de tratamiento, los pacientes que progresaron en la rama de placebo y cambiaron su tratamiento fueron evaluados como pacientes con placebo. Si se tiene en cuenta que todos los pacientes que progresaron recibieron tratamiento endocrinológico, se podría considerar el estudio como una comparación entre el tratamiento endocrinológico temprano y el tardío. Como se observó, las curvas de supervivencia se superponen y se cree que se seleccionaron factores de peor pronóstico debido a que el tiempo hasta la progresión del grupo en estadio 3 hacia la formación de metástasis fue breve, de menos de 30 meses. Esto podría deberse a la ausencia de centellogramas óseos en este estudio. El estudio 2 del VACURG se suspendió en forma precoz debido a los efectos colaterales cardiovasculares en el grupo que empleó 5 mg de DES y como resultado de la falta de fondos. En este estudio, se aleatorizaron pacientes con cáncer en estadio 3 y 4 a tratamiento con placebo o con DES en dosis de 0,2, 1 o 5 mg por día y se describió una ventaja significativa en la supervivencia en los pacientes tratados con 1 mg de DES (Byar y Corle, 1988). No obstante, la información obtenida por Byar cuestiona si esta interpretación es correcta y también la utilidad de este estudio como comparativo y contra el tratamiento tardío. Como informó Walsh (1989), 23 de 53 pacientes con carcinoma de próstata estadio 4 que pertenecían al grupo placebo y 20 de 52 pacientes que progresaron con la dosis inefectiva de 0,2 mg de DES nunca recibieron un tratamiento hormonal activo. Debido a esto, el estudio no puede ser empleado para responder a la pregunta de si es mejor el tratamiento endocrinológico temprano o tardío. La ventaja en la supervivencia en el grupo que recibió 1 mg de DES podría ser consecuencia del exceso de mortalidad en el grupo que recibió 5 mg de DES y de la ausencia de un tratamiento efectivo en el grupo que recibió placebo y en el que recibió 0,2 mg de DES. En realidad, se podría interpretar que los datos demuestran que el tratamiento endocrinológico es mejor que la ausencia de este tipo de tratamiento.

El ensayo del Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, publicado en 1997, comparó el tratamiento temprano con el tardío en 500 pacientes con enfermedad M0, 261 con enfermedad metastásica y 173 con enfermedad Mx. Se aleatorizaron 469 hombres a recibir tratamiento inmediato y 465, a recibirlo en forma tardía. El estudio original reveló una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia en el grupo M0 y no en el grupo M1. En el grupo M0, la mediana de tiempo hasta la progresión con el tratamiento temprano fue de alrededor de 5 años y con el tratamiento tardío fue de 4 años. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0{,}001$). La tasa de aparición de síntomas relacionados con progresión, como fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, obstrucción ureteral y necesidad de efectuar resecciones transuretrales, fue mayor en la rama de tratamiento tardío. El protocolo se controló durante 1 año, "de acuerdo con la práctica habitual de los participantes". Desafortunadamente, el resultado de este estudio, que respalda el tratamiento endocrinológico temprano por lo menos para el cáncer de próstata T3, no puede tomarse al pie de la letra. Con un seguimiento más prolongado, la comparación de la supervivencia global perdió la diferencia estadísticamente significativa en el grupo M0 (Kirk, 2000). La mortalidad debido al cáncer de próstata reveló una diferencia de 54 pacientes entre las ramas de tratamiento temprano y tardío. De éstos, 29 pacientes nunca recibieron tratamiento endocrinológico. Aún no se sabe hasta qué punto el tratamiento endocrinológico apropiado de estos 29 pacientes habría influido en los resultados. Se revisaron dos estudios de la EORTC en curso que evaluaron el tema del tratamiento endocrinológico temprano o tardío para examinar las complicaciones del tratamiento

tardío y la muerte secundaria al cáncer de próstata no sometido a tratamiento endocrinológico. A pesar de que estos estudios (protocolos 30891 y 30846) no se sometieron al análisis definitivo, es evidente que las tasas de complicaciones y de mortalidad en los pacientes no tratados son mucho menores. Es probable que el estudio llegue a la conclusión de que, si no se puede efectuar un seguimiento frecuente (cada 3 meses), no se debe aplicar el tratamiento endocrinológico.

Messing y col. (1999) informaron sobre otro estudio aleatorizado que empleó el tratamiento endocrinológico inmediato o tardío en pacientes con ganglios linfáticos positivos observados durante la prostatectomía radical. Este estudio fue diseñado para reclutar 240 hombres pero reclutó 100, 98 de los cuales pudieron evaluarse durante una mediana de tiempo de 7,1 años. El tratamiento endocrinológico consistió en 3,6 mg de goserelina por mes o en orquiectomía bilateral. El estudio demostró una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia con el tratamiento inmediato, con 36 hombres vivos en el momento de la evaluación definitiva en el grupo tratado de inmediato y solo 9 hombres vivos en el grupo tratado en forma tardía (p = 0,001). La relación de riesgo para morir debido al cáncer de próstata fue de 6,2 (intervalo de confianza del 95%, 1,8 a 21,5) a favor del tratamiento inmediato.

Se ha criticado este estudio porque no se alcanzó el tamaño muestral original y porque la pequeña cantidad de pacientes reclutada pudo haber padecido de desequilibrios no reconocidos en los factores pronóstico, en especial relacionados con la ausencia de una revisión anatomopatológica central de los grados de Gleason. Otros puntos criticables son el intervalo de confianza muy amplio, la evolución muy mala de los pacientes en la rama de tratamiento tardío y el hecho de que otros estudios en curso, en particular el protocolo 30846 de la EORTC (un estudio similar con alrededor de 300 pacientes), no pudieron reproducir diferencias similares.

En la siguiente sección se presentan los datos de otro estudio del grupo Genitourinario del EORTC, el protocolo 22863, que comparó el tratamiento endocrinológico adyuvante más radioterapia con la radioterapia aislada. Este estudio puede ser interpretado como una comparación del tratamiento endocrinológico temprano y tardío y también demostró una diferencia significativa en la supervivencia global.

Conclusión. La realización del tratamiento endocrinológico en forma inmediata o tardía parece ser un tema no resuelto para el cáncer de próstata extenso desde el punto de vista local y con ganglios linfáticos positivos, a pesar de la evidencia creciente que proviene de un estudio aleatorizado e indica que el tratamiento temprano podría ser ventajoso en términos de supervivencia. No hay dudas de que el tratamiento temprano retrasa la progresión. Los estudios aleatorizados en curso arrojarán luz sobre este tema. Mientras tanto, los médicos y los pacientes se enfrentan a la dificultad de equilibrar los efectos colaterales prolongados del tratamiento endocrinológico temprano con la ventaja en la supervivencia, que es incierta pero posible.

Tratamiento endocrinológico adyuvante

El tratamiento adyuvante implica tratar a los pacientes sin evidencia clínica de enfermedad residual después de otras formas de tratamiento, pero que corren riesgo de padecer recurrencias. Es evidente que el cáncer de próstata T3, M0 se identifica como un candidato probable debido a su riesgo elevado de progresar después de la prostatectomía radical o de la radioterapia. Debido a que la diferenciación apropiada entre los tumores T2 y T3 a veces es incierta, los hombres que presentan tumores con perforación capsular (enfermedad pT3), márgenes positivos o ambas características en el momento de la prostatectomía radical también se pueden considerar candidatos al tratamiento efectivo adyuvante o, en forma preferible, neoadyuvante.

¿Es el tratamiento adyuvante efectivo y recomendable en la práctica clínica? Belt empleó el tratamiento adyuvante junto con la prostatectomía radical en Los Ángeles; Belt y Schröder (1972) describieron los resultados. En un análisis prospectivo no aleatorizado, los hombres que recibieron tratamiento adyuvante continuo presentaron una ventaja significativa en la supervivencia a 5 años en comparación con los que no habían recibido tratamiento endocrinológico adyuvante o que lo había recibido durante un período breve. Esta diferencia desapareció después de 10 años. No se dispone de estudios aleatorizados sobre este tema.

La posibilidad de mejorar los resultados de la prostatectomía radical y de la radioterapia mediante el tratamiento previo de los pacientes apropiados con hormonoterapia es atractiva y **se basa en las primeras observaciones que indican que las próstatas con cáncer disminuyen su tamaño alrededor de un 40% dentro de los 3 a 6 meses de la castración** (Carpentier y Schröder, 1984; Sneller y col., 1992). A principios de la década de 1990, varios estudios institucionales sugirieron una disminución de la estadificación y una reducción de la frecuencia de márgenes positivos después de 3 meses de realizar la deprivación hormonal prequirúrgica en la enfermedad en estadio B2 y C (Labrie y col., 1993; MacFarlane y col., 1993). Luego, varios estudios aleatorizados grandes abordaron este tema y por lo general emplearon 3 meses de BAM antes de la prostatectomía radical. Kava y Fair (1997) ofrecieron un resumen conciso y completo de estos ensayos hasta 1996. Los seis ensayos aleatorizados comunicaron resultados intermedios tras 3 y 4 años (Watson y Soloway, 1996; Cookson y col., 1997; Witjes y col., 1997; Civantos y col., 1999; Klotz y col., 1999). Todos los estudios muestran los mismos resultados: se observa una disminución de la estadificación de la enfermedad T2 que no se confirma en forma uniforme en la enfermedad T3. La disminución de la estadificación no se traduce en diferencias en las respuestas determinadas a través de los valores de PSA y de las respuestas clínicas después de 3 y 4 años. Se esperan los resultados tardíos. **En este momento, se debe llegar a la conclusión de que el tratamiento endocrinológico neoadyuvante antes de la prostatectomía radical no se asocia con una ventaja en la progresión bioquímica y clínica, en forma independiente del estadio.**

Tratamiento adyuvante y radioterapia. Se efectuaron varios estudios aleatorizados grandes para determinar el valor del tratamiento endocrinológico adyuvante junto con la radioterapia, ya sea en forma aislada o combinada con regímenes neoadyuvantes (Bolla y col., 1997; Pilepich y col., 1997, 1998; Granfors y col., 1998; Ludgate y col., 2000). Se ha actualizado el estudio 22863 de la EORTC, informado por Bolla y col. (1997). En este estudio se aleatorizaron 415 pacientes, 208 a radioterapia pelviana aislada y 207 a radioterapia con un análogo de la LH-RH. La mediana de seguimiento alcanzó 65,7 meses. Se esperaba que con esta cantidad de pacientes se pudiera demostrar el criterio de valoración principal, un aumento del 15% en el intervalo de 5 años libre de enfermedad, con una potencia del 80%. Como confirmación del primer informe, el ensayo demostró una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad clínica, en la supervivencia específica por el cáncer y en la supervivencia global. La supervivencia específica por la enfermedad y la supervivencia global a 5 años para la radioterapia aislada y para la radioterapia con LH-RH correspondieron a 78 contra 94% y a 60 contra 78%, respectivamente. Si bien la cantidad de eventos que deben ser juzgados para determinar la supervivencia global podría no ser lo bastante grande para permitir una evaluación definitiva hasta el momento, no parece probable que esta gran diferencia cambie.

El Radiation Therapy Oncology Group efectuó dos ensayos (RTOG 85-31 y RTOG 86-10). El primer ensayo reclutó 977 pacientes con enfermedad T1-T2, N+ o T3 Nx, que se aleatorizaron para recibir tratamiento endocrinológico inmediato durante un tiempo indefinido con radioterapia o radioterapia con tratamiento endocrinológico tardío. La mediana de seguimiento fue de 4,5 años. La diferencia pequeña en la supervivencia global no fue significativa. Sin embargo, se alcanzó significación estadística para la supervivencia global en los pacientes con tumores primarios que poseían grados de Gleason de 8 a 10 y ganglios linfáticos positivos. El segundo ensayo (RTOG 86-10) aleatorizó 456 pacientes con cánceres de próstata T2b-T4, N0-N1 a supresión androgénica máxima neoadyuvante que continuó durante el tratamiento o a radioterapia sola. A los 8 años se observó un aumento estadísticamente significativo en la tasa de fracasos locales, de metástasis a distancia y de control bioquímico. Hasta el momento, no se observó una diferencia en la supervivencia global entre los dos grupos. Roach y col. (2000) presentaron un metaanálisis de estos ensayos y llegaron a la conclusión de que, junto con las mejorías en la supervivencia específica por la enfermedad y global observadas en ambos estudios, se pueden identificar subgrupos de pacientes que podrían recibir beneficios con la hormonoterapia breve y no con la hormonoterapia a largo plazo. Granfors y col. (1998) comunicaron un ensayo pequeño pero bien realizado que comparó la orquiectomía con radioterapia externa con la radioterapia sola para pacientes con cáncer de próstata con compromiso de los ganglios linfáticos o sin él. En este estudio aleatorizado se reclutaron 91 pacientes con una mediana de seguimiento de 9,3 años. Este ensayo también demostró una ventaja significativa en la supervivencia libre de progresión, libre de enfermedad y global. Sin embargo, la ventaja en la supervivencia se limitó a los pacientes con ganglios linfáticos positivos, lo cual sugiere con intensidad que la continuación del tratamiento endocrinológico tiene una función significativa pero limitada.

Conclusión. Se ha demostrado que el tratamiento adyuvante y neoadyuvante junto con la radioterapia produce ventajas estadísticamente significativas en el tiempo hasta la progresión y en la supervivencia específica por la enfermedad y global para la enfermedad extensa desde el punto de vista local con ganglios linfáticos positivos. Aún no se aclaró cuál es la contribución de cada tratamiento a las diferencias observadas en la radioterapia y en el tratamiento endocrinológico adyuvante **porque ninguno de los estudios grandes incluyó el tratamiento endocrinológico sin radioterapia. El hecho de que en dos de los estudios disponibles solo se beneficiaran los pacientes con ganglios linfáticos positivos, tumores con grados de Gleason entre 8 y 10 o ambas características sugiere que el tratamiento endocrinológico aporta una contribución significativa.** En este caso, deberían interpretarse los datos como que en realidad demuestran una diferencia entre el tratamiento endocrinológico temprano y tardío. En el ensayo de Bolla y col. (1999) se documentó la cantidad de hombres que no habían recibido tratamiento endocrinológico en el momento de la progresión, pero esta cantidad fue demasiado pequeña para ser relevante. En Canadá se desarrolla un ensayo que investiga el efecto del tratamiento endocrinológico aislado comparado con el tratamiento endocrinológico junto con radioterapia.

Tratamiento endocrinológico de segunda línea

La hipofisectomía y la suprarrenalectomía quirúrgicas son históricas. Existen varios métodos que permiten suprimir los andrógenos suprarrenales en forma médica para los regímenes de segunda línea: los antiandrógenos (en las células diana); los corticoides, que suprimen la secreción de ACTH en forma indirecta y de este modo inhiben la función de la corteza suprarrenal; y los fármacos que interfieren en las reacciones de hidroxilación mediadas por el citocromo P-450, como la aminoglutetimida, el ketoconazol y la espironolactona. Se han informado tasas de respuesta moderadas con hipofisectomía y supresión suprarrenal secundaria. Estos datos son débiles y no hay estudios de fase III. Para revisar el tema se debe ver el estudio de Schröder (1985).

Se concluyó el protocolo 30903 del EORTC y Fossa y col. (2000) informaron los resultados. Este estudio compara la flutamida y la prednisona como tratamientos de segunda línea. La flutamida no presentó diferencias en la supervivencia con la prednisona pero sí reveló diferencias adversas significativas en la calidad de vida. Debruyne y col. (1998) comunicaron un estudio aleatorizado grande sobre liarozole, que es un agente que bloquea el metabolismo del ácido retinoico. En este estudio, 321 pacientes con cáncer de próstata metastásico que recurrieron después del primer tratamiento endocrinológico se aleatorizaron a liarozol o a ACP. La mediana de supervivencia bruta fue de 10,3 meses en ambos grupos del es-

tudio. Sin embargo, la relación de riesgo para la supervivencia benefició al liarozol, al igual que la tasa de respuestas parciales en el valor del PSA.

Si ocurre una progresión durante el tratamiento endocrinológico, se considera que el cáncer de próstata se ha vuelto independiente desde el punto de vista endocrinológico y que no se puede controlar con métodos endocrinológicos excepto que la testosterona plasmática no haya alcanzado concentraciones compatibles con una castración (adaptación del tratamiento al paciente) o que se produzca un estímulo paradójico por parte de un antiandrógeno. En el primer caso, se debe reemplazar el tratamiento vigente por la castración; en el segundo caso, se debe suspender el antiandrógeno.

PROBLEMAS NO RESUELTOS Y DESARROLLO FUTURO

El campo del cáncer de próstata cambia con rapidez. Se produce un redireccionamiento de los métodos terapéuticos y de las indicaciones después de demostrar que el BAM no es lo bastante efectivo para ser usado en la clínica en forma sistemática y tras un cambio importante en la población de pacientes debido al screening basado en el PSA. La introducción de criterios de valoración relacionados con la calidad de vida hará necesaria una definición de las expectativas del paciente (utilidades, QUALY) que en realidad representa la posibilidad de combinar el tiempo de supervivencia con la calidad de vida. Estas consideraciones serán cada vez más importantes clínicamente.

Tratamiento endocrinológico intermitente

Akakura y col. (1993) propusieron por primera vez el tratamiento intermitente de acuerdo con información experimental. Los resultados de sus experimentos con la línea del tumor mamario dependiente de andrógenos Shionogi podrían tener un sesgo porque los tumores empleados en la rama de castración intermitente debieron ser ciclicados a través de muchos animales dentro de una secuencia. Sin embargo, como se esperaba una ventaja en la calidad de vida, se evaluó el tema en protocolos institucionales y en la actualidad se desarrollan ensayos de fase II y III. Bruchovsky y col. (1997) y Theyer y Hamilton (1998) revisaron el tratamiento intermitente. Las ventajas potenciales del tratamiento intermitente son la recuperación de la libido y de la potencia cuando el paciente no recibe tratamiento, la prevención de los efectos colaterales a largo plazo y la probabilidad de lograr mayor supervivencia al retrasar la progresión hacia una independencia endocrinológica, como lo describieron Akakura y col. (1993) en forma original. No se puede descartar la posibilidad de que el tratamiento intermitente acorte la supervivencia. Esto podría equilibrarse con una ventaja significativa en la calidad de vida, que tampoco pudo demostrarse hasta ahora. Con frecuencia se emplea el BAM para el tratamiento intermitente. A primera vista, parecería que el uso de antiandrógenos puros o esteroides podría ser beneficioso debido a su efectividad inmediata y a la posibilidad de revertir el bloqueo de los RA al suspender el tratamiento. Oefelein (1998) demostró que un preparado agonista de la LH-RH de depósito para 3 meses lograba una reducción de la testosterona plasmática hasta valores compatibles con castración durante una mediana de tiempo de 6 meses. El tiempo que requirieron los valores plasmáticos de testosterona para retornar a niveles normales fue 13,6 meses. Esto genera dudas acerca de la posibilidad de recuperación de las funciones endocrinológicas en el intervalo de tratamiento si se emplean agonistas de la LH-RH de depósito. Se deben obtener datos sobre observaciones a largo plazo del tratamiento endocrinológico después de inyecciones únicas y tras suspender tratamientos más prolongados con agonistas de la LH-RH.

Tratamiento endocrinológico escalonado

Para tratar pacientes con una expectativa de evolución clínica prolongada con el tratamiento, podría ser útil comenzar el tratamiento endocrinológico en forma menos agresiva y menos efectiva para luego avanzar hacia la castración. No se comprobó la validez de este abordaje pero éste ha sido sometido a un estudio prospectivo aleatorizado realizado por el Grupo Genitourinario de la EORTC. Schröder (1999) sugirió el concepto. Por ejemplo, en un paciente con un valor de PSA en aumento, se podría iniciar el tratamiento con un inhibidor de la 5α-reductasa y luego se podría avanzar hacia un antiandrógeno puro o esteroide o hacia un tratamiento endocrinológico de segunda línea que aparezca en el futuro. Es evidente que el abordaje escalonado es experimental en este momento.

BIBLIOGRAFÍA

Adolfsson J: Deferred treatment of low grade slage T3 prostate cancer without distant metastases. J Urol 1993;149:326-329.

Adolfson J, Tribukait B: Evaluation of tumor progression by repeated fine needle biopsies in prostate adenocarcinoma: Modal deoxyribonucleic acid value and cytological differentiation. J Urol 1990;144: 1408-1410.

Advanced prostate carcinoma: Effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study. Urology 2000;55:328-333.

Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al: Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer 1993;71:2782-2790.

Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF. et al: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998;280:975-980.

Albertsen PC, Hanley JA, Harlan LC, et al: The positive yield of imaging studies in the evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer: A population based analysis. J Urol 2000;163:1138-1143.

Altwein J, Ekman P, Barry C, et al: How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? The Wallenberg Symposium. Urology 1997:49:66-67.

Andriole G, Lieber M, Smith J, et al: Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. Urology 1995;45: 491-497.

Auclair C, Kelly PA, Labrie F, et al: Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist of human chorionic gonadotropin. Biochem Biophys Res Commun 1977;76:855-862.

Bangma CH, Hop WC, Schroder FH: Eliminating the need for per-operative frozen section analysis of pelvic lymph nodes during radical prostatectomy. Br J Urol 1995;76:595-599.

Beck PH, McAnich JW, Goebel JL, et al: Plasma testosterone in patients receiving diethylstilbestrol. Urology 1978;11:157-160.
Belt E, Schroeder FH: Total perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate. J Urol 1972;107:91-96.
Bergman B, Damber JE, Tomic R: Effects of total and subcapsular orchidectomy on serum concentrations of testosterone and pituitary hormones in patients with carcinoma of the prostate. Urol Int 1982; 37:139-144.
Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, et al: Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N Engl J Med 1998;339:599-603.
Bingham SA, Atkinson C, Liggins J, et al: Phyto-oestrogens: Where are we now? Br J Nutr 1998;79:393-406.
Blackard CE, Byar DP, Jordan WP Jr: Orchiectomy for advanced prostatic carcinoma. A reevaluation. Urology 1973;1:553-560.
Blackledge GRP, Cockshott ID, Furr BJA: Casodex-TM (bicalutamide): Overview of a new antiandrogen developed for the treatment of prostate cancer. Eur Urol 1997;31:30-39.
Boccon-Gibod L: The prevention of LHRH induced disease flares in patients with metastatic carcinoma of the prostate. Prog Clin Biol Res 1990:359:125-129; discussion 141-153.
Boccon-Gibod L, Laudat MH, Dugue MA, et al: Cyproterone acetate lead-in prevents initial rise of serum testosterone induced by luteinizing hormone-releasing hormone analogs in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol 1986;12:400-402.
Bolla M, Collette L, Gonzalez P, et al: Long term results of immediate adjuvant hormonal therapy with goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy–a phase III EORTC study. Eur J Cancer 1999;35:82.
Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337:295-300.
Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, et al: Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. Am J Pathol 1999;155:641-647.
Borghede G, Sullivan M: Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ-C30. Qual Life Res 1996;5:212-222.
Brinkmann AO, Lindh LM, Breedveld DI, et al: Cyproterone acetate prevents translocation of the androgen receptor in the rat prostate. Mol Cell Endocrinol 1983;32:117-129.
Broulik PD, Starka L: Effect of antiandrogens Casodex and epitestosterone on bone composition in mice. Bone 1997;20:473-475.
Bruchovsky N, Goldenberg SL, Gleave M, et al: Intermittent therapy for prostate cancer. Endocrine-Related Cancer 1997;4:153-177. Byar DP: Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. Cancer 1973;32:1126-1130.
Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988;7:165-170.
Carpentier PJ, Schroder FH: Transrectal ultrasonography in the followup of prostatic carcinoma patients: A new prognostic parameter? J Urol 1984;131:903-905.
Chang WY, Prins GS: Estrogen receptor-beta: Implications for the prostate gland. Prostate 1999;40:115-124.
Chertin B, Spitz IM, Lindenberg T, et al: An implant releasing the gonadotropin hormone-releasing hormone agonist histrelin maintains medical castration for up to 30 months in metastatic prostate cancer. J Urol 2000;163:838-844.
Civantos F, Sadek S, Obek C, et al: Neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy. Mol Urol 1999;3:201-204.
Clark P, Houghton L: Subcapsular orchidectomy for carcinoma of prostate. Br J Urol 1977;49:419-425.
Clarke NW, McClure J, George NJ: The effects of orchidectomy on skeletal metabolism in metastatic prostate cancer. Scand J Urol Nephrol 1993;27:475-483.
Collette L, de Reijke TM, Schröder FH, et al: Prostate specific antigen –a surrogate marker of survival in metastatic prostate cancer? J Urol 2001 (submitted).
Cookson MS, Sogani PC, Russo P, et al: Pathological staging and biochemical recurrence after neoadjuvant androgen deprivation therapy in combination with radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: Results of a phase II study. Br J Urol 1997;79:432-438.
Cooper EH, Armitage TG, Robinson MRG, et al: Prostatic specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. Cancer 1990;66:19-22.
Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma [published erratum appears in N Engl J Med 1989;321:1420]. N Engl J Med 1989; 321:419-424.
Culig Z, Hobisch A, Hittmair A, et al: Androgen receptor gene mutations in prostate cancer. Implications for disease progression and therapy. Drugs Aging 1997;10:50-58.
Daniell HW: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997;157:439-444.
Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al: Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2000; 163:181-186.
de la Taille A, Hayek OR, Bunyan R, et al: Effects of a phytotherapeutic agent, PC-SPES, on prostate cancer: A preliminary investigation on human cell lines and patients. Br J Urol Int 1999;84:845-850.
deLignieres B: The case for a nonplasma lipoprotein etiology of reduced vascular risk in estrogen replacement therapy. Curr Opin Obstet Gynecol 1993;5:389-395.
de Voogt HJ, Klijn JGM, Studer U, et al: Orchidectomy versus Buserelin in combination with Cyproterone acetate, for 2 weeks or continuously, in the treatment of metastatic prostatic cancer. Preliminary results of EORTC trial 30843. J Steroid Biochem Mol Biol 1990;37 (6):965-969.
de Voogt HJ, Smith PH, Pavone-Macaluso M, et al: Cardiovascular side effects of Diethylstilbestrol, Cyproterone acetate, Medroxyprogesterone acetate and Estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: Results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. J Urol 1986;135:303-307.
de Voogt HJ, Studer U, Schroder FH, et al: Maximum androgen blockade using LHRH agonist buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) cyproterone acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998;33:152-158.
Debruyne FJ, Murray R, Fradet Y, et al: Liarozole–a novel treatment approach for advanced prostate cancer: Results of a large randomized trial versus cyproterone acetate. Liarozole Study Group. Urology 1998;52:72-81.
Delaere KP, Van Thillo EL: Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. Semin Oncol 1991;18:13-18.
Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: A phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. Urology 1993; 42:119-130.
Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, et al: Maximal androgen blockade: Final analysis of EORTC phase I trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. Eur Urol 1998;33:144-151.
Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, et al: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. J Urol 1997;158:160-163.
DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al: Clinical and biological activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. N Engl J Med 1998,339:785-791.
Dupont A, Gomez J, Cusan L, et al: Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. J Urol 1993;150:908-913.
Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036-1042.
Ellis WJ, Grayhack JT: Sexual function in aging males after orchiectomy and estrogen therapy. J Urol 1963;89:895-899.
Eriksson S, Eriksson A, Stege R, et al: Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. Calcif Tissue Int 1995;57:97-99.
Ernst DS, Hanson J, Venner PM: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. J Urol 1991;146:372-376.
Fitzpatrick J: Prostate cancer therapy: What's in the pipeline? Prostate Cancer Prostatic Dis 1999;2:1-2.

Fitzpatrick J: New developments in the pharmacological management of prostate cancer. BJU Int 2000;85:31-37.
Fleischmann JD, Catalona WJ: Endocrine therapy for bladder outlet obstruction from carcinoma of the prostate. J Urol 1985;134:498-500.
Fleshner NE, Trachtenberg J: Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: Effective therapy with minimal side effects. J Urol 1995;154:1642-1646.
Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. Nat Med 1995;1:27-31.
Fossa SD, Slee PHTJ, Brausi M, et al: A phase III trial of flutamide (F) versus prednisone (P) in hormone resistant metastatic prostate cancer (HRMPC) (EORTC 30903) (abstract). Eur Urol 2000;37(Suppl 2): 126.
Garnick MB, Gittelman M, Steidle C, et al: Abarelix (PPI-149), a novel and potent GnRH agonist, induces as rapid and profound prostate gland volume reduction (PGVR) and androgen suppression before brachytherapy (BT) or radiation therapy (XRT). J Urol 1998;159: 220.
Garnick MB, Tomera K, Campion M, et al: Abarelix-depot (A-D). A sustained-release (SR) formulation of a potent GnRH pure agonist in patients (pts) with prostate cancer (PrCA): Phase II clinical results and endocrine comparison with superagonist Lupron (L) and Zoladex (Z). Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:321.
Geller J, Albert JD, Nachtsheim DA, et al: Comparison of prostatic cancer tissue dihydrotestosterone levels at the time of relapse following orchiectomy or estrogen therapy. J Urol 1984;132:693-696.
Giffiths K, Denis L, Turkes A, et al: Possible relationship between dietary factors and pathogenesis of prostate cancer. Int J Urol 1998;5: 195-213.
Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie PS, et al: The combination of cyproterone acetate and low dose diethylstilbestrol un the treatment of advanced prostatic carcinoma. J Urol 1988;140:1460-1465.
Granfors T, Modig H, Damber JE, et al: Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: A prospective randomized study. J Urol 1998;159:2030-2034.
Greenstein A, Plymate SR, Katz PG: Visually stimulated erection in castrated men. J Urol 1995;153:650-652.
Hall R, Hedlund PO, Ackermann R, et al: Evaluation and follow-up of patients with N1-3 M0 or NxM1 prostate cancer in phase III trials. Urology 1997;49:39-45.
Hedlund PO, Henriksson P: Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma. Urology 2000;55:328-333.
Helgason AR, Arver S, Adolfsson J, et al: Potency. The validation of information from a self-administrated questionnaire using objective measurements of night-time erections and test-retest reliability. Br J Urol 1998;81:135-141.
Henriksson P, Carlström K, Pousette A, et al: Time for revival of estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma? Pharmacolinetics, and endocrine and clinical effects, of a parenteral estrogen regimen. Prostate 1999;40:76-82.
Hsieh T, Chen SS, Wang X, et al: Regulation of androgen receptor (AR) and prostate specific antigen (PSA) expression in the androgen-responsive human prostate LNCaP cells by ethanolic extracts of the Chinese herbal preparation PS-SPES. Biochem Mol Biol Int 1997; 42:535-544.
Huang JK, Bartsch W, Voigt KD: Interactions of an anti-androgen (cyproterone acetate) with the androgen receptor system and its biological action in the rat ventral prostate. Acta Endocrinol (Copenh) 1985;109:569-576.
Huben RP, Murphy GP: A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylstilbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of the prostate. Cancer 1988;62:1881-1887.
Huggins C, Hodges CV: The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-297.
Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch Surgery 1941;43:209.
Isaacs JT, Coffey DS: Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. Cancer Res 1981;41:5070-5075.
Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al: Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: Results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. Urology 1998:51:389-396.
Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, et al: Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral Cyproterone acetate: A phase III randomised trial. Br J Urol 1980;52:208-215.
Johansson S, Ljunggren E: Prostatic carcinoma cured with hormonal treatment. Scand J Urol Nephrol 1981;15:331-332.
Kadmon D, Thompson TC, Lynch GR, et al: Elevated plasma chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. J Urol 1991;146: 358-361.
Kaisary AV, Tyrrell CJ, Beacock C, et al: A randomised comparison of monotherapy with 'Casodex' 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. Eur Urol 1995;28:215-222.
Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, et al: Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. Br J Urol 1991;67:502-508.
Kava BR, Fair WR: Neoadjuvant hormonal therapy for prostate cancer: evolution of a treatment philosophy. Molecular Urol 1997;1:29-37.
Kent JR, Bischoff AJ, Arduino LJ, et al: Estrogen dosage and suppression of testosterone levels in patients with prostatic carcinoma. J Urol 1973;109:858-860.
Kirby R, Robertson C, Turkes A, et al: Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. Prostate 1999; 40:105-114.
Klijn JGM, de Voogt HJ, Schroder FH, et al: Combined treatment with Buserelin and Cyproterone acetate in metastatic prostatic carcinoma. Lancet 1985;2:493.
Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, et al: CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. Canadian Urologic Oncology Group. Urology 1999;53:767-763.
Knuth UA, Hano R, Nieschlag E: Effect of Flutamide or Cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. J Clin Endocrin Metabol 1984;59:963-969.
Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al: Androgen receptor gene amplification: A possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. Cancer Res 1997;57:314-319.
Kolmer M, Schleutker J, Matikainen M, et al: Molecular genetics of human prostate cancer. Curr Opin Urol 1997;7:259-262.
Kubota T, Hisatake J, Hisatake Y, et al: PC-SPES: A unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo. Prostate 2000;42:163-171.
Kuiper GGJM, Enmark E, Pelto-Huikko M, et al: Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:5925-5930.
Labrie F, Belanger A, Veilleux R, et al: Rationale for maximal androgen withdrawal in the therapy of prostate cancer. Baillieres Clin Oncol 1988;2:597-619.
Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al: New approaches in the treatment of prostate cancer: Complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983;4:579-594.
Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al: Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and Lupron: The first controlled and randomized trial. Clin Invest Med 1993;16:499-509.
Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ: The endocrinology of aging. Science 1997;278:419-424.
Lau KM, LaSpina M, Long J, et al: Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: Regulation by methylation and involvement in growth regulation. Cancer Res 2000;60:3175-3182.
Laufer M, Denmeade SR, Sinibaldi VJ, et al: Complete androgen blockade for prostate cancer: What went wrong? J Urol 2000;164:3-9.
Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984;311:1281-1286.
Lin BJT, Chen KK, Chen MT, et al: The time for serum testosterone to reach castrate level after bilateral orchiectomy or oral estrogen in the management of metastatic prostatic cancer. Urology 1994,43:834-837.
Litwin MS, Fitpatrick JM, Fossa SD, et al: Defining an international research agenda for quality of life in men with prostate cancer. Prostate 1999;41:58-67.

Ludgate CM, Lim JTW, Wilson AG, et al: Neoadjuvant hormone therapy and external beam radiation for localized prostate cancer: Vancouver Island Cancer Centre experience. Can J Urol 2000;7:937-943.

Lund F, Rasmussen F: Flutamide versus Stilbestrol in the management of advanced prostatic cancer. Br J Urol 1988;61:140-142.

Lundgren R: Flutamide as primary treatment for metastatic prostate cancer. Br J Urol 1987;59:156-158.

MacFarlane JR, Tolley DA: Flutamide therapy for advanced prostatic cancer: A phase II study. Br J Urol 1985;57:172-174.

MacFarlane MT, Abi-Aad A, Stein A, et al: Neoadjuvant hormonal deprivation in patients with locally advanced prostate cancer. J Urol 1993;150:132-134.

Matzkin H, Soloway MS, Schelhammer PF, et al: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer treated with a pure non-steroidal anti-androgen. Cancer 1993;72:1286-1290.

Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997;79:235-246.

Mellinger GT: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. SGO 1967;124:1011-1017.

Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. N Engl J Med 1999;341:1781-1788.

Mikkola AKK, Ruutu ML, Aro JLV, et al: Parenteral polyestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: A 2-year follow-up report of a national, prospective cancer study. Br J Urol 1998; 82:63-68.

Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, et al: Serum PSA levels predict duration of remission and survival post hormone therapy of metastatic prostate cancer. J Urol 1991;145:384A.

Moyad MA, Pienta KJ, Montie JE: Use of PC-SPES, a commercially available supplement for prostate cancer, in a patient with hormone-naive disease. Urology 1999;54:319-323.

Mulders PFA, Dijkman GA, Fernandez del Moral P, et al: Analysis of prognostic factors in disseminated prostatic cancer. Cancer 1990;65: 2758-2761.

Murphy GP, Slack NH: Response criteria to the prostate of the USA National Prostatic Cancer Project. Prostate 1980;1:375-382.

Neri RO: Studies on the biology and mechanism of action of nonsteroidal antiandrogens. In Mattini L, Motta M (eds): Androgens and Antiandrogens. New York, Raven Press, 1977, pp 179- 189.

Nesbit RM, Baum WC: Endocrine control of prostatic carcinoma. JAMA 1950;143:1317-1320.

Newling DW: Criteria of response to treatment in advanced prostatic cancer. In Furr BJA, Denis L (eds): Baillieres Clinical Oncology vol. 2. London, Balliere Tindall, 1988, pp 505-519.

Newling DW, Denis L, Vermeylen K: Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. Analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group Study 30853. Cancer 1993;72:3793-3798.

Oefelein MG: Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: Implications for dosing schedule and neoadjuvant consideration. J Urol 1998;160:1685-1688.

Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, et al: The use of prostatespecific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. JAMA 1993;269:57-60.

Oosterlinck W, Mattelaer J, Casselman J, et al: PSA evolution: A prognostic factor during treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgen blockade. Data from a Belgian multicentric study of 546 patients. Acta Urol Belg 1997;65:63-71.

Ornstein DK, Smith DS, Andriole GL: Biochemical response to testicular androgen ablation among patients with prostate cancer for whom flutamide and/or finasteride therapy failed. Urology 1998;52: 1094-1097.

Palmberg C, Koivisto P, Hyytinen E, et al: Androgen receptor gene amplification in a recurrent prostate cancer after monotherapy with the nonsteroidal potent antiandrogen Casodex (bicalutamide) with a subsequent favorable response to maximal androgen blockade. Eur Urol 1997;31:216-219.

Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al: Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. Br J Urol 1987; 59:248-254.

Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al: Combination of prostatespecific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997;277:1445-1451.

Pavone-Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, et al: Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate amd medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. J Urol 1986;136: 624-631.

Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, et al: PC-SPES, a dietary supplement for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2000;85:481-485.

Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: Report of Radiation Therapy Oncology Group Prolocol 85-31. J Clin Oncol 1997;15: 1013-1021.

Pilepich MV, Winter K, Roach M: Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. In J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:177.

Porterfield H: Survey of UsToo members and other prostate cancer patients to evaluate the efficacy and safety of PC-SPES. Mol Urol 1999;3:333-336.

Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;282:1591.

Presti JC, Fair WR, Andriole G, et al: Multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. J Urol 1992;148:1201-1204.

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen block-ade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. Lancet 2000;355:1491-1498.

Prout GR, Kliman B, Daly JJ, et al: Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. Effects on prostatic neoplasm and pituitary-gonadal axis. Urology 1976;7:148-155.

Rabe T, Feldmann K, Heinemann L, et al: Cyproterone acetate: Is it hepato- or genotoxic? Drug Safety 1996;14:25-38.

Radlmaier A, Bormacher K, Neumann F: Hot flushes: Mechanism and prevention. In Schroder FH (ed): EORTC Genitourinary Group Monograph 8: Treatment of Prostatic Cancer—Facts and Controversies. New York, Wiley-Liss, 1990, pp 131-140.

Redding TW, Schally AV: Inhibition of prostate tumor growth in two rat models by chronic administration of D-Trp6 analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78: 6509-6512.

Reiner WG, Scott WW, Eggleston JC, et al: Long-term survival after hormonal therapy for stage D prostatic cancer. J Urol 1979;122:183-184.

Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998;33:134-143.

Reynard M, Peters TJ, Gillat D: Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer–a multivariate analysis of prostate cancer mortality. Br J Urol 1995;75:507-515.

Riba LW: Subcapsular castration for carcinoma of prostate. Urol 1942; 48:384-387.

Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, et al: The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: Characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. J Urol 1999;161:1192-1198.

Ripple GH, Wilding G: Drug development in prostate cancer. Semin Oncol 1999;26:217-216.

Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al: Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: A meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:617-627.

Robinson MRG, Smith PH, Richards B, et al: The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Group phase III clinical trial (Protocol 30805) comparing orcbidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilbestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. Eur Urol 1995;28:273-283.

Sadar MD, Hussain M, Bruchovsky N: Prostate cancer: Molecular biology of early progression to androgen independence. Endocrine-Related Cancer 1999;6:487-502.

Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, et al: Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8-mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. Br J Urol Int 1999;83:801-806.

Schally AV, Arimura A, Baba Y, et al: Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. Biochem Biophys Res Comm 1971; 43:393-399.

Schellhammer P, Sharifi R, Block N, et al: Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: Outcome of a controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy. Urology 1996;47:54-60.

Schellhammer PF, Shartfi S, Block NL, et al: Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: Final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Urology 1997;50:330-336.

Scher HI, Kelly WK: Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:1566-1572.

Schröder FH: Total androgen suppression in the management of prostatic cancer. A critical review. In Schröder FH, Richards B (ed): Progress in Clinical and Biological Research, vol. 185A. EORTC GU Group Monograph 2, Part A. Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer. New York, Alan R. Liss, 1985, pp 307-317.

Schröder FH: Endocrine treatment of prostate cancer–recent developments and the future. Part I: Maximal androgen blockade, early versus delayed endocrine treatment and side-effects. Br J Urol 1999; 83:161-170.

Schröder FH, Collette L, de Reijke TM, et al: Prostate cancer treated by anti-androgens: Is sexual function preserved? Br J Cancer 2000a; 82:283-290.

Schröder FH, Kranse R, Barbet N, et al: Prostate-specific antigen: A surrogate endpoint for screening new agents against prostate cancer? Prostate 2000b;42:107-115.

Schröder FH, Norming U, Blumenstein BA, et al: Phase II studies on prostate cancer. Urology 1997;49:3-14.

Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, et al: Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Protocol 30892. J Urol 2000c (submitted).

Schulze H, Senge T: Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. J Urol 1990;144:934-941.

Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132:566-577.

Senge T, Hulshoff T, Tunn U, et al: Testosterone Konzentration im Serum nach subkapsulaerer Orchiektomie. Urologe 1978;17:382-384.

Sharifi R, Soloway M, Leuprolide Study Group: Clinical study of Leuprolide depot formulation in the treatment of advanced prostate cancer. J Urol 1990;143:68-71.

Shearer RJ, Hendry WF, Sommerville IF, et al: Plasma testosterone: An accurate monitor of hormone treatment in prostatic cancer. Br J Urol 1973;45:668-677.

Smith PH, Suciu S, Robinson MRG, et al: A comparison of the effect of diethylstilbestrol with low dose estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer: Final analysis of a phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer. J Urol 1986;136:619-623.

Sneller ZW, Hop WCJ, Carpentier PJ, et al: Prognosis and prostatic volume changes during endocrine management of prostate cancer. A longitudinal study. J Urol 1992;147:962-966.

Sogani PC, Minoo R, Vagaiwala R, et al: Experience with Flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. Cancer 1984;54:744-750.

Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, et al: Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: A randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. Urology 1991;37:46-51.

Soloway MS, Matzkin H: Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. Cancer 1993;71:1083-1088.

Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al: Prostate Cancer, Trends 1973-1995, SEER Program National Cancer Institute. Natl Cancer Inst Monogr 1998. Available at http://www.seer.img.nci.nih.gov

Stockler MR, Osoba D, Goodwin P, et al: Responsiveness to change in health-related quality of life in a randomized clinical trial: A comparison of the prostate cancer specific quality of life instrument (PROSQOLI) with analogous scales from the EORTC QLQ-C30 and a trial specific module. European Organization for Research and Treatment of Cancer. J Clin Epidemiol 1998;51:137-145.

Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, et al: Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. Br J Urol 1997;79:933-941.

Sylvester RJ, Denis L, de Voogt H: The importance of prognostic factors in the interpretation of the EORTC metastatic prostate cancer trials. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. Eur Urol 1998;33:134-143.

Thalmann GN, Sikes RA, Chang SM, et al: Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:794-801.

Theyer G, Hamilton G: Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. Urology 1998;52:353-359.

Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR: Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing agonist therapy for carcinoma of the prostate. J Urol 1990;144:1479-1480.

Tiwari RK, Geliebter J, Garikapaty VP, et al: Anti-tumor effects of PC-SPEC, an herbal formulation in prostate cancer. Int J Oncol 1999;14: 713-719.

Tolis G, Ackman D, Stellos A, et al: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79:1658-1662.

Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al: A randomised comparison of Casode (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 1998;33:447-456.

UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours. New York, Wiley-Liss, 1997.

Van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER, et al: Positive margins after radical prostatectomy: Correlation with local recurrence and distant progression. Br J Urol 1993;72:489-494.

Van den Ouden D, Hop WC, Kranse R, et al: Tumour control according to pathological variables in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma of the prostate. Br J Urol 1997; 79:203-211.

Van der Kwast TH, Tetu B, Candas B, et al: Prolonged neoadjuvant combined androgen blockade leads to a further reduction of prostatic tumor volume: Three versus six months of endocrine therapy. Urology 1999;53:523-529.

Van Steenbrugge GJ, Groen M, Romijn JC, et ai: Biological effects of hormonal treatment regimens on a transplantable human prostatic tumor line (PC-82). J Urol 1984;131:812-817.

Varenhorst E, Wallentin L, Carlström K: The effects of orchiectomy, estrogens, and cyproterone acetate on plasma testosterone, LH and FSH concentrations in patients with carcinoma of the prostate. Scand J Urol Nephrol 1982;16:31-36.

Veldscholte J, Berrevoets CA, Brinkmann AO, et al: Anti-androgens and the mutated androgen receptor of LNCaP cells: Differential effects on binding affinity, heat-shock protein interaction, and transcription activation. Biochemistry 1992;31:2393-2399.

Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG): Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynec Obstet 1967;124:1011-1017.

Walsh PC: Benign and malignant neoplasms of the prostate. Editorial comment. J Urol 1989;141:1032-1033.

Walsh PC, De Weese TL, Eisenberger MA: Immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer: Evidence for deferred treatment. A structured debate. J Urol 2001 (in press). Ware JEJ, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473-483.

Watson R, Soloway MS: Is there a role for induction androgen deprivation prior to radical prostatectomy? Hematol Oncol Clin North Am 1996;10:627-641.

Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al: Phase III randomised study of Zoladex versus stilbestrol in the treatment of advanced prostate cancer. Br J Urol 1992;69:614-620.

Weber JP, Walsh PC, Peters CA, et al: Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men. Am J Hematol 1991;36:190-194.

Wei JT, Gross M, Jaffe CA, et al: Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. Urology 1999;54:607-611.

Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Urology 1997;49:65-69.

Wood RI: Estradiol, but not dihydrotestosterone, in the medial amygdala facilitates male hamster sex behavior. Physiol Behav 1996;59:833-841.

World Health Organization (WHO): Constitution of the World Health Organization, basic documents. Geneva, WHO, 1948.

World Health Organization (WHO): WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. No. 48. Geneva, WHO, 1979.

95
QUIMIOTERAPIA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE AL TRATAMIENTO HORMONAL

Mario A. Eisenberger
y Michael A. Carducci

Consideraciones clínicas en el manejo del paciente con enfermedad resistente al tratamiento hormonal

Evaluación de los pacientes con cáncer de próstata resistente a los andrógenos

Experiencia con quimioterapia citotóxica

Tratamiento paliativo de los pacientes con cáncer de próstata refractario a hormonas: dolor y compresión de la médula epidural

Nuevos enfoques sistémicos
- Objetivos relacionados con la invasión tumoral y con las metástasis
- Tratamiento de diferenciación
- Inhibición de la transducción de la señal y mecanismos de interacción intercelulares
- Compuestos antisentido
- Vacunas tumorales y terapia génica
- Antagonistas de la endotelina

El cáncer de próstata es un modelo primario de tumor hormonodependiente en los hombres. Aunque los pacientes responden muy bien a varios procedimientos de supresión androgénica (tanto desde el punto de vista subjetivo como objetivo), el efecto suele ser paliativo y temporario. **El desarrollo de un estado de hormonoindependencia es un fenómeno categórico e irreversible observado en la mayor parte de los pacientes, que se produce dentro de un tiempo casi predecible después del inicio de la supresión androgénica.** Gran cantidad de datos provenientes de estudios prospectivos importantes, en los que se incluyen pacientes con enfermedad en estadio D2 tratados con casi todas las combinaciones y variaciones de métodos para producir la supresión androgénica, indican que las medianas de tiempo hasta la progresión y las medianas de supervivencia oscilan entre 12 y 18 meses, y entre 2 y 3 años, respectivamente (Byar, 1980; Leuprolide Study Group, 1984; Eisenberger y col., 1986; Turkes y col., 1987; Crawford y col., 1989; Denis y col., 1993; McLeod, 1995; Eisenberger, 1998).

Aún no se definieron muchos de los acontecimientos biológicos que desencadenan el estado de independencia hormonal, si bien el progreso en la biología celular y molecular mejoró la comprensión de los mecanismos comprometidos en el crecimiento, diferenciación y metástasis del cáncer de próstata. Aunque durante el desarrollo inicial del cáncer de próstata se pueden identificar células neoplásicas con un fenotipo de independencia androgénica, a medida que el tumor progresa y se evidencian clínicamente metástasis a distancia, la "acumulación" de estas células hormonoindependientes alcanza proporciones críticas. Se identificó una cantidad creciente de acontecimientos biológicos durante el proceso de progresión del cáncer de próstata. Entre ellos se observa una variedad de cambios fenotípicos, que van desde la transformación morfológica hasta la modificación de la expresión de los antígenos celulares, así como cambios en los patrones de crecimiento y en las vías de diferenciación. Asimismo, es probable que varios otros acontecimientos biológicos fundamentales desempeñen una función significativa en la

patogenia compleja del cáncer de próstata avanzado. Entre ellos se encuentran alteraciones como mutaciones de los genes supresores de tumor (Thompson y col., 1991), la expresión de varios oncogenes que afectan el control del crecimiento, la proliferación y la muerte celular (Berges y col., 1993), el aumento de la angiogénesis tumoral (Weidner y col., 1995) y las mutaciones de los genes que producen una alteración de la expresión del receptor de andrógenos (Taplin y col., 1995).

Si hay andrógenos, el crecimiento del cáncer de próstata depende de la velocidad de proliferación celular que supere la de muerte celular (Isaacs y col., 1992). **La ablación androgénica afecta sobre todo la velocidad de muerte celular, al inducir un desvío en la cascada apoptótica** (Isaacs y col., 1992). **A medida que el tumor progresa, el umbral para la apoptosis disminuye en forma progresiva hasta que la proliferación supera la muerte celular** (Berges y col., 1995). **Este incremento de la cantidad de células se debe principalmente a la acumulación de células independientes de andrógenos que, por último, dominan la situación biológica del cáncer de próstata en los estadios tardíos, para producir morbilidad clínica muy importante y llevar a la muerte a estos pacientes.**

Es más probable que la fracción de crecimiento expresada por el adenocarcinoma de próstata, relativamente más lenta que la de otros tipos de tumores como el adenocarcinoma de mama, sea un factor importante que explique las diferencias en las tasas de respuesta a la quimioterapia entre estos dos tipos de tumor similares. Sin embargo, se debe destacar que **la tasa de proliferación del cáncer de próstata, que es directamente proporcional a su fracción de crecimiento** (Berges y col., 1995), **parece aumentar al progresar el tumor, en especial después de la ablación androgénica.** La identificación de los antígenos relacionados con la proliferación, como el ki67, cuya presencia puede demostrarse en tejido embebido en parafina (Cattoretti y col., 1992) y que se expresan en las células, tiene gran importancia para el pronóstico y el tratamiento. Este aspecto es destacable en particular porque la mayoría de los agentes quimioterápicos disponibles son más efectivos en tumores con tasas de proliferación elevadas, como linfomas, carcinomas de células pequeñas del pulmón y tumores de células germinales del testículo.

Cada vez se demuestran más cambios en la vías de diferenciación del cáncer de próstata, sobre todo en la forma de las células neuroendocrinas (diSant'Agnese, 1995). **Esta característica biológica importante se reconoce por medio de la morfología, la inmunohistoquímica, las moléculas y la expresión clínica.** Los tumores con fenotipo neuroendocrino se suelen presentar en forma híbrida, que se caracteriza por células epiteliales y neuroendocrinas poco diferenciadas, la cual revela un comportamiento clínico más agresivo. La experiencia creciente con quimioterapia citotóxica sugiere que esta entidad clínica agresiva responde mejor que el adenocarcinoma diferenciado convencional, aunque conserva su mal pronóstico (Logothetis y col., 1994).

Evidencias contundentes respaldan la relación entre el crecimiento del cáncer de próstata y varios factores de crecimiento peptídicos (Steiner, 1993). Los andrógenos son capaces de inducir la producción de varios factores de crecimiento en la estroma, los cuales podrían reemplazar a los andrógenos para el crecimiento y la diferenciación celular (Lee, 1996). **Entre los factores de crecimiento identificados que desempeñan una función significativa están el factor de crecimiento epidérmico (EGF)** (Sherwood y col., 1998), **la familia de factores de crecimiento insulino-símiles (IGF)** (Kaplan y col., 1999), **el factor de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF)** (Story, 1991, 1995), **el factor de crecimiento transformante-α (TGF-α)** (Hofer y col., 1995), **el factor de crecimiento transformante-β (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)** (Watts y Ware, 1992), **la familia de factores de crecimiento nerviosos (NGF)** (Djakiew y col., 1991) **y es posible que otras citocinas secretadas sobre todo por las células estromales.** Al demostrarse la importancia creciente de los factores de crecimiento peptídicos en la biología del crecimiento del cáncer de próstata, los esfuerzos terapéuticos actuales se han dedicado a este mecanismo complejo para el desarrollo de nuevos fármacos. En el presente se están diseñando nuevos compuestos o modalidades terapéuticas (p. ej., inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, moléculas pequeñas) dirigidos a la proliferación celular mediada por los factores de crecimiento, la diferenciación y la muerte celular, en varios pasos. Este tipo de estrategias ha incluido la inhibición de la actividad de los receptores y las vías moleculares intracelulares comprometidas con la transducción de la señal.

CONSIDERACIONES CLÍNICAS EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD RESISTENTE AL TRATAMIENTO HORMONAL

La mayor parte de los pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal revela un aumento del nivel de antígeno prostático específico (PSA) como primera manifestación de progresión de la enfermedad después de la supresión androgénica. En realidad, una evaluación prospectiva de los cambios en los niveles de PSA, en 282 pacientes con enfermedad en estadio D2 tratados con orquiectomía bilateral, más el antiandrógeno flutamida o sin él, demostró que las progresiones del PSA se producían alrededor de 6 meses antes de que aparecieran otras evidencias clínicas (radiológica, centellográfica) de progresión de la enfermedad (Eisenberger y col., 1995a). **No se sabe cuánto tiempo transcurre entre la progresión del valor de PSA y la aparición de otras evidencias de metástasis en pacientes sin manifestaciones clínicas de enfermedad (estadio D0), en los cuales fracasa la supresión androgénica; no obstante, los aspectos relacionados con el PSA en el momento de la presentación inicial, el grado de Gleason, el estadio clínico, la respuesta terapéutica y algunas mediciones relacionadas con la velocidad de elevación del PSA podrían tener importancia para el pronóstico.**

El adenocarcinoma de próstata metastásico tiene una preferencia muy marcada por el hueso. Aunque no se dispone aún de una explicación para este patrón

metastásico único, es probable que refleje la combinación de varios factores biológicos que aparecen cuando se produce la diseminación metastásica. Las células del adenocarcinoma de próstata circulantes quedan retenidas en los espacios corticales y medulares del hueso; allí se adhieren a las superficies óseas a través de receptores específicos para moléculas como integrinas, colágeno, laminina y otras proteínas derivadas del hueso. Luego varios factores promueven el crecimiento celular, como hormonas, factores de crecimiento y diversas interacciones estromales, epiteliales y biológicas, la mayor parte de las cuales se produce en la médula ósea. **La expansión tumoral a partir del hueso podría causar dolor, compresión o fracturas patológicas, y el reemplazo masivo de la médula ósea podría generar una alteración importante de la función hematológica.**

Un rasgo típico de las metástasis óseas en el cáncer de próstata es el aspecto osteoblástico, lo cual refleja una interacción entre la remodelación osteoclástica/osteoblástica, las células tumorales y la activación de los mecanismos de reparación ósea mediados por los osteoblastos (Averbush y col., 1993). También se observan, aunque con menor frecuencia, metástasis óseas osteoblásticas/osteolíticas mixtas y osteolíticas puras. Se cree que en el cáncer de próstata las metástasis óseas osteolíticas suelen ser una manifestación de tumores con comportamiento biológico más agresivo.

El compromiso clínico de vísceras es relativamente infrecuente, incluso en pacientes con enfermedad diseminada resistente al tratamiento hormonal. El cuadro 95-1 muestra la distribución de los sitios metastásicos informados en las diversas series incluidas en los ensayos de fase II sobre quimioterapia. Estas cifras sugieren que **en menos del 10% de los pacientes se observan** evidencias clínicas de **metástasis viscerales**, mientras que en alrededor del **20% de los casos hay enfermedad demostrable en el tejido blando ganglionar**. Como los pacientes con compromiso visceral suelen tener una evolución clínica menos satisfactoria que los que tienen enfermedad en el tejido blando ganglionar, podría ser importante diferenciar estos dos grupos (compromiso visceral o ganglionar) para evaluar las respuestas terapéuticas en pacientes con identificación de los sitios metastásicos.

Al inicio los pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal pueden tener un espectro de problemas hematológicos causados sobre todo por la enfermedad o secundarios al tratamiento. **La anemia es la anomalía hematológica más frecuente y puede ser consecuencia de varios factores, como la anemia de las enfermedades crónicas (Waterbury, 1979), la invasión de la médula ósea (Berlin, 1974) y la pérdida de sangre; en raras ocasiones es secundaria a anemia hemolítica microangiopática, que se suele asociar con la coagulopatía por consumo (coagulación intravascular diseminada)** (Antman y col., 1979; Coleman y col., 1979). En los pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente al tratamiento hormonal, la anemia suele deberse a **una combinación del tratamiento anterior con radioterapia local sobre los sitios que contienen médula ósea, al uso sistémico de radiofármacos, a la supresión androgénica prolongada y a la quimioterapia sistémica, además de una invasión tumoral amplia de la médula ósea que produce una reducción sustancial de la reserva medular.** El único tratamiento efectivo en estos casos es el sostén con varias transfusiones de sangre, las cuales no están exentas de complicaciones, como la alosensibilización y el aumento de la incidencia de hepatitis secundaria a transfusión. En pacientes con anemia dependiente de transfusiones por reducción de la reserva de la médula ósea, el uso de eritropoyetina no ha tenido éxito (Miller y col., 1990) mientras que los preparados de hierro y los suplementos vitamínicos tampoco dieron resultados satisfactorios. Las complicaciones más frecuentes de la radioterapia extensa o la quimioterapia sistémica son granulocitopenia y trombocitopenia. Los tumores que crecen con rapidez y comprometen la médula ósea rara vez producen pancitopenia. La trombocitosis también es una manifestasción inespecífica asociada con varias neoplasias, como el cáncer de próstata (Williams, 1977). En los pacientes con cáncer de próstata rara vez se observan complicaciones trombóticas relacionadas con trombocitosis y no se necesita tratamiento.

En pacientes con cáncer de próstata avanzado, una de las complicaciones urológicas más importantes es la uropatía obstructiva. Esta complicación, relacionada con la enfermedad primaria, puede ser devastadora para la calidad de vida del paciente e incluso puede tener implicaciones terapéuticas importantes. Además de la incidencia creciente de infección y dolor, la obstrucción renal puede afectar su función en forma crítica, incluso hasta no poder eliminar varios agentes quimioterápicos cuya excreción depende en gran medida de mecanismos renales. **En general, para tratar mejor a los pacientes que son candidatos a tratamientos con fármacos citotóxicos hay que aliviar la obstrucción mediante la colocación de tutores internos o de nefrostomías percutáneas.**

Cuadro 95-1. *Distribución de los sitios metastásicos en ensayos sobre quimioterapia para pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal*

Investigador	*Nº de pacientes*	*Hueso*	*Pulmón*	*Hígado*	*Tejidos blandos-ganglios*
Pienta (1994)	42	42	3	5	13
Sella (1994)	39	36	3	3	9
Moore (1994)	27	22	2	2	10
Eisenberger (1995)	109	108	6	4	15
Hudes (1992)	36	36	0	2	7
Total	253	244 (96%)	14 (5,5%)	16 (6,5%)	54 (21%)

Entre las complicaciones más importantes en oncología se encuentra la compresión de la médula espinal (Sorensen y col., 1990). **Debido a que el cáncer de próstata compromete con frecuencia los cuerpos vertebrales, la incidencia de compresión de la médula espinal es notable en este cáncer en particular. Las manifestaciones clínicas de la compresión de la médula epidural son dolor, anomalías sensitivas y cambios motores progresivos, como la pérdida del control de esfínteres vesical e intestinal, que puede desencadenar incontinencia de materia fecal y orina.** Con frecuencia, la aparición de dolor significativo en la espalda es el primer signo en pacientes con compromiso extenso de las vértebras. **El reconocimiento temprano y la actitud terapéutica intensiva, junto con el empleo de procedimientos no invasivos de amplia disponibilidad, como la resonancia magnética (RM), ofrecen la oportunidad de tratar complicaciones potencialmente riesgosas en forma más efectiva. El tratamiento urgente de estos pacientes implica administrar dosis altas de corticosteroides por vía parenteral, radioterapia externa y descompresión quirúrgica con estabilización vertebral** (Sorensen y col., 1990).

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LOS ANDRÓGENOS

Los informes más recientes sugieren que los pacientes con cáncer de próstata refractario a la hormonoterapia son un grupo heterogéneo y que la caracterización completa de la respuesta y del tipo de terapéutica endocrina efectuada previamente es un componente esencial del tratamiento.

Por lo general, la primera manifestación de progresión de la enfermedad es el aumento del nivel sérico de PSA. Este hallazgo puede preceder otras evidencias de enfermedad progresiva en alrededor de 6 meses y durante este tiempo los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos (Eisenberger y col., 1995a). Excepto que haya razones para sospechar del cumplimiento del tratamiento o que el tratamiento anterior incluyera regímenes que no lograron una supresión sostenida de la testosterona sérica hasta niveles de castración (p. ej., antiandrógenos no esteroides como fármacos únicos, bajas dosis de estrógenos, inhibidores de la 5α-reductasa o una combinación de éstos) es poco probable que la evaluación sistemática de la testosterona sérica sea costo-efectiva, en especial si los pacientes ya revelaron signos y síntomas de hipogonadismo crónico. No obstante, se ha comunicado una tasa elevada de respuestas secuenciales con supresión androgénica intermitente, como lo describieron Goldberger y col. (1995). En la mayoría de los pacientes que respondieron, se observaron evidencias de recuperación de los niveles séricos de testosterona por encima del valor de castración durante los períodos no tratados, lo cual sugiere que, en realidad, en algunos pacientes se justifica una evaluación de los niveles séricos de testosterona.

Durante varios años se ha considerado que en pacientes no sometidos a orquiectomía la suspensión de la supresión androgénica puede influir en forma adversa sobre la evolución de la enfermedad en términos de progresión y supervivencia (Taylor y col., 1993). Asimismo, se ha demostrado que en una pequeña proporción de pacientes la administración exógena de testosterona y sus derivados puede, de hecho, producir una exacerbación clínica significativa, que genera dolor severo y complicaciones neurológicas, urinarias y de la coagulación (Fowler y Whitmore, 1981, 1982; Manni y col., 1988). En un análisis retrospectivo de 205 pacientes con enfermedad refractaria a hormonas tratados con quimioterapia, Hussain y col. (1994b) evaluaron varios factores de pronóstico, incluida la orquiectomía. Este análisis multivariado no encontró una relación significativa entre la orquiectomía previa y el tiempo hasta el que se produjo la progresión de la enfermedad y la supervivencia. En los pacientes de Hussain y col. se suspendieron todas las formas de tratamiento médico de supresión androgénica durante por lo menos 4 semanas antes de comenzar la quimioterapia y, en contraposición con la sugerencia de Taylor y col. (1995), la suspensión del tratamiento no afectó la supervivencia en forma significativa. **Hasta resolver este tema, en los ensayos clínicos con quimioterapia los autores recomiendan mantener la supresión androgénica gonadal durante el tratamiento. En la práctica clínica sistemática, si se decide suspender el tratamiento, el monitoreo intermitente de la testosterona sérica puede proporcionar información potencialmente importante para tratar a estos pacientes.**

Otro aspecto importante del tratamiento comentado en detalle en otro sector de este capítulo, se relaciona con los efectos de la supresión de los antiandrógenos (Scher y Kelly, 1993). **La suspensión de los antiandrógenos (esteroides y no esteroides) puede lograr respuestas clínicas expresadas a través de la reducción de los niveles de PSA, beneficios sintomáticos y, con menor frecuencia, mejorías objetivas en las metástasis en tejidos blandos y el hueso. Debido a esto, los autores recomiendan primero suspender estos agentes, controlar en forma meticulosa a los tratados con antiandrógenos combinados con otras formas de supresión androgénica, y monitorear los niveles de PSA en forma seriada durante un período de entre 4 y 8 semanas antes de iniciar las maniobras terapéuticas siguientes.**

El siguiente paso consiste en determinar qué modalidad terapéutica se debe emplear primero, ya sea un tratamiento relativamente atóxico, como un tratamiento hormonal de segunda línea, o la quimioterapia citotóxica. La cantidad creciente de datos sobre tratamientos endocrinológicos como segunda línea de terapéutica, en pacientes con progresión de la enfermedad después de la supresión androgénica inicial, sugiere que este tratamiento puede desempeñar una función antes de instituir la quimioterapia (Small y Vogelzang, 1997). **Aunque en varios estudios se comunicaron tasas de respuesta de entre el 20 y el 80%, la mediana de duración de la respuesta en los pacientes tratados, en la experiencia comunicada es breve y oscila entre 2 y 4 meses. En este caso en particular se informa cierta actividad antitumoral del dietilestilbestrol (DES)** (Smith y col., 1995), **del compuesto herbáceo PC-SPES** (Small y col., 2000), **en el cual esta actividad es más probable**

que represente principalmente los efectos de los estrógenos contenidos en el preparado (DiPaola y col., 1998), **de la aminoglutetimida** (Sartor y col., 1993); **del ketoconazol** (Wilding y col., 1994) **y de los corticoides** (Storlie y col., 1995), **además de la suspensión de los antiandrógenos** (Scher y Kelly, 1993; Small y Srinivas, 1995). Se efectuó una observación interesante que indica que la experiencia con los mismos agentes informada con anterioridad –aminoglutetimida (Drago y col., 1984), ketoconazol (Trump y col., 1993) y bajas dosis de corticosteroides (Tannock y col., 1989)– era mucho menos alentadora. Otra observación interesante se relaciona con las respuestas secuenciales a varios tratamientos endocrinológicos de segunda línea, entre los que se incluyen la suspensión de un antiandrógeno luego de la introducción de otro antiandrógeno de la misma clase (p. ej., las respuestas a la bicalutamida después de la flutamida o a la nilutamida después de la bicalutamida). **Es probable que la explicación de la experiencia más positiva con estos abordajes endocrinológicos de segunda línea se relacione con un cambio hacia el inicio más temprano del tratamiento, como consecuencia de un reconocimiento temprano de la progresión de la enfermedad con monitoreo secuencial del PSA. Este reconocimiento temprano permite cambios en el tratamiento en momentos previos, cuando la enfermedad aún puede depender en cierta medida de las hormonas.** Se necesita más información con respecto al significado clínico de estas observaciones iniciales, en especial sobre el impacto de este abordaje sobre las tasas de progresión y de supervivencia en el cáncer de próstata avanzado. Es posible que este abordaje evolucione en la misma dirección que en el cáncer de mama, en el cual la mayor parte de las respuestas de corto plazo se observa en pacientes con tumores ricos en receptores de estrógeno y progesterona. Debido a la toxicidad potencial de la quimioterapia citotóxica, este abordaje hormonal secuencial puede ser una alternativa razonable en pacientes con enfermedad metastásica relativamente limitada que permanecen asintomáticos cuando progresa su enfermedad y en los que presentan niveles séricos de PSA en aumento como única indicación de actividad de la enfermedad.

Otra consideración importante es la evaluación clínica inicial del comportamiento biológico posible de estos tumores, que con frecuencia se denomina fenotipo metastásico. En los tumores poco diferenciados, anaplásicos o neuroendocrinos suele ser baja la probabilidad de desarrollar respuestas significativas y duraderas a la supresión androgénica. Con frecuencia, en su inicio estos tumores se relacionan con niveles séricos de PSA bajos o ausentes, crecimiento rápido de la lesión primaria, gran cantidad de recurrencias locales en el tacto rectal o todas estas situaciones; presentan incidencia muy elevada de afectación visceral y compromiso óseo poco característico (lesiones líticas). El reconocimiento de estas características clínicas puede, en realidad, desempeñar una función importante al seleccionar los agentes quimioterápicos (se comentará más adelante). En pacientes con neoplasias agresivas desde el punto de vista clínico y niveles séricos de PSA relativamente bajos se ha sugerido (Logothetis y col., 1994) que la realización de biopsias sistemáticas en los sitios que albergan enfermedad podría revelar evidencias de componentes neuroendocrinos al efectuar inmunoensayos en algunos pacientes y este componente podría tener significación pronóstica y terapéutica. No obstante, antes de recomendar la realización sistemática de biopsias solo con este propósito ese beneficio debe ser confirmado por otros estudios.

EXPERIENCIA CON QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

El manejo y la evaluación de los ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata metastásico suelen confundirse debido a problemas metodológicos significativos. La mayoría de las dificultades se relacionan con el patrón de diseminación metastásica predominante en la enfermedad. Como se mencionó, el sitio que alberga metástasis con mayor frecuencia es el hueso, las que se manifiestan a través de lesiones osteoblásticas difusas que no pueden medirse en forma confiable para permitir la evaluación de los beneficios terapéuticos. En raras ocasiones las metástasis en tejidos blandos o vísceras no se pueden medir en forma seriada (véase cuadro 95-1) y con frecuencia se asocian con enfermedad ósea predominante que impide un examen más global de estos pacientes (Yagoda, 1984). Asimismo, se formularon muchas críticas a la selección de los pacientes con enfermedad cuantificable en dos dimensiones para el desarrollo de nuevos fármacos. Muchos investigadores consideran que estos enfermos son un subgrupo con características biológicas diferentes y no son representativos de los pacientes habituales con cáncer de próstata que solo tienen evidencias clínicas de metástasis óseas. De hecho, se ha puesto mucho énfasis en la definición de las variables de pronóstico para la población con enfermedad hormonorresistente. El cuadro 95-2 resume los parámetros clíni-

Cuadro 95-2. *Factores de pronóstico descritos con frecuencia en relación con la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal*

Factor de pronóstico	*Significado*
Estado funcional	Definitivo: se observa en casi todos los estudios
Hemoglobina basal	
Compromiso hepático (otros sitios viscerales)	Posible: se observa en algunos estudios. Los datos se obtuvieron de análisis multivariados provenientes de estudios no controlados. No se observa que se relacionen con la supervivencia en ensayos aleatorizados.
Fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina y LDH basales	
Tiempo desde el comienzo de la supresión androgénica hasta el inicio de la quimioterapia	
Respuesta al tratamiento (cuantificable)	
Disminución ≥ 50% del valor sérico de PSA postratamiento (≥ 4 semanas)	
PSA basal	
Extensión de la enfermedad en el centellograma óseo	Ambiguo: se necesitan más datos.
Continuación de la supresión androgénica	

LDH, deshidrogenasa del ácido láctico; PSA, antígeno prostático específico.

cos y de laboratorio conocidos como factores importantes para medir la evolución de la enfermedad por medio de la supervivencia. **En la mayor parte de los informes los parámetros con significación pronóstica son el estado funcional basal (estado funcional) y los niveles de hemoglobina previos al tratamiento (por encima y por debajo de la mediana de hemoglobina en la población evaluada).** Otros parámetros con una probable función significativa para evaluar la evolución de la enfermedad son los valores séricos basales de fosfatasa ácida, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa del ácido láctico (LDH). Los datos con respecto a la influencia del valor basal del PSA y de la extensión del compromiso óseo en el centellograma (cantidad de lesiones o patrón de distribución del compromiso óseo) y sobre el mantenimiento de la supresión androgénica han sido ambiguos y es necesario realizar una evaluación más profunda.

A pesar de que para evaluar los efectos terapéuticos de la quimioterapia en pacientes con enfermedad hormonorresistente se suele confiar en los niveles de PSA, para obtener una definición más precisa del significado de los cambios en los valores del PSA se debe efectuar una evaluación apropiada en ensayos de fase III diseñados en forma específica para examinar este tema. **Los datos provenientes de análisis multivariados, a partir de ensayos clínicos no controlados con pacientes que presentaban enfermedad resistente al tratamiento hormonal, demostraron que una disminución de los valores basales del PSA mayor del 50% durante un período de 4 semanas o más se relaciona con intensidad con la supervivencia, lo cual se utilizó para sostener que estas reducciones producen beneficios terapéuticos** (Kelly y col., 1993; Smith y col., 1998; Bubley y col., 1999). Otros investigadores, con una metodología similar, coincidieron en el hallazgo de que los cambios de los valores del PSA tienen un significado pronóstico sobre el tratamiento. No obstante, estos estudios no pudieron definir una disminución provocada por el tratamiento que demuestre especificidad suficiente para poder emplearlo como punto de corte razonable en ensayos no controlados en los que se evalúan fármacos nuevos (Sridhara y col., 1995). Por eso esos autores se opusieron al uso sistemático de este parámetro como única indicación de eficacia terapéutica en el proceso de screening clínico de la actividad de un fármaco nuevo. Asimismo, **varios sistemas preclínicos han demostrado que algunos fármacos pueden reducir la secreción de PSA como efecto aislado, lo cual puede ocurrir sin que haya cambios simultáneos en el crecimiento tumoral** (Larocca y col., 1991; Steiner y col., 1995). Es importante destacar, sin embargo, que los ensayos de laboratorio empleados para evaluar el efecto de un solo fármaco sobre la secreción de PSA no pudieron confirmarse en forma adecuada en la clínica. Tal vez el tema más crítico sea que **en los ensayos de fase III no se demostró que los cambios de los valores de PSA se relacionen con la supervivencia**. No obstante, esto podría deberse a que en ningún estudio contemporáneo sobre quimioterapia se han logrado avances en la supervivencia. Al tomar conciencia de estas dificultades, una reunión para lograr consenso, organizada por varios investigadores líderes en este campo, estableció pautas razonables con respecto al uso de la prueba de PSA en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata independiente de los andrógenos (cuadro 95-3). No se comprobó que fueran beneficiosas otras pruebas, como la determinación de la fosfatasa ácida sérica (medida con cualquier método) y de la fosfatasa alcalina (Yagoda y col., 1983). Sin lugar a dudas, se requieren nuevos marcadores alternativos confiables que aumenten la capacidad de identificar con rapidez los tratamientos activos para esta enfermedad. Las nuevas clases de compuestos en evolución necesitan un conjunto original de criterios de valoración y la identificación de marcadores intermedios que indiquen la presencia de los efectos biológicos específicos de los fármacos.

Cuadro 95-3. *Pautas de consenso*

Selección del paciente	*Respuestas/progresión*
Aumento de tamaño de los sitios mensurables	•**Respuestas**
Nuevas lesiones óseas en el centellograma (por lo menos una)	Objetiva (respuestas mensurables)
PSA ≥ 5 ng/mL en pacientes sin enfermedad mensurable	Disminución del nivel de PSA ≥ 50% confirmado 4 semanas después
Dos elevaciones consecutivas de los valores de PSA separadas por lo menos por una semana	•**Progresión**
Progresión después de suspender los antiandrógenos	Una lesión nueva o más en el centellograma óseo
Evidencia de niveles de testosterona compatibles con castración	Aumento del tamaño de las lesiones o lesiones nuevas
	Aumento de un 25% de los niveles de PSA por encima del valor basal
	Aumento del 50% de los niveles de PSA por encima del nadir

PSA, antígeno prostático específico.

La mayor parte de los agentes quimioterápicos disponibles en la práctica actual como agentes únicos se ha utilizado en pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal (Eisenberger y col., 1985, 1988) (cuadros 95-4 y 95-5). Los datos comunicados en la literatura deben evaluarse en función del momento del informe. Los ensayos clínicos realizados antes de fines de la década de 1980 (véase cuadro 95-4) deben evaluarse por separado de los publicados con posterioridad. El problema principal se relaciona con la disponibilidad de la evaluación del PSA sérico y con el desarrollo de instrumentos que permiten evaluar y medir los criterios asociados con la calidad de vida. Ha quedado claro que en estudios contemporáneos que emplean estos dos parámetros se obtienen tasas de respuesta más elevadas (cuadro 95-5). Se pueden esperar tasas de respuesta más altas si por lo menos uno de los agentes que integra el régimen combinado es una hormona, como el fosfato de estramustina, y si se utilizan agentes hormonales en forma conjunta para que se complementen entre sí (p. ej., debido a la toxicidad), como en el caso del **uso de corticoides con taxanos para prevenir y disminuir al mínimo la incidencia de reacciones anafilácticas** (cuadros 95-6 y 95-7). Es posible que algunos de los pacientes incluidos en la categoría de enfermedad estable antes descrita (Schmidt y col., 1976; Slack y col., 1980) puedan, de hecho, incluir-

Cuadro 95-4. *Experiencia representativa con agentes únicos informada antes de disponer del PSA sérico*

Fármaco	*Referencia*	*Dosis/esquema*	*Respuestas globales*	*Toxicidades comunes*	*Criterios de respuesta*
Ciclofosfamida	Revisado por Carter, 1975	VO e IV múltiple	8/57 (14%)	N + V, hema	No se especifican
Doxorrubicina	O'Bryan, 1973 O'Bryan, 1977 Scher, 1984	30-60 mg/m² IV cada 3 semanas	13/88 (14,5%)	N + V, hema, cardíaca	No se especifican MSKCC (Yagoda, 1984)
	Torti, 1983	10-20 mg/m² IV por semana			NCPC (Schmidt, 1976)
Fosfato de estramustina	Mittleman, 1976 Kuss, 1980 Veronesi, 1982	VO e IV múltiple	15/86 (17%)	N + V, hema, edema, tromboembólica, ginecomastia	Múltiples criterios de respuesta
Cisplatino	Yagoda, 1979 Merrin, 1979 Rossof, 1979 Qasi, 1983 Moore, 1986	50-80 mg/m² IV cada 3 semanas con hidratación previa y posterior	24/146 (13,5%)	N + V, renal, hema	MSKCC (Yagoda, 1984) NPCP (Schmidt, 1976) o no se especifican
Mitoxantrona	Osborne, 1983 y Raghavan, 1986	12-14 mg/m² IV cada 3 semanas	3/64 (5%)	N + V, hema	Southwest Oncology Group (Osborne, 1983) y Organización Mundial de la Salud (Raghavan). En 13 pacientes más se revelaron mejorías en un punto final relacionado con la calidad de vida, o en más de un punto final
Vinblastina	Revisado por Yagoda, 1993 Dexeus, 1985	Dosis múltiples, bolo IV y a través de infusión continua × 5 días	Cantidad total dudosa (8%) 8/39 (21%)	Neuro, hema	Varios criterios de respuesta; MD Anderson (Logothetis, 1983) usado en el estudio de infusión continua
Fluorouracilo	Revisado por Eisenberger, 1988	Dosis múltiples, VO y bolo IV	Dudosa	Hema, mucositis	Criterios de respuesta poco claros; sin embargo, es probable que las tasas de respuesta global sean menores del 20%

VO, vía oral; VI, vía intravenosa; N + V, náuseas y vómitos: Hema, hemática (mielosupresión); Neuro, neurotoxicidad; NCPC, National Prostatic Cancer Project; MSSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.
Modificado de Eisenberger, 1985, 1988.

se entre los que responden si se demuestra una reducción significativa del PSA. Asimismo, como se mencionará más adelante, es probable que los pacientes que en la actualidad son derivados a médicos oncólogos e ingresan en ensayos clínicos en realidad tengan enfermedades menos avanzadas y sintomáticas que los que se derivaban en el pasado, cuando no se disponía del valor de PSA. Este factor temporal también es importante cuando se evalúa la supervivencia en esta población. Los datos en evolución sobre quimioterapia sugieren que es más probable que la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal oscile entre los 12 y los 18 meses (Eisenberger y col., 1995a) en comparación con los 6 a 12 meses mencionados con anterioridad (Eisenberger y col.,1985, 1988), pero esto podría ser solo un reflejo del sesgo relacionado con el momento del estudio más que con los efectos terapéuticos.

Sin lugar a dudas, el uso sistemático de la evaluación del nivel sérico del PSA en la práctica clínica tuvo un impacto profundo sobre diversos aspectos clínicos de la enfermedad. Entre ellos, se produjo un cambio importante hacia la presentación inicial en estadios tempranos y la progresión de la enfermedad después de los tratamientos locales o sistémicos se establece mucho antes, gracias a la detección del aumento de los valores séricos del PSA. La migración de estadios resultante ha afectado con claridad el tipo de paciente que ingresa en los ensayos clínicos. Los admitidos en los ensayos contemporáneos tienen cargas tumorales más pequeñas, mientras que la incidencia y severidad de las anomalías clínicas importantes, reflejadas en los datos de laboratorio y asociadas con la carga tumoral, como anemia, disfunción renal, síntomas y estado funcional, son mucho más favorables que en la era previa al PSA. Estas consideraciones son importantes cuando se evalúan los resultados de los distintos regímenes terapéuticos, como se ilustra en los cuadros 95-4 y 95-6 (experiencia más contemporánea con el uso del PSA) en comparación con la observada en los cuadros 95-5 y 95-7.

También se deben evaluar con atención los estudios efectuados antes de fines de la década de 1980, debido a las diferencias en los criterios de evaluación, en los factores de selección y en las dificultades para determinar la

Cuadro 95-5. *Experiencia con un solo agente en función del valor del PSA*

Fármaco	*Referencia*	*Dosis/esquema*	*Respuesta global*	*Toxicidades frecuentes*	*Criterios de respuesta*
Ciclofosfamida	VonRoemeling, 1992	75-150 mg/día VO	4/13 (30%)	Náuseas Hemática	Principalmente disminución ≥ 50% en el valor del PSA, pero también se observan respuestas mensurables
	Abell, 1995	100 mg/m²/día VO × 14 días cada 2 semanas × 3 ciclos	6/20 (30%)	Náuseas Hemática	
	Smith, 1992	1,5-4,5 g/m² + GM-CSF + mesna	6/10	Náuseas Hemática	
Paclitaxel	Roth, 1992	135-170 mg/m² IV en 24 horas	1/23	Hemática Cardiovascular reacciones anafilácticas	Criterios mensurables y respuestas del valor de PSA (≥ 50%)
	Ahmed, 1997	150 mg/m² IV en 1 hora, 1 vez por semana × 6 semanas, repetir cada 8 semanas	6/12 2/4	Neurotoxicidad y mielosupresión	Respuestas mensurables con disminución del 50% del valor de PSA
Mitoxantrona	Rearden, 1995	3-4 mg/m² IV por semana	0/14	Hemática	Una respuesta mensurable, 3 mejorías subjetivas, 0/14 Disminución ≥ 50 % en el valor del PSA
Docetaxel	Picus, 1999	75 mg/m² cada 3 semanas	16/35 (45%) 4/25 (28%)	Fatiga, estomatitis, mielosupresión, edema	Disminución del 50% en las respuestas del PSA mensurables
	Friedland, 1999	75 mg/m² cada 3 semanas	5/12	Estomatitis, edema, mielosupresión	Disminución del 50% en el valor del PSA
	Beer, 2000	36 mg/m² cada 3 semanas × 6 semanas, seguida por 2 semanas de descanso	9/19 (47%)	Leucopenia (9%)	Disminución del 50% en el valor del PSA
Tartrato de vinorelbina	Oudard, 1999	25 mg/m²/semana	19/47 (40%)	Neutropenia moderada	Disminución del 50% en el valor del PSA
Fosfato de estramustina	Yagoda, 1991	14 mg/kg/día VO 3 × día	9/42 (21%)	Náuseas Hemática Tromboembólica Ginecomastia	Disminución ≥ 50% en el valor del PSA
Fluorouracilo	Kuzel, 1993	1.000 mg/m²/día × 5 días a través de infusión IV continua cada 28 días	0/18	Hemática Mucositis	No se observan respuestas mensurables objetivas ni disminución ≥ 50% en el valor del PSA
Etopósido	Hussain, 1994	50 mg/m²/día VO × 21 días, una vez por mes	2/24 (8%)	Hemática	Un paciente tuvo una disminución ≥ 50% en el valor del PSA y en uno hubo una respuesta mensurable
Carboplatino	Canobbio, 1993	150 mg/m² IV semanal	3 (2)/25 (12%)	Hemática	3 tuvieron disminuciones ≥ 50% en el valor del PSA. 2 tuvieron respuestas mensurables
Losoxantrona	Huan, 1995	50 mg/m² IV cada 21 días	5/29 (25%)	Hemática	El 60% tuvo mejorías subjetivas

GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IV, vía intravenosa; VO, vía oral; PSA, antígeno prostático específico.

respuesta en pacientes con cáncer de próstata avanzado, comentadas con anterioridad. Asimismo, al incorporar dentro de los criterios para evaluar la respuesta en casi todos los ensayos clínicos contemporáneos los cambios posterapéuticos en los valores séricos del PSA, se agregó un nivel adicional de complejidad para interpretar los ensayos de fase II que examinan el cáncer de próstata.

La interpretación de algunos estudios también se dificulta debido al síndrome de suspensión de los antiandrógenos, antes no reconocido (Scher y Kelly, 1993). **Éste se caracteriza por una disminución del valor de PSA y, con menor frecuencia, por reducciones objetivas de tumores mensurables después de suspender los antiandrógenos (esteroides y no esteroides);**

Cuadro 95-6. *Experiencia global con regímenes combinados seleccionados provenientes de ensayos de fase II antes de disponer de valores del PSA*

Régimen	*Respuesta*	*Toxicidad*
Ciclofosfamida + doxorrubicina	12/93 (13%)	N + V, hema
Estramustina + fluorouracilo	3/25 (12%)	Ginecomastia, náuseas, tromboembólica, mucositis, hema
Carmustina + ciclofosfamida + doxorrubicina	7/27 (25%)	Hema, N + V
Ciclofosfamida + prednisolona	7/83 (8%)	Hema, N + V
Doxorrubicina + fluorouracilo +	31*/92 (34%)	Hema, N + V, mucositis
Melfalán + metotrexato + fluorouracilo + vincristina + prednisona	27†/84 (32%)	Hema, N + V, mucositis

*30 pacientes respondieron de acuerdo con los criterios de respuesta de MD Anderson (Logothetis, 1983); en el resto las respuestas están definidas en forma poco clara.
†24 pacientes tuvieron una disminución ≥ 50% en la fosfatasa ácida y 3/7 tuvieron respuestas mensurables.
Hema, hemática; N + V, náuseas y vómitos; PSA, antígeno prostático específico.
Modificado de Eisenberger, 1985, 1988.

esto podría haber contribuido a las respuestas clínicas comunicadas con algunos de los regímenes quimioterápicos desarrollados a principios de la década de 1990. Como rasgo típico, luego de suspender el antiandrógeno se puede producir una disminución del valor de PSA y, con menor frecuencia, otras evidencias sintomáticas u objetivas, o ambas, de mejoría de la enfermedad, de una mediana de duración breve (alrededor de 3 meses). Una evaluación prospectiva de pacientes con enfermedad en estadio D2 tratados con flutamida sugiere que la verdadera incidencia de respuesta a la suspensión de la flutamida es menor (15%) (Small y Srinivas, 1995) **que la comunicada en forma retrospectiva con anterioridad** (Scher y Kelly, 1993) **y que este valor podría aumentar debido al empleo de corticosteroides** (Sartor y Myers, 1995).

Los datos que se observan en los cuadros 95-4 a 95-7 sugieren poca actividad cuando se usa un solo agente, como el fármaco alquilante bifuncional ciclofosfamida. Sin embargo, en la literatura más antigua estos pequeños efectos antitumorales se demostraban solo en alrededor del 10 al 20% de los pacientes. Es interesante destacar que en los ensayos contemporáneos se comunica que la ciclofosfamida ejerce mayor actividad, ya sea en dosis convencionales por vía oral o en dosis elevadas por vía intravenosa (Smith y col., 1992a; Von Roemeling y col., 1992; Abell y col., 1995). La doxorrubicina, el fluorouracilo y el cisplatino –todos agentes con actividad significativa en varios tipos de tumores– solo han producido beneficios modestos como agentes únicos en pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal. La mitoxantrona, un derivado semisintético de la antracenodiona, produjo pocos beneficios subjetivos con evidencia mínima de actividad antitumoral objetiva (Osborne y col., 1983; Raghavan y col., 1986; Rearden y col., 1995). Este agente se evaluó en combinación con dosis bajas de prednisona (10 mg/día por vía oral) y se observaron efectos paliativos significativos que, sin embargo, podrían haberse atribuido al corticoide solo (Moore y col., 1994). No obstante, **en una comparación prospectiva aleatorizada de mitoxantrona y prednisona contra prednisona sola se observó que con la combinación se lograban mejorías significativas en varios aspectos relacionados con la calidad de vida** (Tannock y col., 1995). Es interesante destacar, sin embargo, que la supervivencia no varió en forma significativa en ambas ramas de tratamiento. Este estudio es la primera comparación aleatorizada diseñada en forma específica para evaluar un criterio al que se le ha asignado particular importancia; no obstante, es evidente que el significado y el impacto de estas evaluaciones requiere un examen adicional en ensayos clínicos bien diseñados. **Este estudio también justificó que en 1997 la U.S. Food and Drug Administration aprobara la combinación de mitoxantrona y prednisona para el cáncer de próstata metastásico.**

El fosfato de estramustina es una mostaza nitrogenada, derivada del 17-fosfato de estradiol, de la que se ha demostrado una actividad limitada en esta enfremedad como agente único (véanse cuadros 95-3 y 95-4). De hecho, en un estudio propectivo aleatorizado de pacientes con enfermedad refractaria a hormonas no se demostró que una dosis de 560 mg/día de fosfato de estramustina por vía oral fuera superior al placebo para lograr efectos paliativos y supervivencia (Iversen y Rasmussen, 1995) (cuadro 95-8). En evaluaciones preclínicas se comprobó que este fármaco ejerce su actividad citotóxica por medio de la inhibición de los microtúbulos (Hudes y col., 1992) y de la unión a la matriz nuclear (Hartley y Kruse, 1986). En un intento por mejorar la citotoxicidad del fosfato de estramustina los investigadores lo combinaron con otros fármacos que también ejercen sus efectos citotóxicos sobre los microtúbulos, como la vinblastina y el paclitaxel (Taxol) (véanse cuadros 95-5 y 95-7). Asimismo, se demostró que el etopósido actúa en forma sinérgica con el fosfato de estramustina a través de la alteración de la matriz nuclear (Pienta y col., 1994). De hecho, los ensayos clínicos que evaluaron la combinación del fosfato de estramustina con vinblastina, etopósido o paclitaxel revelaron una evidencia preliminar promisoria relacionada con la actividad antitumoral, como se observa en el cuadro 95-7. Al igual que con el fosfato de estramustina como agente único, se ha demostrado que la actividad del etopósido, la vinblastina y el paclitaxel es mínima en forma aislada en pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal (véase cuadro 95-5), lo cual sugiere que las observaciones preclínicas mecanicistas podrían tener pertinencia clínica verdadera. **Datos más recientes con docetaxel (Taxotere) como agente único sugirieron una actividad significativa de este compuesto como agente único** (Friedland y col., 1999; Picus y Schultz, 1999; Beer y col., 2000) (véase cuadro 95-5). **En la actualidad se realiza un estudio de fase III para evaluar el docetaxel en dos esquemas diferentes: uno**

Cuadro 95-7. *Experiencia con combinaciones nuevas con determinación del valor del PSA*

		Respuestas			
Régimen	*Referencia*	*Disminución ≥ 50% del valor del PSA*	*Respuestas mensurables*	*Toxicidad*	*Comentarios*
Fosfato de estramustina (FE)-(10 mg/kg/día VO en 3 dosis divididas × 6-7 semanas) + vinblastina 4 mg/m²/IV/semana	(Seidman, 1992)	13/24 22/36	2/5 1/7	Hema N + V Ginecomastia Tromboembolismo	Sin información sobre el tratamiento previo con flutamida
FE-15 mg/kg/día VO × 3 semanas Etopósido 50 mg/m²/día VO × 3 semanas	(Hudes, 1992) (Pienta, 1994)	29/42 (69%)	9/18 (50%)	Como arriba; sin embargo, el 25% tuvo toxicidad hemática severa	Efectos dudosos del tratamiento previo con flutamida; las respuestas se observaron en pacientes sin tratamiento antiandrogénico previo
FE-600 mg/m² VO/día + Paclitaxel-120-140 mg/m² a través de infusión durante 96 horas	(Hudes, 1995)	10/17 (59%)	3/6	Hema Mucositis N + V Edema, trombosis venosa profunda	Todos los pacientes tratados con flutamida presentaron una progresión objetiva antes de ingresar al estudio
FE + Docetaxel FE-280 mg VO 3 × día, días 1-5 Docetaxel-70 mg/m², día 2 (cada 3 semanas)	(Petrylak, 2000)	23/35 (74%)	4/7	Hema, edema, fatiga, TVP	Como arriba, datos sobre supervivencia estimulantes (77% al año)
FE-280 mg VO cada 6 horas × 5 dosis Docetaxel-70 mg/m² día (cada 3 semanas)	(Sinibaldi, 2000)	13/29 (45%)	3/13	Neutropenia, fatiga	1 día total de estramustina, sin complicaciones trombóticas
FE-420 mg VO 3 × día por 4 dosis, luego 280 mg × 5 dosis, semanal Docetaxel-35 mg/m² día 2 (semanal)	(Copur, 2000)	13/18 (72%)	4/8	Neutropenia moderada, edema, diarrea	12 pacientes tratados previamente con estramustina + vinblastina
FE-280 mg VO 3 × día × 14 días Etopósido-100 mg/día × 14 días Paclitaxel-135 mg/m² durante 1 hora el día 2 (cada 21 días)	(Smith, 1999)	26/40 (65%)	10/22	Hema, TVP	Pacientes con alto riesgo; la mayoría había recibido quimioterapia en forma previa y nueve tenían metástasis hepáticas
FE-280 mg 3 × día, días 1-3 Vinorelbina-15-20 mg/m² el día 2 (semanal × 8 semanas, luego semana por medio hasta 26 semanas)	(Sweeny, 2000)	15/21 (71%)	1/8	Hema moderada, edema, 17% TVP	La toxicidad cardiovascular con estramustina fue significativa
Doxorrubicina-40 mg/m² IV + ciclofosfamida 800-2.000 mg/m² + GM-CSF 5 mg/kg/día	(Small, 1995)	12/29 (24%)	4/12	Hema, N + V	Como arriba
Suramina: varias dosis/horarios + hidrocortisona-30-40 mg/día VO	(Revisado por Eisenberger, 1995)	128/338 (38%)	25/85 (29,5%)	Malestar general, renal, insuficiencia neurosuprarrenal	Revisión de nueve estudios. Las respuestas individuales oscilaron entre el 20 y el 65%
Mitoxantrona-12 mg/m² IV cada 3 semanas + prednisona 10 mg VO por día	(Moore, 1994)	5/23 (21,5%)	1/7	Hema	9 de 25 informaron respuestas paliativas adecuadas
Ketoconazol-1.200 mg VO por día + doxorrubicina-20 mg/m² a través de infusión durante 24 horas por semana + hidrocortisona 30 mg/día (en la mayoría de los pacientes)	(Sella, 1994)	21/39 (55%)	7/12	Hema, mucositis, insuficiencia adrenal	Posible suspensión de la flutamida en algunos, pero se observaron respuestas en pacientes no sometidos a tratamiento antiandrogénico

TVP, trombosis venosa profunda; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; Hema, hemáticos; IV, vía intravenosa; N + V, náuseas y vómitos; PO, vía oral.

Cuadro 95-8. *Comparaciones entre las supervivencias en ensayos prospectivos aleatorizados*

Fármaco/régimen	*Mediana de supervivencia (en semanas, excepto que se especifique otra cosa)*	*Comentarios*
Ciclofosfamida	47	Más pacientes en las ramas de quimioterapia presentaron enfermedad estable. La diferencia en la supervivencia no fue estadísticamente significativa
Fluorouracilo	44	
Sin quimioterapia*	38	
Fosfato de estramustina	26	Como arriba
Estreptozotocina	25	
Sin quimioterapia*	24	
Ciclofosfamida	27	La diferencia en la supervivencia no fue estadísticamente significativa
Dacarbazina	40	
Procarbazina	31	
Estramustina + prednimustina	37	Como arriba
Prednimustina	36	
Ciclofosfamida	41	Tasa elevada de incapacidad para la evaluación; las tasas de supervivencia no fueron estadísticamente significativas
Semustina	22	
Hidroxiurea	19	
Estramustina (E)	26	Como arriba
Vincristina (V)	27	
E + V	32	
Estramustina	43	Como arriba
Metotrexato	37	
Cisplatino	33	
Mitoxantrona + prednisona	9-10 meses	Mejor control del dolor y prolongación del tiempo hasta la progresión sintomática a favor de la combinación. PSA
Prednisona (Tannock, 1996)	Sin diferencias	
Mitoxantrona + hidrocortisona	12,3 meses	38 contra 22% de respuesta del PSA. La calidad de vida no difirió en forma significativa y el dolor se controló mejor
Hidrocortisona (Kantoff, 1998)	12,6 meses	
Suramina + hidrocortisona	9-10 meses	33 contra 16% de respuesta del PSA. El control del dolor y el tiempo hasta la progresión del dolor fueron significativamente mejores con la suramina. Toxicidad moderada
Placebo + hidrocortisona (Small, 2000)	Sin diferencias	
Estramustina + vinblastina	11,9 meses	Respuesta del PSA, 25 contra 3%
Vinblastina (Hudes, 1999)	9,2 meses	
Estramustina (E)	38	Como arriba
Cisplatino (C)	28	
E + C	40	
Doxorrubicina	29	Las diferencias en la supervivencia no fueron estadísticamente significativas
Fluorouracilo	24	
FAC	25	Como arriba
Fluorouracilo	34	
AC†	27	Sin diferencias en la supervivencia
Hidroxiurea	28	
Estramustina‡	34	Las diferencias en la supervivencia no fueron estadísticamente significativas
Placebo	24	

*Sin quimioterapia: tratamiento paliativo con radioterapia, corticosteroides y otras hormonas o solo analgésicos.
†AC, doxorrubicina (Adriamicina) + ciclofosfamida.
‡Iversen, 1995.
FAC, fluorouracilo, Adriamicina, ciclofosfamida; PSA, antígeno prostático específico.
Modificado de Eisenberger, 1985, 1988.

semanal (Beer y col., 2000) **y otro cada 3 semanas** (Friedland y col., 1999; Picus y Schultz, 1999) (véase cuadro 95-5), **en el cual se compara este fármaco con mitoxantrona y prednisona en pacientes con enfermedad refractaria a la hormonoterapia.**

Como se indicó, hay un interés cada vez mayor en la importancia biológica de los factores de crecimiento peptídicos para controlar el crecimiento del cáncer de próstata. La suramina, un compuesto antiguo utilizado durante los comienzos de la década de 1900 para el tratamiento de trastornos parasitarios, resurgió a mediados de la década de 1980 al ser evaluado para tratar a los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Es una naftilurea polisulfonada con múltiples funciones biológicas, como la inhibición de la ligadura de varios factores de crecimiento autocrinos a sus receptores celulares (Myers, 1992; Eisenberger y col., 1995b). Este agente tiene propiedades farmacológicas complejas

(unión densa con las proteínas y liberación lenta, vida media terminal prolongada) y un patrón de toxicidad poco habitual (neurotoxicidad, toxicidad renal y síndrome de malestar general-fatiga y anorexia) que en el presente se conoce en forma apropiada. Aunque los primeros datos en ensayos no controlados parecieron prometedores, los beneficios paliativos en pacientes con cáncer de próstata sintomático en estadio terminal, evaluados en ensayos de fase III, solo fueron un poco mejores que los de los corticosteroides solos; en consecuencia, el fármaco no se recomendó para que la FDA lo aprobara para el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, su función biológica básica impulsó la identificación de compuestos más específicos capaces de interferir en la función de los factores de crecimiento. En los ensayos iniciales se demostró que los fármacos actuales diseñados para inhibir la expresión de factores de crecimiento son más seguros que la suramina y es más probable que se logre una evaluación apropiada de esta clase de compuestos para el cáncer de próstata y otras patologías neoplásicas.

Los estudios aleatorizados ofrecen la oportunidad de evaluar la supervivencia, que es en realidad el criterio de valoración fundamental para determinar la eficacia terapéutica en esta enfermedad. **El cuadro 95-8 muestra algunos ensayos de fase III seleccionados con pacientes que padecían enfermedad resistente al tratamiento hormonal. Estos datos demuestran que ninguno de los regímenes quimioterápicos evaluados en estos ensayos fue superior a los demás en términos de supervivencia, a pesar de observar que la incidencia de respuestas del PSA (definidas como una disminución del 50% o más en el nivel de PSA durante más de 4 semanas), de beneficios subjetivos y del tiempo hasta la progresión mejoraron en forma significativa en algunas ramas de tratamiento.**

La evidencia de laboratorio y clínica indica que sobre todo en los pacientes con enfermedad avanzada se pueden observar alteraciones mayores en las vías de diferenciación (transformación neuroendocrina) del cáncer de próstata en proporciones variables (Logothetis y col., 1994; diSant'Agnese, 1995). Las consecuencias terapéuticas de este hallazgo son significativas, porque los tumores que revelan un fenotipo neuroendocrino suelen representar una enfermedad resistente al tratamiento hormonal en forma intrínseca y, en vista de sus propiedades clínicas y biológicas diferentes del adenocarcinoma de próstata de fenotipo habitual, suelen requerir consideraciones terapéuticas distintas. Los tumores expresan una cantidad de características biológicas propias de los tumores neuroendocrinos que también pueden provenir de otros órganos, con mayor frecuencia de los pulmones. Entre ellas se encuentra la expresión de receptores de varios factores de crecimiento peptídicos neuroendocrinos, como el antagonista del péptido liberador de bombesina/gastrina, somatostatina, cromogranina A y serotonina, además de mutaciones en la proteína liberadora de hormona paratiroidea y en el p53. Estos tumores revelan un comportamiento clínico poco característico (en comparación con el cáncer de próstata metastásico habitual), que se refleja en el compromiso visceral frecuente y en el crecimiento rápido de las metástasis en tejidos blandos. Las manifestaciones clínicas son bastante sugestivas de la entidad clínica. **Estos pacientes suelen presentar cambios subagudos en el patrón de su enfermedad, caracterizados sobre todo por una masa tumoral que crece con rapidez en el sitio primario, masas retroperitoneales voluminosas, desarrollo temprano de compromiso visceral (pulmón e hígado), metástasis óseas líticas (a diferencia del patrón blástico habitual) e incidencia elevada de compromiso cerebral. El descubrimiento de esta histología, que revela cambios clínicos rápidos, sugiere esta patología y la evaluación suele culminar con la demostración de una neoplasia del tipo de células pequeñas o poco diferenciada, junto con la revelación, mediante inmunomarcación, de marcadores neuroendocrinos en el tejido** (diSant'Agnese, 1995). **Un hecho típico es que los pacientes dejan de expresar el PSA cuando el tumor progresa o, con mayor frecuencia, presentan niveles indetectables en el momento de esta transformación. El tratamiento suele ser similar al de los pacientes con otros tumores neuroendocrinos (p. ej., carcinoma de células pequeñas de pulmón) e incluye combinaciones de cisplatino o carboplatino y etopósido** (Frank y col., 1995), **paclitaxel o docetaxel y topotecán.** Un grupo comunicó que las combinaciones con doxorrubicina eran moderadamente efectivas (Logothetis y col., 1994). **La radioterapia es muy efectiva y se debe tener en cuenta en pacientes con tumores voluminosos, metástasis cerebrales y cuando el control de la enfermedad local en áreas críticas ejercerá un impacto positivo sobre la calidad de vida (en términos de dolor, probabilidad de fracturas patológicas y obstrucción de la vejiga)**. Con frecuencia, para lograr un control máximo de la enfermedad se necesita un abordaje que combine quimioterapia y radioterapia. A pesar de que se obtienen respuestas evidentes, **el pronóstico de estos pacientes es limitado** y depende de varios factores, incluida la extensión de la enfermedad en el momento de la presentación.

Hemos descrito y comentado la extensa experiencia con quimioterapia en pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal. Asimismo, ilustramos algunas de las características complejas de esta enfermedad, única en el contexto de las intervenciones terapéuticas. A pesar de los avances relativamente pequeños y más que nada paliativos logrados hasta ahora con la quimioterapia no hormonal, es evidente que es esencial identificar agentes quimioterápicos y otras modalidades no hormonales activos para tratar esta enfermedad y lograr resultados significativos en pacientes que no pueden curarse con los métodos terapéuticos locales.

Sin lugar a dudas, los avances en biología tumoral en los laboratorios, así como las evaluaciones prospectivas sistemáticas acerca del comportamiento clínico del cáncer de próstata, dentro de un ambiente organizado de ensayos clínicos, han mejorado la comprensión de esta enfermedad de elevada prevalencia y han creado oportunidades para diseñar regímenes terapéuticos sistémicos específicos para el tumor.

TRATAMIENTO PALIATIVO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA REFRACTARIO A HORMONAS: DOLOR Y COMPRESIÓN DE LA MÉDULA EPIDURAL

Como en otras neoplasias malignas diseminadas, la paliación de los síntomas y el mantenimiento de una calidad de vida adecuada son los objetivos más importantes del tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

El dolor relacionado con el cáncer es, sin lugar a dudas, el síntoma más debilitante del carcinoma de próstata. El reconocimiento temprano de los diversos síndromes dolorosos relacionados con esta enfermedad es esencial para lograr un control efectivo de este síntoma devastador. El cuadro 95-9 describe los síndromes dolorosos más frecuentes y sus consideraciones terapéuticas respectivas.

A pesar de los grandes esfuerzos realizados, aún se sabe poco de la patogenia de las metástasis óseas y del dolor en el cáncer de próstata. La alteración del proceso normal de absorción y formación ósea, que suele desarrollarse en forma ordenada y secuencial, parece ser un factor determinante clave (Galasko, 1986) en el desarrollo de las metástasis óseas de la mayoría de las neoplasias malignas. En condiciones fisiológicas normales el proceso de remodelación ósea comienza con un aumento de la actividad osteoclástica seguido por un incremento de la diferenciación y maduración osteoblástica, que desencadena la formación de hueso nuevo y la reparación de la absorción inicial causada por los osteoclastos. La pérdida ósea relacionada con el cáncer metastásico puede provenir de un incremento de la actividad osteoclástica que, en definitiva, genera una resorción excesiva de la matriz mineral y orgánica del hueso. En las áreas comprometidas por la enfermedad metastásica las células tumorales también pueden hacer que se secreten minerales y se reabsorba la matriz (Galasko, 1986). En estudios preclínicos se demostró que, además de las distintas citocinas asociadas, los factores de crecimiento y de necrosis tumoral, así como las proteínas morfógenas del hueso desempeñan una función principal en la inducción de las actividades osteoclástica y osteoblástica (Galasko, 1986; Reddi y Cunningham, 1990). En el cáncer de próstata las metástasis óseas son blásticas en forma predominante, lo cual refleja mayor actividad osteoblástica en el proceso de remodelación ósea (Averbush y col., 1993). Este fenómeno puede ser secundario a la secreción de factores de crecimiento específicos, responsables de la inducción de la actividad osteoblástica (Jacobs y col., 1979). Asimismo, se observa una ausencia significativa de actividad osteoclástica que podría explicar la relativa rareza de la aparición de hipercalcemia en el cáncer de próstata metastásico (Jacobs y col., 1979; Story, 1991); de hecho, los niveles séricos de calcio elevados en forma significativa

Cuadro 95-9. *Síndromes dolorosos frecuentes en el cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas*

Síndrome doloroso	*Tratamiento inicial*	*Otras alternativas terapéuticas*
Dolor óseo focalizado	Tratamiento farmacológico del dolor Radioterapia focalizada (atención especial a las áreas que soportan peso, a la presencia de metástasis líticas y a las extremidades)	Estabilización quirúrgica de las fracturas patológicas o de erosiones óseas extensas En los pacientes con dolor focalizado en la espalda se deben buscar metástasis epidurales y compresión de la médula espinal Se debe considerar el uso de radiofármacos si fracasa la radioterapia focalizada
Dolor óseo difuso	Tratamiento farmacológico del dolor Radioterapia "de múltiples campos" o de campo extendido Radiofármacos	Corticosteroides Bifosfonatos Calcitonina Quimioterapia
Metástasis epidurales y compresión de la médula espinal	Dosis elevadas de corticosteroides Radioterapia Descompresión y estabilización quirúrgica indicadas en bloqueos epidurales de alto grado, compromiso óseo extenso o recurrencia posactínica	Tratamiento farmacológico del dolor
Plexopatías: causadas por la extensión directa del tumor o por el tratamiento previo (raro)	Tratamiento farmacológico del dolor Radioterapia (si no se empleó con anterioridad)	Tricíclicos (amitriptilina) Anticonvulsivantes
Causas neurogénicas varias: neuralgia posherpética, periférica, neuropatías	Procedimientos neurolíticos (bloqueos nerviosos)	
	Evaluación neurológica meticulosa Suspensión de los fármacos neurotóxicos: taxol, alcaloides de la vinca, compuestos con platino, suramina, etc.	Tricíclicos (amitriptilina) Anticonvulsivantes
Otros síndromes dolorosos infrecuentes: metástasis craneanas extensas con compromiso de los pares craneanos, metástasis hepáticas dolorosas extensas o masas pelvianas	Radioterapia Tratamiento farmacológico del dolor Corticosteroides (compromiso de los pares craneanos)	La quimioterapia intratecal puede aliviar los síntomas del compromiso meníngeo; se puede considerar la administración de infusiones regionales

(cuya incidencia actual es infrecuente) se producen con mayor frecuencia debido a la presencia de un fenotipo de cáncer de próstata neuroendocrino, que se comentó con anterioridad (diSant'Agnese, 1995).

En pacientes con enfermedad refractaria a hormonas el dolor óseo local se puede controlar bien con radioterapia externa focalizada. **En general, los autores también recomiendan evaluar las áreas dolorosas que son positivas en el centellograma óseo con radiografías simples, para excluir la presencia de lesiones líticas o de fracturas patológicas.** Este tipo de consideraciones adquiere mayor importancia cuando las áreas dolorosas afectan las extremidades y los sitios que soportan peso. **Las metástasis óseas líticas mensurables, en especial las que se encuentran en áreas que soportan peso, deben ser irradiadas en forma sistemática, sin importar las características del dolor, y se considerará la estabilización quirúrgica cuando aparezcan evidencias de destrucción de la cortical del hueso o de fracturas patológicas.**

El tratamiento del dolor óseo difuso es un problema aún más desafiante. **Se deben administrar analgésicos opioides en forma intensiva, porque se ha demostrado de manera inequívoca que éstos mejoran la calidad de vida** (Foley, 1993; U.S. Department of Health and Human Services [DHHS], 1994). Otros abordajes farmacológicos adyuvantes incluyen corticoides (Tannock y col., 1989; Storlie y col., 1995), bifosfonatos (Averbush, 1993) y fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (U.S. DHHS, 1994). La introducción de radiofármacos que "buscan el hueso" resultó ser un recurso útil para el tratamiento del dolor óseo difuso. Los compuestos usados con mayor frecuencia son el fósforo radiactivo (^{32}P) (Silberstein y Williams, 1985; Silberstein, 1993) y el estroncio 89 (^{89}Sr) (Porter y col., 1993; Porter y Davis, 1994). Se ha demostrado que este último compuesto alivia el dolor en diversos grados en el 25 al 65% de los pacientes con enfermedad refractaria a hormonas y dolor difuso (Porter y col., 1993; Porter y Davis, 1994), y en un ensayo clínico éste logró un control más duradero del dolor cuando se combinó con radioterapia externa en casos de enfermedad ósea localizada (Porter y Davis, 1994). La farmacocinética del ^{89}Sr varía en forma considerable según la extensión del compromiso óseo. La retención del isótopo es significativamente más prolongada en pacientes con metástasis osteoblásticas difusas que en los que presentan un compromiso óseo relativamente limitado (Robinson y col., 1989). Es importante reconocer este factor porque, sin lugar a dudas, afecta la magnitud y la duración de la mielotoxicidad asociada con este compuesto radiactivo. Un estudio informó un sinergismo alentador entre el ^{89}Sr y la doxorrubicina, que es un radiosensibilizante conocido y bien estudiado (Tu 1995), están en marcha estudios adicionales que evalúan los mismos fármacos u otros con ^{89}Sr.

Las metástasis epidurales son una complicación frecuente y potencialmente devastadora del cáncer sistémico. Debido a la tendencia del cáncer de próstata a dar metástasis en la región vertebral y paravertebral, la incidencia de compresión de la médula epidural es elevada. Es esencial diagnosticar y tratar las metástasis epidurales en un momento temprano, para preservar la deambulación, la función del intestino y la vejiga, y facilitar el tratamiento del dolor (Rodichok y col., 1981, 1986; Grossman y Lossignol, 1990). **La compresión epidural de la médula por parte de los cuerpos vertebrales es responsable de la vasta mayoría de las compresiones de la médula espinal, mientras que menos del 10% se debe a tumores que comprometen la región paravertebral. En la gran mayoría de los pacientes los centellogramas óseos son positivos en el momento del diagnóstico, así como las radiografías; no obstante, en algunos casos con metástasis epidurales de una región paravertebral, el único hallazgo es el examen neurológico anormal** (Wright, 1963).

El diagnóstico de compresión epidural de la médula se lleva a cabo a través de la evaluación clínica y radiológica. Todos los pacientes con dolor persistente y compromiso esquelético observado en el centellograma óseo, con hallazgos neurológicos anormales o no, corren un riesgo elevado de que el tumor comprometa la región epidural y deben ser evaluados con radiología. **La RM vertebral es una técnica no invasiva empleada en forma sistemática para descartar la posible existencia de una enfermedad epidural significativa y ha reemplazado casi por completo a otros métodos, como la mielografía por tomografía computarizada (TC) y la mielografía convencional.** Para lograr un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo de esta complicación es imprescindible conocer los riesgos y las complicaciones de las metástasis epidurales, y estimular el uso amplio de la RM; sin embargo, siempre es necesario mantener un alto índice de sospecha para lograr la evolución óptima. **El síntoma más frecuente es el dolor radicular en la espalda, con niveles sensitivos y debilidad motora en el examen neurológico y disfunción vesical/intestinal en los casos avanzados.** Además de confirmar el diagnóstico clínico, la RM también aporta información diagnóstica sobre la localización, la extensión y la delimitación de la enfermedad, importante para la radioterapia. **Alrededor del 20% de los pacientes con cáncer epidural tiene múltiples depósitos tumorales** (Grossman y Lossignol, 1990). El uso de gadolinio puede aumentar la capacidad de obtener imágenes de las meninges, en especial cuando se sospecha una extensión meníngea directa, y ayuda a buscar enfermedad intramedular. Los dos factores de pronóstico importantes para determinar la evolución son la presencia y severidad de hallazgos neurológicos anormales, así como la sensibilidad del tumor a la radiación (Grossman y Lossignol, 1990). **La primera intervención terapéutica debe incluir la administración de dosis altas de corticosteroides por vía intravenosa.** La dexametasona, en dosis que oscilan entre 16 y 100 mg por día, es el corticosteroide más empleado. **Los pacientes reciben con mayor frecuencia una "dosis de carga" de 10 mg de dexametasona por vía intravenosa, seguida por 4 mg cada 6 horas.** Aún no se definió la dosis terapéutica óptima. Cuando los síntomas mejoran, lo cual ocurre con bastante rapidez con corticosteroides, la dosis terapéutica se puede disminuir en forma gradual durante un período de 2 a 3 semanas (Greenberg y col., 1980).

La radioterapia suele ser la modalidad terapéutica principal, excepto cuando los pacientes presentan evidencias

de progresión de los signos y los síntomas durante la radioterapia, desarrollan fracturas patológicas inestables o éstas se observan desde el inicio, o recaen después de la radioterapia, momento en el cual se recomienda la cirugía. Rara vez se emplea quimioterapia para tratar compresiones de la médula espinal. Debido al beneficio relativamente limitado de la quimioterapia en esta enfermedad y a su potencial toxicidad, no se debe emplear esta modalidad como tratamiento primario de esta complicación.

NUEVOS ENFOQUES SISTÉMICOS

El conocimiento creciente de la biología del cáncer ofreció la oportunidad de descubrir nuevos agentes diseñados en forma específica para actuar contra diversos mecanismos biológicos críticos, involucrados en la progresión del cáncer y en la formación de metástasis. Asimismo, el aumento de la comprensión de los mecanismos moleculares comprometidos en los procesos complejos de proliferación y diferenciación celular posibilitó el desarrollo de varios compuestos nuevos, que actúan sobre pasos moleculares importantes y están en desarrollo clínico activo. Se demostró que las vacunas tumorales, que funcionan como estimulantes del sistema inmune contra tumores específicos o que reemplazan genes esenciales que tienen alteraciones moleculares, o productos génicos identificados gracias a la "terapia génica", serían posibles tratamientos; en este momento se desarrolla una investigación activa en pacientes con diversas neoplasias, entre ellas el cáncer de próstata.

A medida que se identifican nuevas modalidades terapéuticas los investigadores clínicos afrontan la necesidad de diseñar métodos nuevos para los ensayos clínicos. Entre los distintos aspectos a desarrollar se encuentra el establecimiento de la situación clínica más apropiada para la evaluación, la selección de las dosis o los horarios adecuados para el tratamiento, y la identificación de criterios de valoración apropiados que permitan medir los efectos terapéuticos. Por ejemplo, es más probable que los agentes clasificados en forma amplia como fármacos antimetastásicos sean efectivos antes del establecimiento de metástasis clínicamente evidentes. Asimismo, las dosis terapéuticas adecuadas podrían no reflejar la dosis máxima tolerable (como ocurre con las citotoxinas convencionales) y es probable que la administración de los fármacos durante un tiempo prolongado sea más efectiva que los esquemas breves e intermitentes. También es posible que la mayor parte de los criterios adecuados para evaluar los efectos terapéuticos de los compuestos antimetastásicos se exprese mejor a través del retraso de la progresión tumoral a diferencia del abordaje estándar, en el que se evalúa la disminución del tamaño tumoral (respuesta del tumor).

Objetivos relacionados con la invasión tumoral y con las metástasis

Este amplio campo surge como uno de los métodos principales para desarrollar compuestos nuevos para tratar el cáncer en seres humanos. Gracias al conocimiento creciente de los mecanismos moleculares de la invasión neoplásica y de la formación de metástasis, comenzamos a caracterizar el fenotipo metastásico, seleccionar nuevos objetivos para las intervenciones terapéuticas y diseñar otros compuestos relacionados con estos desarrollos. La matriz extracelular es una estructura biológica bien organizada, esencial para desempeñar varias funciones importantes, como el crecimiento, la diferenciación y la angiogénesis (Alvarez y col., 1990; Chambers y Matrisian, 1997).

Las metaloproteinasas (MMP) son una familia de enzimas responsables de la remodelación de la matriz extracelular en procesos de crecimiento y morfogénesis. Cuando actúan en forma colectiva, son capaces de degradar todos los componentes de la matriz extracelular, como el colágeno, la fibronectina, la laminina, la elastina y las glucoproteínas de la membrana basal (Chambers y Matrisian, 1997). Se ha demostrado que estas enzimas se expresan en exceso en varios cánceres humanos, como el adenocarcinoma de próstata. Sobre la base de la información preclínica inicial, se estableció la hipótesis de que las MMP desempeñan una función importante en el proceso de invasión tumoral, en la diseminación metastásica y en la angiogénesis, por lo que se desarrollaron varios inhibidores potentes de estas enzimas para ser evaluados en la clínica. Entre los compuestos en desarrollo activo se encuentra el marimastat y el AG-3340 (Brown, 1993; Boasberg y col., 1997; Wilding y col., 1998). Se demostró que estos compuestos administrados por vía oral son seguros y adecuados para el uso prolongado sin necesidad de controles de importancia; no obstante, al parecer la toxicidad musculoesquelética relacionada con la dosis podría ser un problema significativo del marimastat, que es un inhibidor más amplio de las MMP (Boasberg y col., 1997).

Se estableció que los tumroes sólidos requieren una proliferación capilar para mantener el crecimiento, lo cual sugiere que la inhibición de la angiogénesis tumoral podría ser una estrategia terapéutica razonable (Weidner y col., 1991). El proceso de angiogénesis tumoral podría ser inhibido por medio de varios mecanismos y en el presente hay algunos compuestos en estadios activos de desarrollo, como el TNP-470 (Ingber y col., 1990), el CM-101 (Hellerqvist y col., 1993), la talidomida (Bauer y col., 1998), el tecogalán (Tulpule y col., 1995), la angiostatina (O'Reilly y col., 1994), la endostatina (O'Reilly y col., 1997) y los anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En la actualidad se efectúan evaluaciones preclínicas y clínicas con moléculas pequeñas, diseñadas para bloquear pasos importantes de la transducción de la señal de varios factores de crecimiento, como el VEGF, el FGF y el PDGF, y con tratamientos contra las integrinas (moléculas pequeñas o anticuerpos humanizados). Se ha demostrado que la suramina, con actividad conocida contra el cáncer de próstata, inhibe la unión del FGF-β y también tiene propiedades antiangiogénicas significativas (Braddock y col., 1994).

Tratamiento de diferenciación

El tratamiento de diferenciación consiste en el uso de diferentes fármacos que afectan la proliferación de las células tumorales. Entre los agentes con actividad signi-

ficativa sobre la diferenciación in vitro se encuentran los retinoides (Pienta y col., 1993), los derivados de la vitamina D (Colston y col., 1992; Schwartz y col., 1994) y los butiratos (Prasad, 1980; Samid y col., 1992; Schak y col., 1996). Uno de los agentes más prometedores es el fenilbutirato, un ácido graso aromático con propiedades diferenciantes intensas sobre las líneas celulares tumorales. El fármaco se absorbe bien por vía oral y en los ensayos de fase se ha demostrado un perfil de seguridad razonable (Carducci y col., 1996). Al igual que otros agentes diferenciadores, se ha observado que el fenilbutirato regula hacia arriba la expresión del PSA y esto confunde la evaluación de los efectos anitumorales en los ensayos clínicos de fase II y en el desarrollo de este fármaco para el cáncer de próstata. La evaluación de la progresión convencional de la enfermedad (no con PSA) es un método más apropiado para determinar la eficacia de estos compuestos. Los retinoides actúan sobre todo como reguladores de la transcripción nuclear, para promover la maduración de las células tumorales e inhibir su crecimiento (DiPaola y col., 1997). Estos agentes han revelado actividad en líneas celulares cuando se combinaron con interferón y algunos ensayos de fase I y II observaron cierto grado de respuesta clínica en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (DiPaola y col., 1997).

El tratamiento dirigido al receptor intracelular de vitamina D, que es un miembro de la superfamilia de receptores esteroides y retinoides, es una estrategia en proceso de investigación. El calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) sigue en evaluación clínica meticulosa, igual que otros análogos de la vitamina D no calcémicos (Peehl y col., 1994; Gross y col., 1998; Kubota y col., 1998). La toxicidad general ha sido leve; no obstante, la hipercalcemia podría limitar la dosis. Hace poco tiempo se desarrolló un compuesto que interactúa con un miembro específico de la superfamilia de receptores nucleares que heterodimeriza el receptor retinoide, la troglitazona. Ésta actúa como agonista del receptor gamma activado proliferador del peroxisoma, que induce la inhibición del crecimiento y la diferenciación del cáncer de próstata in vitro (Tontonoz y col., 1997). Se están efectuando ensayos clínicos con este compuesto.

Inhibición de la transducción de la señal y mecanismos de interacción intercelulares

Se diseñaron varios agentes biológicos contra estas vías críticas de señalización para el crecimiento celular. Los compuestos que inhiben la actividad de la farnesil transferasa están en desarrollo activo, en especial los que involucran al oncogén Ras, ya que se ha demostrado que éste contribuye al potencial metastásico de varios tumores (Carter y col., 1990; Sepp-Lorenzino y col., 1995). Los agentes capaces de inhibir la "farnesilación" del Ras se mostraron activos contra líneas celulares que albergan el tipo salvaje o el tipo mutante del oncogén Ras, y en la actualidad se llevan a cabo ensayos en tumores sólidos y en leucemias. El sistema HER-2 se utiliza sobre todo contra el cáncer de mama a través de un anticuerpo monoclonal humanizado, el trastuzumab, aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama (Agus y col., 1999). Este compuesto está en desarrollo clínico para el cáncer de próstata, combinado con otros compuestos activos.

Compuestos antisentido

Estos fármacos son oligonucleótidos sintéticos que se dirigen contra el RNA mensajero, para producir un corte y degradación posterior del DNA. Entre estos fármacos antisentido que se desarrollan en la actualidad se encuentran los que se dirigen contra Bcl-2 y otras proteínas que podrían desempeñar una función en la mediación de los acontecimientos apoptóticos (Lipponem y Vesalainen, 1997). Los compuestos antisentido Bcl-2 son atractivos, en particular para emplear junto con agentes quimioterápicos que inducen la fosforilación de Bcl-2, como los taxanos y los alcaloides de la vinca (Morris y col., 1999).

Vacunas tumorales y terapia génica

La medicina molecular ha logrado identificar numerosos antígenos asociados con diversos cánceres, incluido el adenocarcinoma de próstata. En estudios preclínicos se demostró la inducción de respuestas inmunitarias antitumorales después de la inmunización. Se observó que las células inmunitarias específicas, responsables de destruir las células en el laboratorio, detectaron células determinadas a través del reconocimiento de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad en las membranas de éstas y se detectó evidencia antitumoral in vivo. Entre las células presentadoras de antígenos más potentes están las dendríticas, que se han empleado como vehículos para antígenos tumorales específicos como el anticuerpo de membrana específico de la próstata; esto constituye el fundamento de las estrategias estimulantes del sistema inmune contra el cáncer de próstata (Pardoll, 1992; Tjoa y col., 1995). Los primeros estudios de fases I y II (Murphy y col., 1999) con vacunas contra las células dendríticas demostraron que eran seguras para pacientes con enfermedad refractaria a hormonas y en la actualidad se desarrollan ensayos adicionales para evaluar la eficacia de este abordaje. Los métodos citorreductores incluyen el uso de células de cáncer de próstata alogénicas con transducción del factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (Sanda y col., 1994). Se han comunicado respuestas inmunes específicas contra el tumor, junto con evidencias a favor de su seguridad en pacientes con enfermedad avanzada; están en marcha ensayos clínicos para definir mejor su eficacia en el cáncer de próstata (Simons y col., 1999). Otros métodos son la transducción de genes suicidas como el de la timidina cinasa, que puede ser activado por agentes como el ganciclovir; en el uso de toxinas, como la de la difteria y la de *Pseudomonas*, y en agentes dirigidos contra promotores celulares críticos, como las moléculas de adhesión celular, así como otros mecanismos involucrados en la muerte de las células tumorales específicas.

Antagonistas de la endotelina

La endotelina-1 (ET-1) es un vasoconstrictor potente producido por muchos tipos celulares diferentes, como las

células prostáticas epiteliales (Nelson y col., 1996). In vitro, la ET-1 exógena es un mitógeno potente expresado por la mayoría de las líneas celulares en el laboratorio. La ET-1 potencia los efectos de varios factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento epidérmico, al inducir la fosforilación del receptor de tirosina cinasa. Asimismo, la ET-1 induce la producción de dolor, actúa como mitógeno para los osteoblastos, causa la inhibición de la función de los osteoclastos (Nelson y col., 1996) e induce la formación de una lesión osteoesclerótica. Se demostró que los antagonistas de la ET-1 tienen propiedades analgésicas significativas y una capacidad para suprimir el desarrollo de la actividad osteoblástica. Se ha evaluado el ABT-627 en ensayos de fases II y III. La toxicidad ha sido mínima (congestión nasal y cefaleas) y los datos preliminares sugieren un retraso del dolor óseo y de la progresión del valor del PSA (Nelson y col., 1999).

BIBLIOGRAFÍA

Abell F, Wilkes J, Divers L, et al: Oral cyclophosphamide for hormonerefractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14:213.

Agus DB, Scher HI, Higgins B: Response of prostate cancer to anti-Her2/neu antibody in androgen independent human xenograh models. Cancer Res 1999;59:4761-4764.

Alvarez O, Carmichael D, DeClerck Y: Inhibition of collagenolytic activity and metastasis of tumor cells by a recombinant human tissue inhibitor of metalloproteinases. J Natl Cancer Inst 1990;82:589-595.

Antman K, Skarin A, Mayer R: Microangiopathic anemia and cancer: Review. Medicine (Baltimore) 1979;58:377-384.

Atkins J, Muss H, Case D: High dose 24 hour infusion of 5-fluorouracil in metastatic prostate cancer. Am J Clin Oncol 1991;14:526-529.

Bander N: Current status of monoclonal antibodies for imaging and therapy of prostate cancer. Semin Oncol 1994;21(5):607-612.

Bartsch G, Klocker H, Ackerman R, et al: Translational research area and new treatment modalities. In Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L (ed): Prostate Cancer: Second International Consultation. Paris, Health Publication Ltd, 1999, pp 59-137.

Bauer K, Dixon S, Figg W: Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires activation which is species specific. Biochem Pharmacol 1998;55:1827-1834.

Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, et al: Phase II study of weekly docetaxel (Taxotere) in hormone refractory metastatic prostate cancer (HRPC) Proc ASCO 2000;19:348.

Berges R, Furuya Y, Remington L, et al: Cell proliferation, DNA repair and p-53 are not required for programmed cell death of prostatic glandular cells induced by androgen ablation. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:8910-8914.

Berges R, Vukanovic J, Epstein J, et al: Implications of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. Clin Can Res 1995;1:473-480.

Berlin N: Anemia of cancer. Ann NY Acad Sci 1974,230:209-211.

Boasberg P, Harbaugh N, Eisenberger M, et al: Marimatat in patients with hormone refractory protate cancer: A dose finding study. Proc Am Soc Clin Oncol 1997;16:316.

Braddock PS, Hu DE, Fan TP: A structure activity analysis of antagonism of the growth factor and angiogenesis activity of basic fibroblast growth factor by suramin and related polyanions. Br J Cancer 1994,69:890-898.

Brown PD, Giavazzi R: Matrix metalloproteinase inhibition: A review of anti-tumor activity. Ann Oncol 1995;6:967-974.

Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen independent prostate cancer: Recommendation from the Prostate Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol 1999;17:3461-3467.

Byar D: Review ot the veterans administration studies of cancer of the prostate and new results concerning treatment of stage I and II tumor. In Pavone-Malacuso M, Smith P, Ed Other Topic in Urological Oncology. New York, Plenum-Press, 1980, 471-492.

Canobbio L, Guarneri D, Miglietta L, et al: Carboplatin in advanced hormone-refractory prostatic cancer patients. Eur J Cancer 1993;29A (15):2094-2096.

Carducci M, Nelson JB, Chan-Tak KM: Phenylbutyrare induces apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate.Clin Cancer Res 1996;2:379-387.

Carter BS, Epstein JI, Isaacs WB: Ras gene mutations in human prostate cancer. Cancer Res 1990;50:6830-6832.

Carter SK, Waserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer 1975;16:729-747

Cattoretti G, Becker M, Key G, et al: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIBI) and (MIB3) detect proliferating cell; in microwave procesed formulation-fixed paraffin sections. J Pathol 1992;168:357-363.

Chambers AF, Matrisian LM: Changing views of the role of matrix metalloproteinase in metastasis. J Natl Cancer Inst 1997;89:1260-70.

Coleman R, Robboy S, Minna J: Disseminated intravascular coagulation: A reappraisal. Ann Rev Med 1979;30:359-374.

Colston K, Mackay A, James S: EB1089: A new vitamin D analogue that inhibits the growth of breast cancer cells in vivo and in vitro. Biochem Pharmacol 1992;44:2273-2280.

Copur M, Tarantolo S, Hauke R, et al: Weekly estramustine (E) Taxotere (T) and dexamethasone (D) in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC). Proc of ASCO 2000;19:347a.

Crawford E, Eisenberger M, McLeod D, et al: A controlled randomized trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic cancer. N Engl J Med 1989;321:419-424.

Denis L, Whetan P, Carneiro DE, et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: A phase III EORTC study (30853). Urology 1993;42:119-130.

DiPaola RS, Weiss R, Goodin S: The clinical and biological effects of 13-cis-retinoide acid and plasma interferon in patients with prostatic specific antigen progression after initial local therapy for prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 1997;16:A1185.

DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al: Clinical and biological activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES). N Engl J Med 1998;339:785-791.

diSant'Agnese P: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: recent findings and new concepts. Cancer 1995;75(suppl):1850-1859.

Djakiew D, Delsite R, Pflug B, et al: Regulation of growth factor-like protein which modulates paracrine interactions between a neoplastic epithelial cell line and stromal cells of the human prostate. Cancer Res 1991;51:3304-3310.

Eaton C: Growth factors, oncogenes and prostate cancer. Rev Endocr Rel Cancer 1982:40:5-12.

Eisenberger M: Chemotherapy for prostate carcinoma. NCI Monogr 198R;7:151-163.

Eisenberger M, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: Bilateral Orchiectomy with or without flutamide in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036-1042.

Eisenberger M, Crawford E, McLeod D, et al: The prognostic significance of prostate specific antigen in stage D2 prostate cancer: Interim evaluation of intergroup 0105. Proc Am Soc Clin Oncol 1995a;14:236.

Eisenberger M, O'Dwyer PJ, Friedman MA: Gonadotropin hormone releasing analogues: A new therapeutic approach for prostate cancer. J Clin Oncol 1986:4:414-419.

Eisenberger M, Reyno L, Sinibaldi V, et al: The experience with suramin in advanced prostate cancer. Cancer 1995b;75:1927-1934.

Eisenberger M, Simon R, O'Dwyer P, et al: A reevaluation of non-hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostate cancer. J Clin Oncol 1985;3:827-841.

Felder C: The activity of oral CAI in tumor xenografts. J Pharm Exp Ther 1992;257:967-971.

Foley K: Changing concepts of tolerance to opioids: What the cancer patient has taught us. In Chapman CR, Foley KM (eds): Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice. New York, Raven Press, 1993, pp 331-350.

Fowler J Jr, Whitmore W Jr: The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. J Urol 1981;126:372-375.

Fowler J Jr, Whitmore W Jr: Consideration for the use of testosterone with systemic chemotherapy in prostate cancer. Cancer 1982;49: 1373-1377.

Frank S, Amsterdam A, Kelly W, et al: Platinum-based chemotherapy for patients with poorly differentiated hormone-refractory prostate cancer: Response and pathologic considerations. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:232.

Friedland D, Cohen J, Miller R, et al: A phase II trial of Taxotere in hormone refractory prostate cancer: Correlation of antitumor activity to phosphorylation of bcl-2. Proc ASCO 1999;18:322.

Galasko C: Mechanisms of bone destruction in the development of skeletal metastasis. Nature 1986,263:507-508.

Goldenberg S, Bruchovsky N, Gleave M, Sullivan L: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. Proc Am Urol Assoc 1995;153:448.

Greenberg H, Kim J, Posner J: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Results with a new protocol. Ann Neurol 1980;8: 361-366.

Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D: Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J Urol 1998;159:2035-2040.

Grossman S, Lossignol D: Diagnosis and treatment of epidural metastasis. Oncology 1990;4(4):47-54.

Hartley ASPB, Kruse E: Nuclear protein matrix as a target for estramustine-induced cell death. Prostate 1986;9:387-395.

Hellerqvist C, Thurman G, Page D, et al: Antitumor effects of GBS toxin: A polysaccharide exotoxin from group B -hemolytic streptococcus. J Cancer Res Clin Oncol 1993;120:63-70.

Hofer DR, Sherwood ER, Bromberg WD, et al: Autonomous growth of androgen independent human prostatic carcinoma cells: role of transforming growth factor α Cancer Res 1995;51:2780-2785.

Huan S, Natale R, Stewart D, et al: A phase II multicenter trial of losoxantrone (DUP-941) in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:238.

Hudes G, Eirhorn L, Ross E, et al: Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network Phase III trial. J Clin Oncol 1999;17:3160-3166.

Hudes G, Greenberg R, Krigel R: Phase-II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1992;10:1754-1761.

Hudes G, Nathan F, Chapman A, et al: Combined antimicrotubule therapy of metastatic prostate cancer with 96-hr paclitaxel and estramustine: Activity in hormone-refractory disease. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:236.

Hussain M, Pienta K, Redman B, et al: Oral etoposide in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Cancer 1994a,74:100-103.

Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al: Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase-II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol 1994b,12: 1868-1875.

Ingber D, Fugita T, Kushimoto S: Synthetic analogues of fumagillin that inhibit angiogenesis and suppress tumor growth. Nature 1990; 348:555-557.

Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, et al: Androgen regulation of programmed cell death of normal and malignant prostatic cells. J Androl 1992;13:457-464.

Iversen P, Rasmussen F: Estramustine phosphate versus placebo in hormone-refractory prostate cancer. Danish prostate cancer group study 9002. Proc American Urol Assoc 1995;153:239A.

Jacobs S, Pikna D, Lawson R: Prostatic osteoblastic factor. Invest Urol 1979;17:195-198.

Kantoff P, Halabi S, Conaway M, et al: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17:2500-2513.

Kaplan P, Subburaman M, Cohen P et al: The insulin-like growth factor axis and prostate cancer: Lessons from the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. Cancer Res 1999;59:2203-2209.

Kubota T, Koshizuka K, Koike M, et al: 19-nor-26,27,bishomo-vitamin D3 analogs: A unique class of potent inhibitors of proliferation of prostate, breast, and hematopoietic cancer cells. Cancer Res 1998; 58:3370-3375.

Kuss R, Khoury S, Richard F, et al: Estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer. Br J Urol 1980:52:29-33.

Kuzel T, Tallman M, Shevrin D, et al: A phase-II of continuous infusion 5-flourouracil in advanced hormone refractory prostate cancer. Cancer 1993;72(6):1965-1968.

Larocca RV, Danesi R, Cooper MR, Myers C: Effect of suramin on human prostate cancer cells in vitro. J Urol 1991,145:393-398.

Lee C: Role of androgen in prostate growth and regression: stromal-epithelial interaction. Prostate 1996;6:52-56.

Lipponem P, Vesalainen S: Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. Prostate 1997,32:9-15

Logothetis C, Joosein N, Hsieh J: The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer. Semin Oncol 1994;21(5):620-629.

Manni A, Bartholomew M, Chaplain R: Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: Evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988;6:1456-1466.

McLeod D: Hormonal therapy in the treatment of carcinoma of the prostate. Cancer 1995;75:1914-1919.

Merrin C: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammine-platinum (II): Experience in 250 patients. Cancer Treat Rep 1979,63:1579-1589.

Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S: Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. N Engl J Med 1990;322:1689-1992.

Mittleman A, Shukla SK, Murphy GP: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral estramustine phosphate. J Urol 1976;115:409-441.

Moore M, Osoba D, Murphy K, et al: Use of palliative endpoints to evaluate the effects of mitoxantrone and low-dose prednisone in patients with hormonally resistant prostate cancer. J Clin Oncol 1994; 12:689-694.

Moore M, Troner M, DeSimone P, et al: Phase II evaluation of weekly cisplatin in metastatic hormone-resistant prostate cancer: A southeastern cancer study group trial. Cancer Treat Rep 1986;70:541-542.

Morris MJ, Tong W, Osman I: A phase I/IIa dose escalating trial of Bcl-2 antisense treatment (G3139) by 14-day continuous intravenous infusion cor patients with androgen-independent prostate cancer or other advanced solid tumor malignancies. Proc Am Soc Clin Oncol 1999.16:323a.

Murphy GP, Tjoa B, Simmons SJ, et al: Infusion of dendritic cells pulsed with HLA-A2-specific prostate specific membrane antigen peptides: A phase II prostate cancer vaccine trial involving patients with hormone refractory metastatic disease. Prostate 1999,38:73-78.

Myers C, Cooper M, Stein C, LaRocca R- Suramin: A novel growth factor antagonist with activity in hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1992;10:881-889.

Nelson JB, Chan-Tack K, Hedican S, et al: Endothelin-1 production and decreased endothelin B receptor expression in advanced prostate cancer. Cancer Res 1996;56:663-668.

O'Reilly MS, Boehm T, Singh Y, et al: Endostatin: An endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997;88:2.77-285.

O'Reilly MS, Holmgrem S, Singh Y, et al: Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastasis by a Lewis lung carcinoma. Cell 1994;79:315-328.

O'Bryan R, Baker L, Gottlieb J, et al: Dose-response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. Cancer 1977;39:1940-1948.

O'Bryan R, Luce J, Talley RW, et al: Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. Cancer 1973;32:1-8.

Osborne C, Drelichman A, VonHotoll D: Mitoxantrone: Modest activity in a phase-II trial in advanced prostate cancer. Cancer Treat Rep 1983;67:1133-1135.

Oudard S, Carles J, Tresca P, et al: Navelbine (NVB) single agent or in combination as first line chemotherapy in hormone refractory prostate cancer (HRPC). Proc ASCO 1999;18:321.

Pardoll D: New strategies for active immunotherapy with genetically engineered tumor cells. Curr Opin Immunol 1992;4:619-623.

Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, et al: Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic carcinoma cells. Cancer Res 1994;54:805-810.

Petrylak D, Scher H, Zhaohai L, et al: Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone refractory prostatic cancer treated with single agent chemotherapy. Cancer 1992;70:2870-2878.

Petrylak D, Shelton G, England-Owen C, et al: Response and preliminary survival results of a phase II study of docetaxel (D) + Estramustine (E) in patients (Pts) with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). Proc ASCO 2000;19:334.

Picus J, Schultz M: Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in treatment of hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results. Semin Oncol 1999;26(suppl 17):14-18.

Pienta K, Nguyen NM, Lehr IE: Treatment in prostate cancer in rat with the synthetic retinoid fenretinide. Cancer Res 1993;53:224-226.
Pienta K, Redman B, Hussain M: Phase-II study of estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1994;12:2005-2012.
Porter A, Davis L: Systemic radionuclide therapy of bone metastases with strontium-89. Oncology 1994 Feb:173-177.
Porter A, McEwan A, Powe J, et al: Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993,25:805-813.
Prasad K: Butyrates as differentiating agents. Life Sci 1980;27:1351-1358.
Qazi R, Khandekar J: Phase II study of cisplatin for metastatic prostatic carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. Am J Clin Oncol 1983;6:203-205.
Raghavan D, Bishop I, Woods J: Mitoxantrone a non-toxic, moderately active agent for hormone resistant prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1986;5:102.
Rearden T, Small E, Valone F, et al: Phase II study of mitoxantrone for hormone refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14:218.
Reddi A, Cunningham N: Bone induction by osteogenic and bone morphogenic proteins. Biomaterials 1990;11:33-34.
Robinson R, Blake G, Preston D, et al: Strontium-89: Treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. Radiographics 1989:9(2):271-281.
Rodichok L, Harper G, Ruckdeschel I: Early diagnosis of spinal epidural metastasis. Am J Med 1981;70:1187-1188.
Rodichok L, Ruckdeschel J, Harper J: Early detection and treatment of spinal epidural metastasis: The role of myelography. Ann Neurol 1986;20:696-702.
Rossof A, Talley R, Stephens R, et al: Phase-II evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: A Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1979:63:1557-1564.
Roth B, Yeap B, Wilding G, et al: Taxol (NSC 125973) in advanced hormone-refractory prostate cancer: An ECOG phase-II trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:196.
Sack GH, Levin J, Beli WR: Trousseau's syndrome and other manifestations in chronic disseminated coagulopathy in patients with cancer. Medicine (Baltimore) 1977;56:1-37.
Samid D, Shack S, Sherman L: Phenylacetate: A novel non toxic inducer of tumor cell differentiation. Cancer Res 1992;52:1988-1992.
Sanda M, Ayxagari S, Jaffee E, et al: Demonstration of a rational strategy for human prostate cancer gene therapy. J Urol 1994;151:622-628.
Sartor O, Myers C: The influence of aminogluthetimide and corticosteroids on the therapeutic benefits of flutamide withdrawal. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:245.
Schak S, Miller A, Liu L: Vulnerability of multidrug resistant tumor cells to the aromatic fatty acids phenylacetate and phenylbutyrate. Clin Cancer Res 1996;2:865-872.
Scher H, Kelly KW: Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:1566-1572.
Scher H, Steineck G, Kelly W: Hormone-refractory (D3) prostate cancer: Refining the concept. Urol 1995;46:142-148.
Scher H, Yagoda A, Watson R, et al: Phase II trial of doxorubicin in bidimensionally measurable prostatic adenocarcinoma. J Urol 1984;13:1099-1102.
Schmidt JD, Gibbons RP, Johnson DE, Murphy GP: Chemotherapy of advanced prostate cancer. Evaluation of response parameters. Urology 1976;7:607-610.
Schwartz GG, Oelert A, Uskokovic MR: Human prostate cancer cells: Inhibition of proliferation by vitamin D analogues. Anticancer Res 1994;14:1077-1082.
Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al: Estramustine and Vinblastine: Use of prostatic specific antigen as a clinical trial endpoint for hormone refractory prostatic cancer. J Urol 1992,147:931-934.
Sella A, Kilbourn R, Amato R, et al: Phase-III study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 1994;12:683-688.
Sepp-Lorenzino L, Ma Z, Rands E: A peptidomimetic inhibitor of farnesyl-protein transferase blocks the anchorage-dependent and independent growth of human tumor cell lines. Cancer Res 1995;55: 5302-5309.
Sherwood ER, Van Dongen JL, Wood CG, et al: Epidermal-growth factor receptor activation in androgen independent growth of human prostatic carcinoma cells. Br J Cancer 1998;77:855-861.
Silberstein E: The treatment of painful osseous metastasis with phosphorus-32-labeled phosphates. Semin Oncol 1993;20(3 suppl 2):10-21.
Silberstein E, Williams C: Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastasis. J Nucl Med 1985;26(4):345-348.
Sinibaldi V, Carducci M, Moore-Cooper S, et al: A phase II study of evaluating docetaxel (D) and one day of estramustine phosphate (EMP) in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC): Updated preliminary analysis. Proc ASCO 2000;19:346a.
Slack N, Minleman A, Brady MF, Murphy GP: The importance of the stable category for chemotherapy treated patients with advanced and relapsed prostate cancer. Cancer 1980;46:2393-2402.
Small E, Meyer M, Marshall ME, et al: Suramin therapy for patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer: Results of a randomized phase III trial comparing suramin + hydrocortisone to placebo + hydrocortisone. J Clin Oncol 2000;18:1440-1450.
Small E, Corry M, Frohlich MA, et al: Effects of PC-SPES, an herbal compound, in patients with androgen independent prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:335a.
Small E, Srinivas S, Madhavan S, Rearden T: Use of doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony stimulating factor in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:243.
Small E, Srinivas S: The antiandrogen withdrawal syndrome: Experience in a large cohort of unselected advanced prostate cancer patients. Proc Am Urol Assoc 1995;153:448A.
Small EJ, Vogelzang N: Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: A shifting paradigm. J Clin Oncol 1997;15:382-388.
Smith D: Secondary hormonal therapy. Semin Urol Oncol 1997;15:3-12.
Smith D, Dunn RL, Strawderman MS, et al: Change in serum prostate specific antigen as a marker of response to cytotoxic chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1998;16:1835-1843.
Smith D, Esper P, Strawderman M, et al: Phase II trial oral estramustine oral etoposide. and intravenous paclitaxel in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1999;17:1664-1671.
Smith D, Vogelzang N, Goldberg H, et al: High-dose cyclophosphamide with granulocyte-macrophage colony stimulating factor in hormone-refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992a,11:213
Smith E, Hampel N, Ruff R, et al: Spinal cord compression secondary to prostate cancer: Treatment and prognosis. J Urol 1993;149:330-333.
Smith M, Parkinson D, Cheson B, Friedman M: Retinoids in cancer therapy. J Clin Oncol 1992b;10:839-864.
Sorensen PS, Borgensen SE, Rohde K: Metastatic epidural spinal cord compression: results of treatment and survival. Cancer 1990;65:1502-1510.
Sridhara R, Eisenberger M, Sinibaldi V, et al: Evaluation of prostate specific antigen as a surrogate marker for response of hormone refractory prostate cancer to suramin therapy. J Clin Oncol 1995; 13(12):2687-2692.
Steiner MS: Role of peptide growth factors in the prostate: A review. Urology 1993;42:99-110.
Steiner MS, Seckin B, Anthony CT, Murphy B: Can prostate specific antigen be used as a valid endpoint for chemotherapy efficacy in advanced prostate cancer. Proc AACR 1995;36:209.
Storlie J, Buckner J, Wiseman G, et al: Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. Cancer 1995:76:96-100.
Story M: Polypeptide modulators of prostatic growth and development. In Isaacs J (ed): Prostate Cancer Cell and Molecular Mechanisms in Diagnosis and Treatment. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 123-146.
Story MT: Regulation of prostate cancer growth by fibroblast growth factors. World J Urol 1995;13:297-305.
Sweeney C, Monaco F, Harma M, et al: Phase II study of weekly vinorelbine (VNR) and estramustine phosphate (EMP) for hormone refractory prostate cancer (HRPC). Proc ASCO 2000;19:335.
Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al: Treatment of metastatic prostate cancer with low-dose prednisone: Evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. J Clin Oncol 1989; 7:790.

Tannock I, Osoba D, Stockler M, et al: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14:1756-1764.

Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, et al: Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. N Engl J Med 1995;332(21):1393-1398.

Taylor CD, Elson P, Trump DL: Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1995; 11:2167-2172.

The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984;311:1281-1289.

Thompson T, Kadtnon D, Timme T, et al: Experimental oncogene induced prostate cancer. In Isaacs JT (ed): Prostate Cancer: Cell and Molecular Mechanisms in Diagnosis and Treatment. Cancer Surveys. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 55-71.

Tjoa B, Reickson S, Barren R 3d, et al: In vitro propagated dendritic cells from prostate cancer patients as a component of prostate cancer immunotherapy. Prostate 1995;27:63-69.

Tontoroz P, Singer S, Forman BM: Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor and the retinoid X receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:237-241.

Torti F, Aston D, Lum BL, et al: Weekly doxorubicin in endocrine refractory carcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1983;1:477-482.

Tulpule A, Espina B, Higashi L, et al: A phase-I study of tecogalan, a novel angiogenesis inhibitor in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma and solid tumors. Proceedings of New Cancer Strategies: Angiogenesis Inhibitors. Washmgton, DC, 1995.

Turkes A, Peeling W, Griffith H: Treatment of patients with advanced cancer of the prostate: Phase III trial, Zoladex against castration: A study of the British prostate group. J Steroid Biochem 1987;27:543-549.

U.S. Department of Health and Human Services: Management of cancer pain. Clin Pract CE Guideline 1994;9:23-38.

Veronesi A, Zattoni F, Frustacci S, et al: Estramustine phosphate (Estracyt) treatment of T3-T4 prostatic carcinoma. Prostate 1982;3:159-164.

Von Roemeling R, Fisher HAG, Horton J: Daily oral cyclophosphamide is effective in hormone-refractory prostate cancer: A phase-I/II pilot study. Proc Am Soc Clin Oncol 1992;11:213.

Waterbury L: Hematologic problems. In Abeloff MD (ed): Complications of cancer: Diagnosis and management. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1979, pp 121-145.

Wans RO, Ware JL: Isolation and characterization of transforming growth factor beta response variants from human prostatic tumor cell lines. Prostate 1992;21:223-237.

Weidner N, Carroll PR, Faux J, et al: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate cancer. Am J Pathol 1993;143: 401-409.

Weidner N, Sample J, Welch W, Folkman J: Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast cancer. N Engl J Med 1991; 324:1-8.

Wilding G: Response of prostate cancer cells to peptide growth factors: transforming growth factor-β. In Isaacs J (ed): Prostate Cancer Cell and Molecular Mechanisms in Diagnosis and Treatment. New York, Cold Spring Harbour Laboratory Press, 1991, pp 123-146.

Wilding G: Noncytotoxic approaches to advanced prostate cancer. Am Soc Clin Oncol 1998:373-384.

Williams W: Thrombocytosis. In Williams W, Beutler E, Erslew A, Rundles R (eds): Hematology, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1977, pp 1364-1367.

Wright R: Malignant tumors in the spinal extradural space: results of surgical treatment. Ann Surg 1963;157:227-231.

Yagoda A: Response in prostate cancer: An enigma. Semin Urol 1984;1:311-319.

Yagoda A, Smith JA, Soloway M: Phase II study of estramustine phosphate in advanced hormone-refractory prostate cancer with increasing prostate specific antigen J Urol 1991;145:384.

Yagoda A, Watson RC, Natale RB, et al: A critical analysis of response criteria in patients with prostatic cancer treated with cis-diamminodichloride platinum II. Cancer 1979;44:1553-1562.

Yamaoka M, Yamamoto T, Ikeyama S: Angiogenesis inhibitor TNP-470 inhibits the tumor growth of hormone-independent breast and prostate cancer cell lines. Cancer Res 1993;53:5233-5236.

XII
LITIASIS URINARIA Y ENDOUROLOGÍA

96

LITIASIS URINARIA: ETIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y MANEJO MÉDICO

Mani Menon y
y Martin I. Resnick

Aspectos epidemiológicos
Factores intrínsecos
Factores extrínsecos

Fisicoquímica
Constante de solubilidad termodinámica, saturación y sobresaturación
Nucleación, crecimiento de los cristales y agregación
Nucleación por partícula libre y nucleación fijada o retención de los cristales
Modificadores de la formación de cristales: inhibidores, formadores de complejos y promotores
Papel de la matriz
Resumen

Metabolismo de los minerales
Calcio, magnesio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea
Metabolismo del oxalato
Ion hidrógeno o ácido
Citrato
Cistina

Fisiopatología de la formación de cálculos
Cálculos de oxalato de calcio
Nefrolitiasis hipercalcémica
Hiperoxaluria
Hiperuricosuria
Hipocitraturia
Hipomagnesuria
Anormalidades metabólicas múltiples
Acidosis tubular renal
Cálculos de ácido úrico
Cálculos de estruvita (cálculos de infección)
Cálculos de cistina
Cálculos varios

Presentación clínica
Episodio agudo de litiasis
Efectos de la obstrucción ureteral sobre la función renal
Análisis de los cálculos urinarios

Evaluación médica
Anamnesis
Evaluación del paciente con un primer episodio de litiasis
Evaluación del paciente con litiasis múltiple o recurrente

Principios del tratamiento médico
¿Quién necesita tratamiento médico?
Pacientes con cálculos renales asintomáticos
Medidas generales de prevención
Medidas específicas
Tratamiento selectivo versus tratamiento no selectivo
Problemas en la literatura en lo que se refiere a la prevención de las recurrencias

Otras localizaciones anatómicas
Cálculos vesicales
Cálculos de la próstata y las vesículas seminales
Cálculos uretrales en los hombres
Cálculos uretrales en las mujeres
Cálculos prepuciales

Urolitiasis pediátrica
Enfermedad litiásica en lactantes de muy bajo peso en el momento del nacimiento
Nefrolitiasis en niños y adolescentes
Cálculos vesicales endémicos

Litiasis en las mujeres embarazadas

Los cálculos urinarios han afligido a la humanidad desde la antigüedad; los de vejiga y riñón detectados en momias egipcias que datan de 4.800 años a.C. son el ejemplo registrado más antiguo (cuadro 96-1). La cirugía urológica fue reconocida precisamente por Hipócrates, quien escribió, en su famoso juramento "...no cortaré, ni aun por el

Cuadro 96-1. *Acontecimientos importantes en la enfermedad litiásica renal*

4.800 a. C.	Primeros cálculos urinarios descubiertos en El Amrah, Egipto
Siglo XII a. C.	Susruta practica una litotomía perineal
Siglo IV a. C.	Hipócrates registra la existencia de cálculos renales junto con abscesos renales, describe la gota, escribe el Juramento Hipocrático: "No cortaré, ni aun por el cálculo" (vuelto a enfatizar por los urólogos endoscopistas de los tiempos modernos como Clayman)
1668	Duclos aísla el oxalato en la acedera
1683	Sydenham tipifica a la gota
Siglos XVII y XVIII	Litotomistas itinerantes, incluido el Hermano Jacques
1776	Scheele aísla el ácido úrico en los cálculos renales
1797	Wollaston identifica el oxalato de calcio en los cálculos renales
1810	Wollaston describe los cálculos vesicales de "óxido cístico"
1824	Stromeyer distingue cristales hexagonales en la orina
1833	Berzelius acuña la palabra cistina
1840	Brooke identifica el monohidrato de oxalato de calcio en rocas
1863	Garrod sugiere que el ácido úrico sérico está aumentado en los pacientes gotosos
1871	Simon efectúa la nefrectomía por enfermedad litiásica
1879	Heinecke efectúa la pielolitotomía
1908	Garrod llama cistinuria a un defecto congénito del metabolismo. Describe otros defectos congénitos del metabolismo. Tiene razón sobre el resto, pero no sobre la cistinuria
1912	Hugh Hampton Young examina un uréter masivamente dilatado en un niño, usando un cistoscopio
1926	Summer aísla la primera enzima: la ureasa. Más tarde gana el Premio Nobel por este hallazgo
1936	Bannisher y Hey identifican el dihidrato del oxalato de calcio en el fondo del mar de Weddell
1939	Flocks describe la asociación entre la hipercalciuria y los cálculos renales
1940	Albright describe el tratamiento de la acidosis tubular renal con citrato
1941	Kissing y Locks observan disminución del citrato urinario en los formadores de cálculos renales
1941	Rupel y Brown extraen un cálculo renal a través de un trayecto de nefrostomía establecido
1951	Dent y Rose proponen que la cistinuria es un defecto del transporte
1953	Albright acuña el término hipercalciuria idiopática
1957	Watts describe la hiperoxaluria primaria
1957	Yendt usa tiazidas para el tratamiento de la hiperoxaluria
1962	McGovern y Walzak desarrollan una ureteroscopia flexible para la litiasis
1967	Lloyd Smith y Hibbard Williams identifican el defecto enzimático en la hiperoxaluria primaria tipo I. Veintiocho años más tarde, se prueba su error
1968	Vernon Smith y Boyce efectúan una nefrolitotomía anatrófica
1968	Williams y Smith describen la hiperoxaluria primaria tipo II
1968	Prien y Gutman informan que pacientes con gota también forman cálculos renales de oxalato de calcio
1968	Resnick, mientras aún es estudiante de medicina, efectúa estudios sobre la predisposición genética a la formación de cálculos renales de oxalato de calcio
1969	Dormer comienza los estudios sobre los efectos de las ondas de choque sobre los tejidos
1969	Vernon Smith usa alopurinol para los cálculos recurrentes de oxalato de calcio
1971	Robertson y Nordin inician estudios sobre el papel del oxalato en la formación de los cálculos renales
1972	Dornier y el Departamento de Urología de la Universidad de Munich inician un trabajo sobre ondas de choque y litiasis renal
1972	Nordin describe la hipercalciuria absortiva
1973	Griffith y Musher demuestran que la ureasa es la principal causa de los cálculos de infección y que el ácido acetohidroxámico inhibe la formación de cálculos de estruvita
1973	Coe describe la hipercalciuria por filtrado renal
1973	Coe y Raisen describen la nefrolitiasis hiperuricosúrica por oxalato de calcio
1973	Ettinger y Kolb comunican un ensayo aleatorizado sobre el tratamiento médico de la nefrolitiasis: los fosfatos ácidos no funcionan
1974	Pak clasifica las hipercalciurias; sugiere que la hipercalciuria absortiva es la más común
1976	Fernstrom y Johansson describen la nefrolitotomía percutánea planificada
1978	Lynwood Smith describe la hiperoxaluria entérica
1978	Lyon usa un cistoscopio pediátrico para examinar el uréter inferior en un adulto
1979	Coe describe la hipercalciuria familiar
1979	Arthur Smith y col. acuñan el término endourología
1980	Chassy usa por primera vez la LOCE para el tratamiento del paciente con litiasis renal
1980	Pérez-Castro examina la pelvis renal a través de un ureteroscopio
1981	Alken y col. describen la fragmentación ultrasónica percutánea de cálculos renales
1981	Das informa la manipulación ureteroscópica de cálculos
1982	Marberger y col. desarrollan el nefroscopio diseñado para uso percutáneo
1983	Menon y Pak, simultáneamente, demuestran que la hipocitraturia es una anormalidad común en los pacientes con litiasis renal
1984	Williams publica un ensayo aleatorio de ácido acetohidroxámico en los cálculos de estruvita
1984	Baggio informa que el transporte de oxalato está incrementado en los glóbulos rojos de los pacientes con cálculos de oxalato de calcio, surgiendo la posibilidad de que la nefrolitiasis por oxalato de calcio sea una enfermedad celular
1984	La FDA aprueba la LOCE para el tratamiento de la litiasis urinaria
1985	La FDA aprueba el citrato de potasio para el tratamiento de la nefrolitiasis, sobre la base principalmente de los estudios de Pak
1986	Ettinger publica un ensayo aleatorizado de alopurinol en la enfermedad litiásica por oxalato de calcio: el alopurinol funciona
1986	Danpure y Jennings identifican la deficiencia de AGT como la causa de la hiperoxaluria primaria tipo I
1986	Baggio efectúa un estudio sobre el defecto en el transporte de oxalato
1990	Danpure secuencia el gen AGT humano
1992-2000	Identificación de las bases genéticas de la cistinuria
1993	Curhan demuestra que una ingesta alimentaria rica en calcio disminuye el riesgo de litiasis renal sintomática
1996	Borghi realiza un estudio aleatorizado de hidratación oral
1998	Sidhu demuestra que a los pacientes con fibrosis quística e hiperoxaluria les falta el *Oxalobacter formigenes* en las heces
1998	Kajander y Ciftcioglu postulan que los cálculos renales son una enfermedad no bacteriana
1998-2000	Estudios aleatorizados sobre ureteroscopia contra litotricia con ondas de choque, nefrolitotomía percutánea contra litotricia con ondas de choque
1999	Es otorgado el Premio Nobel de Fisiología y Medicina a Gunter Blobel cuyos primeros trabajos incluyen estudios sobre oxalatos

AGT, alanina-glioxilato aminotransferasa; LOCE, litotricia por onda de choque extracorpórea; FDA, U.S. Food and Drug Administration.

cálculo, sino que dejaré tales procedimientos a los practicantes del arte" (Clendening, 1942). Se estima que la prevalencia de la enfermedad litiásica del tracto urinario es del 2 al 3%, y la probabilidad de que un hombre blanco de 70 años manifieste enfermedad litiásica es de aproximadamente 1 en 8. Las tasas de recurrencia de los cálculos renales de oxalato de calcio sin tratamiento son cercanas al 10% al año, 35% a los 5 años y 50% a los 10 años (Uribarri y col., 1989). En 1993, la urolitiasis costó a la economía estadounidense 1.700.000.000 de dólares, incluidos los costos indirectos por pérdida de productividad.

Hasta la década de 1980, la litiasis urinaria era un problema mayor de salud, con una significativa proporción de pacientes que requería extensos procedimientos quirúrgicos y una minoría bastante importante que perdía un riñón. Un estudio demostró que alrededor del 20% de los pacientes con enfermedad litiásica recurrente a los que se les realizaba cirugía por obstrucción e infección continuaban con el proceso patológico y desarrollaban insuficiencia renal leve (Menon y Koul, 1992). No obstante, el advenimiento de las técnicas extracorpóreas para la destrucción de cálculos y los refinamientos en la cirugía endoscópica han disminuido mucho la morbilidad asociada a la cirugía por litiasis, y el trastorno está pasando de ser un problema mayor de salud a ser un gran fastidio. Una consecuencia desafortunada de estos éxitos tecnológicos es que los avances en el manejo médico de la enfermedad litiásica y la investigación sobre la prevención han decaído. Los procedimientos quirúrgicos tratan los cálculos, pero no los previenen; sin embargo, a juzgar por lo que puede decir quien haya experimentado un cálculo renal, esto puede ser lo que la mayoría de los pacientes con enfermedad litiásica necesita.

El manejo de la litiasis urinaria requiere cooperación entre el urólogo y sus colegas médicos. El conocimiento de los métodos, tanto médicos como quirúrgicos, de tratamiento de la enfermedad litiásica urinaria es crítico para la selección de la terapia adecuada. Por lo tanto, los urólogos deben entender todos los aspectos de la etiología, el diagnóstico y los tratamientos médicos y quirúrgicos de la litiasis urinaria. Este capítulo se extiende sobre el excelente trabajo de Drach, quien trató este tema en las últimas cuatro ediciones de *Urología de Campbell*, y agrega información recogida desde la última edición. También incorpora sugerencias provenientes de los lectores de ediciones anteriores.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Factores intrínsecos

Genéticos

Varios autores han advertido que los cálculos urinarios son relativamente raros en los nativos americanos, negros de África y América y nativos de Israel. Por el contrario, la incidencia de enfermedad litiásica es más alta en algunas áreas de temperaturas muy frías, pobladas principalmente por asiáticos y blancos. Aunque la incidencia de cálculos vesicales parece estar relacionada principalmente con los hábitos alimentarios y la desnutrición en los países subdesarrollados y primitivos, el mejoramiento de la dieta a través de los años ha llevado solamente a un traslado del sitio de aparición de los cálculos urinarios desde la vejiga al riñón (Sutor, 1972).

Alrededor del 25% de los pacientes con cálculos renales tienen una historia familiar de cálculos renales (Curhan y col., 1997a). Estudios genéticos realizados por Resnick y col., (1968) y McGeown (1960) concluyeron que la urolitiasis puede ser el resultado de un defecto poligénico con penetrancia parcial. White (1969), sin embargo, advirtió sobre las consecuencias de aceptar demasiado rápidamente las teorías familiar o hereditaria de la formación de cálculos. Él observó que la excreción urinaria de calcio era significativamente más alta en los cónyuges de los pacientes formadores de cálculos que en los de las personas que no los formaban. White postuló que tanto la dieta casera como las tendencias familiares deben ser consideradas en las teorías sobre la etiología de la litiasis urinaria. Curhan y col., (1997a) encontraron que los cálculos renales se formaban más frecuentemente en hombres cuando tenían historia familiar de litiasis renal que cuando no la tenían. En un estudio longitudinal de seguimiento de 37.999 profesionales de la salud del sexo masculino, la historia familiar de litiasis fue más de tres veces mayor en los hombres con cálculos renales que en los no formadores de cálculos. El riesgo relativo de formación de cálculos continuó alto aun después de ajustar por una variedad de factores de riesgo, como ingestión de calcio y excreción de metabolitos urinarios.

En un estudio poblacional de 1.309 mujeres con litiasis renal, Sowers y col., (1998) hallaron que la formación renal de cálculos no estaba asociada con el lugar de residencia, la dieta alta en oxalato o calcio, o la ingestión alta en calorías. La falta de correlatos ambientales identificables sugiere que hay componentes genéticos para la formación de cálculos renales.

Varios trastornos que provocan litiasis renal son hereditarios. La acidosis tubular renal familiar (ATR) se asocia a nefrolitiasis y nefrocalcinosis en casi el 70% de los pacientes (Dretler y col., 1969). La cistinuria es un trastorno recesivo homocigota, y los genes que la ocasionan han sido clonados. En forma semejante, la xantinuria y la dihidroxiadeninuria son raros trastornos hereditarios que causan cálculos renales. Se han visto mutaciones en el gen CLCN5, que codifica un canal de cloro, en pacientes con síndromes de litiasis renal hipercalciúrica ligados al X, enfermedad de Dent, nefrolitiasis recesiva ligada al X y con raquitismos hipofosfatémicos recesivos ligados al X (Lloyd, 1996).

Edad y sexo

La incidencia pico de cálculos urinarios aparece entre los veinte y los cuarenta años (Fetter y Zimskind, 1961; Blacklock, 1969; Pak, 1987a, 1987b). Sin embargo, la mayoría de los pacientes informan un ataque de la enfermedad en su adolescencia. La incidencia según el sexo es de alrededor de tres hombres por cada mujer. Una mayor proporción de enfermedad litiásica del tracto urinario superior es causada por infecciones o defectos crónicos del

tracto urinario, como cistinuria o hiperparatiroidismo, en mujeres que en hombres (Baker y col., 1993). Varios investigadores han expresado su opinión sobre la tendencia aparentemente similar de la litiasis urinaria en varones y mujeres durante la niñez (Prince y Scardino, 1960; Malek y Kelalis, 1975). Esta observación, unida a los reportes de que el aumento de los niveles séricos de testosterona conduce al incremento en la producción de oxalato endógeno por parte del hígado (Liao y Richardson, 1972), llevó a Finlayson (1974) a postular que los niveles de testosterona sérica más bajos pueden contribuir a proteger a las mujeres y a los niños contra la enfermedad litiásica por oxalato. En un estudio, Fan y col., (1999) concluyeron que los andrógenos aumentan la excreción urinaria de oxalato la concentración plasmática de oxalato, y el depósito renal de cristales de oxalato de calcio, mientras que los estrógenos la disminuyen. No obstante, Van Aswegen y col., (1989) hallaron que la concentración urinaria de testosterona en pacientes que eran formadores de cálculos fue más baja que la de los controles. Welshman y McGeown (1975) demostraron un incremento de las concentraciones de citrato urinario en la orina de mujeres. Postularon que este hallazgo puede ayudar a proteger a las mujeres de la urolitiasis cálcica. Además, Yagisawa y col., (1998) observaron que mujeres con cálculos recurrentes tienen prevalencia más alta de hipocitraturia que las que presentan el primer episodio de litiasis.

Cuadro 96-2. *Constituyentes cristalinos de los cálculos urinarios*

Sustancia	*Nombre mineralógico*	*Fórmula*
Oxalato		
Monohidrato de oxalato de calcio	Whebelita	$CaC_2O_4 \cdot H_2O$
Dihidrato de oxalato de calcio	Weddelita	$CaC_2O_4 \cdot 2H_2O$
Fosfatos		
Hidroxiapatita	Hidroxiapatita	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$
Carbonato de apatita	Carbonato de apatita	$Ca_{10}(PO_4, CO_3, OH)_6(OH)_2$
Dihidrato de fosfato de calcio hidrogenado	Brusita	$CaHPO_4\ 2H_2O$
Fosfato tricálcico	Whitlockita	$Ca_3(PO_4)_2$
Fosfato octocálcico	-	$Ca_4H(PO_4)_3 \cdot 2 \cdot 5H_2O$
Hexahidrato de fosfato amónico de magnesio	Estruvita	$MgNH_4PO_4 \cdot 6H_2O$
Trihidrato de fosfato de magnesio hidrogenado	Newberylita	$MgHPO_4 \cdot 3H_2O$
Ácidos úricos		
Ácido úrico anhidro	-	$C_5H_4N_4O_3$
Dihidrato de ácido úrico	-	$C_5H_4N_4O_3 \cdot 2H_2O$
Uratos		
Urato ácido de amonio	-	$C_5H_3N_4O_3NH_4$
Monohidrato de urato ácido de sodio	-	$C_5H_3N_4O_3Na \cdot H_2O$

Factores extrínsecos

Geografía

La prevalencia de cálculos urinarios es más alta en aquellos que viven en áreas montañosas, desérticas o tropicales. Finlayson (1974) revisó varios estudios epidemiológicos geográficos alrededor del mundo y estableció que la incidencia de la enfermedad litiásica urinaria en los Estados Unidos es relativamente alta para su población. Otras áreas de alta incidencia son las Islas Británicas, los países escandinavos, los países del mar Mediterráneo, el norte de India y Paquistán, el norte de Australia, Europa central, partes de la península malaya y China. Las áreas de baja incidencia incluyen América Central y del Sur, la mayor parte de África y aquellas áreas de Australia poblada por aborígenes. Lonsdale (1968a; 1968b), Sutor y Wooley (1970, 1971, 1974a) y Sutor y col., (1974) advirtieron que los cálculos de Gran Bretaña, Escocia y Sudán están compuestos principalmente de una mezcla de oxalato de calcio y fosfato de calcio. Los cálculos del tracto urinario superior compuestos de ácido úrico tienden a ser más comunes en Israel (Herbstein y col., 1974). El cuadro 96-2 muestra los constituyentes cristalinos y los nombres mineralógicos de los cálculos urinarios comunes.

Boyce y col., (1956) y Sierakowski y col., (1978) efectuaron extensos estudios sobre la incidencia de la enfermedad litiásica en los Estados Unidos. Mandel y Mandel (1989a, 1989b) revisaron los datos de las altas hospitalarias por enfermedad litiásica del tracto urinario en la población de pacientes veteranos de guerra estadounidenses entre 1983 y 1986. Los hospitales del sudeste de los Estados Unidos mostraron un incremento de la tasa de altas, pero solo para los cálculos de oxalato de calcio (Mandel y Mandel, 1989a) (fig. 96-1). La costa este tiene una tasa más alta de litiasis por ácido úrico (Mandel y Mandel, 1989a). Mandel y Mandel (1989b) observaron que la tasa de alta por litiasis no ha cambiado en forma significativa en las tres últimas décadas a pesar de los avances en la investigación sobre la urolitiasis.

La geografía influye en la incidencia de los cálculos urinarios y en los tipos de cálculo que aparecen dentro de un área dada. Sin embargo, la capacidad de los individuos de transportar tendencias genéticas intrínsecas de formación de cálculos urinarios de un área a otra, hace probable que la principal tendencia que contribuye a la litiasis urinaria resida en el individuo. La geografía representa solo un aspecto de los factores ambientales –como los hábitos alimentarios, la temperatura y la humedad– sobreimpuestos a los factores intrínsecos que predisponen a la formación de cálculos.

Factores climáticos y estacionales

El efecto de la geografía sobre la prevalencia de la enfermedad litiásica puede ser indirecto, a través de sus efectos sobre la temperatura. Varios autores demostraron una relación entre la temperatura medioambiental y la incidencia estacional de la enfermedad litiásica urinaria. Prince y col., (1956) encontraron que la incidencia de cálculos urinarios era más alta durante los meses de ve-

rano. Prince y Scardino (1960) continuaron este estudio con un análisis prospectivo de 922 apariciones de cálculos ureterales. Una vez más, la incidencia pico ocurrió en julio, agosto y septiembre. La incidencia más alta de cálculos urinarios parece ocurrir 1 o 2 meses después de que se alcanza la máxima temperatura media anual en el área en estudio.

Bateson (1973) informó sobre la incidencia de cálculos del tracto urinario superior en el área que rodea a Perth, en el oeste de Australia. La incidencia de cálculos urinarios hizo un pico desde diciembre hasta marzo. Éste coincidió con el pico de temperaturas estivales máximas en esa área geográfica. Baker y col., (1993) investigaron las tendencias en la formación de cálculos renales en residentes del sur de Australia entre 1977 y 1991. No observaron una variación estacional significativa con los cálculos de oxalato de calcio o de fosfato de calcio. La incidencia de cálculos de ácido úrico aumentó significativamente durante el verano y el otoño, y la de cálculos por infección disminuyó significativamente durante la primavera y el verano.

Las altas temperaturas incrementan la perspiración, lo cual puede resultar en una orina concentrada. Esto promueve el incremento de la cristalización urinaria. Hallson y Rose (1977) demostraron que la cristaluria es mayor durante los meses de verano en los pacientes que forman cálculos. Los pacientes con tendencia hacia la formación de cálculos de ácido úrico o de cistina tienen un riesgo adicional. La orina concentrada tiende a ser ácida, y la orina ácida contiene mucho menos ácido úrico o cistina en solución.

Parry y Lister (1975) presentaron un punto de vista alternativo. Sugirieron que el aumento de la exposición a la luz solar causa un aumento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 y un incremento de la excreción de calcio urinario (véase la sección sobre hipercalciuria). Esto puede provocar una incidencia más alta de urolitiasis durante los meses de verano.

Ingesta de agua

Una de las suposiciones sobre la urolitiasis predominantes en la literatura es que el aumento de la ingestión de agua y de la producción de orina disminuye la incidencia de cálculos urinarios en aquellos pacientes predispuestos a la enfermedad. Dos factores involucrados en la relación entre la ingestión de agua y la urolitiasis son: 1) el volumen de agua ingerido en oposición al perdido por la perspiración y la respiración y 2) el contenido de minerales oligoelementos en el suministro de agua de la región.

En un estudio de urolitiasis en los Estados Unidos, Burkland y Rosenberg (1955) interrogaron a los urólogos sobre sus opiniones respecto de los métodos de prevención de la recurrencia de la enfermedad litiásica urinaria. El "ingestión forzada de agua" recibió el número total de respuestas positivas más alto, junto con la eliminación de la infección y de la obstrucción urinaria. Esta opinión se reitera en las revisiones hechas por Finlayson (1974) y Thomas (1975). Aunque la dilución urinaria resultante del aumento en la ingestión de agua puede incrementar los coeficientes de actividad iónica y, en consecuencia,

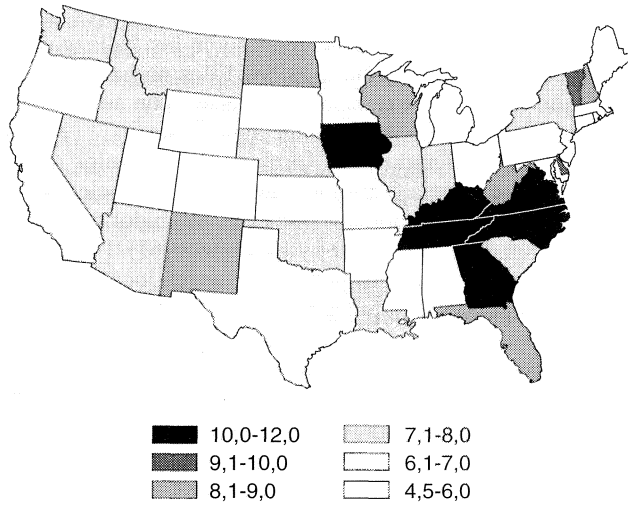


Fig. 96-1. Distribución geográfica de la enfermedad litiásica del tracto urinario en la población de veteranos de guerra estadounidenses desde 1983 hasta 1986. Los datos están expresados como pacientes con litiasis del tracto urinario por cada 1.000 altas hospitalarias. (Tomado de Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol 1989;142:1516.)

aumentar la cristalización urinaria, la diuresis acuosa también reduce el tiempo promedio de estadía de las partículas cristalinas libres en la orina y diluye los componentes de la orina que pueden cristalizar. Finlayson (1974) concluyó que el efecto dilucional de la diuresis acuosa pesa más que los cambios en la actividad iónica y, por lo tanto, ayuda a evitar la formación de cálculos.

Frank y de Vries investigaron los aspectos epidemiológicos de la aparición de litiasis urinaria en comunidades israelíes (Drach, 1992). Ellos observaron que las áreas de más alta incidencia de urolitiasis eran las regiones desérticas más cálidas, en oposición a las regiones montañosas más frescas. Dentro de las áreas desérticas, la incidencia de formación de cálculos fue más alta en los inmigrantes de Europa, más baja en aquellos de África del norte y del este, y la más baja de todas fue la de las poblaciones nativas de Israel.

El contenido de minerales del agua también puede contribuir en las causas de enfermedad litiásica. Los estados de excesiva dureza del agua (p. ej., por carbonato de sodio) causan mayor incidencia de enfermedad litiásica (Sierakowski y col., 1978). Sin embargo, los datos son conflictivos (Churchill y col., 1980; Shuster y col., 1982). Un estudio realizado por Caudrella y col., (1998) ofreció una probable explicación para estas diferencias. Estos investigadores italianos examinaron el efecto de tres diferentes tipos de agua mineral sobre los análisis de orina de 22 pacientes formadores de cálculos idiopáticos de oxalato de calcio. La ingestión de aguas duras causó disminución recíproca de la excreción de oxalato de calcio o incremento en la excreción de citrato, o ambas cosas. De esta forma, el aumento de la ingestión de líquidos –aun con gran contenido de calcio– influyó sobre la capacidad inhibitoria y la excreción de sal litogénica, disminuyendo la tendencia hacia la cristalización del oxalato de

calcio. Desafortunadamente, otros investigadores italianos no fueron capaces de reproducir los hallazgos de Caudrella (Bellizzi y col.,, 1999). Ellos no hallaron una disminución en la excreción de oxalato o un aumento en la de citrato con la ingestión de aguas duras.

Se ha involucrado en la formación de cálculos urinarios a la presencia o ausencia de ciertos oligoelementos en el agua. Por ejemplo, el zinc es un inhibidor de la cristalización del calcio (Elliot y Eusebio, 1967). Por lo tanto, bajos niveles urinarios de zinc pueden incrementar la tendencia hacia la formación de cálculos. Más aún, Yendt y Cohanim (1973) informaron que el tratamiento con tiazidas redujo las recurrencias de litiasis en sus pacientes, aun cuando las concentraciones urinarias de zinc disminuyeron en la mayoría de ellos.

Dieta

La ingestión de diversas comidas y líquidos que conducen a una mayor excreción urinaria de sustancias que producen cálculos tiene un efecto significativo sobre la incidencia de la litiasis urinaria. La ingestión de cantidades excesivas de purinas (Hodgkinson, 1976), oxalatos (Thomas, 1975), calcio, fosfato y otros elementos con frecuencia origina excesiva excreción de tales componentes en la orina. Los efectos de la dieta en relación a tipos específicos de cálculos urinarios se estudian más adelante en esta sección.

Lonsdale (1968b) señaló que los pacientes que formaban cálculos pueden tener patrones alimentarios poco comunes. También pueden aparecer excesos alimentarios, como el uso de grandes cantidades de salsa de Worcestershire con su gran contenido de oxalatos (Holmes, 1971) y el habitual consumo excesivo de productos lácteos en forma de quesos o helados; una dieta vegetariana puede asociarse con urolitiasis en la niñez. En contraste, en un estudio de más de 45.000 hombres, Curhan y col., (1993) hallaron que la prevalencia de enfermedad litiásica era más baja en los pacientes con una dieta rica en calcio. En un estudio realizado en Brasil, los pacientes formadores de cálculos hipercalciúricos ingerían una dieta más alta en sodio y más baja en potasio que los controles pareados por edad (Martini, 1998).

No solo la dieta sino también sus fuentes pueden ser importantes. Vegetales idénticos cultivados en distintos sitios de Tailandia contienen cantidades de oxalatos que difieren en un 50% o más (Suvachittanont y col., 1973). Un cuidadoso interrogatorio sobre la alimentación es fundamental para la evaluación de cada individuo que produce cálculos.

Ocupación

Lonsdale (1968b) señaló que es mucho más probable que se encuentren cálculos urinarios en individuos que tienen ocupaciones sedentarias. Blacklock (1969) informó que la incidencia de cálculos urinarios fue más alta en los administrativos y el personal sedentario de la Marina Real que en los trabajadores manuales. Las incidencias más altas se encontraron en los cocineros y el personal del cuarto de ingeniería.

Sutor y Wooley (1974a) correlacionaron la ocupación con la incidencia de cálculos urinarios en 856 pacientes. Los grupos de profesionales y administrativos tuvieron una incidencia mucho más alta que la esperada. Los trabajadores manuales tuvieron una frecuencia de cálculos urinarios mucho más baja que la esperada. Whitson y col., (1993) examinaron los cambios fisiológicos de origen metabólico o ambiental en astronautas que pasaron algún tiempo en el medio de microgravedad del espacio. El riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio y de ácido úrico aumentó después del vuelo espacial debido a la hipercalciuria, hipocitraturia, descenso del pH y disminución de los volúmenes urinarios.

Robertson y col., (1980) efectuaron extensos estudios de la relación entre la ocupación, clase social y riesgo de formación de cálculos. Confirmaron que el riesgo de formación de litiasis urinaria calcárea estaba aumentado en los países, regiones, sociedades e individuos más opulentos. Los habitantes de tales países tienen un mayor ingreso para gastar en proteínas animales, lo cual lleva al aumento en las concentraciones urinarias de calcio, oxalato y ácido úrico. De hecho, estos investigadores han sugerido que los formadores recurrentes de cálculos de oxalato de calcio deben convertirse en vegetarianos (Robertson y col., 1979b). Se torna difícil evaluar si la ocupación es un factor primario en la enfermedad litiásica o si solamente constituye otro factor del medio, como la dieta, la exposición al calor y la cantidad de agua ingerida. Las alteraciones en estos factores pueden ser los verdaderos instigadores de la urolitiasis.

Estrés y cálculos renales

Aunque intuitivamente parece que los cálculos renales pueden causar estrés, no es ampliamente reconocido que los eventos estresantes de la vida puedan estar asociados con los cálculos renales. Un estudio de casos y controles de 200 pacientes litiásicos sintomáticos y 200 controles investigó esta hipótesis (Najem, 1977). En este estudio, bajos ingresos familiares, problemas hipotecarios y eventos de la vida emocional estuvieron significativamente asociados a la enfermedad litiásica.

FISICOQUÍMICA

Constante de solubilidad termodinámica, saturación y sobresaturación

El acontecimiento central en la formación del cálculo es la sobresaturación. Imagine un vaso de agua con sal o cristales de cloruro de sodio. Si hay poca sal, ésta se disuelve. A medida que se agrega más sal, se alcanza un punto en el cual la concentración de cloruro de sodio en el agua es lo suficientemente alta como para evitar la disolución de los cristales. A esta concentración, se dice que la solución está saturada. Si se agregan más cristales, éstos precipitan, a menos que se cambien la temperatura o el pH, o se agregue otro compuesto químico que permita que la sal se disuelva. El punto en el que se alcanza la saturación y comienza la cristalización es conocido como

la *constante de solubilidad termodinámica* (K_{sp}). Ésta es igual al producto de las concentraciones de los componentes químicos puros para las cuales los estados sólido y solvente están en equilibrio. Para el monohidrato de oxalato de calcio, la K_{sp} en agua destilada a 37°C es 2,34 $\times 10^{-9}$ (fig. 96-2).

Imagínese ahora lo que pasa en la orina. Si el producto de las concentraciones de calcio y oxalato en orina excede su constante de solubilidad termodinámica en agua, los cristales de oxalato de calcio deben precipitar. Sin embargo, la orina contiene inhibidores y otras moléculas que permiten que concentraciones aún más altas de oxalato de calcio permanezcan en solución. Así, se dice que la orina es *metastable* con respecto al oxalato de calcio. Si las concentraciones de oxalato de calcio continúan en aumento, se alcanza un punto en el que no puede seguir manteniéndose en solución. Esta concentración (K_F) es la constante de formación de oxalato de calcio en orina (véase fig. 96-2). Las concentraciones en la orina de la mayoría de los componentes de los cálculos están en rango metastable entre la K_{sp} y la K_F. Por tanto, la pregunta realmente no es por qué algunas personas forman cálculos, sino por qué la mayoría no lo hace.

Es posible estimar el estado de saturación para un sistema cristalino específico en orina. Pak y col., (1977a) desarrollaron un método relativamente simple para estimar las saturaciones de oxalato y fosfato de calcio. Lo llamaron *razón del producto de actividad*. Una segunda técnica utiliza un programa de computación (EQUIL 93) para medir el estado de saturación (Brown y col., 1994). Se necesita medir el pH urinario y la concentración de los principales iones urinarios. Este programa ha sido usado por varios investigadores prominentes en urolitiasis para monitorear los resultados del tratamiento en la sobresaturación urinaria. La temperatura y el pH son siempre específicos para cualquier proceso de cristalización. Una alteración en cualquier factor puede cambiar mucho la cantidad de soluto capaz de permanecer en solución. Quizá la ilustración más conocida de los efectos de la temperatura sobre la solubilidad es el aumento de la solubilidad del azúcar cuando se calienta el agua. Para propósitos prácticos, no es necesario preocuparse sobre la temperatura en este estudio sobre urolitiasis dado que ésta debe ocurrir a la temperatura corporal, cerca de los 37°C. Se debe ser cauteloso cuando se analizan los resultados de los estudios de cristalización efectuados a temperatura ambiente en lugar de a la temperatura del cuerpo (Finlayson y Smith, 1974). Dado que la orina cambia ampliamente de pH, este factor debe ser considerado en cualquier estudio in vitro de cristalización.

Es fácil calcular las constantes de saturación y de solubilidad en agua, pero la orina es una solución mucho más compleja. En la orina, cuando la concentración de una sustancia alcanza el punto en el cual ocurriría la saturación en el agua, la cristalización no aparece como se

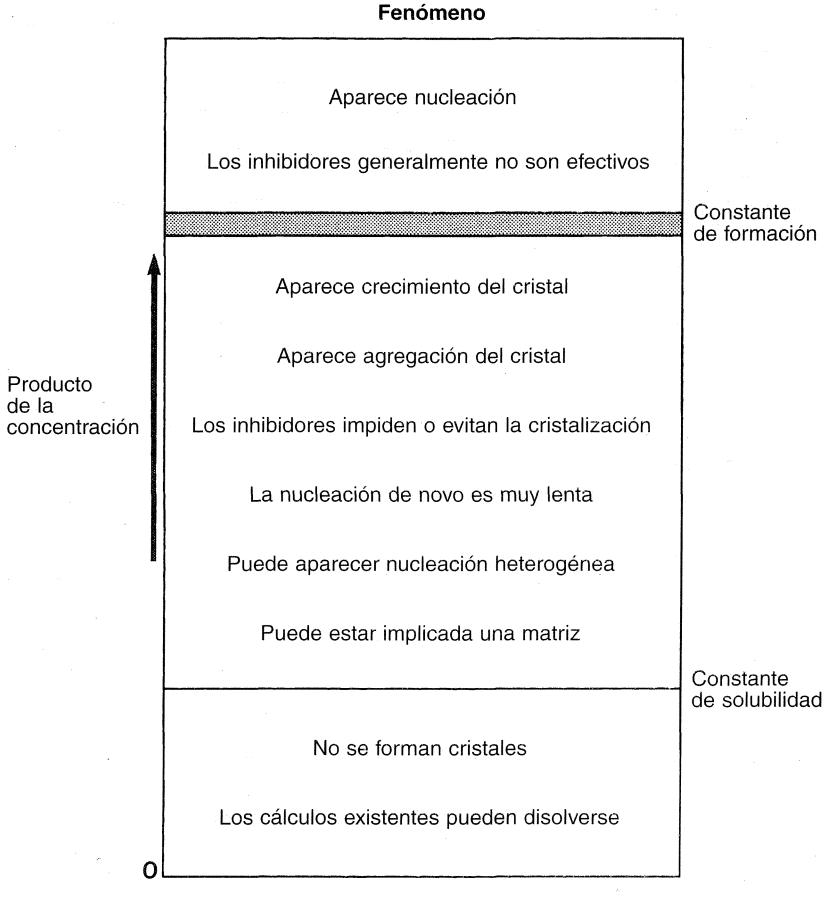


Fig. 96-2. Estados de saturación. En la lista figuran los fenómenos sólido-solución que es probable que ocurran a un rango determinado de productos de la concentración. Se consideran tres situaciones generales: 1) concentraciones más bajas que la constante de solubilidad (por debajo de la saturación), 2) concentraciones que son metastables con respecto a la precipitación de novo (entre la constante de solubilidad y la constante de formación) y 3) concentraciones que son mayores que la constante de formación (inestables). (Tomado de Meyer JL: Physicochemistry of stone formation. En Resnick MI, Pak CYC [eds]: Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, págs. 11-34.)

esperaba. La orina tiene la capacidad de mantener más soluto en solución que el aguà pura. Aunque todos los elementos y moléculas en la orina están suspendidos en agua, la mezcla de muchos iones eléctricamente activos en la orina provoca interacciones que cambian la solubilidad de sus elementos. Además, muchas moléculas orgánicas, como la urea, el ácido úrico, el citrato y las complejas mucoproteínas de la orina, afectan la solubilidad de otras sustancias. Por ejemplo, se sabe que el citrato se combina con el calcio para formar un complejo soluble. Esto por lo tanto evita que algo de calcio se combine con el oxalato o con el fosfato y se vuelva cristalino. Como corolario de esta exposición, Welshman y McGeown (1975), Menon y Mahle (1983c), Nicar y col., (1983) y Schwille y col., (1982) informaron que la deficiencia en el citrato urinario es un importante factor de riesgo para la formación de oxalato de calcio.

Nucleación, crecimiento de los cristales y agregación

En la orina normal, la concentración de oxalato de calcio es cuatro veces más alta que su solubilidad en agua (Coe y Parks, 1988a). Bajos volúmenes de orina, altas tasas de excreción de calcio, oxalato, fosfato o urato y baja excreción de citrato y magnesio incrementan, en conjunto, la sobresaturación del oxalato de calcio. Una vez que la concentración de oxalato de calcio excede su K_{sp}, puede iniciarse la cristalización. Sin embargo, debido a inhibidores y otras moléculas, la precipitación del oxalato de calcio en la orina solo aparece cuando su sobresaturación es de 7 a 11 veces su solubilidad. El proceso por el cual se forman núcleos en soluciones puras se llama *nucleación homogénea*. Estos núcleos forman la más temprana estructura cristalina que no se disolverá y tienen la forma de una red que es característica de ese cristal. No obstante, en la orina los núcleos de cristales usualmente se forman sobre una superficie existente (nucleación heterogénea). Células epiteliales, restos celulares, cilindros urinarios, otros cristales y eritrocitos pueden actuar como núcleos heterogéneos (Brown y Purich, 1992). El daño de las células epiteliales puede disminuir la concentración a la que se forman los cristales. Procesos biológicos pueden crear sitios de nucleación (Randall, 1937; Carr, 1969; Drach y Boyce, 1972; Kajander, 1998). Luego, los cálculos crecen sobre estos núcleos preformados.

Otro concepto necesario para la comprensión de la génesis de los cálculos urinarios es el de agregación. Los núcleos de los cristales no pueden hacerse lo suficientemente grandes como para unirse a los túbulos renales y ocluir sus luces dentro de los 5 a 7 minutos que les lleva pasar a través de ellos y entrar en la pelvis renal. Sin embargo, pueden agregarse en grandes grupos en un minuto (Kok y col., 1990). Así, aunque el crecimiento de los cristales por sí solo no puede explicar la enfermedad litiásica clínica, una combinación de crecimiento y agregación sí puede hacerlo. El magnesio y el citrato inhiben la agregación de los cristales. La nefrocalcina, una glucoproteína ácida de origen renal, inhibe la nucleación, crecimiento y agregación de los cristales de oxalato de calcio (Nakagawa y col., 1987; Asplin y col., 1991). La proteína de Tamm-Horsfall, la proteína más abundante de la orina, inhibe la agregación (Hess y col., 1991), mientras que la uropontina inhibe el crecimiento de los cristales (Shiraga y col., 1992). La bicunina, la cadena liviana del inhibidor interalfa, también ha sido señalada como un eficiente inhibidor de la nucleación y agregación de los cristales (Atmani y Khan, 1999). La interferencia en el crecimiento y la agregación de los cristales es una posible estrategia terapéutica para la prevención de la enfermedad litiásica recurrente.

Nucleación por partícula libre y nucleación fijada o retención de los cristales

Las leyes estándar de la fisicoquímica de la cristalización pueden explicar la aparición de cristales en una solución estática. Sin embargo, como la orina se forma in vivo, no es una solución estática. Ésta fluye continuamente, y nuevos solutos se agregan y sustraen de la solución. La orina progresa desde el glomérulo a través de la nefrona y hacia el interior del sistema colector en unos 2 a 5 minutos. El punto de máxima sobresaturación de la orina es usualmente la papila renal (Vermeulen y Lyon, 1968; Jordan y col., 1978; Hautmann y col., 1980). La luz de la nefrona a nivel de los tubos colectores es de 50 a 200 μm. Un cristal recién formado dentro de la nefrona requiere entre 90 y 1.500 minutos para crecer hasta alcanzar un diámetro de 200 μm a los niveles de sobresaturación urinaria convencional (Finlayson, comunicación personal, 1980). Finlayson y Reid (1978) estimaron que la formación del cálculo a partir de partículas libres era matemáticamente imposible y que la enfermedad litiásica requería la adherencia de los cristales al epitelio renal –hipótesis de las partículas fijadas. Sin embargo, cálculos actuales usando métodos computacionales más modernos han determinado que la agregación de cristales libres puede producir microcálculos urinarios lo suficientemente grandes como para ocluir los tubos colectores (Kok y Khan, 1994). Si una masa cristalina se aloja en la papila o el túbulo renal, ya no es capaz de progresar a través del sistema (fig. 96-3). Si un cristal es retenido en el riñón, puede seguir creciendo durante mucho tiempo siempre y cuando haya sobresaturación urinaria o agregación de nuevos cristales. Muchos cálculos renales tienen una estructura estratificada por capas, lo que sugiere un crecimiento intermitente durante los períodos de sobresaturación. Anormalidades anatómicas, como una enfermedad quística medular (riñón en esponja) o una obstrucción de la unión pieloureteral, predisponen a un aumento de la retención de los cristales. El aumento en la adhesividad del epitelio tubular puede ocasionar retención de cristal. Finalmente, anormalidades en el transporte celular renal de calcio u oxalato puede conducir a depósito intracelular o intersticial de cristal y a la formación de cálculos (Kumar y col., 1991; Menon y Koul, 1992; Scheid y col., 1996). Low y Stoller (1997) observaron las papilas de pacientes que pasaron por una extracción endoscópica de cálculos y de un grupo de pacientes control a quienes se realizó una endoscopia por patologías no relacionadas con enfermedad litiásica. Encontraron que la prevalencia de placas papilares fue dos



Fig. 96-3. Placa de Randall. **A.** Una colección subepitelial de material calcificado ha adquirido cristales adicionales de oxalato de calcio y ha comenzado a surgir a través del epitelio (×100 luz polarizada parcialmente cruzada). **B.** Microfotografía electrónica de barrido de un cálculo de oxalato de calcio en el extremo de una papila humana. (Figura 96-3**B** cortesía del doctor S.R. Khan, University of Florida, Gainesville, FL.)

veces más alta en los formadores de cálculos que en los controles. El ciento por ciento de los formadores de cálculos de fosfato de calcio o de ácido úrico tenía placas papilares, mientras que se vieron placas en solo el 20% de los formadores de cálculos de estruvita.

Modificadores de la formación de cristales: inhibidores, formadores de complejos y promotores

La orina contiene sustancias que alteran o modifican la formación de los cristales (Drach y Boyce, 1972; Fleisch, 1978; Coe y col., 1980a; Garside, 1982). Éstas pueden dividirse en inhibidores, formadores de complejos y promotores. Robertson y Peacock (1972) demostraron que los pacientes que formaban cálculos de calcio excretan considerablemente más oxalato y calcio que los pacientes normales. Sin embargo, hay una superposición, en cuanto al grado de saturación, entre los sujetos normales y los pacientes con formación de cristales. En un estudio, un grupo de pacientes con cálculos de monohidrato de oxalato de calcio tenían la orina menos sobresaturada que la de los controles (Asplin y col., 1998b). Esto sugiere que un cierto porcentaje de sujetos normales es bioquímicamente indistinguible de los pacientes con cálculos, y sin embargo no forman cálculos. Aunque todos los pacientes con cistinuria tienen excesiva cantidad de cistina en la orina, muchos de ellos no forman cálculos. Muchos investigadores creen que la razón de que ciertos individuos con orinas sobresaturadas son capaces de evitar la cristalización en la orina es porque poseen inhibidores de la cristalización en la orina.

Robertson y col., (1976) establecieron un índice de saturación/inhibición que diferencia a los formadores de cálculos de los controles con alto grado de exactitud. Los inhibidores urinarios se unen a los sitios de crecimiento de los cristales, retardando el posterior crecimiento y agregación. Los inhibidores urinarios pueden ser orgánicos o inorgánicos. La primera investigación sobre inhibidores

urinarios fue efectuada por Howard y col., (1967). Ellos demostraron que la orina de sujetos normales impedía la solidificación de cemento Portland, mientras que la orina de los formadores de cálculos no lo hacía. Postularon que la orina de los sujetos normales contiene una sustancia química que evita la precipitación del cemento Portland. Inicialmente se pensó que este inhibidor era un péptido, y éste fue estudiado extensivamente por Howard y col., (1967) y subsecuentemente por Robertson y col., (1969) y por Smith (1989). El inhibidor de Howard fue posteriormente identificado como el fosfocitrato (Tew y col., 1981).

En la orina se han identificado inhibidores para los sistemas de cristales de fosfato de calcio y de oxalato de calcio pero no para el sistema de los uratos. El magnesio, el citrato, el pirofosfato y la nefrocalcina son los responsables de la mayor parte de la inhibición presente para el sistema de cristales de fosfato de calcio (Ito y Coe, 1977). Los inhibidores de la formación de cristales de oxalato de calcio presentes en la orina son el citrato, el pirofosfato, los glucosaminoglucanos, fragmentos de RNA y la nefrocalcina; mucha de esta inhibición proviene de compuestos de alto peso molecular (Garside, 1982; Khan y col., 1988). Dos glucoproteínas urinarias –la nefrocalcina y la glucoproteína de Tamm-Horsfall– son potentes inhibidores de la agregación de los cristales de monohidrato de oxalato de calcio (Nakagawa y col., 1987). La nefrocalcina es sintetizada por los túbulos contorneados proximales y la rama gruesa o ascendente del asa de Henle y es el más potente inhibidor del crecimiento de los cristales de monohidrato de oxalato de calcio en una solución simple. La nefrocalcina urinaria de los formadores de cálculos de oxalato de calcio inhibe la agregación de los cristales de monohidrato de oxalato de calcio 10 veces menos que la nefrocalcina de la orina normal. A esta nefrocalcina le falta el ácido γ-carboxiglutámico, el cual está normalmente presente en dos a tres residuos por molécula. Una segunda proteína, la litostatina, se localiza junto a la nefrocalcina en el riñón pero parece ser inmunológicamente diferente (Verdier y col., 1992). La mucoproteína de Tamm-Horsfall, sintetizada en el asa gruesa ascendente renal y en el túbulo contorneado distal, no inhibe el crecimiento de los cristales de oxalato de calcio pero sí inhibe la agregación de los cristales. La proteína de Tamm-Horsfall es el más potente inhibidor de la agregación hasta ahora identificado. A concentraciones fisiológicas de 0,5 mmol, la proteína de Tamm-Horsfall es un inhibidor de la agregación tan potente como la nefrocalcina, mientras que a concentraciones más bajas, la proteína de Tamm-Horsfall es 10 veces más potente que las concentraciones equimolares de nefrocalcina (Grover y col., 1994). La efectividad de la proteína de Tamm-Horsfall como inhibidor es reducida por la autoagregación. Aunque no hay diferencia en la excreción urinaria de proteína de Tamm-Horsfall entre los formadores de cálculos y los sujetos normales, en los formadores de cálculos la proteína de Tamm-Horsfall se presenta en una forma predominantemente autoagregada, lo que reduce su efectividad como inhibidor de la agregación.

Aun cuando la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall son excelentes inhibidores de la agregación en la orina, los experimentos que lo demuestran fueron efectuados en soluciones simples y no en orina. Ryall y col., (1995) señalaron que cuando la inhibición es medida en la orina normal, el fragmento 1 de la protrombina urinaria es el más potente inhibidor estudiado. El gen para la protrombina urinaria se expresa en el riñón humano (Stapleton, 1998). Estos estudios son aún preliminares, y el papel exacto del fragmento 1 de la protrombina urinaria en la inhibición de los cristales todavía debe ser determinado (Stapleton y Ryall, 1995).

Otro importante inhibidor del crecimiento de los cristales de oxalato de calcio presente en la orina es la uropontina (Shiraga y col., 1992). Esta proteína rica en ácido aspártico comparte secuencias N-terminales de aminoácidos con la osteopontina humana. En verdad, la osteopontina es producida en cultivos de células corticales renales de ratón (Worcester y col., 1992) y está presente en los túbulos distales de las ratas formadoras de cálculos (Kohri y col., 1993). Asplin y col., (1998a) observaron que, además de inhibir el crecimiento, la uropontina también es un potente inhibidor de la agregación y nucleación de los cristales de monohidrato de oxalato de calcio. Ellos demostraron que la concentración urinaria de uropontina está en el rango en el que su contribución al crecimiento y agregación es probablemente que sea substancial. Tanto la uropontina como la osteopontina son componentes principales de la matriz de los cálculos de monohidrato de oxalato de calcio. Contienen secuencias de unión celular Arg-Gli-Asp funcionales que pueden facilitar las interacciones entre las células y la matriz mineralizable. De este modo, estas proteínas, bajo ciertas condiciones, pueden promover la adherencia de los cristales a las células epiteliales renales (Oldberg y col., 1986; Reinholt y col., 1990). Otra proteína presente en los cálculos renales es la α_1-antitripsina o una molécula relacionada (Umekawa y col., 1993). Esta proteína no se une al calcio, pero tiene un importante papel en la inflamación. La presencia de esta proteína en los cálculos renales sugiere que estos cristales pueden haber estado en contacto con las células de la sangre durante su formación o crecimiento. La reacción entre cristales y células de la sangre puede provocar la adherencia de los cristales (Umekawa y col., 1993). Marengo y col., (1998) hallaron que trímeros intactos de inter-α-tripsina y dímeros de bicunina de cadena pesada eran detectados con mayor frecuencia en los hombres formadores de litiasis que en los controles normales. Esta diferencia era sexo específica y no se veía en mujeres. Marengo y col., (1998) formularon la hipótesis de que la diferencia entre los sexos en la enfermedad litiásica por oxalato de calcio puede ser explicada por diferencias en la excreción de inhibidores.

Las sustancias que forman complejos solubles con la red iónica de cristales específicos, como el oxalato de calcio, reducen la actividad de ion libre de aquel ion y disminuyen en forma efectiva el estado de saturación para ese sistema de iones. El citrato es el más potente formador de complejos con el calcio y ejerce su máximo efecto a un pH de 6,5. En el sistema del oxalato de calcio, el magnesio forma complejos solubles con el oxalato por este medio. Así, tanto el citrato como el magnesio actúan no solo como inhibidores, sino también como formadores de complejos (Malek y Boyce, 1973; Malagodi y Moye, 1981).

Un tercer grupo de sustancias actúa como promotor de la formación de cristales. Una sustancia puede promover un etapa de formación del cristal, como el crecimiento, e inhibir otra etapa, como la agregación. Por ejemplo, los glucosaminoglucanos promueven la nucleación del cristal pero inhiben la agregación y el crecimiento (Malek y Boyce, 1977). La proteína de Tamm-Horsfall, dependiendo de su peso molecular y del estado de autoagregación, puede actuar tanto como un inhibidor o como un promotor de la formación del cristal (Meyer, 1981).

Papel de la matriz

Los cálculos renales no son simples masas cristalinas. Dependiendo de su tipo, contienen entre 10 y 65% de material no cristalino o matriz. Una matriz proteiniforme fue descrita por primera vez en los cálculos urinarios por Von Heyde en 1684 (King, 1967). En 1954, Boyce (1969) comenzó a seguir el papel de la matriz en la formación del cálculo. Extensas investigaciones caracterizaron a la matriz como un derivado de varias de las mucoproteínas de la orina y del suero (Sugimoto y col., 1985; Rahman y col., 1986). El contenido de la matriz varía de cálculo en cálculo, pero la mayoría de los cálculos urinarios sólidos tienen un contenido de matriz de alrededor de 3% del peso (Boyce y King, 1959). Algunas veces pueden aparecer cálculos en los que un promedio del 65% del peso está compuesto por la matriz; éstos aparecen asociados especialmente con infección urinaria (Allen y Spence, 1966; Mall y col., 1975).

Un análisis químico de la matriz de los cálculos revela en ésta cerca de 65% de hexosamina y 10% de agua ligada (Boyce, 1968). El uromucoide, el principal componente de la orina, es similar en composición a la matriz excepto que contiene alrededor de 3,5% de ácido siálico, mientras que la matriz no contiene nada de este compuesto. Malek y Boyce (1973) postularon que esta falta distintiva de ácido siálico puede ser debida al clivaje del ácido de las moléculas de uromucoide por la enzima sialidasa renal.

Finlayson y col., (1961) y Vermeulen y Lyon (1968) indicaron que la matriz puede ser solo un precipitado accidental que aparece junto con los cristales que forman los cálculos. Para que se forme la matriz, debe producirse la polimerización de la misma. Watanabe (1972) y Lanzalaco y col., (1988) creían que la matriz participa en la formación de los cristales del cálculo. La matriz debe originarse en los túbulos renales, probablemente en el túbulo contorneado proximal (Malek y Boyce, 1973). Malek y Boyce (1973) mostraron cálculos intranefrónicos en los túbulos renales de pacientes con litiasis cálcica idiopática. Estas microlitiasis son estructuras laminares de matriz y cristales semejantes a las estructuras de cálculos más grandes. Tales microcálculos no se hallaron en los riñones de pacientes que formaban cálculos de estruvita, ácido úrico o cistina.

Boyce y col., (1962) describieron un componente inmunológicamente singular de la matriz litiásica y que es diferente de cualquiera de los otros mucoides de la orina. Esta sustancia A se encontró en las matrices de todos los cálculos calcáreos, en los riñones de los pacientes que tenían enfermedad litiásica y en la orina de aquellos que formaban cálculos de calcio. También se encontró en la orina de pacientes que tenían inflamación renal debida a infección, infarto o cáncer (Keutel y King, 1964). La sustancia A fue detectada no como una proteína única sino como tres o cuatro antígenos singulares de los cálculos (Moore y Gowland, 1975). Detectaron estos antígenos cálculo-específicos en la orina del 85% de los pacientes que formaban cálculos pero en ninguna de las orinas de los individuos normales. Otras proteínas incorporadas en los cálculos son albúmina, globulina, proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, α_1 y β_2 microglobulinas, hemoglobina y elastasa neutrófila; α_1 antitripsina, protectina, α_1 glucoproteína ácida, apolipoproteína A1, proteína de unión de retinol, litostatina renal, fragmento 1 de la protrombina urinaria, inhibidor de la inter-α-tripsina y varios glucosaminoglucanos (Ryall y col., 1995).

Dutoit y col., (1992) especularon que un factor en la patogenia de los cálculos renales es la alteración de la excreción de las enzimas urinarias urocinasa y sialidasa. De acuerdo con su teoría, los pacientes con cálculos tienen una disminución en la actividad de la urocinasa y un aumento en la de la sialidasa en la orina, lo que lleva a la formación de una matriz litiásica mineralizable. Los autores hallaron que el *Proteus mirabillis* y la *Escherichia coli* disminuían la actividad de la urocinasa y aumentaban la de la sialidasa. Un tercio de los pacientes con cálculos de calcio tiene antecedentes de infecciones del tracto urinario, usualmente debidas a *E. coli* (Holmgren y col., 1989). Las bacterias no productoras de ureasa como la *E. coli* pueden participar en la formación de los cálculos al aumentar la producción de sustancias de matriz urinaria, incrementando así la adherencia de los cristales al epitelio renal.

Indudablemente la matriz juega un papel en la formación del cálculo. Si es activo o pasivo, cualitativo o cuantitativo, facilitador o inhibidor, aún debe decidirse.

Resumen

Los cálculos urinarios no se producen a menos que los cristales de la sustancia que los componen se formen en la orina. Para que aparezcan los cristales, la orina debe estar sobresaturada con la sal en cuestión. Un incremento de la excreción de las sustancias químicas que constituyen los cristales conduce a un incremento en el potencial de cristalización. La orina no necesita estar constantemente sobresaturada para que los cristales se formen o crezcan: una sobresaturación intermitente, como la observada en los períodos de deshidratación o después de las comidas, es suficiente. Dado que la orina es una solución compleja, varios factores afectan la disponibilidad de los iones requeridos para la cristalización. Así, el potencial de cristalización del oxalato de calcio está relacionado no tanto con la concentración total del oxalato de calcio en la orina sino con la actividad química de los iones en solución. Compuestos como el citrato y el fosfato forman complejos con el calcio, y elementos como el magnesio y el sodio forman complejos con el oxalato,

reduciendo en forma efectiva la concentración iónica libre de cada uno.

La sobresaturación de la orina por sí sola no puede explicar la formación de cálculos urinarios. Los cristales urinarios pueden verse en la mayoría de las muestras de orina, particularmente después de la retención, y aún así la mayoría de los individuos no forma cálculos. Los formadores de cálculos como grupo excretan cristales más grandes y más agregados que los individuos sanos. Los sujetos normales tienen inhibidores de la formación, crecimiento y agregación de los cristales en sus orinas. Entre éstos se incluyen compuestos de bajo peso molecular, como el citrato y el pirofosfato, y moléculas más grandes, como glucosaminoglucanos, nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall. La orina de pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio tiende a tener saturaciones más altas de oxalato y calcio y más bajas de inhibidores que la de los pacientes sin cálculos, y se ha comunicado que un índice de saturación/inhibición derivado matemáticamente puede diferenciar entre los dos grupos con más de 90% de exactitud.

Los cristales libres formados dentro del riñón no tienen la capacidad para crecer hasta un tamaño lo suficientemente grande como para ocluir un tubo colector y formar un cálculo en un sistema urinario de flujo libre. La agregación y retención de cristales dentro del riñón son prerrequisitos para que los cristales urinarios se conviertan en cálculos urinarios. La agregación cristalina está acrecentada en aquellos individuos en los que faltan los inhibidores de la agregación. Las glucoproteínas urinarias nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall son potentes inhibidores de la agregación de cristales en soluciones simples, mientras que el citrato y el magnesio son inhibidores del crecimiento cristalino.

Las anormalidades anatómicas, como la enfermedad quística medular (o riñón en esponja) o la obstrucción de la unión pieloureteral, o el incremento de la "adhesividad" del epitelio tubular pueden predisponer a un aumento en la retención de cristal. Los cristales de oxalato y de urato de calcio se aferran a las superficies de células epiteliales renales de los cultivos celulares y pueden adherirse in vivo a las células de los túbulos o al urotelio. Aunque no ha sido demostrado, la infección bacteriana puede facilitar la formación de cálculos de oxalato de calcio al incrementar la matriz urinaria, la cual, a su vez, facilita la adherencia de los cristales. Por último, las alteraciones del transporte de calcio y oxalato en las células del epitelio renal pueden conducir a la cristalización intersticial o intracelular. Estos cristales son retenidos en el riñón y pueden convertirse en el foco de formación de cálculos (véase fig. 96-3).

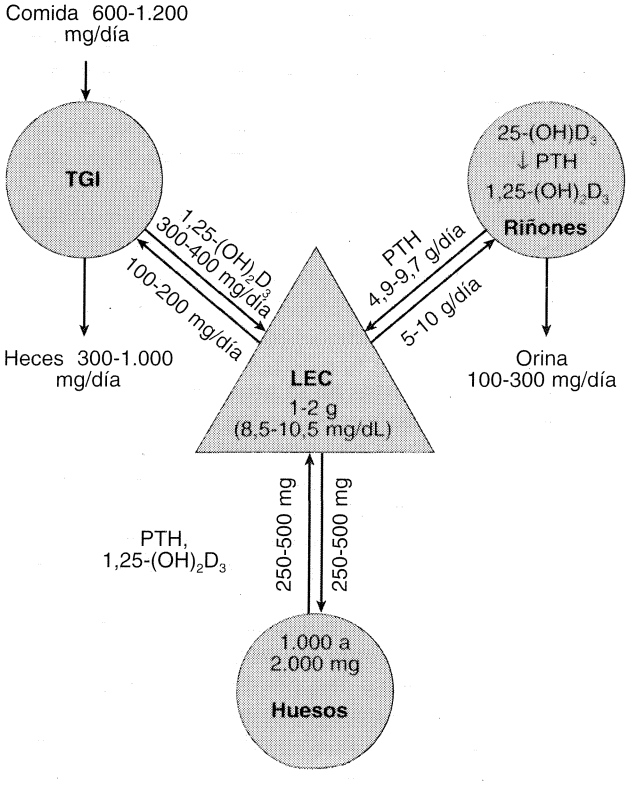


Fig. 96-4. Absorción y excreción de calcio. El rango de los valores es aproximado. La absorción intestinal de calcio varía inversamente con el contenido de calcio de la dieta. Bajo condiciones de balance metabólico normal, el índice de absorción de calcio por parte del hueso y su liberación desde el mismo son iguales. LEC, líquido extracelular; TGI, tracto gastrointestinal; PTH, hormona paratiroidea.

METABOLISMO DE LOS MINERALES

La siguiente es una breve descripción del metabolismo mineral para los urólogos clínicos. Están disponibles revisiones más profundas (Coe y Favus, 1992).

Calcio, magnesio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea

El contenido de calcio de la dieta occidental adulta promedio es de 600 a 1.200 mg, o alrededor de 15 mg por kilogramo de peso corporal (Pak y col., 1981c). De éste, alrededor del 30 al 45% se absorbe. La absorción intestinal de calcio cambia inversamente con la ingestión alimentaria del ion. Así, la absorción de calcio es mayor en las dietas con baja cantidad de este ion que en las dietas con alta cantidad. Entre 100 y 200 mg del calcio absorbido se secreta hacia el intestino; **la absorción neta de calcio es, de esta forma, de entre 100 a 300 mg** (fig. 96-4). **La absorción intestinal de calcio es mediada por vías metabólicas celulares y pericelulares** (Favus, 1992). A altas concentraciones luminales, la absorción se produce principalmente por difusión a lo largo de las vías pericelulares, mientras que a bajas concentraciones (menos de 10 mmol) las vías celulares se vuelven más importantes. El calcio es absorbido en estado iónico; por este motivo, las sustancias que forman complejos con el calcio, como fosfato, citrato, sulfato, oxalato y ácidos grasos, disminuyen el calcio disponible para la absorción (Menon, 1986). Dado que la formación de complejos de oxalato de calcio es baja a un pH por debajo de 6,1, probablemente el calcio se absorbe en máxima proporción en el

yeyuno y en la porción proximal del íleon, donde el pH luminal es usualmente menor a 6. No obstante, algo del calcio es absorbido a lo largo de todo el tracto gastrointestinal (Menon, 1986; Favus, 1992). El factor más importante que media la absorción activa o transcelular de calcio es la 1,25-dihidroxivitamina D_3, o calcitriol. La 1,25-dihidroxivitamina D_3 aumenta la absorción de calcio por las membranas con ribete en cepillo (microvellosidades) de la mucosa intestinal. Puede alterar la concentración de los lípidos de membrana, permitiendo un rápido incremento en la permeabilidad de la membrana al calcio (Rasmussen y col., 1979; Matsumoto y col., 1981). Cuando la cantidad de calcio de la dieta es baja, la producción y los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D_3 son altos –el calcio es absorbido a través del duodeno, yeyuno, íleon y colon–.

Aunque se han identificado alrededor de 40 metabolitos de la vitamina D, generalmente se acepta que la **1,25-dihidroxivitamina D_3 es el más potente estimulante de la absorción intestinal de calcio entre dichos metabolitos** (De Luca, 1980; Favus, 1981; Henry y Norman, 1992). La luz solar produce la conversión del 7-dehidrocolesterol a previtamina D_3 en la capa malpighiana de la piel. Ésta es luego transportada al hígado, donde es hidroxilada y convertida en 25-hidroxivitamina D_3. Este metabolito es hidroxilado en los túbulos contorneados proximales renales y convertido en 1,25-dihidroxivitamina D_3. La conversión de 25-hidroxivitamina D_3 a 1,25-dihidroxivitamina D_3 es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) y por la hipofosfatemia. **La PTH estimula a la enzima 1α-hidroxilasa ubicada en la mitocondria de los túbulos proximales.** El calcitriol es entonces secretado hacia la sangre y transportado al intestino, donde se une a sus receptores en la membrana de ribete en cepillo de las células epiteliales. Aunque el riñón es el más importante productor de calcitriol, es probable que los macrófagos activados y otras células también puedan contribuir a su producción (Henry y Norman, 1992).

Además de promover la absorción intestinal de calcio, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 tiene efectos importantes, aunque tal vez indirectos, sobre el hueso y el riñón (véase fig. 96-4). En el hueso, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 estimula la resorción ósea mediante el aumento de la actividad de los osteoclastos, probablemente en conjunto con la PTH (Raisz y col., 1972; Menon, 1986). En consecuencia la cantidad de calcio y fosfato presentada al riñón se incrementa, pero la PTH promueve la reabsorción renal de calcio y la excreción de fosfato. El resultado neto es un incremento en el calcio sérico, que suprime la secreción de PTH y la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3.

Otro factor importante en el metabolismo mineral normal es la PTH. **La PTH humana es un polipéptido de cadena única de 84 aminoácidos segregado por las glándulas paratiroideas.** Toda su actividad biológica conocida reside en el fragmento N-terminal, que contiene la secuencia 1 a 34. El más potente estímulo para la secreción de la PTH es una disminución en el calcio sérico –en particular, de la fracción ionizada–. **La PTH estimula a los osteoclastos a desmineralizar el hueso mediante la degradación del cristal óseo, la apatita.** La disolución de la apatita conduce a la liberación de calcio y fosfato en el torrente sanguíneo. Además, la PTH estimula a la adenilciclasa renal. En pocos minutos se detecta un incremento en el adenosinmonofosfato cíclico (cAMP) urinario. **La PTH aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la reabsorción tubular renal de fosfato.** Como se expuso previamente, la PTH estimula la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 en el riñón y aumenta la absorción de calcio y fosfato en el intestino. A su vez, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 disminuye la producción de PTH. La PTH no parece tener una acción directa sobre la absorción intestinal de calcio (Bushinsky y Krieger, 1992).

En forma similar al calcio, el fósforo inorgánico es transportado a través del intestino por medio de mecanismos activos y pasivos. **Aproximadamente el 60% del fosfato en la dieta es absorbido por el intestino** (Yanagawa y Lee, 1992). La 1,25-dihidroxivitamina D_3 estimula la absorción del fósforo en el duodeno y yeyuno a través de un proceso de transporte activo sodio-dependiente (Kowarski y Schachter, 1969; Chen y col., 1974). El transporte de fosfato es pH-dependiente: una disminución en el pH luminal inhibe el transporte de fosfato y un aumento en el pH los estimula. A concentraciones mayores de 3 mmol, la absorción intestinal del fósforo se realiza por difusión pasiva. A diferencia del calcio, el fósforo inorgánico es segregado por el íleon y el colon.

Alrededor del 65% del fosfato absorbido es excretado por el riñón y el resto por el intestino. Bajo condiciones normales, aproximadamente el 20% de la carga filtrada se excreta y el otro 80% es absorbido por el túbulo proximal. No está claro si la nefrona distal posee la capacidad para reabsorber fósforo. La PTH es el principal regulador hormonal de la reabsorción renal de fosfato. Diariamente, alrededor de 150 a 200 mmol de calcio y 100 mmol de fósforo son filtrados: solo 5 mmol de calcio y 10 mmol de fósforo son excretados en la orina. De esta forma, el 97 al 99% del calcio y el 85 al 90% del fósforo son reabsorbidos por el riñón.

El magnesio también es absorbido mediante mecanismos activos y pasivos por el intestino. Bajo condiciones basales, la absorción se realiza predominantemente por difusión pasiva. Del 35 al 40% del magnesio ingerido es absorbido (King y Stanbury, 1970). La absorción se realiza principalmente en el intestino delgado, y en menor medida en el intestino grueso. Tanto la vitamina D como la PTH incrementan la absorción de magnesio.

El magnesio inhibe la excreción de PTH, tal vez al aumentar el calcio dentro de las células paratiroideas (Arnaud y Pun, 1992). Cerca del 95% del magnesio filtrado es reabsorbido por el riñón, principalmente por el asa de Henle (Rouffignac, 1992). Una pequeña parte es reabsorbida por los túbulos contorneados proximal y distal.

Metabolismo del oxalato

El ácido oxálico está presente en muchas comidas y bebidas; sin embargo, su medición exacta ha sido problemática. En un estudio comparativo, se prefirió la cromatografía de iones para la medición de los niveles bajos de oxalato, mientras que la electroforesis capilar fue mejor

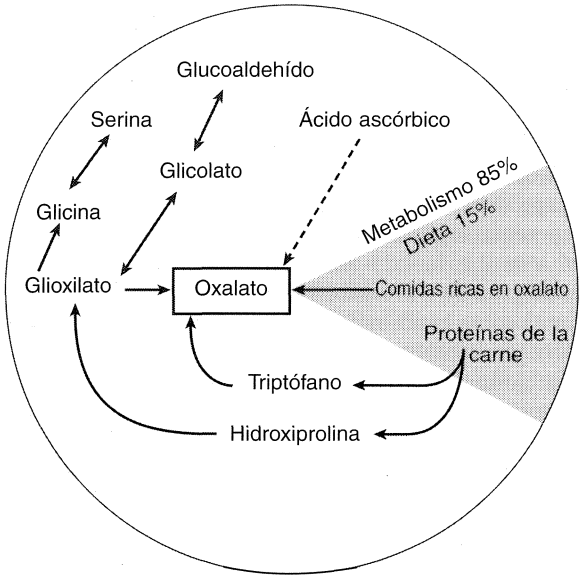


Fig. 96-5. Metabolismo del oxalato. Papel de la ingestión alimentaria y de la producción metabólica. (Dibujado según B. Hess, University Hospital, Berne.)

para la medición de los niveles altos (Holmes y Kennedy, 2000). Su contenido, cuando se expresa como un porcentaje, es alto en las hojas de té y el café en polvo. Sin embargo, la espinaca y el ruibarbo son las comidas cuyo contenido de oxalato es el más alto por porción promedio. **Generalmente se acepta que, en sujetos normales, la absorción de oxalato en el intestino es escasa, y los niveles urinarios de oxalato se elevan en solo un 3% después de la ingestión de oxalato sintético.** Sin embargo, en un estudio preliminar, Holmes y col., (1995b) encontraron que la excreción de oxalato urinario, al ser medida con exactitud mediante electroforesis capilar, disminuyó en promedio en dos sujetos control alimentados con una dieta libre de oxalatos. **La absorción de oxalato está significativamente aumentada en pacientes con resecciones de intestino delgado o con enfermedad inflamatoria intestinal que aún conservan el colon.** Aunque todo el tracto intestinal es capaz de absorber oxalato, el estómago y el intestino distal pueden ser los sitios primarios para su absorción (Menon y Mahle, 1982; Hautmann, 1993). La absorción de oxalato está incrementada en pacientes con aumento de la absorción intestinal de calcio; en los sujetos normales, se relaciona en forma inversa con la cantidad de calcio presente en la dieta (Earnest y col., 1974; Barilla y col., 1978a). Aunque la mayor parte del oxalato se absorbe mediante difusión pasiva, se ha demostrado una difusión facilitada a través de vesículas en la membrana de ribete en cepillo del íleon (Knickelbein y col., 1986). Aproximadamente la mitad del oxalato ingerido es destruido por acción bacteriana. Dos bacterias fecales, el *Oxalobacter formigenes* y la *Pseudomona oxalaticus*, contienen enzimas que degradan oxalato dentro del rango fisiológico de pH (Allison y col., 1986; Dawson y col., 1988). Algunos pacientes con nefrolitiasis pueden tener escasa cantidad de *O. formigenes* (Kleinschmidt y col., 1995), una bacteria anaeróbica que degrada en forma específica el oxalato y que habita el tracto intestinal de los vertebrados, incluidos los humanos. A los pacientes con fibrosis quística, los cuales deben enfrentar tratamientos largos con antibióticos, con frecuencia les falta el *O. formigenes* en el intestino y exhiben hiperoxaluria (Sidhu, 1998). Alrededor del 25% del oxalato es excretado sin cambios en las heces y el resto es excretado en la orina (Menon y Mahle, 1983b; Williams y Smith, 1983). **El 80% del oxalato encontrado en la orina proviene de la producción endógena realizada en el hígado (40% del ácido ascórbico, 40% de la glicina), y el 10% proviene de la dieta** (véase la sección sobre hiperoxaluria primaria). El ácido ascórbico experimenta conversiones enzimáticas y no enzimáticas para convertirse en oxalato. Aunque menos del 15% de la glicina administrada aparece en la orina como oxalato, su omnipresencia en la dieta la hace un importante precursor de oxalato (fig. 96-5).

El oxalato filtra libremente por el glomérulo y es segregado en toda la longitud del túbulo proximal (Greger y col., 1978; Weinmann y col., 1978). A pesar de su importancia, la comprensión del manejo renal del oxalato está lejos de ser completa. En el riñón humano, el oxalato experimenta un transporte bidireccional en los túbulos renales. Estudios por micropunción han probado la secreción libre de oxalato en el riñón y demostrado que este flujo secretorio se localiza predominantemente en el túbulo proximal (Senekjian y Weinman, 1982). Se estima que del 10 al 30% del oxalato urinario deriva de la secreción tubular neta en condiciones normales. La secreción activa de oxalato en el túbulo proximal requiere la absorción de oxalato desde la superficie basolateral de la célula hacia el interior celular y la secreción luminal a través de la membrana apical. Esta idea está sustentada por la demostración directa de un intercambio de oxalato-cloruro en las vesículas de la membrana apical y un intercambio de oxalato-sulfato (bicarbonato) en las vesículas de la membrana basolateral (Kuo y Aronson, 1980; 1987). Nuestros estudios, usando sistemas de cultivo de tejidos monocapas de células epiteliales tubulares proximales (células LLC-PK1), demostraron la distribución polarizada de estos sistemas de transporte de oxalato funcionalmente distintos en células epiteliales intactas y vivas, localizando el sistema de intercambio de oxalato-cloruro en un dominio apical de membrana y el sistema de oxalato-sulfato (bicarbonato) en el dominio basolateral de estas células (Koul y col. 1994).

Baggio y col., (1986) midieron el índice de flujo de oxalato a través de las membranas de los eritrocitos en 114 pacientes con una historia de cálculos renales por oxalato de calcio y en 25 controles. Se vio un índice de flujo aumentado en el 70 a 80% de los pacientes estudiados. La absorción intestinal de oxalato estaba incrementada en los cinco pacientes en los que fue estudiada. Otros autores (Jenkins y col., 1988; Narula y col., 1988) confirmaron esta observación.

Sobre una base molar, los cambios en la concentración urinaria de oxalato son mucho más importantes que los cambios equivalentes en el calcio para determinar la saturación urinaria con oxalato de calcio.

Ion hidrógeno o ácido

La degradación metabólica de los hidratos de carbono, grasas y, particularmente, proteínas ingeridos explican la producción de 40 a 60 mmol (0,8 a 1 mg/kg) de ácido por día (Davidman y Schmitz, 1988). Además, alrededor de 20 a 40 mmol de bicarbonato se pierden diariamente en las heces, lo que conduce al aumento de ion hidrógeno (H^+) en el cuerpo (Gennari, 1989). Toda esta carga de H^+ debe ser excretada en la orina. También, los riñones filtran 180 litros de plasma diariamente, que contienen alrededor de 4.500 mmol de bicarbonato. Éste debe ser reabsorbido y regenerado. **De esta forma, el riñón debe excretar toda la carga de H^+ producida por el cuerpo y reabsorber todo el bicarbonato que es filtrado.** Un defecto en la excreción de ácido o en la reabsorción del bicarbonato puede llevar a una acidosis metabólica (fig. 96-6). **La nefrona proximal reabsorbe bicarbonato a través de una secreción de H^+ hacia el interior de la luz del túbulo.** La fuerza motriz de esta reacción es la ATPasa sodio-potasio (Na-K-ATPasa) ubicada es la membrana basolateral de las células tubulares. El sodio es bombeado fuera de la célula y hacia la circulación a cambio de potasio. Esto lleva a una disminución en el sodio intracelular, estableciendo un gradiente electroquímico que estimula un sistema de intercambio sodio-potasio localizado en el ribete en cepillo. Este sistema de intercambio mantiene la neutralidad eléctrica mediante la excreción de protones hacia el interior de la luz tubular a cambio del sodio reabsorbido desde el túbulo. Los protones son producidos en la célula tubular por la acción de la anhidrasa carbónica (Kinkead y Menon, 1995). Esta enzima se localiza en las membranas de ribete en cepillo y dentro de la célula, y cataliza tanto la síntesis como la degradación de ácido carbónico. El ácido carbónico se disocia rápidamente en bicarbonato y protones. El bicarbonato se difunde libremente a través de la membrana basal lateral y hacia la circulación a cambio de cloruro y representa al bicarbonato restaurado: el H^+ queda libre para intercambiarse con el sodio en el ribete en cepillo y así mantener el ciclo. **La nefrona proximal es un sistema de transporte de alta capacidad y bajo gradiente con relación a la secreción de H^+. Puede segregar grandes cantidades de protones pero no puede generar un gradiente de protones entre la sangre y la orina lo suficientemente alto para disminuir significativamente el pH urinario** (Rocher y Tannon, 1986).

Alrededor del 80% del bicarbonato filtrado es reabsorbido por la nefrona proximal; el resto es restaurado por la nefrona distal. No obstante, el proceso de secreción de H^+ en la nefrona distal difiere en varios aspectos del proceso en la nefrona proximal. En la nefrona distal, la secreción de H^+ ocurre por medio de una ATPasa transportadora activa de H^+ o bomba de protones, ubicada en el ribete en cepillo. El H^+ en la luz del túbulo distal se combina con los buffer urinarios, como el fosfato y el amoníaco, más que con el bicarbonato. El fosfato bivalente es mínimamente permeable y da cuenta de la mayor parte del ácido titulable, medido como la cantidad de ácido requerido para restablecer la neutralidad del pH. El amoníaco, generado en la célula del túbulo a través del metabolismo de la

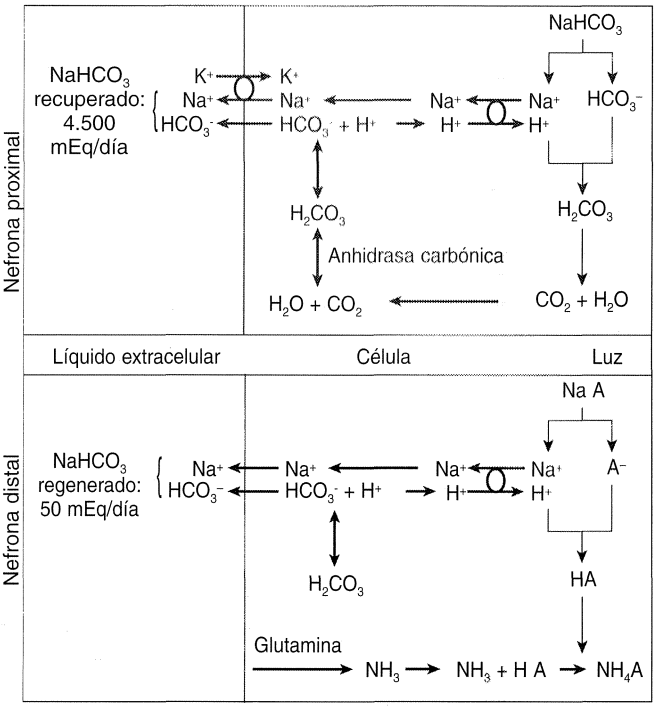


Fig. 96-6. Mecanismo de acidificación renal, modificado de Morris y Sebastian (1983). La reabsorción de bicarbonato ($NaHCO_3$) ocurre principalmente en el túbulo contorneado proximal y la regeneración en el túbulo distal. El intercambio sodio-potasio en el túbulo proximal es catalizado por la adenosintrifosfatasa sodio-potasio. La deshidratación del ácido carbónico (H_2CO_3) es catalizada por la anhidrasa carbónica en el túbulo proximal pero no en la nefrona distal. La excreción neta de ácido es de 1 a 3 mEq/día. A, base; HA, ácido; HCO_3^-, ion de bicarbonato; Na A, sulfato de sodio; NH_3, amoníaco; NH_4A, ácido amónico (sal de amonio o ácido no-volátil). (Tomado de Pohlman T, Hruska KA, Menon J: Renal tubular acidosis. J Urol 1984;132:432.)

glutamina, se difunde rápidamente hacia la luz tubular y se une con los protones formando el poco difundible ion NH_4^+. La cantidad de NH_4^+ y de HPO_4^{2-} en la orina final menos la excreción de bicarbonato –normalmente despreciable– se llama *excreción neta de ácido* (Morris y Sebastian, 1983). La anhidrasa carbónica está ausente en la luz de los tubos colectores; la aldosterona estimula a la bomba de protones, la reabsorción de sodio y la producción de amoníaco e incrementa el gradiente eléctrico. Como resultado de todos estos mecanismos, **la nefrona distal puede generar un gradiente de H^+ de 1.000 a 1 entre la célula y la luz del túbulo, permitiendo la producción de una orina con un pH de 4,5 a 5 durante los períodos de acidosis sistémica. La nefrona distal es una bomba de protones de baja capacidad y gradiente alto.**

Citrato

El citrato es el más importante formador de complejos de calcio en la orina y reduce la concentración de calcio iónico (Meyer y Smith, 1975; Pak, 1982a). Inhibe tanto la nucleación espontánea como la heterogénea de los cristales de oxalato de calcio. Aunque sobre una base molar su actividad inhibitoria es mucho menor que las de

otras sustancias, las concentraciones urinarias de citrato son tanto más altas que la de esos otros inhibidores que, a concentraciones fisiológicas, es un potente agente inhibidor.

El citrato está ampliamente distribuido en el cuerpo y es una importante fuente de energía. Menos del 1% del citrato presente en la comida aparece inalterado en la orina. El citrato absorbido es oxidado, produciendo una carga alcalina. Este álcali eleva el pH y la concentración de bicarbonato dentro de la célula del túbulo renal, e inhibe la reabsorción tubular de citrato al hacer disminuir su transporte hacia el interior de las mitocondrias de la corteza renal (Simpson, 1963; Adler y col., 1971; Simpson y Hager, 1979). En sujetos normales, el bicarbonato de potasio o el citrato de potasio administrados oralmente aumentan el pH urinario y la excreción de citrato en un grado equivalente (Sakhaee y col., 1991). Sakhaee y col., (1991) hallaron correlación positiva entre la excreción de citrato urinario y la absorción neta de álcali, sin diferencia entre los sujetos normales y los formadores de cálculos.

En la circulación, el citrato está presente en una concentración de aproximadamente 0,14 mmol, principalmente como un anión trivalente libre (Pak, 1990). Del citrato filtrado por el riñón, el 75% es reabsorbido, principalmente en el túbulo proximal; el resto se excreta. La concentración de citrato en la corteza renal con frecuencia excede la de la sangre periférica. El citrato absorbido por la célula del túbulo proximal es transportado hacia el interior de la mitocondria, donde se oxida produciendo dióxido de carbono y agua a través del ciclo del ácido cítrico.

El principal determinante del manejo renal del citrato es el estado ácido-base del cuerpo. La acidosis metabólica facilita el flujo hacia el interior e inhibe la salida del citrato de la mitocondria de la corteza renal. El metabolismo del citrato por la mitocondria se estimula, llevando a una caída en la concentración de citrato en el citosol. De esta forma, a cambio, aumenta la captación de citrato por el cotransportador de sodio-citrato en la membrana de ribete en cepillo (Jenkins y col., 1985). **Así, la acidosis metabólica reduce la excreción de citrato al aumentar su reabsorción y la oxidación mitocondrial.** La alcalosis metabólica disminuye la captación mitocondrial de citrato e incrementa su excreción urinaria. Las condiciones que predisponen a la acidosis intracelular, como la hipopotasemia (Fourman y Robinson, 1953), una dieta hiperproteica con su carga de ácido y el ejercicio, disminuyen la excreción de citrato. En contraste, los ácidos orgánicos como malato, fumarato, succinato y tartrato (Baruch y col., 1975; Down y col., 1977) mejoran la excreción de citrato al proveer una carga alcalina y aumentar el sustrato para la síntesis intrarrenal de citrato. La excreción urinaria de citrato aumenta durante el embarazo, quizás como consecuencia de la acción de los estrógenos o la progesterona (Shorr y col., 1942a; 1942b). Se ha sugerido que la PTH, la calcitonina y la vitamina D aumentan la secreción de citrato y que los andrógenos la reducen (Costello y col., 1970).

Cistina

La cistina es un aminoácido bibásico. **Es absorbido por el intestino a partir de las fuentes alimentarias y también es transformado a partir de metionina. En individuos normales, la cistina filtrada es casi completamente reabsorbida en la nefrona proximal: la excreción urinaria de cistina es menor a 20 mg/día.** Los detalles del transporte de cistina en el riñón en los humanos no son completamente comprendidos; lo que sigue es lo que probablemente ocurre. La cistina es transportada hacia el interior de la célula del túbulo proximal desde la sangre peritubular por medio de transportadores localizados en la membrana basolateral. Es secretada y reabsorbida a través de la membrana de ribete en cepillo de la nefrona proximal. El gen para el transporte de cistina ha sido localizado en el cromosoma 2, y se han identificado al menos cuatro mutaciones responsables de la cistinuria (Pras y col., 1994). En la cistinuria, el gen mutante codifica un sistema de transporte anormal que involucra a cistina, ornitina, lisina y arginina. **La secreción y filtración paracelular de cistina son aparentemente normales en los pacientes con cistinuria; sin embargo, hay un deterioro en la reabsorción de cistina a través de la membrana de ribete en cepillo.** El incremento del sodio urinario estimula en forma moderada la excreción de cistina. Los pacientes con cistinuria con frecuencia excretan dos veces más lisina que cistina en la orina. No obstante, dado que lisina, arginina y ornitina son totalmente solubles, éstas no forman cálculos renales. El transporte intestinal de cistina ha sido medido a través de captación de cistina radiomarcada en muestras de biopsias de mucosa yeyunal y a través de la determinación de los niveles plasmáticos de cistina después de una carga oral. Se han descrito tres defectos en el transporte intestinal en la cistinuria. En la cistinuria tipo 1, hay una pérdida total del transporte intestinal de cistina, lisina y arginina. En el tipo 2, se detecta algo de captación de cistina en la mucosa yeyunal. En el tipo 3, hay una captación reducida tanto en la mucosa yeyunal como después de una carga oral de cistina.

FISIOPATOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS

Cálculos de oxalato de calcio

Hipercalciuria

La asociación entre aumento de la excreción urinaria de calcio y cálculos renales de oxalato de calcio fue informada inicialmente por Flocks (1939) y luego por Albright y col., (1948). **Entre el 30 y el 60% de todos los pacientes con cálculos renales de oxalato de calcio tienen elevada la excreción urinaria de calcio sin aumento en los niveles séricos de calcio.** Esta condición –hipercalciuria idiopática– ha recibido mucha atención por parte de los investigadores de la urolitiasis. Hay varias definiciones diferentes de hipercalciuria. La excreción urinaria de calcio depende en gran parte de la absorción de calcio de la dieta, la cual varía entre 400 y 2.000 mg por día en los países occidentales. La definición más estricta de hipercalciuria es la de Pak (1987b), quien la definió como la excreción superior a 200 mg de calcio en 24 horas después de seguir durante una semana una dieta de

400 mg de calcio y 100 mEq de sodio. Como alternativa, se definió hipercalciuria a la excreción de más de 4 mg de calcio por kilo de peso corporal por día, o de más de 7 mmol en los hombres y de 6 mmol en las mujeres (Parks y Coe, 1986). Una definición final es la excreción calcio urinario de más de 0,11 mg/100 mL de filtrado glomerular (Broadus y col., 1978). La hipercalciuria contribuye a la formación de cálculos de calcio porque incrementa la sobresaturación relativa de la orina y crea un complejo con los inhibidores aniónicos de la formación de cálculos, como el citrato y los glucosaminoglucanos. Sin embargo, se ha sugerido que esto puede, paradójicamente, aumentar la actividad inhibitoria de la nefrocalcina.

Existen dos grandes conceptos opuestos sobre la patogenia de la hipercalciuria. En 1974, Pak y col., sugirieron que la hipercalciuria era heterogénea en su origen y que existían tres tipos: **1) la hipercalciuria absortiva, en la que la anormalidad primaria era un aumento en la absorción intestinal de calcio, 2) la hipercalciuria renal, caracterizada por una filtración renal primaria de calcio y 3) la hipercalciuria reabsortiva, caracterizada por el incremento en la desmineralización ósea. Sin embargo, Coe y col., (1992) evitaron tal distinción y sostuvieron que los pacientes con nefrolitiasis hipercalciúrica padecen múltiples alteraciones en la función tubular, alteraciones en el transporte de fosfatos y síntesis acelerada de 1,25-dihidroxivitamina D_3, lo cual produce aumento en la absorción intestinal de calcio.** Aquellos que apoyan la teoría de que hay varias formas de hipercalciuria señalan que el tratamiento dirigido a corregir las anormalidades metabólicas específicas está asociado con altas tasas de éxito. Los que proponen la hipótesis unificada señalan que la densidad mineral ósea está disminuida en una proporción equivalente en los formadores hipercalciúricos de cálculos, más allá de la restricción alimentaria de calcio, lo que sugiere que el elemento de la desmineralización ósea está presente en todos los pacientes. Actualmente no hay un ensayo controlado, prospectivo y aleatorizado que demuestre que los tratamientos asignados especialmente para corregir las hipercalciurias absortiva, renal o reabsortiva tengan más éxito en evitar las recurrencias litiásicas que los métodos no específicos de descenso del calcio urinario. No obstante, la clasificación de la hipercalciuria ayuda a comprender por qué muchos pacientes con cálculos en el riñón tienen excreción de calcio aumentada y, por lo tanto, las subclasificaciones propuestas por Pak y col., (1974) son descritas a continuación.

Hipercalciuria absortiva

En la hipercalciuria absortiva, la anormalidad primaria es el incremento en la absorción intestinal de calcio. Algunos investigadores restringen este término a los pacientes en los que la hiperabsorción de calcio es primaria, mientras que otros lo usan para abarcar a pacientes en los que el aumento de la absorción intestinal de calcio es secundario a un aumento de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 o a una leve hipofosfatemia. En la hipercalciuria absortiva tipo 1, la hiperabsorción intestinal de calcio existe, esté o no el paciente bajo una dieta de restricción de calcio. Estudios de perfusión intestinal demostraron una hiperabsorción selectiva de calcio en el yeyuno pero no en el íleon. La absorción intestinal de magnesio es normal en los pacientes con hipercalciuria absortiva, pero la absorción de oxalato está aumentada (Menon y Koul, 1992). Dos observaciones sugieren que el aumento de la absorción de calcio detectado es independiente de la vitamina D. Clásicamente, la vitamina D aumenta la absorción de calcio y de magnesio, pero no la absorción de oxalato, tanto en yeyuno como en íleon. Además, la absorción intestinal de calcio permanece elevada en muchos pacientes con hipercalciuria, a pesar del tratamiento con corticoides u ortofosfatos, agentes que disminuyen la absorción de calcio mediada por vitamina D. No obstante, **los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D_3 están elevados en casi el 50% de los pacientes con hipercalciuria absortiva, lo que sugiere que, al menos en algunos individuos, esta condición es secundaria al aumento en la producción de los metabolitos de la vitamina D o en la sensibilidad a éstos.** En un estudio, la evidencia señaló la posible conexión entre la nefrolitiasis y un gen cercano al locus del receptor de la vitamina D (Scott, 1999). La hipercalciuria absortiva tipo 2 es una variante de este trastorno, en el que los pacientes muestran aumento en la excreción urinaria de calcio con la dieta regular, pero tienen excreción urinaria de calcio normal cuando se les da una dieta baja en calcio y en sodio. En la subcategoría final, la hipercalciuria absortiva tipo 3, el fosfato sérico es bajo, lo que sugiere que el aumento en la absorción intestinal del calcio es el resultado de una estimulación en la producción de vitamina D como consecuencia de la disminución de los niveles séricos de fosfato. El defecto genético en la hipercalciuria absortiva se asoció al cromosoma 1q23.3-24 en tres familias con una forma severa del trastorno (Reed, 1999).

El mecanismo por el cual el incremento de la absorción de calcio lleva a la hipercalciuria se muestra en la figura 96-7. Puesto que la absorción de calcio en el intes-

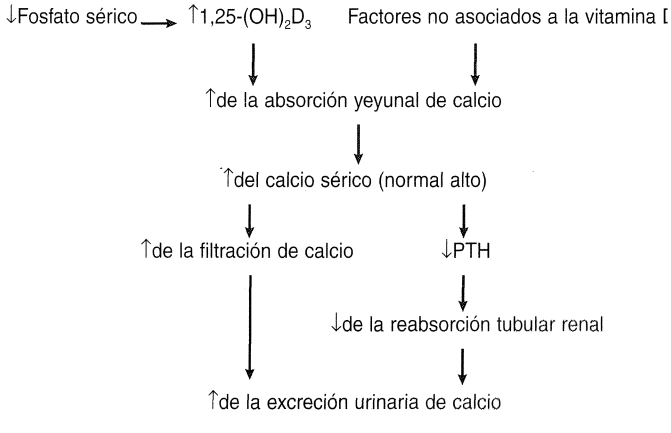


Fig. 96-7. Mecanismos de la hipercalciuria absortiva. (Dibujado de Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. Urol Clin North Am 1983;10:596.)

tino es exagerada, los niveles de calcio sérico tienden a elevarse, permaneciendo aún en los niveles normales altos. La carga filtrada de calcio aumenta, mientras que la secreción de PTH se suprime. La deficiencia relativa de PTH disminuye la reabsorción tubular de calcio, y en consecuencia la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 se suprime. La combinación de aumento de la filtración y disminución de la reabsorción lleva a la hipercalciuria. Se establece un nuevo estado de equilibrio con respecto al calcio sérico, aunque con función paratiroidea suprimida e hipercalciuria.

Hipercalciuria renal

En esta condición, la anormalidad subyacente es la pérdida renal primaria de calcio. La reducción consecuente en el calcio sérico circulante estimula la producción de PTH (fig. 96-8). Esto lleva a la hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D y conversión a 1,25-dihidroxivitamina D_3, y por tanto al aumento de la absorción intestinal de calcio. Estos efectos restablecen el calcio sérico a los valores normales, pero a expensas de aumentar la PTH y la 1,25-dihidroxivitamina D_3. Se debe hacer hincapié en dos hechos: primero, la absorción intestinal de calcio se incrementa tanto en hipercalciuria absortiva como en la renal; segundo, la función paratiroidea está suprimida en la hipercalciuria absortiva pero estimulada en la hipercalciuria renal. Los niveles de calcio urinario en ayunas son normales en los pacientes con hipercalciuria absortiva, siempre que hayan ayunado lo suficiente como para excretar el excesivo calcio absorbido. **Sin embargo, los niveles de calcio permanecen elevados en la hipercalciuria renal. Estos dos criterios –niveles de calcio urinario en ayuna elevados y función paratiroidea estimulada– sirven para distinguir la hipercalciuria renal de la absortiva.**

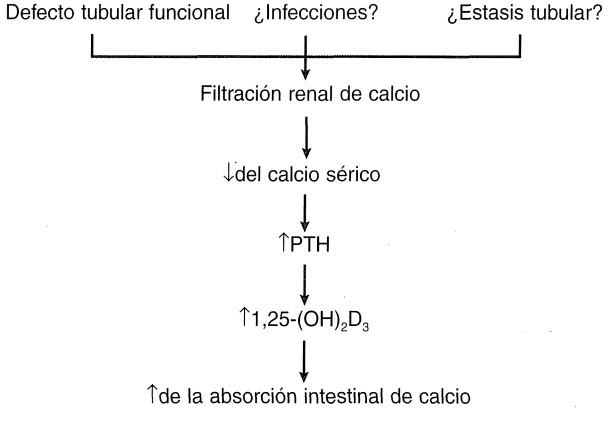


Fig. 96-8. Mecanismo de la hipercalciuria renal. Ésta representa una versión idealizada del proceso fisiopatológico involucrado en la hipercalciuria renal. El incremento de los niveles de paratohormona (PTH) no han sido informados por algunos investigadores. (Modificado de Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. Urol Clin North Am 1983;10:597.)

La causa de filtración renal de calcio aún debe ser aclarada. Se ha informado un nivel alto de osteocalcina sérica en algunos pacientes con hipercalciuria renal pero no en pacientes con hipercalciuria absortiva (Menon y Koul, 1992). Un tercio de los pacientes con hipercalciuria renal tiene antecedentes de infección del tracto urinario, pero no está claro si la infección es renal. Muchos también tienen baja excreción urinaria de citrato (Nicar y col., 1983). En un estudio se hallaron sutiles signos radiológicos de ectasia tubular en algunos pacientes con hipercalciuria renal, lo que sugiere que anormalidades estructurales primarias en el túbulo pueden ser las responsables de la condición (Yendt y col., 1981). En otro estudio se detectó un defecto funcional en el túbulo proximal con deterioro de la reabsorción de sodio, calcio, fósforo y magnesio (Sutton y Walker, 1980). Los pacientes con hipercalciuria renal a veces exhiben respuesta calciúrica exagerada a una sobrecarga oral de glucosa (Barilla y col., 1978b). Estos estudios sugieren que la función tubular puede ser anormal en pacientes con hipercalciuria renal. Muldowney y col., (1982) sugirieron que la hipercalciuria renal es secundaria a una excesiva absorción alimentaria de sodio. En sujetos normales, una carga de 240 mEq/día de cloruro de sodio induce todos los cambios bioquímicos de la hipercalciuria renal, incluidas la elevación sérica de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D_3 y el aumento en la absorción intestinal de calcio (Breslau y col., 1982a). Cambios similares pueden verse como resultado de la natriuresis inducida por furosemida (Bushinsky y col., 1986). Sin embargo, la restricción de la ingestión de sodio no normaliza los cambios bioquímicos vistos en los pacientes con hipercalciuria renal (Pak, 1990).

Las prostaglandinas pueden incrementar las tasas de filtración glomerular y la excreción renal de calcio. Buck y col., (1981; 1983) inicialmente demostraron que los niveles de prostaglandina urinaria (prostaglandina E_2) estaban incrementados en los formadores recurrentes de cálculos hipercalciúricos y que los agentes antiinflamatorios no esteroides reducían la excreción urinaria de calcio en esos pacientes. Otros investigadores (Houser y col., 1984; Calo y col., 1990; Henriquez-LaRoche y col., 1992) han confirmado esta observación. Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa bajan los niveles de calcio urinario en los pacientes con hipercalciuria y cálculos (Sharma y col., 1992). En un estudio doble ciego, Buck y col., (1992) encontraron que la administración de aceite de pescado o de onagra (hierba del asno, *Oenothera biennis*), agentes que inhiben la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina, reducía la excreción urinaria de calcio en los formadores de cálculos con hipercalciuria idiopática, aunque aumentaba la absorción intestinal de calcio.

Hipercalciuria reabsortiva

Este síndrome es sinónimo de hiperparatiroidismo sutil. **La hipercalciuria es consecuencia de la excesiva resorción de hueso PTH dependiente, así como del mejoramiento de la absorción intestinal de calcio,** ocasionado por la PTH misma o por la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D_3 dependiente de la PTH. Aunque la PTH causa un incremento en la absorción tubular de cal-

cio, el incremento en la carga de filtración de calcio abruma a esta reabsorción y conduce a una excesiva excreción de calcio.

Hipercalciuria idiopática

La hipercalciuria idiopática se encuentra en el 5 al 10% de la gente sana (Coe y col., 1979; Coe y Bushinsky, 1984) y en alrededor de la mitad de los pacientes con nefrolitiasis cálcica. Varios investigadores han informado de grupos familiares con hipercalciuria (Coe y col., 1979; Mehes y Szelid, 1980; Pak y col., 1981a). En uno de los primeros estudios, Coe y col., (1979) determinaron la frecuencia de hipercalciuria en las familias de nueve pacientes con hipercalciuria idiopática y nefrolitiasis recurrente por oxalato de calcio. Se encontró hipercalciuria en 26 de los 73 parientes en varias generaciones. Diecinueve de los 44 parientes directos de primer grado tenían hipercalciuria idiopática, y un número similar formaron cálculos. El síndrome de filtrado renal de fosfato, 1,25-dihidroxivitamina D_3 elevada e hipercalciuria absortiva se demostró en miembros de una tribu de beduinos en los que el matrimonio entre parientes es común (Tieder y col., 1985; 1987). Existen modelos animales de hipercalciuria renal y absortiva (Favus y Coe, 1979; Lau y Ebny, 1982). Se ve hipercalciuria en algunos pacientes con seudoxantoma elástico o fibrosis quística (Mallette y Mechanick, 1987; Katz y col., 1988). En un estudio realizado por Bianchi y col., (1988), la ATPasa de calcio-magnesio de la membrana de los eritrocitos estaba incrementada en pacientes con hipercalciuria y tenía correlación con la excreción urinaria de calcio en 24 horas. **Estos estudios sugieren que la hipercalciuria idiopática puede ser heredada como rasgo autosómico dominante, aunque el patrón también puede reflejar un control poligénico de la excreción del calcio** (Holmes y col., 1995a).

Pak ha expresado una opinión contradictoria (1990). Entre 3.473 pacientes formadores de cálculos que se habían realizado mediciones de orina en 24 horas, se vio hipercalciuria en el 40%. Entre estos pacientes con hipercalciuria, el 25% tenía hiperuricosuria, el 23% tenía hiperoxaluria, el 17% hipocitraturia, el 17% bajo pH urinario, el 69% bajo volumen urinario, el 38% alto sodio urinario y el 3% bajo magnesio urinario. La coexistencia de estas anormalidades le sugirió a Pak que el origen de las mismas debía ser ambiental o nutricional, debido a que lo más probable es que un defecto genético cause una única anormalidad metabólica. Sin embargo, la co-ocurrencia de múltiples desarreglos también puede provenir de la superposición de factores alimentarios y ambientales sobre un defecto genético subyacente.

Diagnósticos diferenciales de la hipercalciuria idiopática: prueba de carga de calcio. Después de 7 días de una dieta baja en calcio y en sodio, los pacientes ayunan durante 12 horas desde las 9 PM. Se les da agua destilada desde las 9 PM hasta la medianoche. A las 7 AM del día siguiente, los pacientes vacían completamente la vejiga y descartan la orina. Beben un adicional de 600 mL de agua destilada. Se junta la orina desde las 7 AM hasta las 9 AM. Ésta es la muestra en ayunas. A las 9 AM se da por vía oral 1 g de calcio mezclado en una comida líquida sintética. Se recolecta la orina desde las 9 AM hasta la 1 PM. Ésta es la muestra poscarga. Se analiza el calcio, creatinina y cAMP de ambas muestras de orina (cuadro 96-3). Las mediciones de cAMP se usan como estimación indirecta de la función paratiroidea, dado que la mayoría de las pruebas de PTH no son sensibles a los rápidos cambios en el calcio sérico.

Las condiciones de esta prueba son extremadamente rigurosas, y los valores son válidos solo si las condiciones fueron seguidas en forma estricta. Se diagnostica hipercalciuria absortiva cuando el calcio urinario en ayunas es inferior a 0,11 mg por cada 100 mL de filtrado glomerular y aumenta a más de 0,2 mg por cada 100 mL después de la carga de calcio. El cAMP es de menos de 6,85 nmol por cada 100 mL de filtrado glomerular en ayunas y permanece bajo después de la carga de calcio. La hipercalciuria renal se caracteriza por una excreción urinaria de calcio en ayunas de más de 0,11 mg/100 mL de filtrado glomerular y niveles de cAMP mayores a 6,85 nmol/100 mL de filtrado. Después de la carga de calcio, los niveles de calcio urinario aumentan a más de 0,2 mg/dL, mientras que los niveles de cAMP caen hasta lo normal. En pacientes con hipercalciuria reabsortiva o hiperparatiroidismo primario normocalcémico, el calcio urinario y los niveles de cAMP permanecen elevados tanto en ayunas como en la situación poscarga, indicando la falta de supresión de la función paratiroidea (véase cuadro 96-3).

Cuadro 96-3. *Diagnóstico diferencial de las hipercalciurias**

	Ayuno		*Poscarga*	
	CaU (mg/100 mL FG)	*AMPcU (nmoles/100 mL FG)*	*CaU (mg/100 mL FG)*	*AMPcU (nmoles/100 mL FG)*
HA	<0,11	<6,85	>0,20	<4,6
HR	>0.11	>6,85	>0,20	<6,85
HPTP	>0,11	>6,85	>0,20	<6,85

*Las condiciones de la prueba son como las descritas por Pak (1982a). Se mantiene a los pacientes con una dieta de 100 mg de calcio y 100 mEq de sodio diarios por una semana. Ayunan durante la noche anterior al estudio excepto por el agua corriente cuanto deseen. La primera micción de la mañana es descartada, y se obtiene una muestra de orina de ayuna de 2 horas. Se da alimento de prueba que contiene 1 g de Neo-Calglucon® en 240 mL de Calci-Test®, y se recolecta la orina después de 4 horas.

HA, hipercalciuria absortiva; HPTP, hiperparatiroidismo primario; HR, hipercalciuria renal; CaU, calcio urinario; AMPcU, AMP cíclico urinario; FG, filtrado glomerular.

Datos de Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. Urol Clin North Am 1983;10:598.

Nefrolitiasis hipercalcémica

Hiperparatiroidismo primario

La asociación entre hiperparatiroidismo primario y enfermedad litiásica renal se conoce desde 1920. En verdad, Charles Martel, el primer paciente a quien se le realizó una paratiroidectomía en los Estados Unidos, murió como resultado de las complicaciones de la formación de cálculos renales (Barzel, 1977). Las mediciones de screening de rutina por medio del calcio sérico han logrado detectar el paratiroidismo cuando aún es relativamente asintomático. Así, aunque entre el 39 y el 78% de los pacientes en muchas de las primeras series se presentaban con cálculos renales (Cope, 1966; Yendt y Gagne, 1968; Heath y col., 1980), series más recientes han indicado que la prevalencia de la enfermedad litiásica en el hiperparatiroidismo primario es solamente de alrededor del 1%, una cifra no tan diferente de la prevalencia de enfermedad litiásica entre las admisiones de un hospital general (Heath y col., 1980).

Diagnóstico

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario puede a veces ser dificultoso. Clásicamente, **requiere la demostración de hipercalcemia en ausencia de cualquier otro trastorno que eleve el calcio sérico** (Breslau y Pak, 1982). Las determinaciones del calcio sérico son con frecuencia inexactas en aproximadamente 5%, y las elevaciones del calcio sérico vistas en pacientes con hiperparatiroidismo leve pueden ser mucho menores del 5% (Yendt y Gagne, 1968). Siendo así, pueden requerirse varias determinaciones de calcio sérico para el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. **Debe sospecharse hiperparatiroidismo en pacientes con cálculos renales que tienen el calcio sérico cerca del límite superior normal, o por encima de 10,1 mg/dL** (Menon, 1986). En algunos pacientes con calcio sérico total normal, el calcio sérico ionizado está elevado (Yendt y Gagne, 1968; Muldowney y col., 1976). Bilezikian (1992) creía que la prueba más útil para el hiperparatiroidismo primario es la medición de la PTH. **Los métodos que miden la hormona intacta, la molécula media o las regiones carboxiterminales de la PTH dan resultados elevados en más del 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo quirúrgicamente probado.** Estos métodos son más sensibles que los dirigidos hacia el fragmento N-terminal.

La PTH actúa sobre el riñón y provoca la liberación de cAMP (Broadus, 1980). Por lo tanto, el cAMP urinario está elevado en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Los cambios del cAMP mediados por la PTH son rápidos, y el cAMP urinario puede usarse como indicador de la respuesta de las glándulas paratiroides a la carga oral de calcio. La PTH promueve la excreción tubular proximal de bicarbonato y fósforo, lo cual da lugar a fosfaturia y acidosis hipoclorémica leve. Algunos autores han usado la relación cloruro:fosfato sérico como parámetro diagnóstico. Si la relación está por encima de 33 y el fósforo sérico está por debajo de 2,5 mg/dL, debe tenerse fuerte sospecha de hiperparatiroidismo (Aro y col., 1977). Un mejor indicador puede ser la determinación del umbral renal de fósforo (Bijvoet, 1977). La determinación de esta relación requiere análisis de orina y sangre realizados, en el mismo momento, para fosfato y creatinina. Se calcula la reabsorción tubular de fosfato y el umbral renal de fosfato se deduce a partir de un nomograma. Esta prueba es extremadamente confiable en pacientes con función renal normal en quienes se sospecha hiperparatiroidismo primario.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con hiperparatiroidismo primario que forman cálculos es la remoción quirúrgica del adenoma, con un 90 a 100% de mejoría en la recurrencia de la litiasis (Coe y Pak, 1988a; Silverberg y col., 1999). El tratamiento del hiperparatiroidismo asintomático, usualmente visto en las mujeres posmenopáusicas, es mucho más controvertido. Muchas autoridades no recomiendan la paratiroidectomía en las mujeres posmenopáusicas con síntomas leves. En estas pacientes puede no usarse ningún tratamiento o utilizarse un tratamiento de estrógenos, los cuales inhiben la acción de la PTH sobre el hueso (Coe y Parks, 1988a). Sin embargo, en un estudio (Thomas y col., 1985) la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo "asintomático", detectado en determinaciones de rutina de calcio sérico, admitieron síntomas inespecíficos como malestar general, fatiga, dolor abdominal, dolor óseo, constipación o depresión. El 75% de los síntomas mejoraron después de la remoción de la glándula paratiroides. En contraste, un grupo similar de pacientes en quienes se realizó una operación por nódulos tiroideos tuvieron solo un 9% de mejoría de los síntomas citados. Silverberg y col., (1999) estudiaron, por hasta 10 años, el curso clínico de 102 pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático. La paratiroidectomía llevó a la normalización de los valores bioquímicos y al aumento de la densidad ósea; sin embargo, tres cuartos de los pacientes que no recibieron cirugía tampoco tuvieron evidencia de progresión de la enfermedad.

Si un paciente con hiperparatiroidismo primario se presenta con hipercalcemia sintomática y cálculos renales asintomáticos, la primera estrategia terapéutica es la extracción quirúrgica de las glándulas paratiroideas. Cuando el paciente se presenta con cálculos renales sintomáticos u obstrucción, la litiasis debe ser tratada inicialmente si el paciente no está en una crisis hipercalcémica (Sonda y col., 1982).

Mecanismo de la formación de cálculos

Algunos pacientes con hiperparatiroidismo primario se presentan con enfermedad ósea y algunos con enfermedad litiásica (Albright y Reifenstein, 1948). Los niveles absolutos de calcio sérico o urinario y las mediciones de PTH, fosfatasas alcalinas y una variedad de otros parámetros no permiten distinguir entre los dos grupos. Los pacientes con enfermedad ósea pueden tener adenomas más grandes que los pacientes con cálculos (Bilezikian,

1992). Cuando se analizan pacientes con hiperparatiroidismo según la absorción del calcio, aquellos con niveles más altos de 1,25-dihidroxivitamina D_3 y mayor absorción de calcio tienden a tener cálculos renales (Broadus y col., 1980). Sin embargo, cuando se analiza a los pacientes de acuerdo a si tienen o no cálculos, no se detecta ninguna diferencia en la absorción del calcio o los niveles de vitamina D entre los formadores de cálculos y los no formadores (Pak y col., 1981b). En un estudio realizado en el laboratorio de Pak y col., (1981b), la concentración a la cual aparece la cristalización espontánea de oxalato de calcio fue más baja en los pacientes con litiasis. Dado que todos los demás parámetros eran similares tuvieran o no cálculos los pacientes, Pak y col., (1981b) concluyeron que este incremento en la cristalización era resultado de una disminución de los inhibidores o de un aumento de los promotores en orina. Jenkins y col., (1982) demostraron que los niveles de citrato urinario estaban disminuidos en los pacientes hiperparatiroideos con cálculos renales.

Hipercalcemia asociada a neoplasia

Aunque el hiperparatiroidismo primario es la más prevalente causa de hipercalcemia en el marco de los pacientes ambulatorios (Rizzoli y Bonjour, 1992), **entre los internados la causa más común de hipercalcemia es una enfermedad maligna.** En el pasado, la detección de la hipercalcemia en el marco hospitalario con frecuencia impulsaba una enérgica búsqueda de un cáncer oculto. **Hoy, los métodos para la determinación de la PTH intacta separan completamente a los individuos con hiperparatiroidismo de aquellos con otras causas de hipercalcemia** (cuadro 96-4).

Los cánceres de pulmón y de mama dan cuenta del 60% de las hipercalcemia asociadas a neoplasia, el cáncer de células renales del 10 al 15%, el cáncer de cabeza y cuello del 10%, las neoplasias hematológicas como el linfoma o el mieloma de otro 10%. La hipercalcemia raramente se ve en el cáncer de próstata (Nussbaum, 1993). La hipercalcemia asociada a una enfermedad maligna es una causa extremadamente rara de cálculos renales. En un informe de Parks y col., (1980), 1 de 1.132 pacientes consecutivos con nefrolitiasis tuvo una neoplasia: mieloma múltiple. Ni Pak ni Menon (1986) han visto un solo caso de neoplasia no diagnosticada que se presentara con nefrolitiasis como síntoma primario.

Originalmente se pensó que la destrucción mecánica directa del hueso por las células malignas era la causa de hipercalcemia tumoral. Sin embargo, la hipercalcemia no aparece en todos los pacientes con metástasis extensas y puede verse aun en ausencia de metástasis esqueléticas. Las neoplasias, en particular el mieloma múltiple, segregan gran cantidad de citocinas que actúan localmente en la médula ósea estimulando la resorción ósea osteoclástica (Eilon y Mundy, 1978; Ralston y col., 1982). A estas citocinas se las llaman *factores de activación de los osteoclastos* y son prostaglandina E, factor de necrosis tumoral-α y factor de necrosis tumoral-β, interleucina-1a e interleucina-1b, y factores de crecimiento tumoral-α y β (Transforming Growth Factor) (Mundy, 1989; Orloff y Stewart, 1992). Estos factores estimulan al osteoclasto para que libere los hidrolizados necesarios que se requieren para disolver el hueso.

La causa más común de hipercalcemia asociada a enfermedad maligna, aun en pacientes con metástasis esqueléticas, es la producción por parte del tumor de una sustancia de resorción ósea llamada polipéptido

Cuadro 96-4. *Estados hipercalcémicos*

Condición	*Hormona paratiroidea*	*Fósforo*	*Calcio urinario*	*Índice de filtración glomerular*	*Otros*
Tiazida	N	N	B	N	K^+ bajo
Tumores malignos	NBA	B/N	A	N/B	Lesiones osteolíticas o escleróticas en hueso
Exceso de vitamina D	B	N/A	A	N/B	-
Sarcoidosis	B	N	A	N/B	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Coccidioidomicosis	B	N	A	N/B	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Silicosis	B	N	A	N/B	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Granuloma de células plasmáticas	N	N	-	B	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Lepra	N	N	A	B	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Hipotiroidismo	A	B	B	N	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Incremento primario de 1,25-$(OH)_2D_3$	B	N	A	N	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Feocromocitoma	B/N	N	A	N	Alta 1,25-$(OH)_2D_3$
Hipertiroidismo	N	N	A	N	Se ha comunicado calcitonina alta
Tuberculosis	B	A	A	B	-
Enfermedad de Addison	N	N	B/N	N	-
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	A	N	N	N	-
Litio	N	-	-	-	Asintomática
Teofilina	B	N	A	N	-
Enfermedad de Paget	B	N	A	N	-
Inmovilización	B	B/N	-	-	-
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	-	-	-	-	Usualmente solo hipercalciuria, baja 1,25-$(OH)_2D_3$

A, alta; B, baja; N, normal; 1,25-$(OH)_2D_3$, 1,25-dihidroxivitamina D_3.
Tomado de Coe FL, Park JH, (eds): Nefrolitiasis: Pathogenesis and Treatment. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988, pág. 85.

relacionado con la PTH (Edelson y Kleerekoper, 1995). Este síndrome clínico se llama *hipercalcemia humoral de la enfermedad maligna* (Orloff y Stewart, 1992). El polipéptido relacionado con la PTH tiene 146 aminoácidos, mientras que la PTH tiene solo 84 (Krane y Potts, 1990). Ambos péptidos exhiben total actividad biológica sobre la homeostasis de los iones minerales (Horiuchi y col., 1988), y ambas hormonas se unen a receptores idénticos en los tejidos blanco de hueso y riñón (Juppner y col., 1991). Aproximadamente el 80% de los pacientes con hipercalcemia asociada a neoplasia tienen hipercalcemia humoral de la enfermedad maligna, mediada por el péptido relacionado con la PTH.

La hipercalcemia se encuentra en casi el 5% de los pacientes con linfoma (Cannellos, 1974). Casi todos los pacientes con linfomas o leucemias por virus-1 linfotrófico humano de las células T (HTLV-1) desarrollan hipercalcemia en ausencia de metástasis esqueléticas. Estos pacientes segregan la hormona responsable de la hipercalcemia humoral de la enfermedad maligna. Otros tumores pueden causar hipercalcemia al segregar prostaglandina E_2 (Metz y col., 1981) o un nuevo y aún no identificado factor (Bringhurst y col., 1986). La prostaglandina E_2 estimula la resorción osteoclástica del hueso en los cultivos de tejidos. Esta prostaglandina puede ser producida por el tumor o por los monocitos y macrófagos reclutados por la respuesta inmune contra el tumor.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas

Muchas enfermedades granulomatosas, incluidas la sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, lepra y silicosis, se han comunicado como productoras de hipercalcemia (véase cuadro 96-4). La causa más común de nefrolitiasis hipercalcémica entre estos trastornos es la sarcoidosis. Ésta es una afección granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que afecta más comúnmente a adultos jóvenes y que se presenta con linfadenopatía bilateral, infiltración pulmonar y lesiones en piel y ojos (Johns, 1980). **El granuloma sarcoideo produce 1,25-dihidroxivitamina D_3, lo cual provoca un aumento en la absorción intestinal de calcio, hipercalcemia e hipercalciuria** (Hendrix, 1966; Bell y col., 1979). Aunque la hidroxilación de 25-hidroxivitamina D_3 a 1,25-dihidroxivitamina D_3 ocurre bajo circunstancias normales solamente en el riñón, los macrófagos de los alvéolos pulmonares y los ganglios linfáticos homogeneizados ("libres de células") de los pacientes con sarcoidosis son capaces de sintetizar esta hormona. La diferenciación entre la sarcoidosis y otras condiciones hipercalcémicas no es difícil cuando están presentes las clásicas manifestaciones de la enfermedad; sin embargo, puede ser algo problemática cuando la única manifestación clínica es la litiasis renal. La distinción entre sarcoidosis e hiperparatiroidismo hipercalcémico intermitente puede ser particularmente esquiva, pero los refinamientos en los métodos de determinación de la PTH han hecho más fácil esta distinción. **La mayoría de los pacientes con sarcoidosis tienen niveles de PTH bajos o no mensurables** (Cushard y col., 1972). Desde un punto de vista práctico, un factor diagnóstico importante es la respuesta de la hipercalcemia al tratamiento con esteroides. Breslau y col., (1982b) encontraron que los niveles de calcio sérico caían en respuesta a la administración de glucocorticoides a corto plazo en todos los pacientes con sarcoidosis, mientras que se elevaba en los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Breslau y col., (1982b) creyeron que los esteroides actúan principalmente sobre la mucosa intestinal en los pacientes con sarcoidosis, disminuyendo la absorción intestinal de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo primario, los esteroides actúan principalmente sobre el hueso y estimulan la resorción ósea.

Hipertiroidismo

Alrededor del 5 al 10% de los pacientes con hipertiroidismo desarrollan hipercalcemia. Debido a que el nivel medio de albúmina sérica es bajo en estos pacientes, la incidencia de hipercalcemia puede estar subestimada. En verdad se ha demostrado que, cuando se mide el calcio sérico ionizado, alrededor del 50% de los pacientes con tirotoxicosis tienen hipercalcemia leve (Burman y col., 1976; Mosekilde y Christiansen, 1977).

La tirotoxicosis es rápidamente evidente en la mayoría de los pacientes a través de la anamnesis y el examen físico. La hipercalcemia es usualmente leve y rara vez excede los 11,5 mg/dL. Cuando se encuentra hipercalcemia severa en un paciente con tirotoxicosis, debe considerarse la existencia de un adenoma de la paratiroides (Menon, 1986). **La hipercalcemia e hipercalciuria provienen de la estimulación de la resorción ósea mediada por la tiroxina y la triyodotironina** y se reflejan en el aumento de la fosfatasa alcalina sérica y de la excreción de hidroxiprolina urinaria. Los niveles de PTH están bajos en los pacientes hipercalcémicos con hipertiroidismo (Menon, 1986). Los cálculos renales son característicamente poco frecuentes en los pacientes con tirotoxicosis.

Hipercalcemia inducida por glucocorticoides

Los glucocorticoides afectan el metabolismo del calcio a través de tres mecanismos: su acción sobre el hueso, intestino y las glándulas paratiroides. De éstos, su acción sobre el hueso es el más importante. **El exceso de glucocorticoides lleva a incremento en la resorción ósea, a disminución en la formación de hueso y a osteopenia.** La prednisona inhibe la absorción intestinal; este efecto contribuye a una reducción en el calcio sérico y en la excreción de calcio urinario. Ésta es la acción por la cual los glucocorticoides se usan para tratar la hipercalcemia asociada a sarcoidosis. Los glucocorticoides también tienen un efecto estimulador directo sobre la glándula paratiroides. Se ha demostrado que el cortisol estimula la liberación de PTH en cultivos de glándulas paratiroides de ratas. La infusión aguda de cortisol a sujetos normales causa un inmediato aumento de los niveles de PTH sin alterar los niveles séricos de calcio (Fucik y col., 1975). Los cálculos renales no son raros en el síndrome de Cushing, y el paciente original de Cushing tenía litiasis renal (Cushing, 1932). Entre el 4 y el 65% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen cálculos renales

(Pyrah, 1979). La incidencia de calcificación renal asintomática es aún más alta (Scholz y col., 1957).

Feocromocitoma

La hipercalcemia en pacientes con feocromocitoma aparece más frecuentemente en aquellos con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, en la cual coexisten el hiperparatiroidismo primario, el carcinoma medular de tiroides y el tumor de glándula suprarrenal (Samaan y col., 1976; Drezner y Lebovitz, 1978). Se sabe que las catecolaminas estimulan la secreción de PTH in vitro (Sackner y col., 1960) y también pueden estimular la resorción ósea activada por osteoclastos. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos segregan péptido intestinal vasoactivo, el cual también produce hipercalcemia.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar es un trastorno autosómico dominante aparentemente benigno que se caracteriza porque la hipercalcemia se presenta en la niñez (Law y Heath, 1985). Los pacientes tienden a ser asintomáticos y faltan las manifestaciones características de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Se diagnostica por documentación de la hipercalcemia en la sangre de los parientes y es mejor dejarla sin tratar.

Inmovilización

El reposo prolongado en cama puede conducir a hipercalcemia como resultado del aumento en el recambio óseo. Sin embargo, la hipercalcemia causada exclusivamente por la inmovilización es rara en los pacientes cuyo metabolismo óseo subyacente es normal. La hipercalcemia se ve con más frecuencia cuando otro trastorno coexiste en el paciente inmovilizado, como por ejemplo enfermedad de Paget con recambio óseo acelerado, hiperparatiroidismo primario o cáncer.

Hipercalcemia iatrogénica

Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipercalcemia al incrementar la reabsorción proximal tubular de calcio, reduciendo el volumen plasmático y mejorando la sensibilidad de los tejidos blancos a la PTH (Orloff y Stewart, 1992). En algunos pacientes, **la hipercalcemia inducida por tiazidas lleva al desenmascaramiento de un sutil hiperparatiroidismo primario**: En forma similar, el litio puede inducir una condición que imita al hiperparatiroidismo primario. Mallette y col., (1989) encontraron que el calcio iónico sérico estaba aumentado en pacientes tratados con litio sin ningún cambio inicial en los niveles de PTH (Mallete y col., 1989). Sin embargo, en un tratamiento de largo plazo, los niveles circulantes de PTH también aumentaban significativamente.

Se ha informado de hipercalcemia en pacientes con metástasis esqueléticas extensas por cáncer de mama, las cuales habían sido tratadas con estrógenos y antiestrógenos (tamoxifeno) (Legha y col., 1981). Éste es probablemente el resultado de los efectos citotóxicos del tratamiento sobre las metástasis esqueléticas. Los pacientes que ingieren grandes cantidades de leche y álcali absorbente para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica a veces desarrollan un síndrome llamado síndrome de leche-álcali. Estos pacientes usualmente ingieren más de 10 g de calcio, junto a grandes cantidades de álcali. Desarrollan alcalosis metabólica, hipercalcemia y presentan una tendencia hacia la hiperfosfatemia, nefrocalcinosis e insuficiencia renal (Orwoll, 1982), pero en forma típica no tienen hipercalciuria. El exceso en la ingestión de vitamina D puede provocar una hipercalcemia severa. Aunque esto puede ocurrir en pacientes que siguen dietas grasas, aparece más comúnmente durante el curso del tratamiento por hipoparatiroidismo. La toxicidad de la vitamina A, que provoca un incremento de la resorción ósea, puede en ocasiones provocar hipercalcemia.

Tratamiento de la hipercalcemia

El tratamiento de la hipercalcemia se lleva a cabo mejor si se trata la causa subyacente. Se requiere tratamiento de emergencia cuando existe una crisis hipercalcémica. Los hallazgos clínicos incluyen deshidratación, encefalopatía metabólica, síntomas gastrointestinales y calcio sérico usualmente mayor de 14 mg/dL (Nussbaum, 1993; Edelson y Kleerekoper, 1995). La causa más común de crisis hipercalcémica es una enfermedad maligna subyacente, hallándose usualmente en pacientes cuyo diagnóstico primario está bien establecido. El tratamiento debe estar dirigido hacia la disminución de la resorción ósea y el aumento de la excreción urinaria de calcio. **La terapia inicial debe incluir expansión de volumen tan rápida y completa como sea posible. La solución salina normal expande el volumen e induce la excreción urinaria de calcio.** Los pacientes pueden necesitar hasta 4 litros por día en las primeras 48 horas. El tratamiento con tiazidas debe ser interrumpido debido a que incrementa la reabsorción tubular renal de calcio. Un diurético de asa como la furosemida promueve la excreción urinaria de calcio. **Los bisfosfonatos son uno de los pilares del tratamiento de la hipercalcemia severa** (Bilezikian, 1992). Estos fármacos inhiben en forma efectiva la actividad osteoclástica y disminuyen la resorción ósea. El pamidronato (30 a 90 mg) es el agente preferido debido a su potencia y a la posibilidad de administrarlo en forma intravenosa (Garabedian y col., 1972).

En forma similar a los bisfosfonatos, la calcitonina inhibe la resorción ósea inducida por los osteoclastos. Ésta es administrada en forma subcutánea o intramuscular y actúa rápidamente, disminuyendo el calcio sérico pocas horas después de su administración. La mitramicina, que solía ser uno de los fármacos de primera elección para el tratamiento de la hipercalcemia, ha sido reemplazada por los bisfosfonatos o la calcitonina por causa de los potenciales efectos colaterales que aquel fármaco presenta. Entre éstos se incluyen irritación de partes blandas si ocurre una extravasación, alteración en las enzimas hepáticas, nefrotoxicidad y trombocitopenia. Los glucocorticoides son efectivos en pacientes con neoplasias hematológicas y en la hipercalcemia asociada a sarcoidosis. El nitrato de galio ha sido aprobado para el tratamiento de

la hipercalcemia grave. Éste inhibe la resorción ósea, aunque el mecanismo preciso no es claro (Edelson y Kleerekoper, 1995). Puede causar nefrotoxicidad y generalmente no debe ser administrado a pacientes con niveles de creatinina sérica mayores de 2,5 mg/dL. El fosfato intravenoso no se utiliza comúnmente para la hipercalcemia debido al potencial de provocar calcificaciones intravasculares y en tejidos blandos.

Cuadro 96-5. *Tipos de hiperoxaluria*

I. Aumento de la producción de oxalato
  Hiperoxaluria primaria
  Aumento de la conversión hepática
II. Aumento de la absorción de oxalato
III. Hiperoxaluria en la enfermedad litiásica idiopática por oxalato de calcio

Resumen

Casi todos los pacientes con hipercalcemia que forman cálculos tienen hiperparatiroidismo primario. En la serie de Chicago, 56 de 66 pacientes hipercalcémicos formadores de cálculos tenían hiperparatiroidismo primario; 7 estaban no diagnosticados; 1 tenía hiperparatiroidismo, 1 sarcoidosis y 1 mieloma múltiple (Parks y col., 1980).

Hiperoxaluria

La hiperoxaluria está asociada con la nefrolitiasis por oxalato de calcio en tres diferentes escenarios clínicos (cuadro 96-5). **La hiperoxaluria primaria es un raro trastorno genético resultante del incremento en la producción hepática de oxalato. La hiperoxaluria entérica aparece en pacientes con síndrome de intestino corto o malabsorción. Finalmente, un grupo de pacientes con litiasis idiopática recurrente de oxalato de calcio muestran hiperoxaluria leve o un aumento en el transporte de oxalato por los eritrocitos.**

Aumento en la producción de oxalato

Hiperoxaluria primaria

Existen dos tipos de hiperoxaluria primaria. La hiperoxaluria primaria tipo 1 (MIM, #25990) es un defecto congénito autosómico recesivo del metabolismo caracterizado por nefrocalcinosis, depósito tisular de oxalato (oxalosis) y muerte por falla renal antes de los 20 años de edad en los pacientes no tratados (Williams y Smith, 1978). La enfermedad se caracteriza por un incremento en la excreción urinaria de los ácidos oxálico, glicólico y glioxílico (Menon y Mahle, 1982). Originalmente se creía que la anormalidad bioquímica subyacente era una deficiencia en la actividad de la enzima α-cetoglutarato-glioxilato carboligasa (Williams y Smith, 1978). Sin embargo, en 1986, Danpure y Jennings (1988) demostraron en forma concluyente que **la hiperoxaluria primaria tipo 1 se debe a un defecto de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa (AGT) en el hígado**. En los humanos, la AGT se localiza normalmente en los peroxisomas hepáticos. La hiperoxaluria primaria tipo 1 puede ser el resultado de una completa deficiencia de la AGT lisosomal o de una alteración en el traslado de la AGT cuando ésta es desplazada hacia el interior de la mitocondria (Danpure y col., 1989). Muestras de biopsias hepáticas de pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 demostraron que dos tercios de los pacientes tenían actividad de la AGT por debajo de los niveles de detección, mientras que el tercio restante tenía actividad significativa, aunque ésta se localizaba en las mitocondrias (Danpure y Jennings, 1988). Los pacientes heterocigotas tienen actividad enzimática disminuida en los peroxisomas, suficiente para permitir la normal detoxificación del glioxilato.

En el hígado humano normal, la AGT cataliza la transaminación o detoxificación del glioxilato a glicina, una función que puede efectuar solo si está ubicada en el peroxisoma (fig. 96-9). **Su deficiencia en la hiperoxaluria primaria lleva a que el glioxilato sea oxidado y transformado en oxalato** (Danpure, 1994). El gen AGT humano ha sido clonado y su secuencia ha sido descrita; las mutaciones responsables del desplazamiento anormal también han sido identificadas. La hiperoxaluria primaria tipo 1 puede ser diagnosticada con seguri-

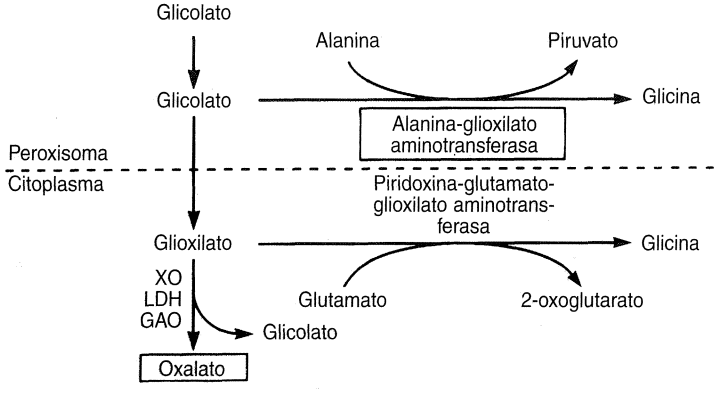


Fig. 96-9. Metabolismo del glioxilato dentro del peroxisoma y el citoplasma. La deficiencia en la alanina glioxilato aminotransferasa aumenta el glioxilato en el citoplasma y causa un aumento en la producción de oxalato. GAO, ácido glicólico oxidasa; LDH, lactato deshidrogenasa; XO, xantina oxidasa. (Tomado de Smith LH: Hyperoxaluric states. En Coe FL, Favus MJ [eds]: Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1992, pág. 721.)

dad, aun en pacientes que se presentan en la etapa terminal de insuficiencia renal, mediante la medición de la cantidad de AGT y su distribución subcelular en muestras de biopsia del hígado percutáneas con aguja. Puede llegarse al diagnóstico prenatal de la hiperoxaluria primaria tipo 1 mediante la medición de la AGT en muestras de biopsia del hígado fetal o mediante el análisis de DNA de las vellosidades coriónicas (Danpure y col., 1994).

La hiperoxaluria primaria tipo 2, o aciduria L-glicérica (MIM #26000), es una variante más rara de la enfermedad (Williams y Smith, 1968). **Las deficiencias de las enzimas hepáticas D-glicerato deshidrogenasa y glioxilato reductasa llevan a un aumento en la excreción urinaria de oxalato y glicerato.** Hasta la fecha, solo 21 casos han sido informados con un seguimiento a largo plazo limitado (Chlebeck y col., 1994).

Ambas formas de hiperoxaluria primaria causan altos niveles de producción de oxalato y excreción urinaria de 1,5 a 3 mmol de oxalato diario (Itami y col., 1990; Scheinman, 1991). La formación de cálculos con frecuencia comienza en la niñez. Frecuentemente lleva a nefrocalcinosis, nefropatía tubulointersticial e insuficiencia renal crónica (Yendt y Cohanim, 1985; Watts y col., 1991). Alrededor de un tercio de los pacientes se presentan con insuficiencia renal completamente silenciosa (Scheinman, 1991). Los niveles de oxalato sérico son elevados (Worcester y col., 1986), y aparece depósito de oxalato en corazón, hueso, articulaciones, ojos y otros tejidos (oxalosis). Algunos pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 2 tienen una enfermedad más indolente, habiéndose detectado un paciente mediante screening que no tuvo ninguna evidencia de cálculos renales a lo largo de 21 años de seguimiento (Chlebeck y col 1994).

La hiperoxaluria primaria se trata con suplementos de piridoxina (200 a 400 mg diarios), la cual disminuye la producción de oxalato en algunos pacientes. La piridoxina actúa como un cofactor en la transaminación del glioxilato a glicina y disminuye la excreción urinaria de oxalato en algunos pacientes con hiperoxaluria primaria. El tratamiento de la hiperoxaluria resistente a la piridoxina requiere aumentar el volumen urinario a 3,5 L/día y agregar un suplemento oral de citrato, tiazidas, fosfatos neutros o gluconato de magnesio (Thomas y col., 1979; Scheinman, 1991). Los pacientes que progresan hacia la falla renal y son tratados con diálisis a largo plazo mueren por los efectos de la oxalosis sistémica debido a que los regímenes de tratamiento que controlan la uremia no son suficientes para eliminar la sobrecarga de oxalato (Watts y col., 1984). El trasplante renal es usualmente infructuoso por la formación recurrente de cálculos y la nefrocalcinosis. Watts y col., (1991) sugirieron que se efectúe trasplante hepático, el cual corrige la anormalidad metabólica subyacente, antes que se ingrese en la etapa terminal de la insuficiencia renal. Cuando es necesario, esto debe suplementarse con trasplante renal y vigorosa diálisis para vaciar el cuerpo de depósitos de oxalato. Sin embargo, lo que fundamentalmente se necesita es el reemplazo del gen defectuoso de AGT en el hígado.

Aumento de la conversión hepática

Otras tres condiciones llevan a la sobreproducción de oxalato: la deficiencia de piridoxina, la ingestión de etilenglicol y la anestesia con metoxifluorano. El etilenglicol es rápidamente convertido en glicolaldehído y en ácido glicólico. El fármaco anestésico metoxifluorano también es convertido en oxalato. Se han descrito precipitados de oxalato intratubular y oxalosis intersticial como consecuencia de su uso (Williams y Smith, 1983).

Hiperoxaluria entérica

El oxalato ingerido es absorbido a través del estómago (Hautmann, 1993) y el colon (Madorsky y Finlayson, 1977; Menon y Mahle, 1982). **La malabsorción de cualquier causa, incluidas resección de intestino delgado** (Smith y col., 1972), **enfermedad intrínseca o derivación ileoyeyunal** (Cryer y col., 1975; Vainder y Kelly, 1976), **incrementan la permeabilidad colónica al oxalato como resultado de la exposición del epitelio colónico a las sales biliares. Además, la pérdida de calcio en las heces lleva a una menor presencia de calcio en la luz intestinal, permitiendo que el oxalato se encuentre en una forma soluble.** Earnest y col., (1974) demostraron que el 30% del oxalato ingerido en una comida con 100 mg de espinaca fue absorbido por pacientes con extensa resección ileal, en contraste con el 6% absorbido por sujetos normales o pacientes con ileostomía. La hiperoxaluria debida a la malabsorción del intestino delgado con frecuencia excede 1 mmol/día y causa nefrolitiasis recurrente, nefrocalcinosis y depósitos de oxalato renal.

El tratamiento de la hiperoxaluria entérica en insatisfactorio. Con frecuencia se necesita una combinación de distintas modalidades terapéuticas. Los métodos generales de tratamiento incluyen hidratación oral y una dieta baja en oxalatos y en grasas. Sin embargo, estas medidas son difíciles de lograr en un individuos con malabsorción. El carbonato de calcio oral, 1 a 4 g con cada comida, se une al oxalato en el intestino de modo que éste no puede ser absorbido (Andersson y Jagenburg, 1974; Smith, 1992). No obstante, algunos estudios han sugerido que la saturación urinaria con oxalato de calcio no se altera con el suplemento de calcio debido a que el incremento del calcio urinario equilibra la disminución del oxalato urinario. La colestiramina, una resina no absorbible que se une a los ácidos grasos, sales biliares y al oxalato, puede usarse en dosis de 1 a 4 g con cada comida y en el momento de acostarse. Sin embargo, muchos pacientes la toleran muy mal. Lindsjo (1989) usó un hidrocoloide marino orgánico cargado con calcio en 10 pacientes con hiperoxaluria entérica tratándolos durante 6 meses a 3 años. El oxalato urinario disminuyó en 20%, y se observó mejoría clínica en algunos pacientes. Muchos médicos tratantes (Coe y col., 1992; Smith, 1992) prefieren usar todos los tratamientos, aumentando uno a uno, hasta que el nivel de oxalato sérico alcance un nadir. En algunos pacientes con derivación ileoyeyunal, la reversión de la derivación restablece los niveles de oxalato urinario a lo normal. Esto necesita realizarse solo raramente.

Hiperoxaluria metabólica leve

Varios estudios sugieren que **la hiperoxaluria leve es un factor al menos tan importante como la hipercalciuria en la patogenia de los cálculos de oxalato de calcio** (Menon, 1986; Robertson y Hughes, 1993). Un aumento en la excreción urinaria de oxalato puede detectarse en el 0,3 al 50% de los pacientes con cálculos de calcio (Menon y Mahle, 1983a). En general, los investigadores que usaron métodos de determinación imprecisos y definiciones de hiperoxaluria rigurosas encontraron menor prevalencia de la anomalía, mientras que los investigadores que utilizaron métodos de detección más precisos y una definición menos rigurosa de hiperoxaluria mostraron preponderancia del trastorno más alta. Cuando se utilizó para definir hiperoxaluria a la excreción superior al percentilo 90 del control, el 37% de los pacientes con enfermedad litiásica eran portadores de la entidad (Wallace y col., 1981). Un análisis detallado de los factores de riesgo comparando pacientes portadores de cálculos renales y controles normales sugirió que la probabilidad de formación de nuevos cálculos se correlacionaba mejor con la disminución en el volumen urinario y el incremento en el oxalato urinario (Robertson y col., 1978). En varias series, la actividad de la enfermedad litiásica se correlacionó mejor con los niveles absolutos de oxalato urinario que con los niveles de calcio urinario (Robertson y col 1978; Thomas y col., 1979; Lindsjo, 1989).

La evidencia más fuerte que indica que una anormalidad en la forma en que el cuerpo maneja el oxalato es la responsable de la nefrolitiasis por oxalato de calcio viene de los trabajos de Baggio y col., (1986). **Ellos hallaron un incremento en el intercambio independiente de oxalato a través de la membrana de los glóbulos rojos en el 79% de los pacientes con nefrolitiasis idiopática por oxalato de calcio.** Otros (Jenkins y col., 1988; Narula y col., 1988; Motola y col., 1992) han confirmado este hallazgo. Dado que menos del 50% de los pacientes con la anomalía en los glóbulos rojos exhibieron hiperoxaluria, se puede decir que el transporte alterado del oxalato en la membrana (hiperoxaluria sin oxalato) puede ser el defecto más común involucrado en la nefrolitiasis idiopática por oxalato de calcio. Muchos de los pacientes de Baggio tenían asociadas anormalidades en la acidificación distal (Gambaro y col., 1988).

La exacta etiología del aumento en la excreción urinaria de oxalato aún debe ser explicada. Algunos autores han postulado que las causas son un aumento en la ingestión de proteínas alimentarias y una alteración en la excreción renal de oxalato (Pinto y col., 1974; Robertson y col., 1979a). Rose (1988a) sugirió que algunos pacientes con cálculos renales pueden tener hiperoxaluria metabólica leve, una condición caracterizada por el incremento en la excreción urinaria de glicolato y oxalato. Wilson y col., (1984) sugirieron que tales pacientes tienen una anormalidad de la excreción tubular renal de oxalato caracterizada por incremento en la excreción fraccionada de oxalato. Otros creen, sin embargo, que el aumento en la absorción intestinal es la causa de la hiperoxaluria en pacientes con litiasis (Marangella y col., 1982; Lindsjo y col., 1989). Hodgkinson (1978) encontró que la excreción urinaria de oxalato se normalizaba cuando los pacientes ayunaban. Marangella y col., (1982) y Lindsjo (1989) encontraron que los pacientes con hiperoxaluria también tenían hipercalciuria. La excreción de oxalato marcado con carbono-14 estuvo incrementada en los pacientes con hipercalciuria. Cuando se restringió el calcio de la dieta pero el oxalato permaneció constante, la excreción urinaria de oxalato siguió elevada. Estas observaciones llevaron a los investigadores a concluir que la absorción de oxalato estaba incrementada en los pacientes que ya presentaban un aumento de la absorción de calcio (Marangella y col., 1982). Kleinschmidt y col., (1994) demostraron que los pacientes con enfermedad litiásica recurrente por oxalato de calcio tienen menor cantidad de *O. formigenes* intestinal y, por lo tanto, una disminución en la degradación del oxalato en el intestino.

El tratamiento de la hiperoxaluria leve es difícil. La restricción alimentaria de oxalato conduce a disminución en la excreción de oxalato, pero esta disminución puede no ser significativa. Una dieta sin oxalato es difícil de seguir, si no imposible (Gregory y col., 1977). **La restricción alimentaria de calcio es contraproducente debido a que aumenta la excreción urinaria de oxalato. La piridoxina disminuye la excreción urinaria de oxalato en un 50% de los pacientes con hiperoxaluria metabólica leve** (Rose, 1988b). **La administración de tiazidas provoca una disminución en la excreción urinaria de oxalato y normaliza el flujo de oxalato de los eritrocitos** (Yendt y Cohanim, 1978; Baggio y col., 1986). La tirosina puede reducir la excreción urinaria de oxalato al inhibir la conversión de hidroxiprolina a oxalato (Zinsser y Karp, 1973). La administración de calcio disminuye la excreción urinaria de oxalato, pero, debido a que los niveles de calcio urinario se elevan, la sobresaturación urinaria relativa de oxalato de calcio se afecta poco. La administración de cationes no absorbibles como el aluminio puede disminuir la absorción de calcio sin aumentar la absorción de oxalato, pero no hay disponibles estudios clínicos. Una mezcla oral de glucosaminoglucanos o aceite de pescado inhibió el flujo eritrocitario de oxalato y disminuyó su excreción urinaria (Baggio y col., 1991a; 1991b; Baggio y Gambaro, 1999). Finalmente, el compuesto sintético carboxilato de oxotiazolidina, dado por vía intravenosa, disminuye la excreción urinaria de oxalato en sujetos normales (Holmes y col., 1997).

Hiperuricosuria

En 1968, Gutman y Yu, así como Prien y Prien, observaron que pacientes con gota o hiperuricemia no solo formaban cálculos de ácido úrico sino también de oxalato de calcio. Smith y col., (1969) observaron que la concentración sérica de urato era más alta en pacientes con nefrolitiasis idiopática por oxalato de calcio que en sujetos normales. No obstante, mucho del trabajo que asocia hiperuricosuria con cálculos de oxalato de calcio proviene de los estudios de laboratorio de Coe (Coe y Raisen, 1973; Coe y Kavalich, 1974).

Fisicoquímica

El ácido úrico promueve la cristalización del oxalato de calcio al facilitar la formación de núcleos. La adición de cristales de ácido úrico a soluciones sobresaturadas de oxalato de calcio (Deganello y Chou, 1984) induce el depósito de cristales de oxalato de calcio correctamente orientados sobre los cristales de ácido úrico. Los cristales de urato de sodio hidrogenado y de ácido úrico pueden iniciar el crecimiento de cristales de oxalato de calcio en una solución sembrada. Sin embargo, los cristales de urato de sodio hidrogenado no se ven en la orina humana fresca o en los cálculos renales.

Robertson (1976) sugirió que **el urato ácido de sodio puede producir enfermedad litiásica por oxalato de calcio al anular la efectividad de los inhibidores naturales de crecimiento del cristal de oxalato de calcio.** El urato monosódico puede absorber glucosaminoglucanos como la heparina (Finlayson y Dubois, 1978; Pak y col., 1979) y otras macromoléculas urinarias que se producen naturalmente como el glucopéptido, reduciendo la actividad inhibitoria de estas macromoléculas sobre el crecimiento de los cristales de oxalato de calcio.

Se ha detectado hiperuricosuria en 277 pacientes de los 1.117 (24%) formadores de cálculos de calcio evaluados por Coe y Parks (1988) **y en el 10% de los pacientes vistos en Dallas** (Pak, 1990). **En Dallas, la hiperuricosuria coexistió con otras anormalidades en el 40% de los pacientes. De los cálculos analizados por el grupo de Coe, el 12% contenía una mezcla de oxalato de calcio y ácido úrico.**

Mecanismos de la hiperuricosuria

Una excesiva ingestión alimentaria de purinas es la principal causa de hiperuricosuria (Coe y Kavalich, 1974). Además, algunos pacientes parecen ser hiperproductores de ácido úrico, tal vez por un incremento en el metabolismo endógeno de las purinas. Estos pacientes excretan más ácido úrico en la orina que los sujetos normales, aún cuando se encuentren bajo una dieta libre de purinas.

La mayoría de los pacientes hiperuricosúricos formadores de cálculos de oxalato de calcio tiene concentraciones séricas de ácido úrico normales. El aumento en la ingestión de purinas tiende a incrementar los niveles séricos de ácido úrico en las personas normales a niveles normales altos o anormales por un corto período de tiempo (Steele y Reiselbach, 1967). El hecho de que el ácido úrico sérico es casi siempre normal a pesar de la gula por las purinas dietarias indica que los pacientes con nefrolitiasis hiperuricosúrica pueden tener una alteración en el manejo tubular de los uratos. **Entre el 80 y el 90% de los pacientes con nefrolitiasis hiperuricosúrica son hombres**, en oposición al 70% de los pacientes con litiasis cálcicas sin hiperuricosuria. Coe (1978) y Fellstrom y col., (1982) hallaron que los pacientes con hiperuricosuria tienen tasas más altas de formación de cálculos que los pacientes con nefrolitiasis cálcica hipercalciúrica. **Los pacientes con hiperuricosuria tienden a tener síntomas más severos, como se evidencia por el número de procedimientos que éstos deben padecer, en comparación con aquellos sin hiperuricosuria** (Coe, 1978). Los pacientes con cálculos mixtos de ácido úrico y oxalato de calcio tienen pH urinario más bajo que los pacientes con cálculos puros de oxalato de calcio.

Manejo de la nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica

En teoría, la restricción alimentaria de purinas debe evitar la hiperuricosuria y la nefrolitiasis. Esto requiere limitar el consumo de carnes rojas, aves de corral y pescado. Sin embargo, tanto Coe como Pak han tenido dificultades en mantener la adherencia a esta dieta por parte de los pacientes. Por esta razón, Coe y Parks (1988) "como cobardes, dan **alopurinol**". El alopurinol desactiva la xantina oxidasa y disminuye la síntesis de ácido úrico. El alopurinol es bien tolerado, y sus principales efectos colaterales son una rara erupción cutánea y anormalidades en las enzimas hepáticas.

Hipocitraturia

La hipocitraturia se considera una de las principales causas corregibles de la nefrolitiasis por oxalato de calcio. Desde la década de 1930 se ha postulado que la disminución de la excreción urinaria de citrato participa en la patogenia de los cálculos calcáreos, cuando Sabatini demostró la capacidad del ácido cítrico para formar complejos con el calcio (Scott y col., 1943). En 1934, Boothby y Adams mostraron que la excreción urinaria de citrato estaba disminuido en dos pacientes con cálculos renales. Sin embargo, estos hallazgos fueron ignorados durante mucho tiempo, hasta que se demostró que el citrato urinario estaba disminuida solo en pacientes con una infección del tracto urinario, presumiéndose que la hipocitraturia era el resultado de la infección bacteriana (Conway y col., 1979). Rudman y col., (1980), Menon y Mahle (1983c) y Nicar y col., (1983) redescubrieron que la excreción urinaria de citrato estaba disminuida en pacientes con cálculos renales. **Se ha informado presencia de hipocitraturia en el 15 al 63% de los pacientes con nefrolitiasis** (Menon y Mahle, 1983a; Pak, 1987a). **En aproximadamente el 10% de los pacientes, la hipocitraturia existe como una anormalidad aislada; en el resto, coexiste con otras anormalidades metabólicas** (Menon y Mahle, 1983a; Pak, 1985a). El citrato urinario es normalmente más alto en la mujer que en el hombre y más alto en las mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas (Pak, 1990). Por este motivo, distintos laboratorios han establecido diferentes rangos normales para el citrato urinario. La hipocitraturia es más común en las mujeres formadoras de cálculos que en los hombres (Parks y Coe, 1986; Pak, 1990), a menos que los hombres tengan cálculos puros de dihidrato de oxalato de calcio (Asplin y col., 1998b).

Mucho del conocimiento que se tiene sobre la nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica proviene del trabajo de Pak y col. (Pak y col., 1986b; Nicar y col., 1987; Pak, 1987a). El grupo de Dallas definió el límite normal bajo para el citrato como de 220 mg/día tanto para hombres como para mujeres, prescindiendo de la edad, mientras que Menon y Mahle (1983c) definieron hipocitraturia como la

excreción de citrato de menos de 0,6 mmol (115 mg) en hombres y de 1,03 mmol (200 mg) en mujeres. Las causas de nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica son descritas en el cuadro 96-6 (Pak, 1990). **La acidosis es probablemente el factor etiológico más importante en la hipocitraturia.** En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea crónica, la pérdida intestinal de álcali conduce a acidosis metabólica (Rudman y col., 1980). La disminución en la excreción urinaria de magnesio lleva a disminución en la formación de complejos de citrato en la orina y a un incremento en la absorción de citrato en el túbulo proximal. La hipopotasemia y acidosis intracelular inducidas por tiazidas son otras de las causas de disminución de la excreción urinaria de citrato (Morris, 1985; Pak y col., 1985b; Preminger y col., 1985). También se demostró que el enalapril disminuye el citrato urinario en ratas y en humanos por mecanismos similares a los vistos con la acidosis y la hipopotasemia (Melnick y col., 1998). La dieta rica en proteínas animales puede producir una carga de ácido (Breslau y col., 1988). El ejercicio físico extremo y el aumento en la ingestión de sodio también pueden producir hipocitraturia. Una infección del tracto urinario con bacterias que degraden citrato disminuye la excreción urinaria de citrato.

El mecanismo de acción primario del citrato es actuar como un agente formador de complejos con el calcio. Los complejos de citrato de calcio son considerablemente más solubles que el oxalato de calcio. Además, el citrato inhibe la nucleación espontánea del oxalato de calcio, el crecimiento de los cristales de oxalato y fosfato de calcio, y la agregación de oxalato de calcio o fosfato de calcio (Tiselius y col., 1993b). Tiselius y col., (1993a) demostraron que las concentraciones fisiológicas de citrato inhiben la sedimentación y agregación del monohidrato de oxalato de calcio. Hess y col., (1993) demostraron que el citrato restablece la reactividad inhibitoria de la proteína de Tamm-Horsfall en los formadores de cálculos.

Fegan y col., (1992) midieron la absorción gastrointestinal de citrato en pacientes con hipocitraturia idiopática y en sujetos control. No encontraron diferencia en la absorción de citrato entre los dos grupos. Más del 90% del citrato administrado fue absorbido, sugiriendo que es poco probable que un deterioro de la absorción de citrato sea la causa de la hipocitraturia en la enfermedad litiásica recurrente por oxalato de calcio.

Minisola y col., (1989) examinaron el manejo renal del citrato en controles normales y en pacientes con cálculos renales. Los niveles de citrato sérico fueron similares en los dos grupos, pero el citrato urinario en 24 horas y la relación citrato:creatinina en ayunas estaban significativamente reducidas en los formadores de cálculos. **La reabsorción tubular de citrato estaba incrementada en los pacientes con litiasis renal, sugiriendo que ésta, y no la disminución en la absorción intestinal de citrato, puede ser la causa de la hipocitraturia en los pacientes con cálculos renales.**

Cuadro 96-6. *Causas de nefrolitiasis cálcica hipocitratúrica*

Acidosis tubular renal distal
Completa
Incompleta
Síndrome diarreico crónico
Hipocitraturia inducida por tiazidas
Idiopática
Dieta alta en proteínas animales
Ejercicio físico enérgico
Alta ingestión de sodio
Infección activa del tracto urinario
Malabsorción intestinal de citrato

Tomado de Pak CYC: Hypocitraturic calcium nephrolithiasis. En Resnick MI, Pak CYC (eds): Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 94.

Hipomagnesuria

Muchos estudios experimentales han sugerido que la administración de sales de magnesio evita la formación de cálculos. Las ratas alimentadas con dieta deficiente en piridoxina tienden a formar cálculos, formación que se evita cuando se agrega magnesio (Andrus y col., 1960). Melnik y col., (1971) informaron que el "cinturón de cálculos" del sudeste de los Estados Unidos se corresponde a grandes rasgos con una región donde el suelo es deficiente en magnesio. King y col., (1968) encontraron baja relación urinaria magnesio:calcio en muchos pacientes con litiasis. Algunos reportes mostraron una excreción urinaria de magnesio disminuida en pacientes con enfermedad litiásica, mientras que otros no lo han hecho. En la gran serie de Dallas (Preminger y col., 1989), se detectó hipomagnesuria con formación de cálculos de calcio en el 4,3% de los pacientes. Johansson y col., (1980) compararon el metabolismo del magnesio en 70 pacientes que formaban cálculos y en 58 controles pareados. La absorción intestinal de magnesio fue similar en ambos grupos, así como los niveles urinario y sérico de magnesio. El contenido muscular de magnesio y la retención de una carga de magnesio administrada en forma intravenosa fueron también idénticos, indicando que los formadores de cálculos no tenían una deficiencia de magnesio. Los pacientes que formaban cálculos excretaban más calcio en sus orinas que los controles. Estas observaciones llevaron a la conclusión que no se halla deficiencia alimentaria ni balance negativo de magnesio en los pacientes que forman cálculos. La baja proporción urinaria magnesio:calcio en los pacientes de Johansson parece estar relacionada más con hipercalciuria que con hipomagnesuria. Sin embargo, King y col., (1968) creyeron que la proporción magnesio:calcio es un factor de riesgo independiente en la formación de cálculos, aun cuando dicha relación se corrija con los niveles urinarios de calcio.

Con mucho, **la causa más común de hipomagnesuria manifiesta es la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a malabsorción**. La mayoría de los pacientes con hipomagnesuria también tiene hipocitraturia (Preminger y col., 1989). La pérdida de la actividad inhibitoria o de la capacidad de formar complejos del magnesio o del citrato (o de ambos) es responsable de la cristalización del oxalato de calcio en estos individuos. Varios ensayos clínicos han examinado la eficacia del tratamiento con magnesio en la prevención de las recurren-

cias litiásicas. Gershoff y Prien (1967) mostraron un índice de remisión de 89% y una disminución en el índice de episodios litiásicos de 1,3 a 0,1 por paciente por año durante el tratamiento con óxido de magnesio y piridoxina. Melnick y col., (1971) informaron una disminución del índice de litiasis de 1,45 a 0,31 durante los 2 primeros años del tratamiento con óxido de magnesio y a 0,11 durante los siguientes 2 años. Los pacientes que no fueron tratados con magnesio tenían índices de 1,52, 0,86 y 0,64 en 4 años. Johansson y col., (1980) encontraron que los cálculos recidivaban en el 12% de los pacientes tratados y en el 44% de los sujetos control en el seguimiento a 2 años. Un ensayo clínico aleatorio realizado por Ettinger y col., (1985) no mostró diferencia en los índices de recidiva entre los pacientes tratados y no tratados. No obstante, no se dieron detalles de la randomización y no se describieron los pacientes en detalle. Lindberg y col., (1990a) sugirieron que los efectos benéficos del magnesio sobre la bioquímica urinaria aparecieron solamente cuando las sales de magnesio eran administradas durante las comidas, no en un estómago vacío. En ninguno de los estudios quedó claro que se enfatizaba sobre el momento de administración del suplemento de magnesio. Se sugirió que **el citrato de magnesio puede ser el agente ideal para el tratamiento de la nefrolitiasis cálcica hipomagnesúrica** (Lindberg y col., 1990b; Pak, 1990).

Anormalidades metabólicas múltiples

Aunque los trastornos presentados aquí han sido examinados como separados y distintos, en muchos pacientes esas anormalidades coexisten. Menon y Mahle (1983a) originalmente informaron que 26 de 52 pacientes con litiasis renal por oxalato de calcio vistos durante un período de 1 año tenían hiperoxaluria. De los pacientes con hiperoxaluria, el 48% tenía hipercalciuria, el 38% tenía hiperuricosuria y el 21% tenía hipocitraturia. La hiperoxaluria apareció como una anormalidad aislada solo en 12% de los pacientes. Laminski y col., (1991) encontraron otras anormalidades metabólicas en tres cuartos de sus pacientes con hiperoxaluria leve. Pak (1990) informó que el 41% de los análisis de las muestras de orina de 3.473 pacientes formadores de cálculos reveló hipercalciuria. Entre éstos, el 25% tenía hiperuricosuria, el 23% tenía hiperoxaluria y el 17% tenía hipocitraturia. Observaciones similares fueron informadas por Hess y col., (1997). Estos datos sugieren que los pacientes con nefrolitiasis pueden tener una anormalidad no específica en el manejo intestinal o renal de los metabolitos involucrados en la formación de cálculos. En verdad, algunos investigadores consideran que la nefrolitiasis es una enfermedad sistémica caracterizada por el transporte celular anómalo de calcio, sodio, oxalato y urato (Baggio y Gambaro, 1999). Estos investigadores postulan que el mecanismo subyacente que causa los múltiples defectos de transporte es un aumento en el contenido de ácido araquidónico en el plasma y en los fosfolípidos de membrana de los formadores de cálculos. En este escenario, el incremento en el contenido del ácido araquidónico puede originar mayor actividad de la proteincinasa y aumento en la producción de prostaglandina E_2. Esto, a su vez, podría causar alteraciones en el transporte celular y, por último, hiperoxaluria e hipercalciuria.

Hormonas sexuales y cálculos renales

Los cálculos renales de oxalato de calcio aparecen mucho más frecuentemente en hombres que en mujeres. Aun cuando se considere una enfermedad como el hiperparatiroidismo, la cual tiene una distintiva preponderancia femenina, la proporción de formadores de cálculos de sexo masculino es mayor que la de formadoras de cálculos de sexo femenino (Robertson y col., 1978; Wilkstrom y col., 1983). En forma similar, la hiperoxaluria se presenta en todos los pacientes después de una derivación ileoyeyunal, pero solo 8 de 84 mujeres (10%) en oposición a 6 de 14 hombres (42%) vistos por los autores desarrollaron cálculos de oxalato de calcio.

Varias observaciones sugieren que las hormonas sexuales participan en la patogenia de la litiasis renal. Estrógenos, progesterona y testosterona modulan la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D_3 y la absorción intestinal de calcio mediante la estimulación de la 1α-hidroxilasa en el riñón (De Luca, 1980). Algunos investigadores han encontrado que la excreción urinaria de citrato es mayor en las mujeres normales que en los hombres, pero disminuye mucho más en las mujeres con cálculos que en los hombres con cálculos (Ljunghall y Hedstrand, 1978; Menon y Mahle, 1983c). La testosterona incrementa el depósito renal y la excreción urinaria de oxalato en ratas castradas alimentadas con dietas suplementadas con glicolato (Bell y col., 1979). Fan y col., (1998) también han demostrado que la dihidrotestosterona es parcialmente responsable de una exagerada hiperoxaluria en un modelo de urolitiasis con etilenglicol en ratas. En un estudio, la administración de estrógenos disminuyó la secreción urinaria de oxalato en pacientes con hiperoxaluria primaria (Tiselius y col., 1980). Tiselius y col., (1980) y Zarembski y Hodgkinson (1969) hallaron que la excreción urinaria de oxalato no cambiaba significativamente en pacientes con cáncer de próstata metastásico a quienes se les realizaba la castración. En forma similar, Drach (1976) fue incapaz de detectar cualquier correlación entre las concentraciones plasmáticas de testosterona y la excreción urinaria de oxalato. Van Aswegen y col., (1989) hallaron que los niveles urinarios de testosterona eran *más bajos* en pacientes jóvenes con litiasis que en controles pareados. Sugirieron que la baja testosterona genera baja urocinasa, la que, a su vez, lleva a elevada concentración de uromucoide. Postularon que la elevación de uromucoide puede predisponer a la agregación de los cristales de oxalato de calcio y a la formación de cálculos. Aunque hay una distintiva preponderancia masculina para la nefrolitiasis por oxalato de calcio, y aunque las hormonas esteroides sexuales pueden influir el metabolismo de los factores involucrados en la formación de cálculos, su papel en la patogenia de la formación de los cálculos aún queda por ser definida.

Nanobacterias

Las nanobacterias son bacterias atípicas, citotóxicas, gramnegativas que pueden producir carbonato de apatita en sus paredes celulares a pH fisiológico (Ciftcioglu y

col., 1999). Estos microorganismos pueden ser internalizados por las células y se vuelven citotóxicos. Cuando son inyectadas por vía intravenosa, las nanobacterias se acumulan en el riñón y en la orina y producen apatita. Un grupo de los investigadores de Finlandia cultivaron nanobacterias en el 97% de los cálculos renales (Ciftcioglu y col., 1999), aunque otros investigadores no han sido capaces de duplicar estos resultados (Chang, 1999). Los científicos finlandeses proponen que las nanobacterias son el *Helicobacter pylori* de la enfermedad litiásica renal y que la urolitiasis es una enfermedad nanobacteriana.

Cálculos de fosfato de calcio y acidosis tubular renal

Los cálculos compuestos predominantemente de fosfato de calcio promedian alrededor del 10% de los cálculos de origen renal (Gault y col., 1988; 1991). Aunque cierta cantidad de fosfato de calcio se encuentra con frecuencia en los cálculos de oxalato de calcio, los cálculos puros de fosfato de calcio son bastante raros. Tales cálculos son más comunes en las mujeres y están con frecuencia asociados a defectos de la acidificación tubular (Gault y col., 1988; 1989; 1991). **Los cálculos de fosfato de calcio aparecen solamente cuando la presión química para la cristalización es bastante alta y de este modo se ven usualmente en la enfermedad litiásica activa** (Tiselius y Larson, 1993). **Si un análisis de los cálculos muestra fosfato de calcio puro, es obligatoria la búsqueda de acidosis tubular renal (ATR) distal; rara vez, los autores han visto tales cálculos en el hiperparatiroidismo primario y en la sarcoidosis.**

Acidosis tubular renal

La ATR (MIM #17980) es un síndrome clínico que proviene de defectos específicos en la secreción tubular renal de H^+ y en la acidificación renal. Si los riñones pierden algo de su capacidad para disminuir el pH urinario, el resultante pH más alto incrementa las formas bivalente y trivalente de fosfato, las cuales aumentan la sobresaturación de fosfato de calcio (Coe y col., 1992b). Tres tipos principales de ATR (1, 2 y 4) son generalmente reconocidos.

Acidosis tubular renal (distal) tipo 1

La ATR distal se caracteriza por presentar una acidosis metabólica hipopotasémica, hiperclorémica, sin anión gap y un pH urinario constantemente por encima de 6. La anormalidad primaria es la incapacidad de la nefrona distal para establecer y mantener un gradiente de protones entre el líquido tubular y la sangre. Se han identificado al menos cuatro mecanismos patogénicos principales: un defecto en la permeabilidad, un defecto secretorio en la bomba de protones, un defecto voltaje dependiente y una deficiencia en la anhidrasa carbónica (Pohlman y col., 1984).

La ATR distal puede presentarse como una entidad aislada, o puede ser la manifestación secundaria de una variedad de trastornos sistémicos y renales. Más de los dos tercios de los pacientes con ATR distal son adultos; el resto son niños, principalmente lactantes. Los lactantes generalmente se presentan con vómitos o diarrea, falta o retardo de crecimiento. Los niños se presentan con enfermedad ósea metabólica y cálculos renales. Los adultos se presentan con síntomas atribuibles a nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

Casi el 70% de los adultos con ATR distal tiene cálculos renales (Caruana y Buckalew, 1988). Los síntomas atribuibles a nefrolitiasis son la forma de presentación en alrededor del 50% de los pacientes con ATR vistos en la Mayo Clinic (Van Den Berg, 1987). La enfermedad litiásica en la ATR es, con frecuencia, lo suficientemente grave como para causar una considerable morbilidad y hasta mortalidad.

La ATR es endémica en la planicie nordeste de Thailandia, donde puede presentarse con una parálisis hipopotasémica periódica y muerte súbita nocturna inexplicable (Nimmannit y col., 1991). La ATR distal primaria es usualmente de aparición esporádica; sin embargo, se ha informado una forma hereditaria autosómica dominante (Pohlman y col., 1984; Buckalew y Caruana, 1985). Los pacientes con ATR familiar usualmente consultan en la niñez. Formas secundarias y esporádicas se pueden presentar a cualquier edad; **casi el 80% de los pacientes son mujeres**. Los urólogos deben estar advertidos de que uropatía obstructiva, pielonefritis, necrosis tubular aguda, trasplante renal, nefropatía analgésica, sarcoidosis, hipercalciuria idiopática e hiperparatiroidismo primario pueden llevar a una ATR secundaria (Buckalew, 1989).

Los cálculos de la ATR distal son de fosfato de calcio (brusita), aunque también pueden verse cálculos de oxalato y de estruvita. La formación de los cálculos ocurre en forma típica en los extremos papilares y en la médula. La nefrolitiasis y nefrocalcinosis corticales son inusuales. Las formas típicas radiográficas y ecográficas de presentación de la ATR tipo 1 se muestran en la figura 96-10. En un estudio, todos los pacientes seguidos por un período de entre 6 a 18 años desarrollaron quistes renales, usualmente múltiples y bilaterales. Estos quistes pueden surgir a partir de una dilatación de los túbulos distales causada por la hipopotasemia.

La figura 96-11 muestra las bases fisiológicas de los rasgos clínicos vistos en los pacientes con ATR distal. **La formación de cálculos es el resultado de la hipercalciuria, de la hipocitraturia y del aumento del pH urinario.** La hipercalciuria es consecuencia de los efectos de la acidosis sistémica sobre la desmineralización ósea y el hiperparatiroidismo secundario como resultado de la disminución de la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3. La hipocitraturia proviene de un defecto primario en el transporte tubular renal del citrato (nuevamente, resultado de la acidosis metabólica). En presencia de acidosis sistémica, los niveles urinarios de citrato pueden ser menores de 50 mg en 24 horas (Smith, 1986). La acidosis sistémica incrementa el transporte transmitocondrial de citrato y el metabolismo mitocondrial del citrato (Osther y col., 1989). **La hipocitraturia es probablemente el factor metabólico más importante para la formación de cálculos en pacientes con ATR tipo 1.**

Acidosis tubular renal (proximal) tipo 2

Como en la ATR tipo 1, una acidosis metabólica hipopotasémica, hipoclorémica, sin anión gap aparece en la

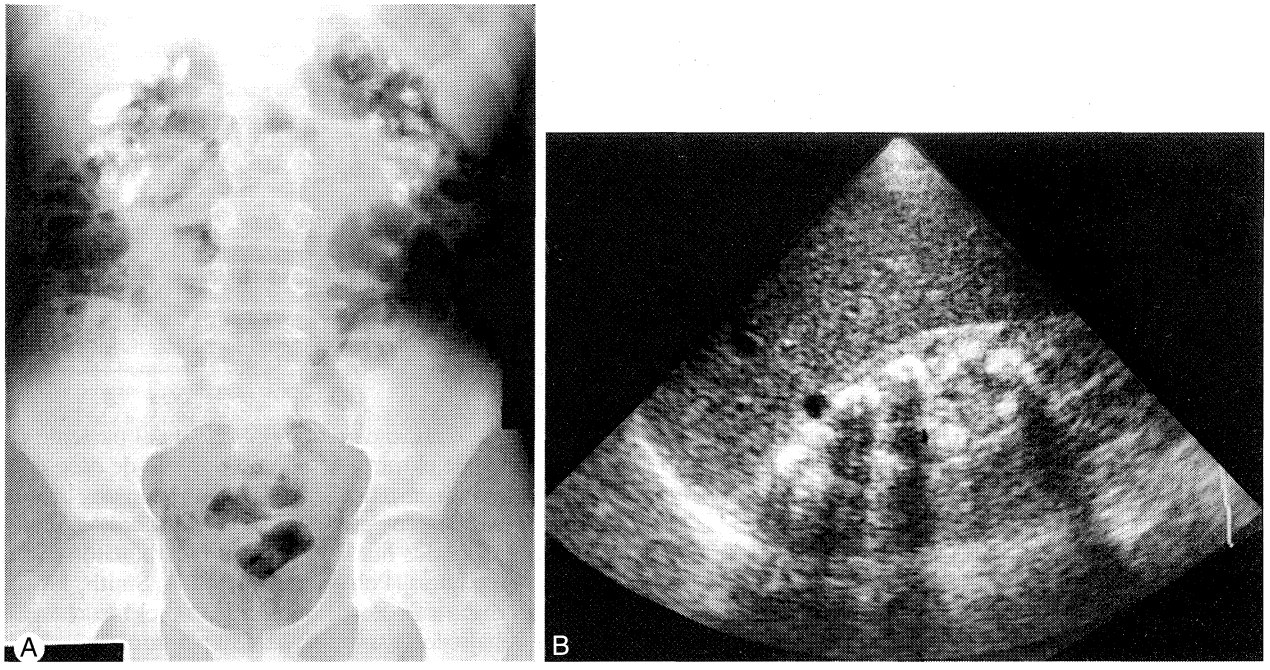


Fig. 96-10. Presentaciones de la nefrolitiasis en la radiografía simple de abdomen (**A**) y ecografía (**B**). (Cortesía del Departamento de Radiología, University of Massachusetts, Worcester, MA.)

ATR tipo 2. Sin embargo, dado que la función tubular distal está intacta, el riñón es capaz de crear un gradiente de protones y acidificar apropiadamente la orina. **El defecto primario aquí es la falla de reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, lo que lleva a excreción urinaria de bicarbonato.** A niveles séricos normales de bicarbonato, más del 15% de la carga filtrada de bicarbonato se pierde. La ATR tipo 2 normalmente se asocia con un trastorno caracterizado por una disfunción tubular proximal conocido como síndrome de Fanconi, manifestado por un aumento en la excreción urinaria de glucosa, aminoácidos, ácido úrico y fosfato, además de bicarbonato (Rocher y Tannon, 1986). El defecto en la absorción tubular proximal de bicarbonato origina un incremento en la excreción urinaria de citrato. **Así, la mayoría de los investigadores creen que la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis no aparecen en pacientes con ATR proximal clásica.** Tres reportes (Backman y col., 1980a;

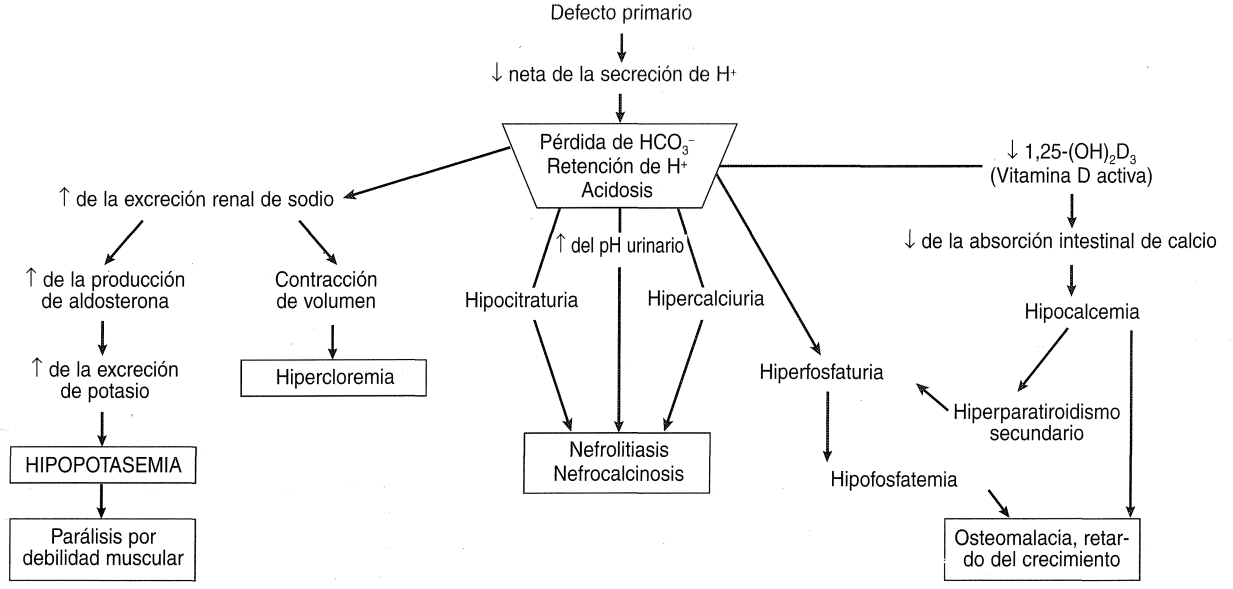


Fig. 96-11. Mecanismos fisiopatológicos de los rasgos clínicos vistos en la acidosis tubular renal (distal) tipo 1. Los defectos primarios en la excreción ácida renal llevan directamente y a través de vías hormonalmente mediadas a anormalidades metabólicas que producen los síndromes clínicos vistos en la acidosis tubular renal. (Tomado de Kinkead TM, Menon M: Renal tubular acidosis. AUA Update 1995;14:54.)

Tessitore y col., 1985; Jaeger y col., 1986a) han ido en contra del conocimiento convencional al sugerir que la nefrolitiasis puede aparecer en pacientes con ATR tipo 2. Tessitore y col., (1985) hallaron que 8 de 28 formadores de cálculos con hipercalciuria renal habían reducido la reabsorción de bicarbonato, indicando la presencia de una ATR tipo 2. Jaeger y col., (1986) demostraron muchos defectos en la función tubular en pacientes con enfermedad litiásica, incluyendo un defecto en la excreción fraccionada de glucosa, insulina, fosfato y lisozima urinaria. En su estudio, el 35% de los formadores de cálculos tenía un incremento en la excreción fraccionada de bicarbonato. Buckalew y Caruana (1985) sugirieron, sin embargo, que estos pacientes pueden ser mejor clasificados como portadores de una ATR tipo 1 incompleta.

Acidosis tubular renal tipo 3

Este síndrome es un híbrido de los tipos 1 y 2, y fue previamente usado para describir a lactantes que manifestaban tanto pérdida renal de bicarbonato como un trastorno en la acidificación renal distal. Este síndrome hoy se considera una variante de la ATR distal (Kinkead y Menon, 1995).

Acidosis tubular renal tipo 4

La nefrolitiasis y la nefrocalcinosis son poco frecuentes en la ATR tipo 4, un trastorno comúnmente visto en pacientes con nefropatía diabética y enfermedad renal intersticial. El daño crónico al parénquima renal lleva a reducciones moderadas en el índice de filtración glomerular, hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica con reducción de la excreción neta de ácido (Pohlman y col. 1984). Uriberri y col., (1994) examinaron la bioquímica urinaria en 12 pacientes con ATR tipo 4 y controles pareados con un grado similar de deterioro renal. El citrato urinario era bajo, pero no tan bajo como en los pacientes con ATR tipo 1. El pH urinario, calcio y ácido úrico estaban más bajos en los pacientes con ATR tipo 4 que en los controles pareados. **De este modo, los pacientes con ATR tipo 4 no fabrican cálculos de ácido úrico porque su excreción de ácido úrico es baja, y no fabrican cálculos cálcicos porque su excreción de calcio también es baja.**

Diagnóstico

El cuadro 96-7 indica las circunstancias clínicas bajo las cuales está indicada la evaluación para descartar ATR. El diagnóstico de ATR distal completa no es difícil. **El paciente tiene hipopotasemia, hipercloremia, acidosis metabólica y pH urinario de 5,5 o mayor.** El pH urinario debe medirse con una pHmetro en una muestra libre de infección bacteriana. **El citrato urinario es bajo, usualmente menor de 50 mg en 24 horas.** La hipercalciuria se ve con frecuencia.

Si el pH urinario es mayor de 5,5 pero la acidosis es leve o está ausente, el paciente puede tener una ATR distal incompleta o puede ser normal. Entonces debe inducirse acidosis metabólica, usualmente por medio de una carga oral de cloruro de amonio. Se le da al paciente en ayunas 0,1 g de cloruro de amonio por kilo de peso corporal en gránulos machacados mezclados con una bebida suave. Subsecuentemente se mide una vez por hora el pH urinario y cada dos horas el pH o el bicarbonato sérico, durante 4 a 6 horas (Pohlman y col., 1984; Smith, 1986). Si el pH sérico cae por debajo de 7,32 o el bicarbonato cae por debajo de 16 mmol/L pero el pH urinario permanece en 5,5 o por encima, el diagnóstico de ATR distal incompleta está confirmado. Si en cualquier momento el pH urinario cae por debajo de 5,5, el diagnóstico de ATR distal incompleta es excluido. Chafe y Gault (1994) hallaron que 9 de 10 pacientes con ATR incompleta diagnosticados por la carga de cloruro de amonio también tenían el pH de la primera y segunda orina matutinas por encima de 6. En contraste, solo 4 de 100 individuos sin ATR incompleta tenían pH de la primera y segunda orinas matutinas en 6 o por encima. **Por lo tanto, el pH de la primera y segunda orinas matutinas es un buen método de detección para la ATR incompleta.** En forma alternativa, la medición del pH urinario después de una dosis oral de 40 mg de furosemida puede usarse como método de determinación del defecto de acidificación renal tubular (Reynolds y col., 1993).

La figura 96-12 ofrece un abordaje simplificado para el diagnóstico de ATR. Éste es un algoritmo práctico que ayuda al urólogo a formular pautas para el tratamiento de los pacientes con cálculos renales y ATR (Kinkead y Menon, 1995).

Cuadro 96-7. *Situaciones clínicas en las que la evaluación para descartar acidosis tubular renal está indicada*

Cálculos de fosfato de calcio
Cálculos recurrentes >2 por año
Cálculos bilaterales
Nefrocalcinosis medular
Riñón en esponja (enfermedad quística medular)
Hipocitraturia <0,5 mmoles/24 horas
Hipopotasemia
Pielonefritis crónica
Azoemia

Tratamiento

El tratamiento de alcalinización disminuye el crecimiento de los cálculos y la formación de nuevos, retrasa el desarrollo de la nefrocalcinosis, normaliza el retardo de crecimiento en los niños y corrige los cambios metabólicos de la hipopotasemia (Rocher y Tannon, 1986). **El bicarbonato o citrato de potasio (1 a 2 mmol/kg diariamente dividido en dos o tres dosis) corrige la acidosis sistémica y normaliza el citrato urinario. El objetivo del tratamiento es restablecer el citrato urinario a los niveles normales altos y no simplemente corregir la acidosis metabólica.** Los pacientes pueden seguir formando cálculos en ausencia de acidosis metabólica si el citrato urinario permanece bajo. La prueba de orina rápida (*spot urine testing*) en busca de *N*-acetilglucosaminidasa, la cual se eleva con el daño celular tubular renal hi-

1. (1) Obtener electrolitos séricos y muestra de gases en sangre arterial: acidosis metabólica hipopotasémica, hiperclorémica, sin anión gap.
2. (2) Descartar otras causas de acidosis mediante anamnesis y examen físico.
3. (3) Obtener pH urinario (muestra matutina en ayunas, pHmetro bajo aceite): si el pH es >5,5, el diagnóstico es ATR distal completa.
4. (4) Si el pH urinario es >5,5 pero la acidosis sistémica es leve o está ausente, efectuar prueba de carga de cloruro de amonio y medir el bicarbonato urinario: si el pH de la orina no disminuye a <5,5 después de la carga de ácido, el diagnóstico es ATR distal incompleta (tipo 2).
5. (5) Si hay presente bicarbonaturia, efectuar prueba de carga de bicarbonato: si la excreción fraccionada de bicarbonato es >15% a niveles normales de bicarbonato en el suero, el diagnóstico es ATR proximal incompleta (tipo 2).
6. (6) Si hay hiperpotasemia presente, el diagnóstico es ATR tipo 4.

Fig. 96-12. Evaluación diagnóstica de la acidosis tubular renal (ATR). (Tomado de Kinkead TM, Menon M: Renal tubular acidosis. AUA Update 1995;14:54.)

percalciúrico, ha sido recomendada para monitorear el tratamiento, eliminando la necesidad de recolecciones de orina de 24 horas, particularmente en niños (Sinaniotis y col, 1989). **Si la hipercalciuria persiste con la terapia alcalina, se agrega un diurético tiazídico al régimen de tratamiento** (Coe y col., 1992).

Cálculos de ácido úrico

Los humanos no tienen la habilidad de convertir los productos derivados del metabolismo de la purina (ácido úrico) en la sustancia alantoína, la cual es soluble en agua (Yu, 1981). Por esta razón los humanos tienen un nivel de ácido úrico en su sistema que es 10 veces mayor que el de otros mamíferos (Watts, 1976; Fanelli, 1977; Yu, 1981). Los humanos no solo producen en exceso el relativamente insoluble ácido úrico, sino que también excretan una orina predominantemente ácida debido a los productos finales ácidos del metabolismo. Cuando el ácido úrico entra en la orina humana existe en dos formas: ácido úrico libre y sal de urato, la cual forma un complejo principalmente con el sodio. El urato de sodio es aproximadamente 20 veces más soluble en agua que el ácido úrico libre y no cristaliza en condiciones normales.

Factores que controlan la cristalización del ácido úrico

La causa principal de la cristalización del ácido úrico es la sobresaturación de la orina con respecto al ácido úrico no disociado (Finlayson y Smith, 1974a; Pak y col., 1977b). No hay inhibidor conocido de la cristalización del ácido úrico. Así, si la orina se sobresatura con ácido úrico, los cristales precipitan. La solubilidad del ácido úrico no disociado en la orina a una temperatura de 37°C es de alrededor de 100 mg/L (Coe y col., 1980b). La constante de disociación para el primer protón del ácido úrico está cerca de 5,35. A ese pH, la mitad del ácido úrico está ionizada como sal urato y la otra mitad existe como ácido úrico libre. Dado que la excreción urinaria normal de ácido úrico en 24 horas es de entre 500 y 600 mg por litro de orina, la orina está invariablemente sobresaturada a un pH por debajo de 6. A un pH de 5, un litro de orina puede contener alrededor de 100 mg de ácido úrico en solución, mientras que a un pH de 6, puede disolver 500 mg de ácido úrico. La figura 96-13 muestra la relación entre el pH y la disociación del ácido úrico. La curva es sigmoidal, y más del 90% del ácido úrico es soluble a un pH de alrededor de 6,5.

Los pacientes con cálculos de ácido úrico con frecuencia tienen períodos prolongados de acidez en la orina. Los individuos normales tienen variaciones en el pH urinario resultado de las mareas alcalinas posprandiales que llevan del pH bien por encima de 6,5. Millman y col., (1982) encontraron que la media del pH urinario en pacientes con cálculos de ácido úrico fue de 5,5 ± 0,4 (error estándar de la media), comparado con 6 ± 0,4 en los pacientes que forman cálculos de oxalato de calcio. Las purinas exógenas ingeridas con la comida vespertina generan la producción de ácido fijo, el cual disminuye el pH urinario. En un estudio, el primer pH ácido urinario de la mañana fue mayor de 5,7 en más del 26% de las

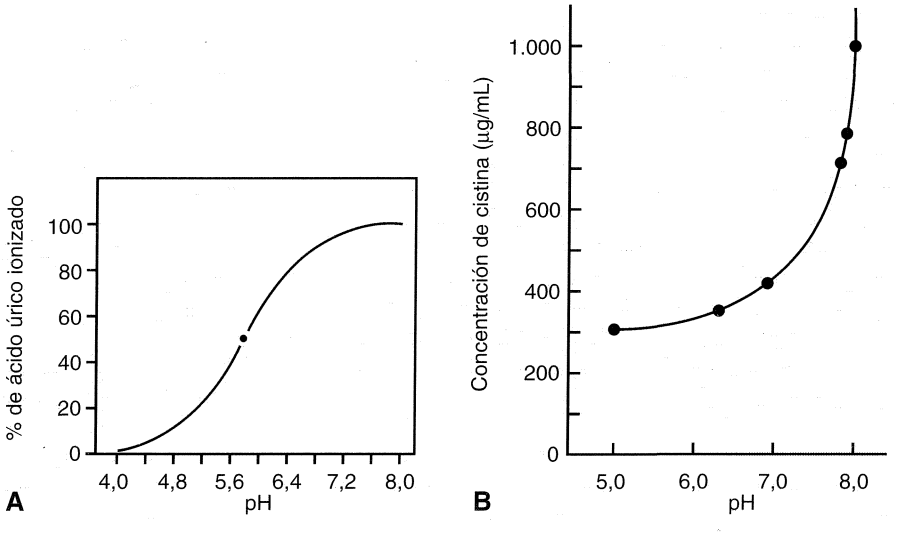


Fig. 96-13. A. Disociación del ácido úrico. A un pH de 5,75 la mitad del ácido úrico está ionizado como sales de urato y por lo tanto es soluble. A medida que el pH aumenta, más ácido se ioniza y se vuelve soluble. **B.** Solubilidad de la cistina en relación al pH urinario. (Fig. 96-13**A** tomada de Gutman AB, Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. Am J Med 1969;45:756. Fig. 96-13**B** tomada de Dent CE, Senior B: Studies on the treatment on cystinuria. Br J Urol 1955;27:317.)

personas normales, mientras que solo el 10% de las muestras de orina de pacientes con gota o cálculos de ácido úrico tenían un pH de 5,7 (Gutman y Yu, 1968).

Los pacientes con gota excretan relativamente menos amonio y más ácido titulable que los sujetos normales (Gutman y Yu, 1961). El mecanismo exacto para el nivel bajo de amonio urinario no ha sido determinado. El amoníaco se produce en la célula del túbulo por la desamidación o la desaminación de la glutamina. Luego difunde hacia el interior de la luz tubular, donde se combina con un protón libre, formando un ion NH_4 no difusible. El resultado neto es la neutralización de la orina hacia un pH más alcalino. Esto lleva a la disminución de la acidez titulable. Un defecto en la desaminación de la glutamina conduce a deficiente producción renal de NH_3 y a una orina más ácida. La medida de la fuerza ácida (pKa) del NH_4^+ es de 9, así pues el NH_3 puede aceptar protones en el túbulo donde el pH está por debajo de 7 sin reducir más el pH. El NH_4^+ urinario normalmente da cuenta del 60 al 70% de la excreción de ácido. De este modo, una disminución de la producción de amoníaco puede afectar profundamente el pH urinario.

Los pacientes con gota o cálculos de ácido úrico exhiben otros dos defectos metabólicos: sobreproducción de ácido úrico y deterioro de la excreción renal de ácido úrico (Seegmiller y col., 1968; Wyngaarden y Kelley, 1972). La causa exacta de la sobreproducción de ácido úrico en la gota primaria es desconocida; no se debe a un defecto enzimático en la biosíntesis del ácido úrico (Benedict y col., 1952). Puede ser que muchos pacientes con cálculos de ácido úrico o gota ingieran más purinas que la gente sin esos trastornos. Los pacientes con gota también tienen una ligera disminución del clearance de urato (Wyngaarden y Kelley, 1972). La tasa de depuración de urato:insulina es más baja en los pacientes con gota que en los sujetos normales a cualquier concentración sérica de urato. Finalmente, los pacientes con urolitiasis de ácido úrico con frecuencia excretan un reducido volumen de orina (Atsmon y col., 1963; Toor y col., 1964; Sakhaee y col., 1987). Estos pacientes tal vez vivan en climas cálidos, trabajen en lugares calurosos, estén deshidratados debido a diarrea, o simplemente puede no gustarles beber mucha agua. Coe y Parks (1988) sugieren que ciertas ocupaciones, como la de conductor de ómnibus, cirujano o agentes de inversiones (vinculados a largas reuniones), pueden predisponer a la formación de cálculos de ácido úrico.

De esta forma, tres factores están involucrados en la urolitiasis por ácido úrico. Primero, los pacientes tienden a excretar orinas excesivamente ácidas a un pH urinario bajo y relativamente fijo. Segundo, pueden absorber, producir o excretar más ácido úrico que los pacientes sin gota o cálculos de ácido úrico. Tercero, el volumen urinario está disminuido en estos pacientes. La combinación de estos factores es ideal para la cristalización del ácido úrico en la orina.

Cuadro clínico

Los cálculos de ácido úrico se ven en 1 de cada 1.000 adultos en los Estados Unidos, y constituyen el 5 al 10% de todos los cálculos renales. Entre el 75 y el 80% de los cálculos de ácido úrico están compuestos de ácido úrico puro; el resto contiene oxalato de calcio (Uhlman, 1972; Pak y Holt, 1976). En Israel, Atsmon y col., (1963) informaron que el 75% de los cálculos están compuestos de ácido úrico.

Esta condición se presenta de manera tanto esporádica como familiar (Gutman y Yu, 1968). Hombres y mujeres son afectados en forma similar, y se ha visto una predilección étnica por judíos e italianos (Melick y Henneman, 1958). La variedad familiar se transmite como un rasgo autosómico dominante. En ausencia de tratamiento, la recurrencia es la regla.

Cálculos de ácido úrico secundarios

La frecuencia de cálculos de ácido úrico en la gota es de aproximadamente 20%. Hall y col., (1967) hallaron que el 12% de los hombres con niveles de ácido úrico comprendidos entre 7 y 8 mg/dL, el 22% de los hombres con niveles entre 8 y 9 mg/dL y el 40% de los hombres con niveles mayores de 9 mg/dL tenían cálculos renales. El 11% de los pacientes con excreción urinaria de ácido úrico menor de 300 mg en 24 horas, el 21% de los pacientes con excreción entre 300 y 699, el 35% de los pacientes con excreción entre 700 y 1.100, y el 50% de los pacientes con excreción de más de 1.100 mg en 24 horas desarrollaban cálculos de ácido úrico (Yu y Gutman, 1967). En otro estudio, el riesgo de cálculos en la gota fue aproximadamente del 1% por año después del primer ataque de gota (Fessel, 1979). Ocasionalmente los individuos tienen defectos enzimáticos específicos, como un incremento en la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato sintetasa, la enzima que inicia el metabolismo de la purina. Se ven altos niveles de ácido úrico sérico en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan, los cuales tienen una deficiencia o falta completa de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa. Esto produce un desvío de la hipoxantina a la vía xantina-ácido úrico, con la consecuente hiperuricemia resultante y extrema hiperuricosuria.

Los trastornos mieloproliferativos como la leucemia aguda son una importante causa de hiperuricosuria grave, particularmente en la niñez. A estos pacientes se les debe administrar alopurinol antes que sean tratados por el trastorno mieloproliferativo, para evitar el problema de la hiperuricosuria. La quimioterapia citotóxica lleva a necrosis celular, lo que libera grandes cantidades de ácidos nucleicos que son convertidos en ácido úrico. Esto puede llevar a hiperuricosuria masiva y los cristales pueden llegar a obturar el sistema colector intrarrenal y ambos uréteres. Esto puede ocurrir en ausencia de cólico ureteral y llevar a oliguria o anuria (Kjellstrand y col., 1974; Conger, 1981).

Evaluación

La evaluación de los pacientes con litiasis por ácido úrico requiere de observación del pH urinario diario mediante su medición y registro en cada micción con nitracina u otro método de medición de pH, determinación de los niveles séricos y urinarios de ácido úrico, evaluación del grado de ingestión de purinas alimentarias y análisis

de las condiciones para la deshidratación en trabajo y recreación. Si se tiene evidencia de hiperuricemia, la evaluación debe incluir un breve examen para descartar enfermedades mieloproliferativas o neoplásicas (Seftel y Resnick, 1990).

Los cálculos de ácido úrico son la litiasis urinaria radiolúcida más común y pueden formar cálculos coraliformes (fig. 96-14). La litiasis de ácido úrico puede asociarse a obstrucción urinaria mediante una profusión de pequeños cristales en lugar de una litiasis única grande. Por esta razón, el examen microscópico de la orina puede ser útil tanto en el diagnóstico de urolitiasis de ácido úrico como en el monitoreo de la terapia. Los pacientes bajo control médico no deben mostrar evidencia de cristales de ácido úrico en ningún momento.

Tratamiento

Hidratación, alcalinización, alopurinol y dieta son las piedras angulares del tratamiento para los cálculos de ácido úrico. El objetivo del tratamiento es insaturar de ácido úrico la orina. Cualquier combinación de modalidades terapéuticas que logre este objetivo es efectiva.

El tratamiento inicial implica instruir al paciente sobre beber suficiente cantidad de líquidos como para asegurar una producción urinaria de más de 1.500 a 2.000 mL/día y verificar que las instrucciones son seguidas. La orina debe ser alcalinizada a un nivel de entre 6,5 y 7. No es necesario aumentar el pH por encima de 7; esto, de hecho, puede ser perjudicial, permitiendo la precipitación de urato monosódico o apatita. El álcali puede ser administrado en forma de bicarbonato de sodio, 650 mg o más cada 6 a 8 horas, o mediante soluciones balanceadas de citrato en dosis de 15 a 30 mL tres o cuatro veces por día (Thomas, 1975; Drach, 1976). Sakhaee y col., (1983) sugirieron que el citrato de potasio es el tratamiento de elección. A una dosis de 30 a 60 mEq/día, el citrato de potasio incrementa la media del pH urinario desde 5,3 hasta valores por encima de 6,2 pero menores de 7. El citrato de sodio puede ser tan efectivo como el citrato de potasio para prevenir la nefrolitiasis de ácido úrico; sin embargo, puede aumentar la excreción urinaria de calcio y promover la cristalización del oxalato de calcio inducida por urato (Pak y col., 1983; Sakhaee y col., 1983). Coe y Parks (1988) sugirieron que la última dosis de álcali debe darse en el momento de acostarse y que el pH urinario nocturno debe verificarse con un papel de pH para estar seguro de que el pH se mantiene por encima de 6,5 durante la noche. Si el pH cae por debajo de 6,5, sugieren una dosis única de 250 mg de acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica. **Si el paciente tiene hiperuricemia, o si la excreción de ácido úrico es mayor a 1.200 mg/día, debe adicionarse alopurinol al tratamiento, 300 a 600 mg/día.** Este fármaco inhibe la conversión de hipoxantina y xantina a ácido úrico. Las complicaciones del alopurinol incluyen erupción cutánea, fiebre y ataque agudo de gota. Raramente aparece una reacción exfoliativa de piel con lesiones hemorrágicas y vasculitis sistémica (Young y col., 1974; Ellman y col., 1975). Las reacciones de piel son precedidas de prurito, el cual es una indicación para suspender el tratamiento con el fármaco. El principal efecto colateral del bicarbonato de sodio es la flatulencia excesiva. Ésta es una condición en la que el tratamiento médico es exitoso en disolver los cálculos renales preexistentes. Los autores han visto cálculos coraliformes de ácido úrico parciales y casi completos disolverse en pocos días con alcalinización e hidratación.

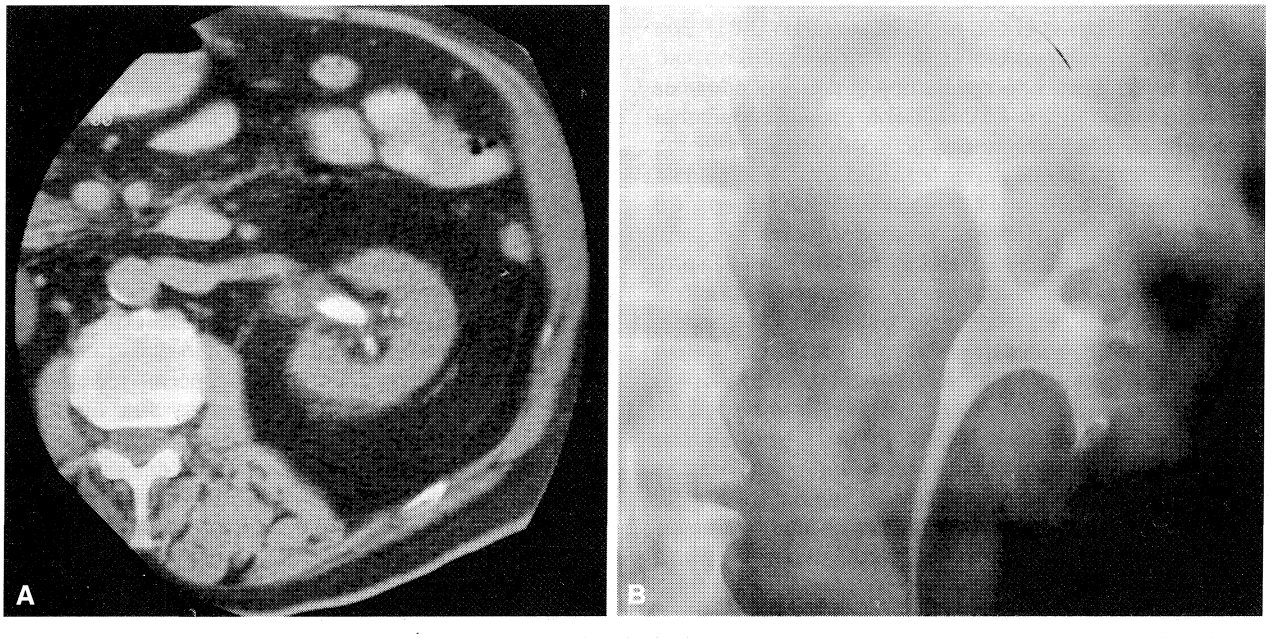


Fig. 96-14. A. Estudio de tomografía computada sin contraste de cálculo de ácido úrico en la pelvis renal izquierda. **B.** La pielografía intravenosa muestra una sombra negativa bien demarcada de un cálculo de ácido úrico en la pelvis renal. (Cortesía del Departamento de Radiología, University of Massachusetts, Worcester, MA.)

Cálculos de estruvita (cálculos de infección)

El primer tipo de cálculo que se supo que aquejaba a los humanos es el cálculo de estruvita. **Este cálculo está compuesto por magnesio, amonio y fosfato, mezclados con carbonato.** El mineral hexahidrato de fosfato de magnesio fue identificado, en parte, por el geólogo sueco Ulex, quien lo nombró *struvite* en honor del diplomático y naturalista ruso H.C.G. Von Struve (Dana, 1920). Los cálculos de estruvita también han sido comúnmente llamados *cálculos de triple fosfato* o *de infección* y representan del 2 al 20% de todos los cálculos (Herring, 1962; Sharma y col., 1989).

Patogenia

Mucho de nuestro conocimiento de la patogenia de los cálculos de estruvita proviene del trabajo de Griffith y col., (Griffith y Musher, 1973; Griffith y Obsorn, 1987). **Dos condiciones deben coexistir para la cristalización de la estruvita: pH urinario de 7,2 o más y amoníaco en la orina** (Nemoy y Stamey, 1971). **La fuerza directriz debajo de los cálculos de estruvita es la infección de la orina con bacterias productoras de ureasa.** En 1901, Brown propuso que la degradación de la urea por las bacterias producía una orina amoniacal, alcalinidad y formación de cálculos. Se sugirió que una enzima bacteriana, la ureasa, era la responsable de la hidrólisis de la urea (Hagar y Magath, 1925).

Las bacterias productoras de ureasa hidrolizan la urea convirtiéndola en dióxido de carbono y moléculas de amonio:

$$NH_2 — CO — NH_2 + H_2O \rightarrow 2NH_3 + CO_2$$

El pK del amoníaco es 9; por tanto, admite iones hidrógeno del agua para convertirse en amonio:

$$NH_3 + H_2O \rightarrow NH_4^+ + OH^-$$

El dióxido de carbono es hidratado convirtiéndose en ácido carbónico (pK = 4,5), el cual se disocia en bicarbonato (pK = 6,33) y un protón:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3$$

La siguiente disociación del bicarbonato lleva a la producción de dos iones hidrógeno y un ion carbonato (pK = 10,1):

$$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3 \rightarrow 2H^+ + CO_3^-$$

De este modo, la hidrólisis de la urea libera tanto un ácido (ácido carbónico) como una base (amoníaco). Dado que se producen dos moléculas de amoníaco a partir de una sola molécula de urea, la neutralización de la base es incompleta. Como resultado el pH urinario se eleva.

Bacteriología

El cuadro 96-8 registra las bacterias que producen ureasa. Con mucho, el microorganismo más comúnmente asociado con los cálculos de estruvita es *P. mirabilis* (Silverman y Stamey, 1983). Debe advertirse que *E. coli*, aunque está asociada con los cálculos renales, no produce ureasa. *Ureaplasma urealyticum* produce ureasa que puede hidrolizar la urea a un pH urinario bajo (Hedelin y col., 1984).

Cuadro 96-8. *Microorganismos que pueden producir ureasa*

Microorganismos	*Usualmente (aislados en >90%)*	*Ocasionalmente (aislados en el 5 al 30%)*
Gramnegativos	*Proteus rettgeri*	*Klebsiella pneumoniae*
	Proteus vulgaris	*Klebsiella oxytoca*
	Proteus mirabilis	*Serratia marcescens*
	Proteus morganii	*Haemophilus parainfluenzae*
	Providencia stuartii	*Bordetella bronchiseptica*
	Haemophilus influenzae	*Aeromonas hydrophila*
	Bordetella pertussis	*Pseudomonas aeruginosa*
	Bacteroides corrodens	*Pasteurella* spp.
	Yersinia enterocolitica	
	Brucella spp.	
Grampositivos	*Flavobacterium* spp.	*Staphylococcus epidermidis*
	Staphylococcuc aureus	*Bacillus* spp.
	Micrococcus	*Corynebacterium murium*
	Corynebacterium ulcerans	*Corynebacterium equi*
	Corynebacterium renale	*Peptococcus asaccharlyticus*
	Corynebacterium ovis	*Clostridium tetani*
	Corynebacterium hofmannii	*Mycobacterium* Grupo *rhodochrous*
Micoplasma	*Mycoplasma* cepa T	
	Ureaplasma urealyticum	
Levaduras	*Cryptococcus*	
	Rhodotorula	
	Sporobolomyces	
	Candida humicola	
	Trichosporon cutaneum	

Tomado de Gleeson MJ, Griffith DP: Infection stones. En Resnick MI, Pak CYC (eds): Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pág. 115.

Un segundo mecanismo por el cual la infección bacteriana puede inducir la formación de cálculos es incrementando la adherencia de los cristales. Parsons y col., (1984) demostraron que el amonio daña la capa de glucosaminoglucanos que cubre la mucosa vesical normal y permite la adherencia bacteriana a la superficie mucosa. La remoción de esta capa de la vejiga de las ratas aumenta la adherencia de los cristales de estruvita a la vejiga (Grenabo y col., 1988). Griffith y Osborne (1987) propusieron que la infección bacteriana puede, de modo similar, dañar la capa de glucosaminoglucanos dentro del sistema colector renal. Esto facilita la adherencia bacteriana, la inflamación tisular, la producción de una matriz orgánica y la interacción matriz-cristal.

Aunque se acepta que las bacterias productoras de ureasa causan cálculos de estruvita, el papel de las bacte-

rias no productoras de ureasa en la enfermedad litiásica es menos claro. En un estudio (Holmgren y col., 1989), 371 de 1.325 pacientes hospitalizados con enfermedad litiásica tuvieron cultivos positivos en algún momento durante el seguimiento. Sorpresivamente, *E. coli* fue el microorganismo más comúnmente identificado en los cultivos de orina, con prevalencia aún mayor que la de *Proteus*. De los pacientes con una infección *E. coli*, el 13% tenía cálculos de estruvita. Dutoit y col., (1989) demostraron que *E. coli* disminuye la actividad de la urocinasa y aumenta la de la sialidasa. Esto puede llevar a la producción de sustancias de matriz urinaria, aumentando la adherencia de los cristales al epitelio renal. Esta actividad enzimática alterada puede explicar la asociación entre las bacterias no productoras de ureasa y los cálculos de estruvita.

Presentación clínica

Los cálculos de estruvita son responsables de la mayoría de los cálculos coraliformes observados en la mayoría de los países (fig. 96-15). Pueden crecer bastante y llenar el sistema colector. Los cálculos de estruvita se pueden formar en un nido de cálculos de oxalato de calcio y crecen bastante rápidamente. La mayoría de los cálculos de infección son radioopacos, pero las matrices litiásicas de escasa mineralización son débilmente radioopacas o radiolúcidas. Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres, tal vez debido a su mayor susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario (Resnick, 1981; Silverman y Stamey, 1983). Otras dos condiciones urológicas contribuyen a la tendencia a formar cálculos de estruvita: un cuerpo extraño en el tracto urinario y una vejiga neurogénica. Comarr y col., (1962) hallaron que el 8% de los pacientes con lesión de la médula espinal desarrollaron cálculos de infección. Los pacientes con sondas de Foley permanentes, derivaciones urinarias o disfunciones miccionales del tracto inferior son propensos a presentar estos cálculos (Comarr y col., 1962; Koff y Lapides, 1977).

Los cálculos de estruvita albergan bacterias con capacidad infecciosa en el interior de sus intersticios (Nemoy y Stamey, 1971; Thompson y Stamey, 1973). Se han cultivado bacterias de los núcleos de cálculos almacenados en formalina por varios años. La penetración de los antibióticos en el interior de estos cálculos no logra la concentración adecuada para la curación; por lo tanto, un cálculo urinario infectado actúa como una fuente de infección urinaria continua. Mientras existan los cálculos urinarios infectados en cualquier sitio del tracto urinario, es improbable que el aparato urinario pueda ser esterilizado.

Los pacientes con cálculos de estruvita pueden consultar en un episodio agudo con fiebre, dolor lumbar, disuria, polaquiuria y hematuria. La combinación de obstrucción del tracto urinario y fiebre puede imitar un abdomen agudo, y muchos pacientes han sido mal diagnosticados como portadores de apendicitis o de peritonitis generalizada. **Una sustancial proporción de pacientes se presentan con síntomas de malestar general, decaimiento y pérdida del apetito.** Ocasionalmente, los pacientes desarrollan pielonefritis xantogranulomatosa, caracterizada por un riñón no funcionante o una porción no funcionante de él y

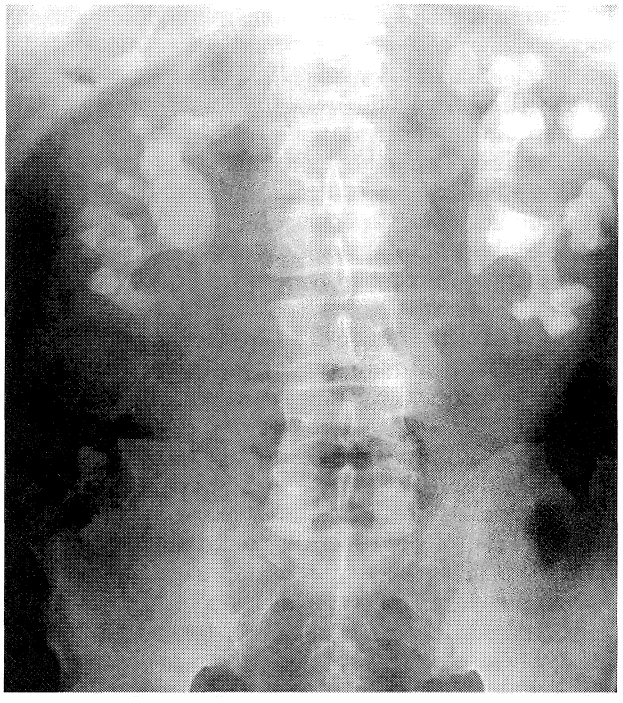


Fig. 96-15. Radiografía de riñón, uréter y vejiga de cálculos coraliformes bilaterales. (Cortesía del Departamento de Radiología, University of Massachusetts, Worcester, MA.)

lesión de masa ocupante. La distinción entre pielonefritis xantogranulomatosa y carcinoma de células renales puede ser difícil, particularmente cuando el cálculo es pequeño y la masa es grande. La pielonefritis xantogranulomatosa y el carcinoma pueden coexistir en el mismo riñón.

No está claro si los pacientes con cálculos de estruvita también tienen una anormalidad metabólica asociada que los predispone a la formación de la litiasis. Kristensen y col., (1987) demostraron que tales pacientes tienen un índice de filtración glomerular levemente reducido comparado con los sujetos normales, tal vez relacionado con el tamaño de los cálculos. También encontraron que la excreción urinaria de calcio estaba incrementada en los pacientes con cálculos de estruvita. Resnick (1981) encontró que las alteraciones metabólicas están presentes en una sustancial proporción de pacientes con cálculos de infección. Sin embargo, otros investigadores no encontraron que éste sea el caso. Lingeman y col., (1995) revieron la literatura y concluyeron que **las anormalidades metabólicas están presentes en pacientes con cálculos mixtos de oxalato de calcio y estruvita pero no en pacientes con cálculos de estruvita puros.**

Tratamiento

Aunque está ampliamente aceptado que los pacientes que se presentan con síntomas agudos deben ser tratados, hemos visto muchos pacientes con cálculos levemente sintomáticos seguidos por los internistas y nefrólogos de manera conservadora en la era prelitotricia. Blandy y Singh (1976) informaron 28% de mortalidad en 20 años de seguimiento en pacientes con cálculos coraliformes

que fueron seguidos de manera no quirúrgica. Todos los sobrevivientes tenían dolor persistente e infección del tracto urinario. Vargas y col., (1982) demostraron que solamente 1 de 22 cálculos coraliformes manejados en forma no quirúrgica permanecieron realmente asintomáticos. Diecisiete (77%) tuvieron complicaciones significativas, dos de los cuales fallecieron dentro de un período de seguimiento de 1 a 6 años. Por tanto, **los pacientes con cálculos coraliformes no deben ser seguidos sin tratamiento. Durante el tratamiento inicial se deben realizar los procedimientos urológicos necesarios para que el paciente quede libre de cálculos, y continuar con un tratamiento médico de apoyo para evitar la recurrencia de la infección del tracto urinario.**

Procedimientos urológicos

Para curar los cálculos infecciosos, se necesita extirparlos completamente. Los procedimientos quirúrgicos a cielo abierto fueron las piedras angulares del tratamiento para los cálculos de infección hasta iniciados los años 1980 (cuadro 96-9). En muchos pacientes la función renal mejoraba con el alivio de la obstrucción intrarrenal. La tasa total de recidiva de cálculos era del 30%, y el riesgo de infección recurrente del tracto urinario era del 40% (Griffith, 1978). **La nefrolitotomía percutánea se ha usado en forma creciente para el tratamiento de los cálculos coraliformes y ha reemplazado a la cirugía a cielo abierto de la litiasis en todos los casos excepto los más raros.** En este momento, la nefrolitotomía anatrófica está relegada a los pocos pacientes que tienen un cálculo coraliforme completo asociado a estenosis del infundíbulo o distorsión de la anatomía intrarrenal. Los índices de individuos libres de cálculos a 3 meses con abordajes percutáneos promedian el 60%. Es de esperar que con seguimientos más largos el porcentaje de riñones libres de cálculos caerá. La nefrolitotomía percutánea puede ser menos cara que la nefrolitotomía anatrófica, requiere una estadía hospitalaria más corta y permite un más rápido retorno al trabajo (Charig y col., 1986; Lingeman y col., 1986; Snyder y Smith, 1986).

La litotricia por onda de choque extracorpórea (LOCE) es un procedimiento menos invasivo que la nefrolitotomía percutánea. Cuando se usa como modalidad aislada para el tratamiento de los cálculos infecciosos, se han alcanzado resultados satisfactorios con pacientes libres de cálculos que van del 30 al 66% (véase cuadro 96-9). Aunque la mayoría de los pacientes tienen litiasis residual en el momento del alta hospitalaria, la tasa de pacientes libre de cálculos se eleva en el tiempo a medida que se produce el pasaje espontáneo de los cálculos. El uso de irrigación in situ aumenta el porcentaje de pacientes que se vuelven libres de cálculos (Rocco y col., 1988). Las tasas de pacientes libres de cálculos son mayores en pacientes con cálculos más pequeños, particularmente si no se ubican en el polo inferior del riñón (Harada y col., 1988). En una gran serie, Wirth y Frohnmuller (1988) informaron que el 29% de los pacientes con cálculos coraliformes parciales y el 48% de los pacientes con cálculos coraliformes completos requirieron múltiples litotricias.

La mayoría de los médicos tratantes usan una combinación de nefrolitotomía percutánea y LOCE para el tratamiento de los pacientes con grandes cálculos coraliformes, particularmente si varias ramas del sistema colector están involucradas. En un estudio multicéntrico prospectivo aleatorio que comparó monoterapia LOCE versus tratamiento combinado, Sohn y col., (1988) informaron que solo el 30% de los pacientes tratados con monoterapia LOCE se volvieron libres de cálculos, comparado con el 54% de los pacientes tratados con el tratamiento combinado. Lingeman y col., (1988) informaron que el 92% de los riñones con cálculos coraliformes parciales y el 91% de aquellos con cálculos coraliformes completos se volvieron libres de cálculos después de un procedimiento de tres etapas consistente en nefrolitotomía percutánea, seguida de LOCE y repetición de la nefrolitotomía percutánea con lavado de los restos litiásicos residuales.

Cuadro 96-9. *Diferentes métodos de tratamiento de los cálculos de estruvita*

Autor	*Año*	*nº*	*Técnica*	*Cálculos residuales/recidivas*
Smith y Boyce	1968	129	Litotomía a cielo abierto	11
Wickham y col.	1974	74	Litotomía a cielo abierto	0
Boyce y Elkins	1974	60	Litotomía a cielo abierto	18
Silverman y Stamey	1983	46	Litotomía a cielo abierto	20
Kerlan y col.	1985	20	e irrigación	10
Snyder y Smith	1986	75	Monoterapia NLP	15
Lee y col.	1986	124	Monoterapia NLP	15
Eisenberger y col.	1987	42	Monoterapia NLP	31
Eisenberger y col.	1987	31	Monoterapia NLP	50
Rocco y col.	1988	84	Monoterapia LOCE	47
Wirth y Frohnmuller	1988	174	Monoterapia LOCE	46
Harada y col.	1988	47	Monoterapia LOCE	49
Pode y col.	1988	41	Monoterapia LOCE	56
Schulze y col.	1986	87	Monoterapia LOCE	42
Kahnoski y col.	1986	36	NLP + LOCE	15
Eisenberger y col.	1987	78	NLP + LOCE	40
Lingeman	1988	313	NLP + LOCE	8

LOCE, litotricia por onda de choque extracorpórea; NLP, nefrolitotomía percutánea.
Datos de Coe y Parks (1988) y Gleeson y Griffith (1990).

Tratamiento médico

Antibióticos. El tratamiento antibiótico puede esterilizar la orina, reducir el pH urinario y así volver la orina insaturada con respecto a la estruvita. Esto puede conducir a una completa o parcial disolución de los cálculos. **Los antimicrobianos de largo plazo y cultivo específico con frecuencia reducen la carga bacteriana, aun si no esterilizan por completo la orina.** La disminución del conteo de colonias bacterianas de 10^7 a 10^5 por mililitro reduce la producción de ureasa en 99% (Griffith y Osborne, 1987). **Sin embargo, las bacterias aún están localizadas en la superficie o dentro del enrejado del cálculo, y en este caso la reinfección es frecuente cuando se suspende el tratamiento antibiótico.** La mayoría de las infecciones por gérmenes productores de ureasa son causadas por *P. mirabilis*, más del 90% de los cuales son sensibles a penicilina o ampicilina (Feit y Fair, 1979). Las tetraciclinas o las fluoroquinolonas como la ciprofloxacina o la norfloxacina pueden usarse en el tratamiento de pacientes con infecciones del tracto urinario por *Pseudomonas* o *Ureaplasma* (Musher y col., 1975; Hedelin y col., 1984). La terapia a largo plazo con antibióticos no está recomendada como tratamiento prima facie para pacientes con cálculos infecciosos. **Los antibióticos son un adyuvante del procedimiento urológico y deben usarse para evitar las recurrencias o el crecimiento litiásico después de los procedimientos operatorios.**

Ácido acetohidroxámico: El ácido acetohidroxámico, un compuesto químico que tiene similitud estructural con la urea, es un potente inhibidor irreversible de la ureasa (Fishbein y Carbone, 1965). En 1973, Griffith y Musher demostraron que el ácido acetohidroxámico evita la cristalización de la estruvita y del carbonato de apatita in vitro y en un modelo animal con ratas. El ácido acetohidroxámico es rápidamente absorbido de la luz del tracto intestinal y alcanza niveles pico en plasma después de una hora (Putcha y col., 1985). La vida media es de 3,5 a 10 horas en sujetos normales y de 15 a 24 horas en pacientes con función renal disminuida (Summerskill y col., 1967; Feldman y col., 1978).

La efectividad del ácido acetohidroxámico depende de su concentración en orina. A dosis de 250 mg cada 8 horas, usualmente se alcanzan concentraciones urinarias de 15 a 30 mg/dL en pacientes con creatinina sérica normal (Griffith y col., 1988b). Cuando la creatinina sérica excede los 2 mg/dL, no se logran alcanzar las concentraciones terapéuticas del ácido acetohidroxámico.

Hubo tres ensayos doble ciego, controlados con placebo, de ácido acetohidroxámico en pacientes con cálculos infecciosos, involucrando un total de 341 pacientes (Williams y col., 1984; Griffith y col., 1988b; Gleeson y Griffith, 1990). En cada estudio, se dieron antibióticos en forma concomitante. Los efectos colaterales del tratamiento fueron trombosis venosa profunda, temblor, cefaleas, palpitaciones, edema, náuseas, vómitos, pérdida del gusto, alucinaciones, erupción cutánea, diarrea, alopecía, dolor abdominal y anemia. El 45% de los pacientes de Williams y col., el 68% de los pacientes de Griffith y col., y el 22% de los pacientes de Gleeson y Griffith presentaron efectos colaterales significativos, que con frecuencia llevaron al abandono del estudio por parte del paciente. De los pacientes del grupo placebo, entre el 46 y el 60% presentaron crecimiento o recurrencia de los cálculos dentro de los 24 meses. En contraste, aunque no se logró una orina estéril en ningún paciente, aquellos tratados con ácido acetohidroxámico tuvieron solo entre un 17 y un 42% de índice de recidiva o crecimiento de cálculos. Griffith y col., (1988b) recomendaron que **el ácido acetohidroxámico sea usado en conjunto con el tratamiento antibiótico en pacientes con cálculos infecciosos en los que la intervención quirúrgica está contraindicada**.

Otros inhibidores de la ureasa incluyen la hidroxiurea, el ácido propionohidroxámico, la hidroxicarbamida, el ácido nicotinohidroxámico y la flurofamida. Estos agentes no han sido estudiados extensamente en humanos. Detalles de su uso son aportados por Gleeson y Griffith (1990).

Dieta

Uno de los primeros métodos de tratamiento de los cálculos de estruvita fue la alteración de la dieta (Shorr, 1945; Shorr y Carter, 1950). Se recomendó una dieta baja en calcio y fósforo con geles de aluminio. El hidróxido de aluminio o el carbonato de aluminio (gel básico) se unen al fosfato en la luz intestinal para formar fosfato de aluminio insoluble. Esto disminuye la excreción urinaria de fosfato. En uno de los primeros estudios, Lavengood y Marshall (1972) encontraron que los cálculos recidivaban en el 19,8% de los pacientes infectados que seguían el régimen de Shorr, comparado con el 30% de los pacientes que no seguían el régimen. En pacientes libres de infección del tracto urinario, las recidivas litiásicas fueron del 0% con la dieta de Shorr, comparado con el 22% en los pacientes que no seguían la dieta. Sin embargo, la adherencia a la dieta fue difícil.

Irrigación y quimiólisis

Un aspecto importante en el tratamiento médico es la disolución de los cálculos mediante irrigación. En 1938, Hellstrom usó una combinación de antiséptico urinario y agentes acidificantes para la disolución de los cálculos de estruvita. Las soluciones ácidas también fueron usadas por Suby y col., (1942) y por Suby y Albright (1943). Mulvaney (1960) y Mulvaney y Hennings (1962) informaron sobre el empleo de hemiacidrina para la disolución de los cálculos urinarios de estruvita.

Nemoy y Stamey (1971), Blaivas y col., (1975), Jacobs y Gittes (1976) y Dretler y Pfister (1984) revieron la evolución de la irrigación con hemiacidrina y los problemas asociados a ella. Por muchos años, los reportes en la literatura indicaron que este agente era extremadamente tóxico y podía haber causado muertes. Sin embargo, estos investigadores declararon que, después de revisar la literatura, creían que la mayoría de los pacientes que presentaron toxicidad con esta técnica de irrigación en realidad padecían graves infecciones urinarias y sepsis. **Por lo tanto, todos los grupos ahora recomiendan firmemente que la técnica de disolución-irrigación sea usada solamente en pacientes en quienes la infección del**

tracto urinario esté completamente bajo control. También debe evitarse la hipermagnesemia (Cato y Tulloch, 1974).

Albright y col., (1948) observaron que las soluciones de ácido cítrico podían desintegrar predominantemente cálculos de calcio (apatita), no solo debido al pH ácido de las soluciones, sino también a la formación de un complejo iónico de calcio y citrato. Después de la introducción de una solución "neutralizada" de citrato por Albright, Suby desarrolló las soluciones G y M.

Estas soluciones no siempre han sido efectivas para disolver los cálculos de fosfato. Mulvaney y col., (1960), como se sabe, informaron su experiencia con un nuevo solvente diseñado especialmente para los cálculos de estruvita y apatita. Esta solución fue llamada hemiacidrina. Mulvaney declaró que los cálculos de fosfato de calcio, fosfato de amonio y fosfato de magnesio eran solubles. El solvente parecía tener poco efecto sobre los cálculos de oxalato de calcio y de ácido úrico. La técnica para el manejo de la irrigación en pacientes adecuados está enteramente descrita en un artículo de Nemoy y Stamey (1971) y en el texto de Stamey (1972).

Es absolutamente necesario que **no se intente ninguna irrigación hasta que la orina esté completamente estéril**. Si se ha efectuado la cirugía, se deja colocado posoperatoriamente un tubo de nefrostomía. Si el paciente está en malas condiciones clínicas y la cirugía está contraindicada, puede insertarse un catéter de nefrostomía percutánea.

Con cualquiera de estos métodos, **primero se irriga la pelvis renal con una solución salina estéril a razón de 120 mL/hora por 24 a 48 horas, comenzando en el cuarto o quinto día posoperatorio**. La altura de la irrigación se ajusta al nivel más bajo necesario para mantener el índice de flujo en 120 mL/hora. Si hay filtración alrededor del drenaje quirúrgico o a través de la incisión, se detiene la irrigación hasta que se produzca la curación adicional de las heridas. El paciente es observado cuidadosamente en busca de aparición de fiebre o de cualquier molestia en el flanco y de elevación de los niveles de creatinina sérica, magnesio o fosfato (Dretler y Pfister, 1984). La aparición de cualquiera de estas condiciones requiere la inmediata interrupción de la irrigación.

Si después de 48 horas la condición del paciente continúa siendo satisfactoria y no hay infección, filtración, fiebre o dolor en el flanco, se inicia la irrigación con una solución apropiada. El índice de flujo continúa en 120 mL/hora a través del tubo o catéter de irrigación. Nemoy y Stamley (1971), Jacobs y Gittes (1976) y Palmer y col., (1987) instruyen a sus pacientes para que detengan la irrigación ellos mismos si en cualquier momento hay alguna evidencia de dolor en el flanco.

El progreso de la irrigación es seguido por tomografía radiográfica del cálculo a intervalos. La irrigación se continúa 24 a 48 horas después de que el último fragmento radiológicamente visible ha desaparecido. En algunos casos, el índice de irrigación puede reducirse para evitar la irritación del riñón o la vejiga, o se puede alternar solución salina estéril con las soluciones de irrigación. Palmer y col., (1987) aplicaron estos conceptos de tratamiento a pacientes ambulatorios.

Un análisis de costo-beneficio (Helal y col., 1995) ha demostrado que la combinación de nefrolitotomía percutánea y LOCE es el tratamiento más efectivo en relación al costo para pacientes con cálculos de estruvita grandes. Sin embargo, casi el 50% de los pacientes tiene recidivas litiásicas o infección del tracto urinario (o ambas) en el seguimiento a 10 años. En contraste, Silverman y Stamey (1983) encontraron solamente una recidiva litiásica en 46 riñones tratados con una combinación de cirugía a cielo abierto e irrigación quimiolítica después de un seguimiento de duración media de 7 años. Siendo así, puede ser que el abordaje quirúrgico tradicional (es decir, anticuado) otorgue los mejores pronósticos terapéuticos en el largo plazo para pacientes con cálculos complejos de estruvita.

Cálculos de cistina

Los cálculos de cistina explican aproxidamente el 1% de todos los cálculos en los Estados Unidos y aparecen solo en pacientes que tienen cistinuria (MIM #22010). **La cistinuria es un trastorno autosómico recesivo del transporte transmembrana de cistina que se manifiesta en el intestino y en el riñón** (Thier y Segal, 1972). En 1908, Garrod llamó a la cistinuria un error congénito del metabolismo, pero no lo es. La cistinuria es un defecto del transporte transepitelial, que produce disminución de la absorción de cistina en el intestino y de la reabsorción de cistina en el túbulo proximal renal. La cistinuria heterocigota aparece en 1:20 a 1:200 individuos, mientras que la cistinuria homocigota aparece en alrededor de 1:20.000 personas en los Estados Unidos (Pak, 1990; Gleeson y col., 1992). Solo los homocigotas forman cálculos de cistina.

Genética

Los cálculos de cistina son radiopacos, pero menos que los de oxalato de calcio. La radiopacidad es resultado del bisulfuro ligado a la cistina. **Los cálculos son amarillentos y tienen apariencia cerosa. Con frecuencia son múltiples, grandes y pueden formar estructuras coraliformes. La cistinuria puede causar cálculos renales en la niñez, pero el pico de expresión clínica ocurre en la segunda y tercera década de la vida** (Thier, 1985). Dos tercios de los pacientes con cistinuria homocigota forman cálculos puros de cistina, y un tercio forma cálculos que contienen una mezcla de oxalato de calcio y cistina. Sakhaee y col., (1989) encontraron que la hipercalciuria estaba presente en el 18,5%, la hiperuricosuria en el 22% y la hipocitraturia en el 44,4% de los pacientes con cistinuria. **Los cálculos de cistina se forman debido a que la cistina es poco soluble dentro del rango de pH urinario normal.** A un pH de 5, la solubilidad de la cistina es de 300 mg/L; a un pH de 7, es de 400 mg/L; al pH fisiológicamente inalcanzable de 9, es mayor a 1.000 mg/L (Dent y Senior, 1955) (véase fig. 96-13).

Diagnóstico

La muestra de la primera orina de la mañana debe examinarse en busca de la presencia del típico anillo de ben-

ceno o cristales hexagonales de cistina. La prueba colorimétrica de cianuro-nitroprusiato muestra un anillo color magenta cuando los niveles urinarios de cistina se hallan por encima de 75 mg/L (Brand y col., 1930). Si la determinación es positiva, la excreción urinaria de cistina debe ser cuantificada con cromatografía de aminoácidos. Un nivel de más de 250 mg en 24 horas usualmente es diagnóstico de cistinuria.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es disminuir la concentración de cistina en orina por debajo de su nivel de solubilidad. Convencionalmente, la solubilidad se calcula a partir de un nomograma que relaciona concentración y pH, pero algunos estudios han indicado que este método no es exacto y que la solubilidad de la cistina debe ser medida directamente en la orina (Pak y Fuller, 1983; Nakagawa y col., 2000).

Dieta

La cistina es producida a partir del aminoácido esencial metionina, el cual abunda en la carne, aves de corral, pescado y productos lácteos. De este modo, una dieta baja en metionina disminuye la excreción urinaria de cistina. Tal dieta puede ser desagradable para algunos pacientes y la adherencia es, con frecuencia, mala. La excreción de cistina aumenta junto con la excreción de sodio, tal vez porque el transporte de los aminoácidos a través del ribete en cepillo renal e intestinal es parcialmente sodio-dependiente. Aunque no se han realizado estudios a largo plazo, la restricción alimentaria de sodio observada estrictamente puede conducir a una modesta disminución en la excreción urinaria de citrato.

Hidratación y alcalinización orales

A grandes rasgos, 250 mg de cistina se pueden disolver en 1 litro de solución salina y, presumiblemente, de orina. De este modo, el aumento de la producción urinaria a 3 litros por día permite la disolución de los cálculos existentes y la prevención de nuevos cálculos de cistina aun con excreción urinaria de cistina de hasta 750 mg/día. A este respecto, los jugos de fruta pueden tener un beneficio doble porque proveen no solo agua, sino también álcali.

Dado que el pKa de la cistina es de 8,3, se necesita una alcalinización por encima de 7,5 para disolver los cristales de cistina. Un pH tan alto es difícil de lograr con medicaciones orales. El bicarbonato de sodio (15 a 25 g/día) y el citrato de potasio (15 a 20 mmol dos a tres veces por día) se usan comúnmente para alcalinizar la orina. La acetazolamida (250 mg tres veces por día) aumenta la excreción urinaria de bicarbonato al inhibir la anhidrasa carbónica. Puede usarse para aumentar la alcalinización obtenida con el bicarbonato o el citrato (Freed, 1975).

La excreción urinaria de cistina puede reducirse mediante la administración de glutamina (2 g/día divididos en tres dosis) (Jaeger y col., 1986b). Sin embargo, esto ocurre solamente cuando la ingestión de sodio es alta. El efecto de la glutamina en disminuir la cistina urinaria es equivalente al producido por la restricción alimentaria de sodio: modesto.

Agentes farmacológicos

Si la hidratación y alcalinización son inefectivos para reducir la excreción total de cistina o para evitar la producción de cálculos, debe agregarse al régimen de tratamiento un agente que forme complejos con la cistina. Se pueden usar dos agentes: la D-penicilamina o la α-mercaptopropionglicina (MPG). Ambos agentes se unen a la cistina, formando un complejo soluble en orina. La D-penicilamina es un agente experimentado y probado; la MPG es un agente nuevo. La dosis de cada uno debe ser graduada hasta disminuir la concentración urinaria de cistina por debajo de 200 mg/L.

Un número sustancial de pacientes manifiestan reacciones adversas a la D-penicilamina. Los efectos colaterales incluyen complicaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y deterioro del gusto y el olfato; complicaciones dermatológicas, como urticaria y pénfigo; reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos y artralgias. Cada aumento en la dosis de D-penicilamina de 250 mg/día disminuye la cistina urinaria en 75 a 100 mg/día. **En casi el 50% de los pacientes, la dosis de penicilamina requerida para disminuir los niveles de cistina al rango aceptable dan lugar a efectos colaterales tan marcados que el tratamiento debe ser interrumpido.**

Datos disponibles de Japón y Europa sugieren que la MPG es tan efectiva como la D-penicilamina para inhibir la formación de cálculos de cistina. Su principal ventaja es su reducida toxicidad. Pak y col., (1986a) informaron que aparecieron efectos colaterales en 35 de 120 pacientes con cistinuria tratados con MPG. Las reacciones adversas fueron generalmente menos serias que las observadas con la D-penicilamina; solo 2 pacientes tuvieron que dejar de tomar la medicación por esa causa. En un estudio realizado por Pak y col., (1986a), la MPG se usó en pacientes con toxicidad conocida a la D-penicilamina. Entre 34 pacientes que no pudieron tolerar la D-penicilamina, solo 19 tuvieron reacciones similares con la MPG. Finalmente, dos reportes indicaron que el captopril reduce la excreción urinaria de cistina mediante la formación de un complejo captopril-disulfuro de cistina, 200 veces más soluble que la cistina (Sloand e Izzo, 1987).

En muchos pacientes, los cálculos de cistina son tan grandes y tan obstructivos que el tratamiento mediante procedimientos urológicos debe usarse desde el inicio para disminuir la masa o extirpar los cálculos. La quimiólisis percutánea con *N*-acetilcisteína, trometamina, bicarbonato de sodio o D-penicilamina ha sido usada como adyuvante a la remoción de los cálculos (Smith y col., 1979; Stark y Savir, 1980). La *N*-acetilcisteína, cuando se aplica como solución tópica, forma con la cistina un complejo soluble. La trometamina tiene pH de 10,2 y de este modo incrementa la solubilidad de la cistina. Finalmente, en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal y cistinuria, el trasplante renal corrige el defecto en la reabsorción tubular renal y así cura la cistinuria (Kelly y Nolan, 1980).

Cálculos varios

Cálculos de dihidroxiadenina

Los pacientes con cálculos de dihidroxiadenina tienen una deficiencia en la enzima adenina-fosforribosil transferasa (Simmonds y col., 1976, 1978; Barratt y col., 1979). Esto lleva a una interferencia en el metabolismo normal de la adenina de la dieta. Con la vía normal bloqueada, la adenina es oxidada por la xantina oxidasa y transformada en 8-hidroxiadenina y 2,8-dihidroxiadenina. Debido a que la dihidroxiadenina no es soluble, ésta precipita, formando un cálculo. La 2,8-dihidroxiadeninuria es extremadamente rara; su incidencia es inferior al 1% en la condición de heterocigota. Los cálculos de dihidroxiadenina son radiolúcidos y por esto se parecen a los cálculos de ácido úrico. No obstante, no son solubles dentro del rango de pH urinario fisiológico. De este modo, la alcalinización puede en realidad causar crecimiento de los cálculos. Los cálculos de ácido úrico son lisos y de color amarillo pálido, y los cálculos de 2,8-dihidroxiadenina son ásperos y gris pálido. La espectroscopia infrarroja distingue entre el ácido úrico y la 2,8-dihidroxiadenina; sin embargo, un método colorimétrico no puede distinguir entre los dos. Esta condición, aunque rara, debe sospecharse en cualquier niño con cálculos radiolúcidos.

El diagnóstico puede confirmarse mediante la determinación de la actividad de la adenina-fosforribosil transferasa en los eritrocitos. Simmonds y col., (1992) demostraron dihidroxiadenina en 14 de 10.000 cálculos analizados, incluidos 7 de 700 en niños. Sugirieron que la urolitiasis por dihidroxiadenina puede estar subdiagnosticada porque los pacientes en quienes se sospecha litiasis por ácido úrico son tratados exitosamente con alopurinol sin el correcto diagnóstico. Por último, Maddocks (1992) manifestó que la dihidroxiadenina sumergida en nitrógeno líquido y expuesta a la luz ultravioleta muestra intensa fosforescencia azul, mientras que el ácido úrico no lo hace.

Cálculos de xantina

La xantinuria hereditaria (MIM #27830) provoca la formación de cálculos de xantina, también radiolúcidos y también confundibles con cálculos de ácido úrico. **La xantinuria es un defecto congénito del metabolismo, heredado como un rasgo autosómico recesivo y caracterizado por una deficiencia de la xantina oxidasa** (Wyngaarden, 1972). La oxidación de hipoxantina a xantina y luego a ácido úrico está bloqueada. Los niveles séricos de ácido úrico son bajos, promediando menos de 1,5 mg/dL. Los niveles séricos y urinarios de xantina e hipoxantina están significativamente aumentados. Dado que la xantina es menos soluble que la hipoxantina, los cálculos son producidos por la xantina. El depósito muscular de cristales de xantina e hipoxantina es raro.

Ocasionalmente, pacientes que están recibiendo alopurinol para el tratamiento de urolitiasis por ácido úrico o de gota forman cálculos de xantina (Seegmiller y col., 1968). Sin embargo, el alopurinol inhibe solo parcialmente la actividad de la xantina oxidasa y raramente reduce el ácido úrico sérico por debajo de 3 mg/dL; por lo tanto, éste es un acontecimiento muy poco frecuente.

El tratamiento más efectivo para los cálculos de xantinas es la ingesta de líquidos elevada. Paradójicamente, el alopurinol, al inhibir la xantina oxidasa residual, puede inhibir la oxidación de hipoxantina a xantina, lo que conduce a una disminución en la cristalización.

Los cálculos de xantina pueden aparecer en los pacientes con el síndrome de Lesch-Nyhan tratados con altas dosis de alopurinol (Sperling y col., 1978; Loris y col., 1983). En este síndrome, la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa lleva a la acumulación de hipoxantina. La hipoxantina es oxidada por la xantina oxidasa convirtiéndose en xantina y posteriormente en ácido úrico. El ácido úrico sérico tiende a niveles más altos en los pacientes con este síndrome y a veces son necesarias cantidades masivas de alopurinol para bajar dichos niveles. Tales dosis de alopurinol permiten la llegada de grandes cantidades de xantina a la orina, que forman cálculos de xantina.

Cálculos iatrogénicos

Los cálculos iatrogénicos compuestos principalmente de material proteico y esferas micóticas a veces se ven en pacientes tratados con cursos prolongados de terapia antibiótica.

Cálculos de silicato

Los cálculos urinarios de silicato se presentan en el ganado que pastorea en áreas arenosas (Joekes y col., 1973; Levison y col., 1982), pero son extremadamente raros en humanos; solo aparecen en pacientes que toman grandes cantidades de antiácidos que contienen silicatos (p. ej., trisilicato de magnesio) (Joekes y col., 1973; Levison y col., 1982; Haddad y Kouyoumdjian, 1986). La excreción urinaria de silicato es normalmente menor de 10 mg/día pero se aproxima a 500 mg/día en los pacientes que toman trisilicato de magnesio. El trisilicato es convertido en dióxido de silicio (o sílice) por el ácido gástrico. Los cálculos de silicato son radiolúcidos pero tienen una apariencia erizada. El tratamiento es detener el tratamiento con silicatos.

Cálculos de matriz

Los cálculos de matriz se encuentran predominantemente en individuos con infecciones causadas por microorganismos productores de ureasa. Las especies de *Proteus* son especialmente propensas a asociarse con los cálculos de matriz. Boyce (1968) definió como cálculos de matriz a los que están formados por mucoides coagulados con poco componente cristalino. Han aparecido varios informes clínicos de estos cálculos (Allen y Spence, 1966; Mall y col., 1975). Los cálculos son radiolúcidos y pueden ser confundidos con los de ácido úrico. Sin embargo, su asociación con una infección en un tracto urinario alcalino usualmente ayuda a hacer el diagnóstico presuntivo porque los cálculos de ácido úrico con frecuencia se forman en orinas ácidas y estériles. En la ma-

yoría de los casos se requiere un procedimiento quirúrgico para su extirpación porque estos cálculos no se pueden disolver por ningún medio conocido. Los cálculos compuestos de β_2-microglobulina, una proteína que es filtrada y aparece en la orina, se pueden formar en los riñones de los pacientes urémicos (Linke y col., 1986).

Cálculos de urato ácido de amonio

Tres condiciones predisponen a este raro tipo de cálculos, que representan alrededor del 0,2% de todos los cálculos. La primera es una infección ureolítica en presencia de excesiva excreción de ácido úrico, la segunda es una deficiencia de fosfato urinario, y la tercera es la baja ingestión de líquidos hallada en niños de los países en vías de desarrollo (Hsu, 1966; Klohn y col., 1986). El tratamiento implica la erradicación de la infección y la extracción de los cálculos infectados o la restauración del metabolismo normal del fosfato (Klohn y col., 1986). Los cálculos renales de urato ácido de amonio fueron detectados en mujeres con historia de abuso de laxantes (Dick y col., 1990). Estas mujeres excretan pequeños volúmenes de orina concentrada, baja en sodio, citrato y potasio. La depleción crónica del volumen extracelular, junto con la acidosis intracelular, crean un entorno urinario que conduce a la cristalización del urato ácido de amonio.

Cálculos inducidos por fármacos

Los individuos que consumen grandes cantidades de medicamentos de venta libre para la tos que contienen efedrina o guaifenesina están en riesgo de desarrollar cálculos derivados principalmente de los metabolitos de estos medicamentos (Assimos, 1999). Muchos de estos pacientes son propensos a dependencia de drogas o alcohol y consumen medicamentos en exceso. Los cálculos son radiolúcidos en la radiografía convencional pero radioopacos en la tomografía computarizada.

Cálculos de triamtereno

El triamtereno es un diurético ahorrador de potasio que se da con frecuencia solo o en combinación con hidroclorotiazida en el tratamiento de la hipertensión. Esta combinación no causa la depleción de potasio que produce la hidroclorotiazida oral como droga única y también ha sido usada para el tratamiento de la retención de líquidos y para la nefrolitiasis cálcica hipercalciúrica. Casi el 70% del triamtereno administrado en forma oral aparece en la orina, y algunos pacientes desarrollan cálculos de triamtereno puros o mixtos. Ettinger y col., (1980) encontraron triamtereno en 181 de 50.000 cálculos analizados. El triamtereno fue el único componente en 36 cálculos, o el 0,13% del total de la población de cálculos. En el resto de los cálculos apareció en una mezcla con oxalato de calcio o ácido úrico, más frecuentemente dentro del núcleo. Los pacientes con cálculos de triamtereno casi siempre tienen historia de nefrolitiasis.

En un estudio de pacientes enrolados en una organización prepaga de protección de la salud, la incidencia de hospitalización por cálculos renales de los pacientes tratados con triamtereno no fue diferente de la de los pacientes tratados con hidroclorotiazida sola o la de la población general (Jick y col., 1982). No obstante, con el advenimiento de otros diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida, la cual puede disminuir en forma directa el calcio urinario, parece prudente no usar triamtereno en pacientes con historia de nefrolitiasis.

Cálculos de indinavir

Se ha informado que aparece nefrolitiasis en el 4 al 13% de los pacientes a quienes se les administra inhibidores de las proteasas para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (Gentte y col., 1997; Kopp y col., 1997; Sutherland y col., 1997). De los inhibidores de las proteasas disponibles, el indinavir se asoció con la incidencia más alta de cálculos renales. Estos cálculos pueden formarse rápidamente, y la duración media del uso de indinavir hasta un episodio agudo de litiasis es de 21,5 semanas (rango entre 6 y 50 semanas) (Bach y col., 1997).

Después de la administración oral, el indinavir es rápidamente absorbido, metabolizado en el hígado, eliminado principalmente en las heces (81%) y excretado sin cambios en la orina (19%) (Deeks y col., 1977). Aunque el indinavir es soluble en un medio ácsido, la solubilidad no aumenta significativamente (3.000 veces) sino hasta que se obtiene un pH inferior a 5,5. El mecanismo exacto de formación de los cálculos es desconocido, pero se presume que es secundario a la cristalización del fármaco en el túbulo renal debido al aumento en la concentración y a la disminución en el pH. Los pacientes con cálculos de indinavir no se presentan en forma diferente a otros pacientes formadores de cálculos y experimentan cólicos agudos con náuseas y ocasionales vómitos. Se ha informado que el 30% de estos pacientes están febriles en el momento de la consulta, posiblemente debido a su enfermedad crónica subyacente (Kohan y col., 1999).

El análisis de orina revela la presencia de los característicos cristales de indinavir. Típicamente son rectangulares y en forma de abanico o de explosión estrellada, y pueden identificarse usando un microscopio equipado con filtros de luz polarizada cruzada. Se ha informado que estos cristales están presentes en casi el 20% de los pacientes que toman el fármaco (Kopp y col., 1997). Los cálculos son típicamente radiolúcidos y no son visibles con urografía intravenosa (UIV) ni con TC (Blake y col., 1998; Schwartz y col., 1999). Los cálculos son típicamente marrones y de consistencia similar a la masilla. Se cree que, si son visibles radiográficamente, se han contaminado con calcio.

Cálculos espurios o falsos

Los cálculos urinarios espurios o falsos (fraudulentos) no son de ningún modo inusuales. La mayoría de los laboratorios informa que entre el 1 y el 2% de todos los cálculos remitidos son producidos fuera del cuerpo humano. Sutor y O'Flynn (1973) informaron sobre una paciente que se introdujo virutas de caldera dentro de su vejiga para imitar la producción de cálculos urinarios.

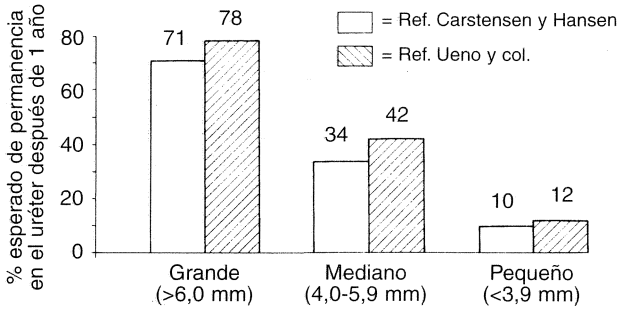


Fig. 96-16. Los datos combinados de dos estudios proporcionan un porcentaje estimado de los cálculos vistos por primera vez en el uréter pélvico y su probabilidad de retención por 1 año. (Tomado de Drach GW: Transurethral ureteral stone manipulation. Urol Clin North Am 1983;10:709.)

Drach (1992) informó sobre un paciente cuya esposa aseguraba que ella le había extraído cálculos de la uretra, y el paciente estaba por lo tanto convencido de que tenía cálculos. Fue sólo después de que la mujer fuera enfrentada con el hecho de que los "cálculos" eran sólo piedras comunes del lecho de un río que la esposa admitió que había manipulado los cálculos, los había colocado en la uretra de su esposo y, subsecuentemente, extraído mientras él estaba mirando.

Los departamentos de emergencias de los hospitales de Norte América son ocasionalmente visitados por individuos que fingen enfermedad litiásica urinaria (usualmente debido a "cálculos de ácido úrico") en busca del provecho secundario de obtener drogas (Sharon y Diamond, 1974). La historia usual de estos individuos es que saben que tienen enfermedad litiásica por ácido úrico y que son alérgicos al material de contraste intravenoso.

Debe tenerse alto grado de sospecha cuando un individuo de fuera de la ciudad llega a un departamento de emergencias con esta historia, refiere dolor severo y lo dramatiza en grado excesivo. Varios pacientes foráneos han desarrollado un verdadero síndrome de Munchausen y viajado a través de los Estados Unidos con una supuesta enfermedad litiásica (Atkinson y Earll, 1974). Sin embargo, es mejor para el médico darle meperidina a un adicto que negársela erróneamente a una verdadera víctima de un cólico renal.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Episodio litiásico agudo

Observaciones generales

Un cálculo urinario usualmente se presenta con un episodio agudo de cólico renal o ureteral como resultado de un cálculo que obstruye el tracto urinario. Hay cinco localizaciones donde los cálculos pueden impactarse en el tracto urinario. Primero, los cálculos pueden impactarse en un cáliz del tracto urinario superior. Los cálices individuales pueden, por consiguiente, distenderse, volverse dolorosos y producir hematuria. La segunda área en donde un cálculo puede impactar es la unión pieloureteral. Aquí el diámetro relativamente mayor de la pelvis renal (1 cm) disminuye en forma abrupta cuando se llega al uréter (2 a 3 mm). Una tercera área de impactación es en el borde pélvico o cerca de él, donde los uréteres comienzan a arquearse sobre los vasos ilíacos hacia el interior de la pelvis ósea. La cuarta área, especialmente en el sexo femenino, es la pelvis posterior, donde el uréter es cruzado por delante por los vasos pélvicos y por el ligamento ancho. Finalmente, el área más estrecha a través de la cual el cálculo urinario debe pasar es la unión ureterovesical, la cual es el sitio más común de impactación. La mayoría de los cálculos renales impactados se encuentran en la porción pélvica del uréter. Para impactarse, los cálculos usualmente deben tener un diámetro que exceda los 2 mm. Si el diámetro menor es de menos de 4 mm, es posible el pasaje espontáneo del cálculo (fig. 96-16) (Prince y Scardino, 1960; Drach, 1983).

Cólico renal

El cólico renal o ureteral es un complejo de síntomas característicos de la presencia de un cálculo que obstruye el tracto urinario. El episodio típico ocurre durante la noche o las primeras horas de la mañana, es de aparición súbita y usualmente afecta al paciente mientras está inactivo o descansando. El cálculo parcialmente obstructivo que está continuamente cambiando de lugar parece producir la mayor cantidad de cólicos. El dolor creciente y extremo comienza en el área del dorso, se dirige lateralmente hacia el abdomen, y en general se irradia hacia el área de la ingle y el testículo en el sexo masculino o de los labios mayores y el ligamento redondo en el sexo femenino. Esta irradiación del dolor puede estar relacionada con la irrigación sanguínea del cordón y los vasos testiculares u ováricos. Los pacientes con un cólico renal encuentran imposible quedarse quietos y se mueven de un lado al otro, retorciéndose de dolor. A medida que el cálculo se mueve hacia el uréter medio, el dolor tiende a irradiarse hacia el flanco y el área abdominal. Cuando los cálculos ureterales están cerca de la vejiga, los pacientes con frecuencia muestran polaquiuria y urgencia miccional. Dado que el sistema nervioso autónomo transmite el dolor visceral, la confusión sobre la fuente del dolor es común. Los ganglios celíacos inervan ambos riñones y el estómago; por lo tanto, náuseas y vómitos se asocian frecuentemente con el cólico renal. Además, no son infrecuentes el íleo, la estasis intestinal o la diarrea asociados a la irritación local. La similitud de estos síntomas con los originados en causas del tracto gastrointestinal hacen que el cólico renal sea confundido con varias enfermedades abdominales, incluidas gastroenteritis, apendicitis aguda, colitis y salpingitis.

Signos físicos

Los individuos con litiasis urinaria raramente pueden hallar alivio en alguna posición. Se sientan, se paran, caminan, se recuestan y se mueven continuamente en un intento por deshacerse de lo que sea que está provocando su molestia. La fiebre no está presente a menos que se presente una infección urinaria junto con el cálculo. La fre-

cuencia cardíaca y la tensión arterial pueden estar elevadas debido al dolor y a la agitación. El examen del abdomen revela un moderado dolor a la palpación profunda sobre la localización del cálculo y en el área del flanco.

Análisis de orina

El análisis de orina en la mayoría de los pacientes revela la presencia de microhematuria o hematuria macroscópica. Sin embargo, Press y Smith (1995) informaron que el 15% de una serie de 140 pacientes no tenía hematuria. En algunos casos el único signo de presentación puede ser la hematuria macroscópica. Puede aparecer moderada piuria aun en pacientes con litiasis urinaria no infectada. Sin embargo, si se encuentra un número significativo de piocitos en la orina, deben realizarse todos los estudios necesarios en busca de infección, particularmente en las mujeres, en las que la infección urinaria es una causa común probable de litiasis urinaria.

A veces un paciente que está en una fase activa de litiasis urinaria tiene cristales en la orina del mismo tipo de los que forman el cálculo. La observación de cristales de cistina, ácido úrico o estruvita en la orina puede ser un indicio sobre el tipo de cálculos finalmente hallados. Sin embargo, la cristaluria de oxalato de calcio puede estar ausente en pacientes con cálculos de oxalato de calcio, especialmente si las muestras de orina son examinadas apenas recolectadas, y puede estar presente en pacientes sin cálculos si se ha permitido que la orina se asiente (cuadro 96-10) (fig. 96-17).

Examen radiográfico

Placa simple de abdomen

En la evaluación inicial, las primeras radiografías de rutina ordenadas son las radiografías simples de riñón-uréter-vejiga. Las radiografías simples de abdomen con frecuencia muestran densidades tales como flebolitos pélvicos. El cálculo ureteral a menudo se parece a la raíz de un diente, mientras que los flebolitos pélvicos son usualmente redondos (Bloom y col., 1988). La tomografía renal sin material de contraste también puede ser útil. Los cálculos que contienen calcio son radiodensos (Lalli, 1974). Roth y Finlayson (1973) han demostrado que los cálculos de fosfato de calcio (apatita) son los más radioopacos y tienen una densidad similar a la del hueso. Los cálculos de oxalato de calcio son casi tan opacos. Los cálculos de fosfato amónico de magnesio (estruvita) son un poco menos radioopacos que los cálculos de calcio y tienen un aspecto tosco y laminado. Los cálculos de cistina son ligeramente radiodensos debido a su contenido de azufre (figs. 96-18 y 96-19). Coe y Parks (1988) compararon a la nefrocalcinosis con las "estrellas sobre un cielo nocturno" (véase fig. 96-10). La nefrocalcinosis es común en el riñón en esponja medular debido a que los cristales se acumulan dentro de los conductos colectores dilatados.

Sin embargo, en un estudio de la Mayo Clinic, la capacidad de predecir la composición de los cálculos a partir de las radiografías simples fue de aproximadamente 40%, aun cuando las placas fueron "leídas"por un panel de expertos en urolitiasis (Ramakumar, 1999).

El grado de radiodensidad es uno de los factores en la identificación del cálculo en una placa simple, pero también contribuyen la estructura y la configuración del cálculo. Los cálculos de oxalato de calcio deben tener al menos 2 mm de espesor para aparecer en la mayoría de las radiografías. Para que los cálculos de cistina sean visibles, necesitan tener un espesor de aproximadamente 3 a 4 mm. Los coraliformes son cálculos grandes que replican la anatomía pielocalicinal. Están usualmente formados de estruvita, cistina o ácido úrico. Sólo los cálculos puros de ácido úrico, xantina, dihidroxiadenina, indinavir, triamtereno o los de matriz pueden ser considerados realmente radiolúcidos. Sin embargo, con la excepción de los cálculos de indinavir y algunos cálculos de matriz, los cálculos aparecen radioopacos en la TC sin contraste (Stoller y col., 1994).

Cuadro 96-10. *Apariencia de los cristales urinarios bajo el microscopio*

Cristal	*Forma bajo el microscopio óptico*
Monohidrato de oxalato de calcio	En clava o reloj de arena
Dihidrato de oxalato de calcio	Facetada o bipiramidal
Fosfato de calcio-apatita	Amorfo
Brusita	Acicular
Cistina	Hexagonal o en anillo de benceno
Estruvita	En tapa de ataúd
Ácido úrico	Láminas o rosetas irregulares
	Amorfo

Urograma intravenoso

El diagnóstico de cálculo obstructivo del tracto urinario se confirma por el retraso en la aparición del material de contraste en el riñón después de la inyección intravenosa. Lalli (1974) y Van Arsdalen y col., (1990) señalaron que ese retraso indica que no es probable que las placas urográficas usuales de 5, 10 y 20 minutos resulten útiles para confirmar la presencia y ubicación del cálculo. Por lo tanto, es mejor extender el período de observación y obtener placas a, tal vez, los 20, 30 y 60 minutos. Pueden obtenerse placas postergadas varias horas y hasta 1 día después de la inyección del material de contraste.

Algunos médicos prefieren la urografía por infusión para la detección de cálculos renales. Varios autores han informado extravasación urinaria espontánea después de la urografía por infusión (Silver y col., 1973; Borkowski y Czapliczki, 1974). Éste es el resultado de la extravasación de orina a través de los fórnices renales (fig. 96-20). En pacientes con orina no infectada, este signo radiológico no tiene importancia clínica.

Elton y col., (1993) se preguntaban si era necesario el urograma intravenoso para el diagnóstico de cálculos ureterales en una situación de emergencia. En una serie de 203 pacientes con cólico renal y hematuria, compararon la precisión diagnóstica de la placa simple de abdomen sola contra la de una placa simple y un urograma in-

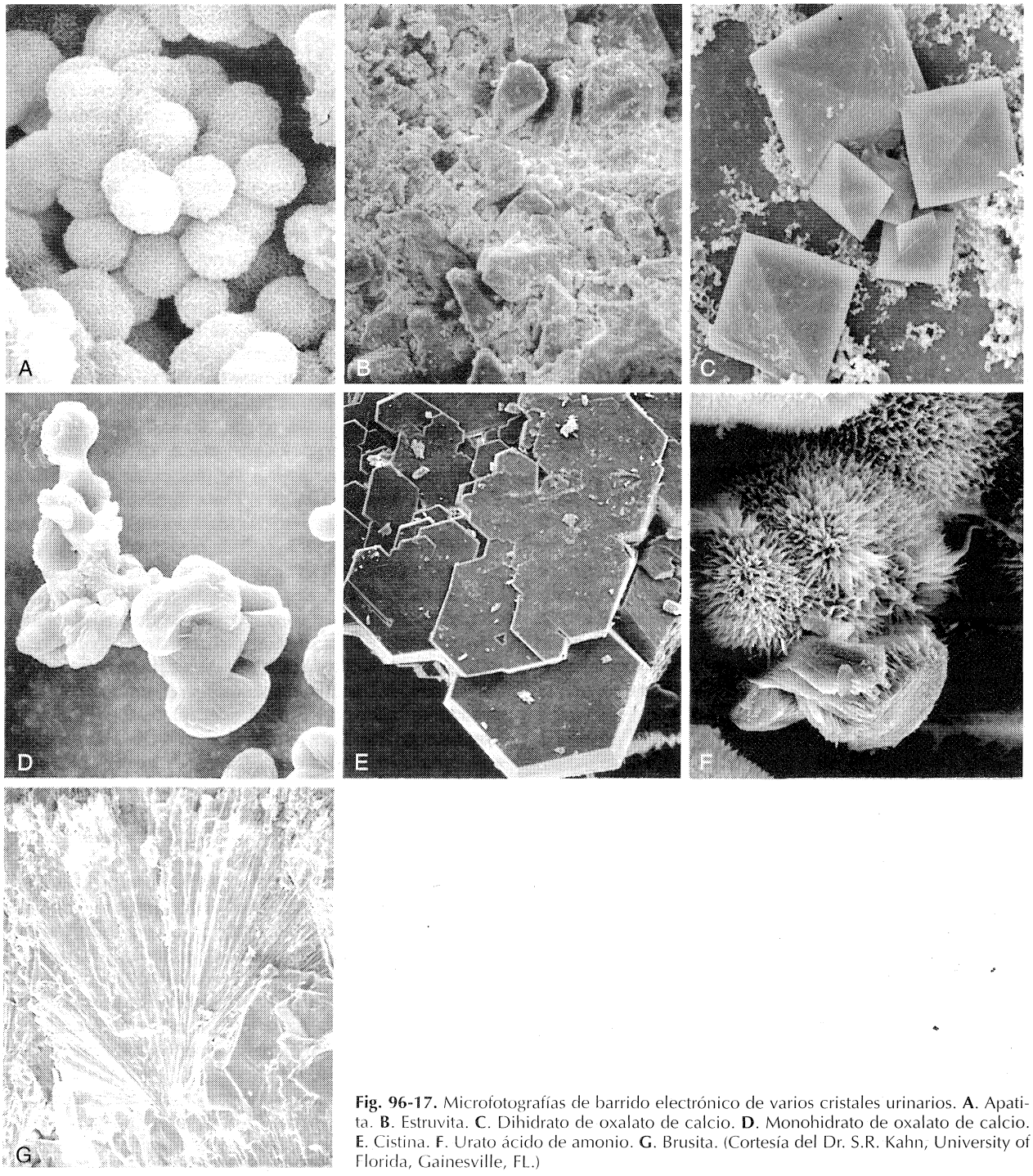


Fig. 96-17. Microfotografías de barrido electrónico de varios cristales urinarios. **A**. Apatita. **B**. Estruvita. **C**. Dihidrato de oxalato de calcio. **D**. Monohidrato de oxalato de calcio. **E**. Cistina. **F**. Urato ácido de amonio. **G**. Brusita. (Cortesía del Dr. S.R. Kahn, University of Florida, Gainesville, FL.)

travenoso. En el paciente con ataque agudo de dolor en el flanco y hematuria, la placa simple de abdomen positiva diagnosticaba la presencia de cálculos ureterales con una precisión del 96%. Si la placa abdominal era negativa o ambigua, la precisión diagnóstica era mucho menor. Basados en este estudio, parece que el urograma intravenoso puede no ser necesario para el *diagnóstico* de cálculos ureterales en una situación de emergencia cuando el paciente tiene dolor agudo en el flanco, hematuria y placa simple abdominal positiva. El urograma intravenoso puede ser necesario en algunos casos para decidir si el paciente necesita tratamiento mediante procedimientos urológicos.

Ecografía

La ecografía es un método no invasivo que muestra tanto el cálculo urinario como la hidronefrosis resultante. El examen ecográfico Doppler color puede mostrar un aumento del índice de resistencia en el riñón obstruido y

asimetrías o ausencias de los jets ureterales en la vejiga urinaria, reduciendo de este modo el número de resultados falsos negativos. En varias instituciones, ha suplantado a la UIV como la prueba diagnóstica de elección para la detección de cálculos renales, y se informó que tiene una sensibilidad de alrededor del 95% (Haddad y col., 1992). Sin embargo, puede ser falsamente normal en pacientes con cálculos pequeños que tienen un desgarro del fórnix y no presentan hidronefrosis; en tal caso, más de un cuarto de los pacientes con estudios ecográficos normales tienen cálculos ureterales detectados en la urografía (Menon, 1993).

Pielografía retrógrada

La pielografía retrógrada es necesaria solamente en raras ocasiones, tal vez en casos de cálculos relativamente radiolúcidos que son difíciles de ubicar mediante otras técnicas.

Tomografía computarizada

Tradicionalmente, el estudio de diagnóstico por imágenes usado para evaluar a los pacientes que se presentan con cólico ureteral que se cree secundario a un impacto agudo fue la UIV. Aunque el examen era con frecuencia diagnóstico, las limitaciones incluían incapacidad de obtener una correcta preparación intestinal para ayudar a las imágenes dada la naturaleza aguda del estudio, riesgo de alergia a los agentes de contraste, potencial nefrotoxicidad, necesidad de evaluar la función renal antes de la inyección del contraste, incapacidad de la radiografía convencional para hacer visibles algunos cálculos (p. ej., los de ácido úrico) y el gasto de tiempo que se requería para realizar el estudio. Aunque la ecografía renal es a veces útil para detectar la presencia de hidronefrosis secundaria a un cálculo ureteral que obstruye el tracto, el

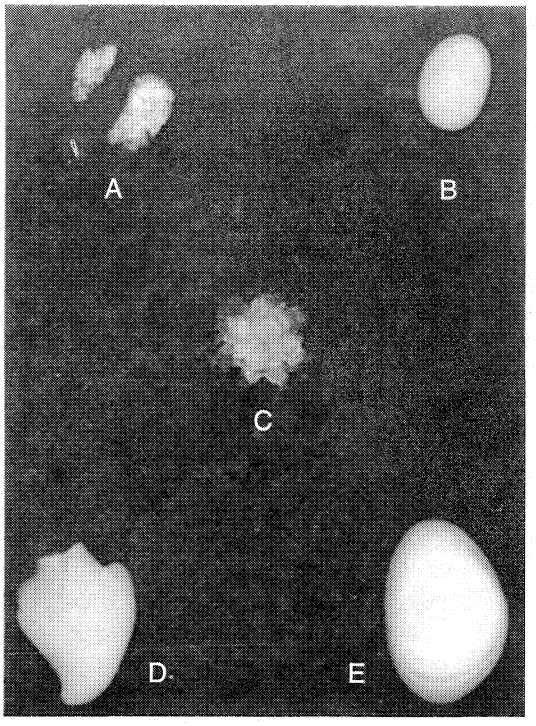


Fig. 96-18. Radiodensidades en el aire (para mejorar el contraste) de cinco cálculos humanos. **A**. Oxalato de calcio. **B**. fosfato de calcio. **C**. Ácido úrico. **D**. Cistina. **E**. Fosfato amónico de magnesio. Nótese que sólo el cálculo de ácido úrico es verdaderamente radiolúcido.

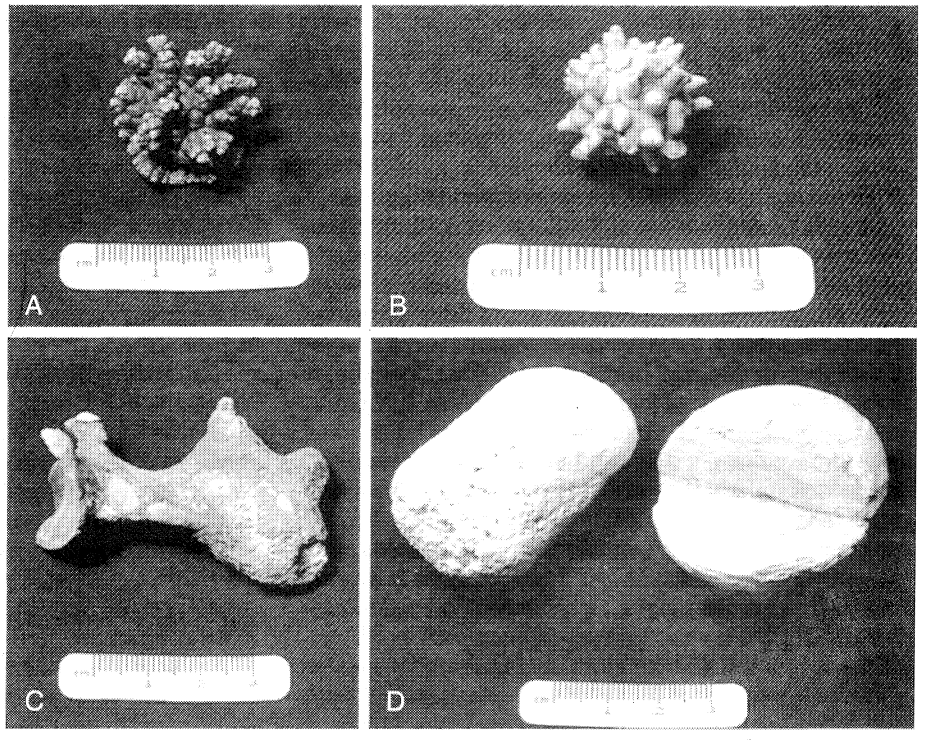


Fig. 96-19. Ejemplos de cálculos urinarios. **A**. Monohidrato de oxalato de calcio (whebelita), también llamado "cálculo en mora". **B**. Cálculo de ácido úrico, también llamado "en taba". **C**. Cálculo coraliforme -fosfato amónico de magnesio, estruvita. **D**. Carácter concéntrico del fosfato amónico de magnesio, estruvita. (Cortesía de Worcester District Medical Society, Worcester, MA.)

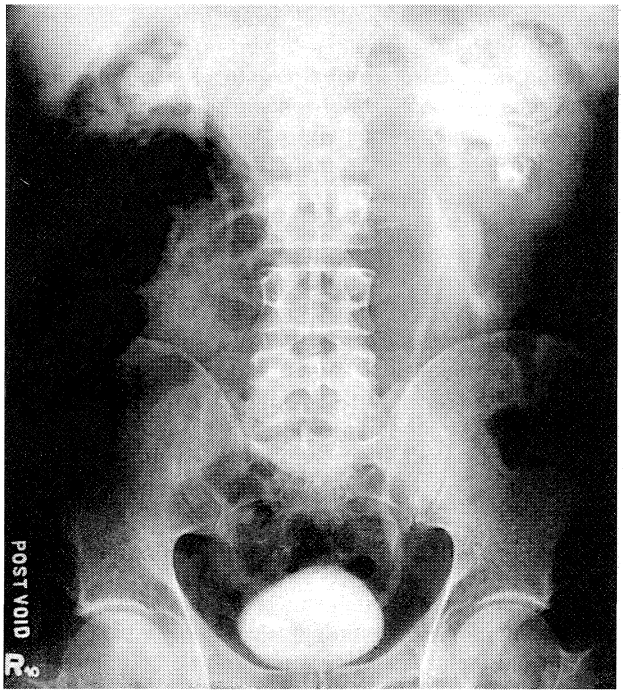


Fig. 96-20. Pielografía por infusión que muestra la extravasación espontánea sobre el lado izquierdo secundaria a un cálculo del tercio inferior del uréter izquierdo. (Cortesía del Departamento de Radiología de la University of Massachusetts, Worcester, MA.)

estudio es muy operador-dependiente. Además, el estudio es incapaz de medir con precisión el tamaño del cálculo y de ubicar los cálculos ureterales en muchos casos. La TC es capaz de establecer muchos de estos puntos y, con la introducción de la TC helicoidal, los estudios sin contraste se han convertido rápidamente en los métodos estándar de evaluación de los pacientes que se presentan en los departamentos de emergencias con dolor agudo del flanco.

El estudio por imágenes de TC ha sido usado clínicamente desde 1972, haciéndose cada vez más frecuente. La TC helicoidal, que fue utilizada para la práctica clínica por primera vez en 1989, ha mejorado enormemente la aplicación de está tecnología de diagnóstico relativamente nueva (Spencer y col., 2000). *Helicoidal* o *espiralada* se refiere a la ruta que siguen los rayos X mientras el paciente se mueve a través del pórtico. Los datos obtenidos son almacenados y las imágenes reconstruidas en imágenes axiales, multiplano o tridimensionales. Los exámenes son efectuados rápidamente, no requieren agentes de contraste y, debido al alto costo de los agentes de contraste intravenosos y a la naturaleza rápida del estudio, tienen una relación costo-efectividad muy favorable comparados con la UIV.

Smith y col., (1995) fueron quienes comunicaron por primera vez las ventajas de la TC helicoidal en la evaluación de los pacientes que se presentaban con cólico ureteral agudo. Su estudio prospectivo comparó la TC sin contraste con la UIV en la evaluación de los pacientes con sospecha de cálculos ureterales. Después de 22 pacientes, el estudio se dio por finalizado dadas las muchas ventajas significativas que ofrecía la TC, las cuales incluían disminución del tiempo y del costo del examen y eliminación de la potencial morbilidad de los agentes de contraste intravenosos. En el estudio de Smith y col., la dosis promedio de radiación con la TC helicoidal fue menor que con la UIV; no obstante, radiólogos en el Reino Unido encontraron que no era así (Denton, 1999). Estudios posteriores por estos y otros autores consolidaron las observaciones iniciales (Yilmaz, 1998). Una ventaja adicional es la capacidad de la TC para detectar anormalidades no urológicas, tales como apendicitis aguda o quiste de ovario, que pueden presentarse con un cólico agudo no muy diferente al ocasionado por un cálculo ureteral. Los estudios iniciales realizados por Smith y col., (1995) informaron que la sensibilidad diagnóstica de la TC era de 97% y su especificidad de 96%, con valores predictivos positivos y negativos de 96 y 97%, respectivamente.

Además de la capacidad de detectar y determinar el tamaño y ubicación de los cálculos, se identificaron otros criterios que sirven valorar la evidencia de obstrucción ureteral. El informe de seguimiento de Smith y col., (1996) identificó cuatro signos útiles de obstrucción ureteral: hidrouréter, fijación unilateral de la grasa perinéfrica, hidronefrosis unilateral y nefromegalia unilateral. La dilatación unilateral del uréter asociado con fijación de la grasa perinéfrica fue el más fiel predictor de cálculos ureterales, con valores predictivos positivos y negativos de 99 y 95%, respectivamente.

Otros hallazgos radiográficos tienen la capacidad de detectar una pared ureteral edematosa y de diferenciar un flebolito de un cálculo ureteral ubicado en la pelvis ósea.

Se cree que el signo del rodete representa una atenuación circunferencial de tejido blando alrededor de un cálculo ureteral secundaria a una pared ureteral edematosa (Smith y col., 1995). Los flebolitos que se ubican a un lado del uréter pueden desafortunadamente mostrar un signo de rodete, el cual fue documentado en 8% de estas calcificaciones no urinarias. También se ha determinado que, cuando los cálculos muestran un signo del rodete, éstos tienden a ser menores de 4,3 mm en diámetro promedio (Heneghan y col., 1997).

La TC helicoidal no sólo es útil para establecer el diagnóstico en un paciente que se presenta con dolor agudo en el flanco, sino que también es de valor en el planeamiento de la terapia. Los pequeños cálculos con frecuencia pasan espontáneamente, mientras que los cálculos grandes (de más de 5 mm) y los cálculos más proximales con frecuencia requieren alguna forma de intervención. Dalrymple y col., (1998) han formulado un algoritmo que emplea la TC helicoidal sin contraste para determinar el manejo clínico de estos pacientes.

Algunos investigadores han intentado usar la TC para definir la composición de los cálculos, pero este abordaje ha sido cuestionado (Van Arsdalen y col., 1990).

Resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) especialmente usada para hacer visible el tracto urinario ha sido llamada *uro-*

rresonancia magnética y se informó que es efectiva en la detección de la dilatación del tracto urinario (Saussine y col., 1992). La experiencia indica que la modalidad usada en la visualización de las pelvis renales y los uréteres fue efectiva para demostrar dilatación y nivel de la obstrucción en un 96% de los tractos urinarios. El estudio tiene utilidad potencial cuando los pacientes tienen deterioro renal o alergia a los agentes intravenosos de contraste y cuando los rayos X están contraindicados. A diferencia de la TC, la MR no sólo es incapaz de visualizar la mayoría de los cálculos en la clínica, sino que estudios in vitro han determinado que esta modalidad no es útil para identificar la composición de estos cálculos (Stoller y col., 1991). Algunos intentos de mejorar la RM para aumentar la visualización del tracto urinario han resultado exitosos. La uroRM de una imagen ha sido valiosa, y las secuencias ultrarrápidas con retención de la respiración también fueron exitosas (Blandino y col., 1998). Se ha informado que este último método es técnicamente adecuado en todos los casos, y la capacidad de detectar dilatación en el tracto urinario varía de un 95 a un 100% entre diferentes observadores. El estudio es rápido y de buena relación costo-efectividad y muchas veces identifica no sólo la causa sino también la ubicación de la obstrucción.

Se ha comunicado sobre el uso de RM usando imágenes HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) para la evaluación de la obstrucción ureteral (Regan y col., 1996). En un informe, la uroRM HASTE diagnosticó correctamente la obstrucción en 41 riñones (100%), y la técnica también tuvo alta correlación con la UIV en la identificación del nivel de la obstrucción. El estudio también identificó la presencia de líquido perirrenal en el 87% de los riñones obstruidos y el sitio de la obstrucción en el primer registro de 13 segundos en el 80% de los estudios efectuados. Se cree que la capacidad de identificar el líquido perirrenal es de valor para diferenciar la obstrucción aguda de la crónica.

Proceso de decisión de diagnóstico y tratamiento

Después de que una urolitiasis ha sido identificada, la primera valoración es el grado de seriedad del proceso. Coe y Parks (1988) informaron que del 20 al 40% de los pacientes con ataques litiásicos pueden necesitar internación hospitalaria; sin embargo, nuestra experiencia es que menos del 10% de los pacientes necesita hospitalización. El puenteo de la obstrucción o la extracción de un cálculo son necesarios cuando hay evidencia de una obstrucción significativa, deterioro renal progresivo, pielonefritis refractaria o dolor que no remite. Un riñón obstruido e infectado debe ser drenado en forma inmediata o tan pronto como el paciente esté estable.

La mayoría de los pacientes con cólico renal requiere prontamente una terapia para alivio del dolor. La mayoría de los pacientes obtienen alivio con una inyección intramuscular de 50 a 100 mg de meperidina o 10 a 15 mg de morfina, dependiendo del tamaño corporal y de la severidad del dolor. Sin embargo, un estudio demostró que, aun con morfina intravenosa, el alivio del dolor promedió sólo el 36% a los 30 minutos cuando era medido sobre una escala analógica visual (Cordell y col., 1994). El uso liberal de los narcóticos para tratar el dolor de la urolitiasis llevó a que algunos pacientes adictos finjan los síntomas. Muy frecuentemente los adictos a las drogas declaran ser alérgicos al material de contraste intravenoso y dan información que puede indicar que cálculos previos han sido radiolúcidos. La ausencia de cristales de ácido úrico o de infección en la orina ayuda a confirmar la sospecha de dependencia a las drogas (véase la sección sobre cálculos espurios).

La hospitalización por cálculos renales es obligatoria bajo tres circunstancias clínicas: en pacientes con síntomas no controlados con medicaciones orales, en presencia de anuria por cálculos, vista usualmente en pacientes con un riñón único o en pacientes con un cálculo obstructivo e infección urinaria o fiebre. Finalmente, los pacientes con cálculos ureterales obstructivos mayores de 6 mm tienen pocas posibilidades de expulsarlos espontáneamente, y puede ser prudente una internación precoz para realizar un procedimiento urológico. Todos los demás pacientes pueden manejarse con seguridad sobre una base ambulatoria.

Es casi un aforismo universal que deben aumentarse los líquidos en un paciente con cálculos. Sin embargo, un aumento de la diuresis puede reducir el índice de peristalsis ureteral. Si es así, aumentar la ingestión de liquido puede inhibir la capacidad de expulsar espontáneamente los cálculos.

Algunos autores han advertido sobre el uso de agentes antiespasmódicos o antiinflamatorios en el tratamiento de la enfermedad litiásica (Peters y Eckstein, 1975; Flannigan y col., 1983). En un estudio, la acupuntura demostró tener un más rápido inicio de analgesia y menos efectos colaterales que los analgésicos análogos narcóticos en el tratamiento de los cólicos renales (Lee y col., 1992).

La mayoría de los cálculos menores de 4 o 5 mm pasan espontáneamente. El paciente debe entender que es crítico recuperar cualquier cálculo que haya sido expulsado. Puede proporcionársele alguno de los diversos dispositivos de filtro tipo embudo comercialmente disponibles. Sin embargo, la manera más simple para el paciente de observar el pasaje de un cálculo es orinar dentro de una jarra de vidrio claro. La densidad del cálculo causa que éste caiga en el fondo. Se efectúa el análisis de cualquier cálculo que se recupere. El análisis del cálculo proporciona información sobre su composición y permite planear la futura terapia en la mayoría de los pacientes con enfermedad litiásica urinaria.

Efectos de la obstrucción ureteral sobre la función renal

La obstrucción ureteral, ya sea parcial o completa, produce progresiva disminución de la función excretora renal. Después de la obstrucción aparece una rápida redistribución del flujo de sangre renal desde las nefronas medulares hacia las corticales. Esta redistribución lleva a la disminución del índice de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, lo que termina en reducción tanto de la función renal como de la tubular (Lackner y Barton, 1970; Jones y col., 1989a). Finkle y Smith (1970) y Vaughan y col., (1971) observaron que estas disminucio-

nes provienen de la reducción del flujo de sangre renal. Stecker y Gillenwater (1971) observaron reducciones significativas en la concentración y excreción urinaria de ácido después de una obstrucción ureteral parcial.

Moody y col., (1975) dividieron en tres fases la respuesta renal a la oclusión ureteral: de 0 a 12 horas, el flujo sanguíneo renal homolateral y las presiones ureterales aumentan; de 5 a 12 horas, el flujo sanguíneo renal cae mientras las presiones ureterales continúan ascendiendo; de 5 a 18 horas, tanto el flujo renal como las presiones ureterales caen. Vaughan y col., (1970) demostraron a continuación que el flujo sanguíneo y la función renal contralateral se incrementaba y el flujo sanguíneo del riñón obstruido disminuía.

La obstrucción lleva no sólo a una disminución de la función renal sino también a cambios bastante rápidos en la función peristáltica ureteral. Gee y Kiviat (1975) observaron hipertrofia de la musculatura rápida ureteral después de sólo 3 días de obstrucción. Si la obstrucción continúa por 2 semanas, aparecen depósitos de tejido conectivo (cicatriz) entre los haces musculares. A las 8 semanas estos cambios eran marcados. La obstrucción ureteral crónica lleva a una disminución de la peristalsis y de la presión. La presencia de infección urinaria deteriora completamente la función ureteral. Tal vez ésta sea la razón de que sean pocos los cálculos que pasan espontáneamente en pacientes con infección (Westbury, 1974).

En el perro, el alivio de la obstrucción después de las 8 semanas lleva a un rápido aumento en el flujo sanguíneo renal homolateral y a reversión parcial de los defectos funcionales (Vaughan y col., 1970). Finkle y Smith (1970) creían que los principales efectos de la obstrucción se producían sobre los túbulos. Sin embargo, Stecker y Gillenwater (1971) y Jones y col., (1989a) enunciaron que, en los riñones obstruidos, el balance glomerulotubular se mantiene y que el alivio de la obstrucción conduce a mejoría tanto en el índice de filtrado glomerular como en el flujo plasmático renal.

Madore y col., (1998) evaluaron la relación entre la nefrolitiasis y la hipertensión en una cohorte de 51.529 hombres seguidos en forma prospectiva durante 8 años. En los hombres con nefrolitiasis, se detectaron nuevos casos de hipertensión en un 29% más que en los hombres sin cálculos renales.

¿Cuánto se puede esperar antes de tratar la litiasis? Si existe infección detrás de la obstrucción, la respuesta es clara: se debe aliviar la obstrucción lo más rápidamente posible. En ausencia de infección y con obstrucción completa, el deterioro renal comienza dentro de las 18 a 24 horas en el perro. Cierta pérdida irreversible de la función renal aparece dentro de los 5 a 14 días. Después de 16 semanas de obstrucción, sólo puede esperarse una "ligera recuperación" (Stecker y Gillenwater, 1971). La obstrucción parcial es menos perjudicial pero también puede conducir a cierto daño funcional irreversible. Schweitzer (1973) estudió la obstrucción crónica parcial en animales y concluyó que el daño renal aparece tempranamente. Sugirió que bien puede ser necesario algún tipo de intervención, más rápidamente de lo que es usual en la práctica, si se desea evitar completamente el daño renal. **En nuestra opinión, el daño renal detectable no se produce, en riñones previamente normales, hasta que una obstrucción completa ha estado presente durante 4 semanas; así que puede dársele al paciente hasta 4 semanas para que el cálculo pase espontáneamente.**

Análisis de los cálculos urinarios

La mayor parte del tratamiento médico de la enfermedad litiásica hoy se basa en el análisis de los cálculos, y las decisiones sobre los procedimientos apropiados para el tratamiento requieren el conocimiento de su composición (Dretler, 1990). El cuadro 96-11 muestra los tipos de cálculos vistos en los Estados Unidos.

Los análisis químicos de los cálculos renales casi han sido abandonados. Un error significativo puede ocurrir si los métodos de análisis químicos cualitativos y semicuantitativos no son los adecuados (Vergauwe y col., 1994). Schneider y col., (1973) compararon los procedimientos químico, por difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja y termoanalítico en el análisis de los cálculos urinarios. Encontraron que todos estos métodos eran

Cuadro 96-11. *Análisis de los cálculos urinarios*

	% de cálculos analizados					
	Prien y Frondel (1947)	*Prien (1963)*	*Herring (1962)*	*Herring (1962)*	*Smith (1988)*	*Mandel y Mandel (1989)*
nº de cálculos	600	24.000	10.000	10.000	4.525	10.163
Cristales principales						
Oxalato de calcio	36,1	-	-	-	58,8	-
Monohidrato de oxalato de calcio	-	-	31,4	31,4	-	55,4
Dihidrato de oxalato de calcio	-	71-84	40,9	40,9	-	34,6
Oxalato de calcio/fosfato de calcio	31	-	-	-	11,4	-
Fosfato de calcio	-	-	17,3	17,3	8,9	28,9
Fosfato amónico de magnesio	21,5	6-14	15,7	15,7	9,3	12,6
Ácido úrico	6,1	6-10	7,4	7,4	10,1	16,7
Uratos	-	-	0,87	0,87	-	-
Cistina	3,8	1-2	0,89	0,89	0,7	0,5
Varios	1,6	0,5-1,5	3,6	3,6	0,8	1,8

Tomado de Smith LH: The medical aspects of urolithiasis: An overview. J Urol 1989;141:709.

precisos para la detección de los componentes de los cálculos urinarios.

Prien y Frondel (1947) enfatizaron la gran precisión de la cristalografía óptica y por rayos X. Los métodos físicos pueden distinguir entre los diferentes minerales en los cálculos y requieren una muestra más pequeña. Los análisis térmicos necesitan relativamente más muestra pero pueden dar resultados cuantitativos. Los métodos ópticos dan sólo resultados cualitativos pero pueden analizar muestras más pequeñas. Prien (1963;1974) y otros (Sutor, 1968; Sutor y Scheidt, 1968) señalaron que en la técnica de difracción de rayos X algunos componentes menores de los cálculos urinarios mixtos pasan sin ser detectados en el 20 a 30% de los casos.

Elliot (1973) recomendó el examen cristalográfico óptico combinado con una disección inicial cuidadosa del cálculo bajo microscopio estereoscópico binocular. De esta forma pueden analizarse por separado las capas y los segmentos de los cálculos. En los cálculos de oxalato de calcio, Elliot encontró que el monohidrato de oxalato de calcio (whebelita) formaba el núcleo o cristal iniciador de los dos tercios de los cálculos. La mayoría de los depósitos de superficie estaban compuestos de dihidrato de oxalato de calcio (weddelita).

El análisis espectroscópico infrarrojo de los cálculos urinarios puede detectar minerales cristalinos y amorfos (Hazarika y Rao, 1974; Takasaki, 1975). Este método puede efectuar un análisis semicuantitativo sobre un pequeño volumen de cálculos (Vergauwe y col., 1994). Puede identificar constituyentes litiásicos "inesperados" (Vergauwe y col., 1994). Volmer y col., (1993) han realizado análisis con mínimo parcial cuadrado empleando los espectros infrarrojos de varios cálculos urinarios y mezclas artificiales. Hallaron que el análisis de mínimo parcial cuadrado fue superior con respecto a la precisión y necesidad de conocimiento experto.

Peuchant y col., (1992) compararon el análisis de reflectancia cercana al infrarrojo con la espectroscopia infrarroja. El análisis de reflectancia infrarroja es rápido (lleva menos de 1 minuto), requiere pequeñas cantidades de cálculo en forma de polvo (menos de 100 μg), no necesita reactivos y permite un preciso examen semicuantitativo (Peuchant y col., 1992). Se han usado redes neurales artificiales en conjunto con la espectroscopia infrarroja para detectar las composiciones de los cálculos urinarios que aparecen más frecuentemente (Volmer y col., 1994). El análisis mediante una red neural es más preciso que una búsqueda bibliográfica y requiere menos conocimiento experto (Volmer y col., 1994). Un análisis de los cálculos mediante microscopia electrónica de cortes finos fue informado por Meyer y col., (1971). Sus análisis de cálculos de ácido úrico, oxalato y fosfato revelan que el material litiásico está finamente dividido y altamente agregado. Se demostró que una combinación de refinados exámenes morfológicos y estructurales del cálculo con microscopia óptica y un análisis de la composición usando espectroscopia infrarroja del núcleo proporcionan un método rentable, preciso y confiable para estudiar los cálculos (Dauton y col., 1993).

Con el uso difundido de la LOCE, pocos cálculos son analizados debido a las dificultades de recolectar las muestras. Bowsher y col., (1990) analizaron las muestras de orina inmediatamente después de la litotricia usando una combinación de microscopia electrónica y espectroscopia de rayos X. Los resultados se correlacionaron bien con los análisis de los fragmentos litiásicos orinados.

Para el urólogo que carece de laboratorios analíticos en el establecimiento, están disponibles por correo medios para análisis de cálculos certificados por agencias nacionales. La microscopia polarizada, difracción por rayos X y espectroscopia infrarroja son todas técnicas aceptables para analizar los cálculos renales.

EVALUACIÓN MÉDICA

El siguiente análisis se basa en la exposición razonada antes descripta. Nuestro abordaje para la evaluación de los pacientes es sólo un método, no el único método. Una versión desarrollada paso por paso de este abordaje ha sido publicada previamente (Pak y col., 1993). Este abordaje sigue las pautas sugeridas por la Consensus Conference on the Prevention and Treatment of Kidney Stones de 1988.

Anamnesis

La etiología de los cálculos urinarios es multifactorial en la mayoría de los casos y raramente puede un único factor en la historia clínica del paciente explicar la presencia de los cálculos. Por esta razón, debe realizarse una anamnesis detallada, insistiendo en las siguientes áreas:

1. **Dieta e ingestión de líquidos.** Varios investigadores solicitan que cada paciente lleve un diario de su dieta durante una semana. Una elevada ingestión de carnes aumenta la excreción urinaria de calcio, oxalato y ácido úrico y disminuye el pH urinario y la excreción de citrato. Burns y Finlayson (1981) demostraron que el efecto de la proteína de la dieta sobre la excreción de calcio urinario sigue la ecuación:

$$y = 6{,}8\ \beta^{0.4}$$

donde y es el aumento en el porcentaje de calcio urinario causado por la ingestión de proteínas y β es el nitrógeno proteico alimentario en gramos. Usando esta fórmula se puede demostrar que 10 onzas (287 gramos) de carne ingeridas diariamente producen un aumento del 156% en la excreción urinaria de calcio. Se cree que los otros efectos de la ingestión de carne se deben al alto contenido de aminoácidos azufrados hallados en la proteína animal. El aumento en la acidez de la orina puede disminuir la acción inhibitoria de los glucosaminoglucanos urinarios, potentes inhibidores del crecimiento y la agregación de los cristales de oxalato. Se ha estimado que, en términos generales, la mitad del incremento en los niveles de calcio, oxalato y ácido úrico urinarios vistos en los pacientes formadores de cálculos puede atribuirse a una dieta rica en proteínas animales.

La ingestión de leche puede causar hipercalciuria, tanto por el aumento en la ingestión de calcio como por el alto contenido de lactosa de la leche, dado que la lactosa

es un potente estimulante de la absorción intestinal de calcio. La leche o las tabletas de multivitaminas contienen vitamina D, la cual puede incrementar la absorción intestinal de calcio. Megadosis de ácido ascórbico (más de 10 g) pueden predisponer a la hiperoxaluria.

2. **Medicaciones.** Los corticosteroides pueden aumentar la absorción entérica de calcio, provocando hipercalciuria. La hipercalciuria también puede verse con la ingestión de antiácidos que contienen aluminio (que se une al fosfato), diuréticos de asa y vitamina D. Los agentes quimioterápicos conducen a la descomposición celular y pueden provocar cálculos de ácido úrico. Los agentes uricosúricos como la colchicina y el probenecid también provocan hiperuricosuria. El antihipertensivo Dyazide®, que contiene triamtereno, se asoció con cálculos de triamtereno.

3. **Infección.** La infección del tracto urinario, particularmente con bacterias productoras de ureasa, como algunas especies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Enterobacter*, pueden llevar a la producción de cálculos de estruvita. Casi el 30% de los pacientes con cálculos de oxalato de calcio tienen historia de infección por *E. coli*, lo que presumiblemente ocasiona cálculos por medio de una alteración en la producción de la matriz.

4. **Niveles de actividad.** Períodos de inmovilidad secundaria a enfermedad o lesión pueden conducir a desmineralización ósea e hipercalciuria. Se sabe que esto exacerba la formación de cálculos en pacientes con una tendencia preexistente.

5. **Enfermedad sistémica.** Enfermedades como hiperparatiroidismo primario, ATR, gota y sarcoidosis pueden provocar urolitiasis.

6. **Genética.** La historia familiar de cálculos puede sugerir ciertas causas, como ATR, cistinuria o hipercalciuria absortiva. La historia de un miembro de la familia portador de enfermedad litiásica incrementa cuatro veces la posibilidad de recidiva.

7. **Anatomía.** La obstrucción del tracto urinario –congénita (obstrucción de la unión pieloureteral o riñón en herradura) o adquirida (hipertrofia prostática benigna, estrechez uretral)– conduce a la estasis urinaria y a la formación de cálculos. El riñón en esponja es la anormalidad estructural más común vista en pacientes con cálculos que contienen calcio; casi el 2% de los pacientes lo tienen. Schultz y col., (1989) hallaron una buena correlación entre la anatomía calicinal y la formación de cálculos, aun en pacientes con tractos superiores normales. La revisión de los urogramas excretores de pacientes con cálculos renales indicó que la ecuación que consideraba el área total del sistema colector (A_t), el ángulo calicinal

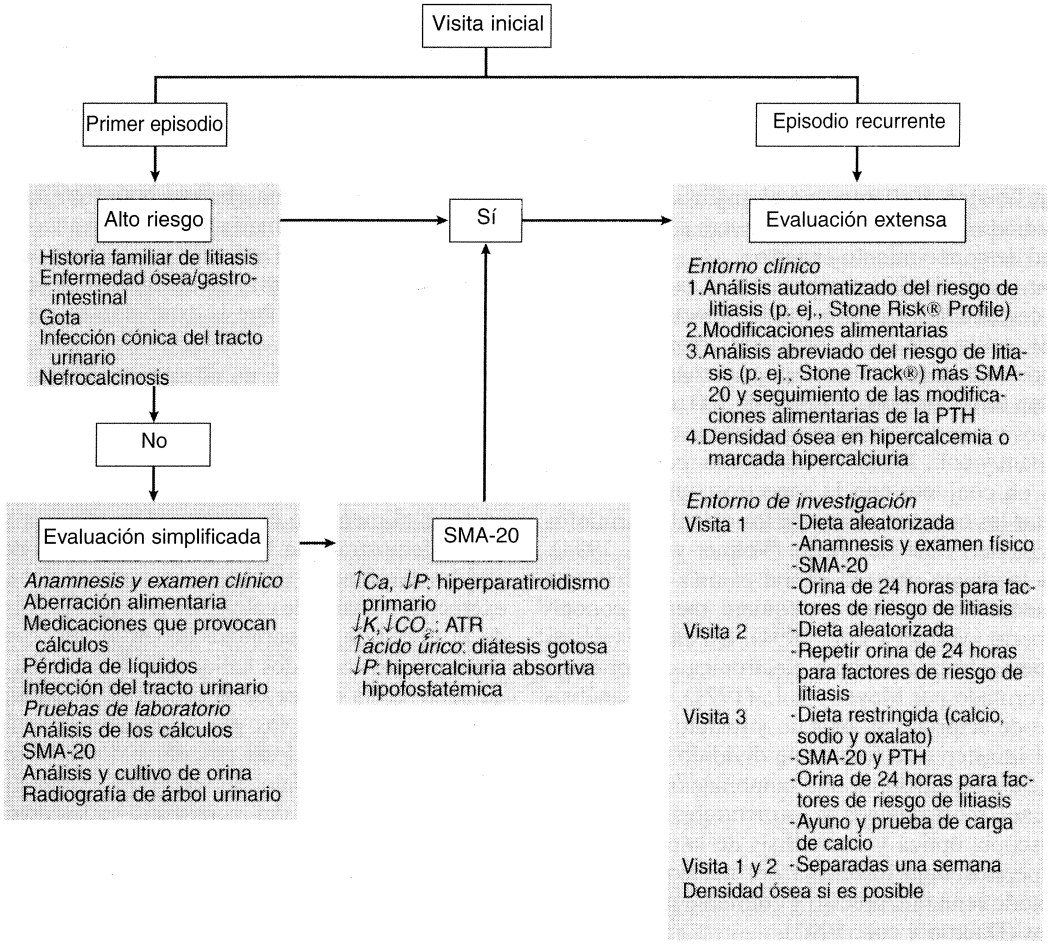


Fig. 96-21. Diagrama de evaluación diagnóstica de un paciente con litiasis.

(Σ_{ai}) y el ángulo entre la pelvis y el uréter (β) era capaz de discriminar entre los formadores de cálculos y los controles normales con un 80% de precisión (Schulz y col., 1989):

$$X = 3{,}672 \times 10^{1}\ A_t/mm^2 - 1{,}839 \times 10^{-2}\ \Sigma_{ai}/grado - 2{,}137 \times 10^{2}\ \beta/grado$$

Un valor de X de –0,5 o menor indicó ausencia de cálculos, mientras que un valor de más de –0,5 indicó presencia de cálculos.

8. **Cirugía previa.** Historia de cirugía abdominal previa con resección de intestino que llevó a diarrea indica iniciar una búsqueda de hiperoxaluria o hipocitraturia.

Evaluación del paciente con un primer episodio de litiasis

El primer paso en el estudio es valorar la asociación con recidivas litiásicas. Aunque imperfecta, la figura 96-21 ofrece algunas pautas sobre cuáles pacientes tienen riesgo mayor de padecer litiasis recurrente. En los pacientes que no presentan este riesgo, se realiza una evaluación metabólica simplificada. Todos los pacientes deben realizarse urografía excretora, análisis de orina, cultivo de orina, hemograma completo y un SMA-20 (Sequential Multiple Analysis of twenty chemical constituents). Todos los cálculos deben analizarse. Si el cálculo no puede ser recuperado, debe efectuarse una búsqueda de cistina en orina, como se detalló en el protocolo de estudios de laboratorio.

La presencia de múltiples cálculos o de nefrocalcinosis en la UIV indica la necesidad de un estudio metabólico más detallado y de un agresivo tratamiento médico. El pH urinario por debajo de 6 en un paciente con cálculos radiolúcidos sugiere que la orina persistentemente ácida puede ser la causa de la cristalización del ácido úrico. La presencia de cristales de benceno sugiere firmemente cistinuria, la presencia de cristales en forma de tapa de ataúd sugiere cálculos de estruvita, y la presencia de cristales de ácido úrico sugiere litiasis de ácido úrico. El cultivo de orina en el que crecen microorganismos productores de ureasa indica la presencia de un cálculo de infección, lo cual requiere un agresivo tratamiento de la infección. El hemograma completo puede revelar una neoplasia hematológica no sospechada. La química del suero puede sugerir la presencia de acidosis metabólica. Junto con un pH urinario de más de 5,4, ésta confirma el diagnóstico de ATR distal completa. El calcio sérico elevado sugiere hiperparatiroidismo o, más raramente, sarcoidosis. Una disminución en el fosfato sérico se ve en la hipercalciuria absortiva tipo 3. Un incremento en el ácido úrico se ve en la diátesis gotosa.

Evaluación del paciente con litiasis múltiple o recurrente

La evaluación ambulatoria de la enfermedad litiásica es tan eficiente como la que se realiza con el paciente internado para detectar anormalidades metabólicas. Hess y col., (1997) afirmaron que la precisión diagnóstica de la evaluación metabólica aumenta con el número de muestras de orina de 24 horas recolectadas (como la capacidad diagnóstica para cáncer de próstata aumenta con el número de muestras biopsia) y el tiempo pasado desde el episodio litiásico agudo.

El análisis de los metabolitos en la orina de 24 horas requiere las apropiadas técnicas de recolección y procesamiento de la muestra (Ng y col., 1984). Un sistema de acidificación secuencial a pH de 1,5 y de alcalinización a pH de 9 seguido de calentamiento a 56°C por 10 minutos permite el preciso análisis de todos los metabolitos urinarios que se necesitan para el diagnóstico diferencial de los pacientes con cálculos urinarios. Calcio, oxalato, magnesio y fósforo deben ser analizados en la muestra acidificada, el ácido úrico en la muestra alcalina, y la creatinina en las alícuotas no tratadas (Ng y col., 1984).

Un dispositivo comercial, el Stone Risk Profike®, está disponible en los Estados Unidos (Pak y col., 1985c). El equipo contiene un recipiente para recoger la muestra de orina de 24 horas, un marcador de volumen y preservadores adecuados. Después de recoger la muestra de 24 horas, dos alícuotas de 30 mL son enviadas al laboratorio central. Este laboratorio calcula el volumen total a partir de la dilución del marcador de volumen y analiza los factores metabólicos de riesgo (calcio, oxalato, ácido úrico, citrato y pH) así como el volumen total, sodio, sulfato, fósforo y magnesio. Cada factor es visualmente expuesto sobre una escala vertical, lineal o logarítmica. Se calculan las relaciones de sobresaturación para oxalato de calcio, brusita, tasa de sodio, estruvita y ácido úrico, y el riesgo relativo se muestra en forma gráfica.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento médico para la enfermedad litiásica cumple dos propósitos: el tratamiento del episodio agudo y la prevención de la recidiva litiásica o la formación de cálculos nuevos. El tratamiento del episodio litiásico agudo ya fue estudiado previamente en este capítulo. Solo raramente es útil el tratamiento médico para el paciente con cálculos existentes: en la vasta mayoría de los casos están indicados los procedimientos urológicos o quirúrgicos. La excepción principal es el paciente con cálculos de ácido úrico, para quien el tratamiento médico es en extremo exitoso en provocar la disolución del cálculo. Es menos exitoso en disolver los cálculos de cistina o de estruvita. Estos temas son tratados en las secciones correspondientes del capítulo. La siguiente sección estudia el papel del tratamiento médico en la prevención de las recidivas de los cálculos renales de oxalato de calcio.

¿Quién necesita tratamiento médico?

Entre el 25 y el 75% de todos los pacientes que se presentan con el primer cálculo desarrollan un cálculo recurrente en el seguimiento prolongado durante 10 a 20 años (Ljunghall y col., 1975; Marshall y col., 1975; Johnson y col., 1979; Strauss y col., 1982a; Sutherland y col., 1985). La tasa de recidiva fue de 5% por año en pacientes que asistían a una clínica especializada en litiasis

urológica (Marshall y col., 1975) y de 10 a 23% en integrantes de un grupo control para ensayos clínicos aleatorios (Ettinger, 1976; Brocks y col., 1981; Scholz y col., 1982; Laerum y Larsen, 1984; Ettinger y col., 1985). En una comunidad urológica, la mediana del tiempo hasta la recidiva, o sea el tiempo en el que el 50% de los pacientes formaban un segundo cálculo, fue de 8,8 años ± 1,2 (error estándar de la media) (Sutherland y col., 1985). De este modo, **puede estimarse que la tasa de recidivas será de alrededor de 7% por año, y que el 50% de los pacientes presentará recurrencias dentro de los 10 años en un ambiente urológico no seleccionado.**

Si sólo el 50% de los pacientes desarrollan una recurrencia litiásica en un período de seguimiento de 10 años, ¿cómo puede determinarse qué pacientes desarrollarán una recidiva? La pregunta sería simple si las anormalidades metabólicas aparecieran principalmente o sólo en los pacientes con cálculos recurrentes. Sin embargo, éste no es el caso. **Los pacientes que se presentan con el primer cálculo tienen el mismo patrón de trastornos metabólicos que los pacientes con múltiples cálculos** (Pak, 1982b; Strauss y col., 1982b). Los pacientes con más de 10 cálculos tienen trastornos metabólicos similares a los de todos los pacientes (Coe, 1977). Por lo tanto las pruebas metabólicas no permiten predecir qué pacientes desarrollarán recidiva litiásica o necesitarán tratamiento médico de largo plazo.

A la mayoría de los pacientes que se presentan con litiasis se los incita a beber más líquidos y a evitar los excesos alimentarios después de la resolución del episodio agudo. Hosking y col., (1983) revisaron el curso clínico de 108 pacientes con urolitiasis idiopática por calcio a quienes se les dio tal consejo. Después de un seguimiento medio de más de 5 años, el 58% de los pacientes no mostró evidencia de crecimiento litiásico o formación de nuevos cálculos (Hosking y col., 1983). Esto fue llamado el **efecto clínico de la litiasis**. Otros investigadores han registrado similares tasas de recidiva en el seguimiento de largo plazo. **Si sólo el 50% de los pacientes desarrolla una recidiva litiásica en un período de seguimiento de 10 años, el argumento aparentemente lógico que indicaría realizar un estudio metabólico extenso y un seguimiento compulsivo se vuelve menos obligatorio para el paciente con un primer episodio litiásico.**

Ha surgido una opinión opuesta. Parks y Coe (1994) analizaron recidivas litiásicas en 370 hombres con enfermedad litiásica por oxalato de calcio evaluados en su unidad de urolitiasis. **Los hombres con un número creciente de cálculos tenían más recurrencias, fueran tratados o no.** Los factores de riesgo urinario tales como calcio, oxalato y citrato no predijeron diferencias en la tasa de formación de cálculos, mientras que la edad y el volumen urinario previo al tratamiento sí lo hicieron. Los pacientes que ingresaron en el programa metabólico de tratamiento después del primer episodio litiásico tuvieron un 15% de recaídas a 10 años, aquellos con dos eventos litiásicos tuvieron una tasa de recaída del 30%, y aquellos con tres o más eventos litiásicos antes de empezar el tratamiento tuvieron una tasa de recaída del 55%. Estos autores encontraron que el número de episodios litiásicos y el número total de cálculos se correlacionaban en forma independiente con la recaída, lo que sugería que los pacientes que eliminaban varios cálculos durante un episodio litiásico tenían un riesgo más alto de recidiva que los pacientes con un solo cálculo durante el evento litiásico. **Los autores concluyeron que cuanto más largo era el tiempo de observación antes del tratamiento, la relación con las tasas de recaída era más fuerte. Si ése es el caso, una intervención temprana después del primer episodio litiásico puede ser una mejor estrategia de prevención que permitirle a los pacientes formar más cálculos.**

Michaels y col., (1998) adoptaron un abordaje diferente para predecir la necesidad de tratamiento médico. Revisaron los registros de 98 pacientes tratados con LOCE e intentaron identificar los factores que podían predecir el crecimiento o la recidiva litiásica. En un tiempo medio de seguimiento de 3,5 años, ni las litiasis residuales ni las anormalidades metabólicas predijeron crecimiento o recurrencia. Sin embargo, una red neural que incorporó estos factores, eventos litiásicos previos e infección tuvo una precisión predictiva de más del 90%.

El mejor estudio que examinó directamente los efectos del tratamiento farmacológico sobre las recidivas litiásicas en el formador de cálculos en el primer episodio fue efectuado por Scott y Lewi (1989). Estos investigadores estudiaron a 301 pacientes que se presentaron con el primer episodio litiásico: una población similar a la que puede ver un urólogo en su práctica. De estos, 129 fueron tratados con modificaciones de la dieta e hidratación; el resto fue tratado con tiazidas si presentaban hipercalciuria y alopurinol si no. La tasa de recidiva litiásica fue del 34% en los pacientes tratados con fármacos, más allá de los fármacos usados, y del 61% en los pacientes con tratamiento conservador.

Aunque admiten que este abordaje pueda tener un sesgo o hasta estar equivocado, los autores eligen tratar a los formadores de cálculos en el primer episodio mediante hidratación y prevención de los excesos en la dieta. Los autores siguen las recomendaciones de la Consensus Conference of Nephrolithiasis (1988) y aconsejan a los pacientes que aumenten su producción total urinaria a más de 2 litros/día. **A los pacientes que han tenido sólo su primer episodio litiásico no se les realiza una evaluación metabólica completa sino que más bien se les realiza análisis y cultivo de orina, y un perfil químico sanguíneo que incluye concentración de calcio, ácido úrico, electrólitos y creatinina.** A los pacientes con un episodio inicial que involucra varios cálculos, que han tenido recurrencia litiásica dentro del primer año de seguimiento o que tienen factores de riesgo de recidiva, se les realiza una evaluación metabólica más completa y un tratamiento médico específico.

Pacientes con cálculos renales asintomáticos

Glowacki y col., (1992) evaluaron la historia natural de la urolitiasis asintomática en 107 pacientes a quienes se identificó mediante técnicas radiográficas o ecográficas como portadores de cálculos renales. En cada paciente, el cálculo fue asintomático por al menos 6 meses des-

pués de su identificación. Después de un seguimiento de 32 meses, el 68% de los pacientes continuó asintomático. Del 32% que desarrolló síntomas, la mitad expulsó los cálculos en forma espontánea, mientras que la otra mitad requirió algún procedimiento urológico. La probabilidad acumulada de un evento sintomático a 5 años fue cercana al 50% y se correlacionó con el número de cálculos previos así como con la cantidad de cálculos en el momento de la identificación.

Medidas generales de prevención

Hidratación

La evidencia experimental (Pak y col., 1980) indica que la alta ingestión de líquidos conduce a reducción de la saturación de fosfato de calcio, oxalato de calcio y urato monosódico, y aumenta el umbral en el cual el oxalato de calcio se cristaliza. En el análisis discriminante paso a paso de pacientes que concurrían a una clínica especializada en cálculos, el grupo Coe constató que el fracaso para aumentar la producción total de orina era el más importante factor de predicción de la recidiva litiásica (Strauss y col., 1982b). Los autores calcularon un puntaje discriminativo que mostró una fuerte correlación con la recurrencia:

$$\text{Puntaje discriminativo} = 0 - 2.373t - 0{,}4623\ Ca + 1{,}113\ \Delta V + 0{,}9509$$

donde t = tiempo en años desde el último cálculo, Ca = calcio en la orina de 24 horas en mg/kg durante el tratamiento y ΔV = volumen de orina en tratamiento – volumen pretratamiento, en litros.

Un paciente con un puntaje positivo tiene 90% de probabilidad de no presentar recaídas, mientras que un paciente con un puntaje negativo tiene un 37% de probabilidades de presentar una recaída. Este puntaje puede calcularse con bastante facilidad y usarse prospectivamente para monitorear el tratamiento.

Los datos históricos sugieren fuertemente que la hidratación es efectiva para prevenir la formación de cálculos. La incidencia de cálculos es más alta en los climas cálidos, en donde la pérdida extrarrenal de líquidos lleva a una baja producción total de orina. Blacklock (1969) informó que la tasa de formación de cálculos cayó 86% en la marina británica cuando la producción urinaria promedio se incrementó de 800 a 1.200 mL/día. Un estudio israelí comparó la prevalencia de urolitiasis en dos ciudades desérticas, Arad y Beersheba, después de haber introducido en Arad un programa para aumentar la ingestión de líquidos. Al cabo de 3 años, la producción urinaria media fue más alta y la incidencia de urolitiasis más baja en Arad (Borghi). Un hecho interesante es que un aumento en el volumen urinario de aproximadamente 250 mL por día se asoció con este efecto protector. Este hallazgo fue corroborado en el colosal estudio de Curhan (1993) de 45.619 hombres. Con un seguimiento de hasta 4 años, el riesgo del primer episodio de formación de cálculos se correlacionó en forma inversa con la ingestión de líquidos. En un estudio prospectivo aleatorio, Borghi y col., (1996) examinaron loa efectos de la hidratación oral con un suplemento de agua mineral en 199 pacientes que habían presentado el primer episodio de cálculos de calcio idiopáticos. En un período de 5 años, el 27% de los controles y el 12% de los pacientes tratados tuvieron recidiva litiásica.

Hay cierta asociación entre el contenido de minerales del agua potable y la incidencia de cálculos. En un estudio de 2.400 pacientes, se encontró que aquellos que formaron cálculos de calcio tenían dos veces más probabilidad de estar bebiendo agua potable de un manantial privado que aquellos que no. Algunos investigadores han encontrado una relación directa entre la dureza del agua y la enfermedad litiásica (Rose y Westbury, 1975); otros han hallado una correlación inversa (Sierakowski y col., 1976). El grupo Curhan (1998) examinó la asociación entre el tipo de bebida ingerida y el riesgo de formación de cálculos renales. En 81.093 mujeres que participaron en el Nurses' Health Study, el riesgo de formación de cálculos disminuía en alrededor del 60% en las mujeres que bebían 8 onzas (230 g) de vino diariamente y se incrementaba en 44% en las que bebían cantidades similares de jugo de toronjas. ¡Curhan no comentó sobre si las enfermeras que bebían vino y formaron cálculos renales los expulsaron con más serenidad! En forma similar, Hirvonen y col., (1999) hallaron que el consumo de una botella de cerveza por día redujo el riesgo de formación de cálculos en 40%.

Dado que la hidratación ha sido por mucho el pilar de cualquier programa de tratamiento dirigido a evitar la recurrencia litiásica, es difícil encontrar un estudio en el cual la hidratación no se haya usado. Tampoco hay estudios que evalúen el tiempo o el nivel absoluto de hidratación requeridos para evitar la recurrencia litiásica. Es probable que el crecimiento del cálculo no ocurra a lo largo de todo el día, sino más bien durante ciertos periodos críticos cuando la orina se vuelve sobresaturada, como durante la noche, varias horas después de la comida, y durante los períodos de pérdida extrarrenal de líquidos. Por lo tanto, la máxima ingestión de líquidos debe realizarse dentro de las 3 horas después de las comidas, durante los períodos de actividad física enérgica, en el momento de acostarse y una vez en la mitad de la noche. Los pacientes pueden utilizar un reloj con alarma que los despierte en la mitad de la noche para beber agua. Deben medir su producción de orina de 24 horas una vez a la semana y ajustar la ingesta de líquidos para mantener una producción de 3 litros/día o más. Como alternativa, el sistema Hydrate 1® (Gyrus Medical, United Kingdom) puede usarse para monitorear la osmolaridad de la orina con un simple método colorimétrico (Dilworth y Segura, 1993). No obstante, la adherencia estricta al régimen de hidratación es esporádica y está determinada principalmente por factores ocupacionales y de estilos de vida, o por la frecuencia de la formación de cálculos pretratamiento. Burns y Finlayson (1981) fueron más optimistas sobre la probabilidad de una adherencia a largo plazo. Ellos creían que en un corto período de tiempo la disminución en la capacidad de concentración urinaria inducida por la diuresis estimula los mecanismos de la sed, por lo que la ingestión de líquidos se vuelve automática.

Dieta

Si se asume que los constituyentes de los cálculos renales provienen de la comida ingerida, la restricción alimentaria se torna una de las estrategias más importantes para el tratamiento. En varias revisiones sobre el papel atribuido a los factores alimentarios en la patogenia de la enfermedad litiásica por oxalato de calcio, Goldfarb (1994) aseveró que se deben cumplir tres criterios para que un factor alimentario esté implicado en la formación de cálculos: 1) la ingestión del constituyente alimentario debe estar incrementada en los pacientes con cálculos comparados con los controles, 2) la restricción del factor debe disminuir la formación de cálculos y 3) la razón por la cual el factor alimentario causa cálculos debe ser identificada. Aunque no existen pruebas definitivas sobre estos criterios, sustancial evidencia indirecta sugiere que los factores alimentarios tienen un papel significativo en la nefrolitiasis recurrente.

Proteína alimentaria

Estudios epidemiológicos de varios países han demostrado que la incidencia de cálculos renales es más alta en poblaciones en las que la ingestión de proteínas es mayor. Por ejemplo, en las regiones del norte y oeste de India, la ingestión de proteína animal es aproximadamente 100% mayor que en las regiones del sur y el este, y la tasa de cálculos renales es cuatro veces mayor. En el Reino Unido la frecuencia de enfermedad litiásica del tracto superior se correlaciona con el gasto en comestibles per cápita (Robertson y col., 1979c; 1982). Este efecto puede obedecer parcialmente a que la ingestión de proteínas es más alta en la nación opulenta, y la formación de cálculos, por alguna razón, parece ser más alta en los que gozan de ventajas económicas. Cuando las poblaciones están pareadas según su estado económico, la ingestión de proteínas y otros constituyentes alimentarios no difiere en los pacientes con litiasis recurrente y en los controles. Sin embargo, aun en sujetos pareados, los pacientes con litiasis excretan mayores cantidades de calcio en sus orinas que los controles para una ingestión de proteína dada (Wasserstein y col., 1987). Siendo así, puede ser que los pacientes con cálculos sean más sensibles a la carga de proteína alimentaria que los sujetos normales. **Las proteínas incrementan la excreción urinaria de calcio, oxalato y ácido úrico y la probabilidad matemáticamente calculada de formación de cálculos aun en sujetos normales.** De acuerdo con Burns y Finlayson (1981), la ingestión de proteínas está segunda solo después de la ingestión de vitamina D en acrecentar la absorción intestinal de calcio. Los pacientes litiásicos también exhiben inapropiada hipercalciuria en respuesta a la ingestión de hidratos de carbono, sodio y oxalato. En un estudio en agudos, la restricción alimentaria de proteínas llevó a la disminución del calcio, fosfato y oxalato (Liatsikos y Barbalias, 1999). En otro estudio realizado en pacientes con hipercalciuria, la restricción de proteínas condujo a disminución en el ácido úrico urinario y también a aumento en el citrato urinario (Giannini, 1999).

La ingestión de proteínas aumenta la producción y secreción de ácido endógeno. La acidosis inhibe la reabsorción de calcio en la nefrona distal, con lo cual aumenta la excreción urinaria de calcio. El metabolismo de la metionina de la dieta conduce a la formación de sulfato, el cual puede provocar la formación de complejos calcio-sulfato en la luz del túbulo y llevar a la hipercalciuria. La acidosis también disminuye la excreción urinaria de citrato, e indirectamente, el potencial de cristalización del oxalato de calcio. Un aumento en la proteína o la purina alimentaria lleva a un incremento en la excreción de ácido úrico. Los formadores hiperuricosúricos de cálculos comen más alimentos ricos en purinas que los sujetos normales (Kavalich y col., 1976).

No todos los investigadores han observado la relación entre ingestión de carne e hipercalciuria. Brockis y col., (1982) demostraron que la excreción urinaria media de calcio y oxalato fue similar en los grupos pareados de Adventistas del Séptimo Día (vegetarianos) y mormones (no vegetarianos). En un detallado estudio epidemiológico, Power (1983) no halló diferencias en la ingestión de carne alimentaria entre los formadores de cálculos y los controles cuando fueron pareados según factores económicos. Un gran estudio de la University of Pennsylvania encontró que los pacientes con nefrolitiasis recurrente consumían una dieta similar en composición a la de los casos control (Goldfarb, 1994). Por lo tanto, puede que la ingestión de carne no lleve directamente a la enfermedad litiásica por oxalato de calcio.

Puede ocurrir que la ingestión de carne actúe indirectamente al provocar obesidad. La obesidad ha sido asociada con empeoramiento de la tolerancia a los hidratos de carbono y con respuesta inapropiada del calcio a la ingestión de glucosa. De este modo, la hipercalciuria vista en los que consumen carne puede ser consecuencia del incremento del peso corporal (Menon y Krishnan, 1983). Trinchieri y col., (198b) encontraron que la excreción urinaria diaria de oxalato estaba relacionada con el índice de masa corporal en un grupo de formadores de cálculos. La asociación entre talla corporal y riesgo de formación de cálculos fue realmente estudiada por el prolífico grupo Curhan (1998). En dos grandes cohortes –el Health Professional Follow-Up Study y el Nurses' Health Study–, la prevalencia de historia de enfermedad litiásica y la incidencia de formación de nuevos cálculos estuvieron directamente asociadas con el peso y con el índice de masa corporal. La magnitud de la asociación fue mayor en las mujeres que en los hombres. Estas observaciones sugieren que la reducción del peso corporal puede ser un manera de prevenir de la enfermedad litiásica, pero un abordaje tan "poco apetitoso" no ha sido rigurosamente evaluado.

Calcio de la dieta

En muchos pacientes con cálculos renales se observa aumento de la absorción gastrointestinal de calcio; sin embargo, menos del 10% de la carga oral de calcio es excretada en la orina por los individuos normales (Sutton y Walker, 1981). La restricción alimentaria de calcio puede disminuir la excreción urinaria del ion, especialmente

en pacientes con hipercalciuria. Así, la restricción de la ingestión del calcio alimentario ha sido el pilar de la prevención de la nefrolitiasis recurrente.

Se sabe poco sobre el efecto de la restricción alimentaria de calcio sobre la tasa de recidivas de cálculos renales. En un estudio que marcó época, Curhan y col., (1993) examinaron la asociación entre la ingestión de calcio y otros nutrientes y la incidencia de litiasis renal en una cohorte de 45.619 hombres sin historia de cálculos renales. El seguimiento de los pacientes se efectuó mediante cuestionarios sobre la dieta remitidos a los 2 y 4 años. La validez de los cuestionarios se verificó pesando todas las comidas y bebidas consumidas por 127 hombres durante períodos de dos semanas separados entre sí de 6 a 8 meses. El seguimiento total fue de más de 165.000 personas-año, durante el cual se comunicaron 505 cálculos renales sintomáticos.

En el estudio de Curhan y col., (1993), la media de la ingestión de calcio fue significativamente **más baja en los hombres** que formaron cálculos renales que en aquellos que no lo hicieron. Después de la corrección de edad y consumo energético, **la ingestión más alta de calcio en la dieta se asoció fuertemente con disminución del riesgo de cálculos renales.** La incidencia de cálculos renales sintomáticos fue más baja en casi 50% en los hombres con la ingestión de calcio más alta (1.326 mg/día) comparada con la de aquellos cuya ingestión fue la más baja (516 mg/día) (fig. 96-22). Los hombres que bebían dos o más vasos de leche por día tenían un riesgo relativo de cálculos renales de aproximadamente la mitad del de aquellos que bebían menos de un vaso por mes. También se encontraron relaciones inversas para queso cottage, ricota, yogurt, granizado y fuentes no lácteas de calcio tales como naranjas o brócoli. Sin embargo, los suplementos de calcio no protegieron contra los cálculos renales. En un estudio comparativo, Curhan y col., (1997b) examinaron la asociación entre ingestión de calcio alimentaria o mediante suplementos en mujeres y el riesgo de formación de cálculos. En las 91.731 participantes del Nurses' Health Study 1, con un seguimiento de más de 900.000 personas-año, la ingestión de alimentaria de calcio se asoció inversamente con el riesgo de cálculos renales, mientras que la ingestión de suplementos de calcio se asoció positivamente con el riesgo. El incremento de la ingestión de sacarosa y sodio también aumentó el riesgo relativo de la formación de cálculos, mientras que la ingestión de líquidos o de potasio disminuyó dicho riesgo. Curhan y col., postularon que los efectos aparentemente diferentes causados por el calcio alimentario y el de los suplementos pueden asociarse con el momento de la ingestión del calcio en relación a la ingestión de oxalato, o que, como alternativa, pueden obedecer a otros factores en los productos lácteos y no al calcio.

Estos estudios sugieren firmemente que la restricción del calcio de la dieta es una medida inapropiada para los pacientes con nefrolitiasis cálcica recurrente: hasta puede ser potencialmente peligrosa. La restricción severa del calcio en la dieta conduce a un balance cálcico marcadamente negativo como resultado de la continua pérdida gastrointestinal de calcio y el incremento en la resorción ósea (Coe y col., 1982; Maierhofer y col., 1983). Esta pérdida

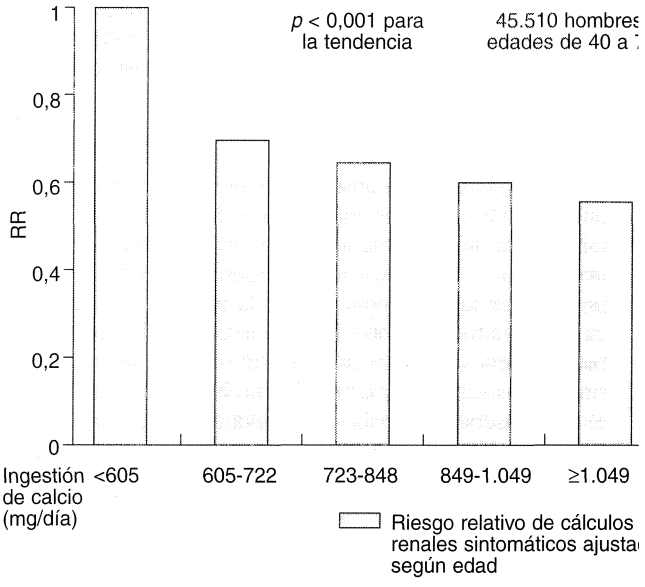


Fig. 96-22. Riesgo relativo de formación de cálculos renales en función de la ingestión diaria de calcio. (Cortesía de B. Hess, University Hospital, Berne. Adaptado de Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993:328:833. Copyright 1993. Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

de calcio óseo puede llevar a osteoporosis, particularmente en las mujeres mayores. En un estudio, la densidad mineral ósea disminuyó ligeramente en cerca de la mitad de un grupo de varones formadores de cálculos (Trinchieri y col., 1998a). No hubo correlación entre la hipercalciuria y la densidad ósea, pero se observó una correlación directa entre ingestión alimentaria de calcio y densidad ósea.

Sodio de la dieta

El incremento en la ingestión de sodio conduce a la natriuresis. El sodio y el calcio son absorbidos en sitios comunes a lo largo del túbulo distal: nefrona proximal, rama gruesa ascendente y nefrona distal. De este modo, hay buena correlación entre la excreción urinaria de sodio y la excreción de calcio. **La natriuresis provoca hipercalciuria. Los pacientes con nefrolitiasis recurrente no ingieren mayores cantidades de sodio que los controles; sin embargo, son más sensibles al sodio que los sujetos normales. Por lo tanto, evitar el exceso de sodio es una estrategia razonable para prevenir la recidiva de los cálculos de calcio.** No obstante, debe hacerse notar que el consumo de sodio no se asoció con riesgo de cálculos en el estudio de Curhan y col., (1993). La restricción de sodio en la dieta provoca una modesta reducción de la excreción urinaria de cistina en pacientes con cistinuria y litiasis.

En un estudio (Sakhaee y col., 1993) de sujetos normales, el suplemento de la dieta con 250 mmoles de cloruro de sodio por día disminuyó significativamente el citrato urinario y aumentó el pH urinario, además de afectar al sodio y al calcio. La saturación urinaria de fosfato de cal-

cio y de urato monosódico aumentó y la actividad inhibitoria sobre el oxalato de calcio disminuyó, creando un ambiente propicio para la cristalización del oxalato de calcio.

Oxalato de la dieta

Un pequeño incremento en la excreción urinaria de oxalato influye en la sobresaturación del oxalato de calcio tanto como un incremento mucho mayor en la excreción urinaria de calcio. Aproximadamente, 40% del oxalato presente en la orina proviene de la producción metabólica del hígado, 40% proviene de la conversión del ascorbato y menos de 10% proviene de las fuentes alimentarias. Un estudio epidemiológico no halló asociación entre el ácido ascórbico sérico y la prevalencia de litiasis renal (Simon y Hudes, 1999). En circunstancias normales, la ingestión de dosis más bien altas de ácido ascórbico no conduce a un aumento en la excreción urinaria de oxalato (Tiselius y Almgard, 1977); sin embargo, algunos individuos pueden mostrar aumento de la conversión de ascorbato a oxalato. **Por lo tanto, parece prudente evitar los excesos de vitamina C en pacientes con formación recurrente de cálculos de oxalato de calcio, especialmente si el oxalato urinario está elevado.** Una dieta baja en oxalato puede originar disminución de la excreción urinaria de oxalato; sin embargo, ésta tiende a ser bastante desagradable, y es raro el paciente que puede seguir con esta dieta un período prolongado de tiempo. En un intento de disminuir la absorción alimentaria de oxalato, Massey y Kynast-Gales (1998) sustituyeron la leche por jugo de manzanas en un grupo de formadores normocalciúricos de cálculos de oxalato de calcio que participaban en una dieta que contenía una moderada cantidad de oxalato. La excreción de oxalato de 24 horas fue 18% más baja (aunque la excreción de calcio fue 17% más alta) en la dieta con leche. El índice de riesgo de precipitación para el oxalato de calcio permaneció sin cambios.

Fosfato de la dieta

Se ha usado una dieta baja en fosfato para la prevención de los cálculos de estruvita porque, en teoría, ésta baja la sobresaturación del fosfato amónico de magnesio (Shorr y Carter, 1950; Lavengood y Marshall, 1972). Tal restricción alimentaria no ataca el núcleo del problema: la infección urinaria con microorganismos productores de ureasa. Una dieta baja en fosfato conduce a incrementos en la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 y en la absorción de calcio, y a hipercalciuria. Si la modificación alimentaria es lo suficientemente severa, pueden aparecer miopatía y osteomalacia (Martin y col., 1975).

Alta ingestión de líquidos
Restricción de sodio
Restricción de oxalato
Si es posible, evitar la glotonería con las purinas
Aumento de la ingestión de frutas cítricas
Restricción de calcio (moderada) en la hipercalciuria sólo en presencia de densidad ósea normal

Fig. 96-23. Modificaciones alimentarias (para tratamiento de largo plazo) aplicada a todos los pacientes con episodio recurrente o primer episodio con riesgo de recurrencia (con anormalidades metabólicas presentes, o sin ellas). (Cortesía de Mission Pharmacal, San Antonio, TX.)

Fibras de la dieta

Los pacientes con cálculos de oxalato de calcio ingieren menos fibra dietaria que los sujetos sanos. La fibra, o su componente ácido fítico, se une al calcio intestinal y disminuye la absorción de éste. La fibra también disminuye el tiempo de tránsito intestinal (Shah y col., 1980; Tizzani y col., 1989). El salvado libre de fitatos es menos efectivo que el salvado regular en reducir la tasa de excreción de calcio (Ohkawa y col., 1983). El suplemento de la dieta con salvado de trigo, soja o arroz disminuye la recurrencia litiásica (Ebisuno y col., 1986; Robertson, 1987; Gleeson y col., 1990). Hirvonen tiene la opinión opuesta (1999). En un estudio epidemiológico de 27.000 hombres finlandeses, ¡la ingestión de fibras se asoció directamente con el riesgo de litiasis renal, mientras que el consumo de cerveza tuvo un efecto protector!

Es esperable que la disminución en la absorción intestinal de calcio lleve a un incremento de la absorción de oxalato y de su excreción urinaria. Verdaderamente, varios estudios (Ebisuno y col., 1986; Gleeson y col., 1990) han demostrado que los pacientes que ingieren suplementos con salvado exhiben un modesto aumento en la excreción urinaria de oxalato. Sin embargo, este efecto disminuye con el tiempo.

Resumen

Los autores aconsejan a los pacientes beber la suficiente cantidad de agua como para mantener el volumen de orina por encima de los 3 litros/día, esperando que cumplan al menos con 2 litros/día. A los pacientes se los instruye para que limiten la ingestión diaria de carne a 8 onzas (230 g) o menos, sustituyan con pan integral de trigo el pan blanco y coman cereales con fibra natural. Los autores sugieren que los pacientes limiten su consumo de comidas ricas en oxalato y que no agreguen sal en la mesa. Se les dice que no restrinjan los productos lácteos pero que eviten el exceso (no más de tres vasos de leche por día). Se les advierte que tal dieta no sólo disminuye su probabilidad de recurrencia litiásica sino que también beneficia su salud general al reducir el riesgo de hipertensión, y de enfermedad cardíaca y colónica. Los autores sugieren que toda la familia del paciente siga una dieta similar (fig. 96-23).

Medidas específicas

Tiazidas

Las tiazidas fueron originariamente usadas por Yendt y col., en 1966 para el tratamiento de pacientes con hipercalciuria idiopática. Desde entonces, este grupo de drogas se ha usado más ampliamente en el manejo médico

de la enfermedad litiásica recurrente por oxalato de calcio. **Las tiazidas estimulan en forma directa la reabsorción de calcio en la nefrona distal mientras promueven la excreción de sodio. El tratamiento de largo plazo con tiazidas lleva a una depleción de volumen, contracción del volumen extracelular y reabsorción tubular proximal de sodio y calcio.** Las tiazidas también estimulan el efecto de la PTH, aumentando la reabsorción renal de calcio. Las tiazidas no afectan la absorción intestinal de calcio en sujetos normales (Earnest y col., 1974) o en pacientes con hipercalciuria absortiva (Zerwekh y Pak, 1980; Preminger y Pak, 1987), pero la disminuyen en los pacientes con hipercalciuria renal. La clortalidona mejora el balance de calcio en la hipercalciuria idiopática grave al disminuir la excreción urinaria de calcio más de lo que disminuye su absorción intestinal (Coe y col., 1988). De esta forma la densidad ósea puede aumentar durante el tratamiento de la hipercalciuria absortiva con tiazidas (Preminger, 1995). Sin embargo, el tratamiento prolongado estabiliza la densidad ósea y atenúa el efecto hipocalciúrico de las tiazidas. **A dosis de 50 mg dos veces al día, la hidroclorotiazida provoca una reducción media de 150 mg/día en el calcio urinario en pacientes normocalciúricos y de 400 mg/día en pacientes hipercalciúricos** (Yendt y Cohanim, 1978).

Las tiazidas pueden incrementar la excreción urinaria de magnesio y zinc, pero estas respuestas no son consistentes. La pérdida de potasio provocada por las tiazidas puede ocasionar hipocitraturia. La excreción urinaria de oxalato se incrementa al principio pero disminuye en los tratamientos largos (Yendt y Cohanim, 1978).

El cuadro 96-12 ofrece un resumen de los resultados de los ensayos aleatorios de tiazidas y de un estudio que usa un diurético no tiazídico, la indapamida. Todos comparan los fármacos activos contra placebo en el tratamiento de la enfermedad litiásica por oxalato de calcio. **Aunque los resultados de la terapia son impresionantes cuando las tasas de recidiva después del tratamiento son comparadas con las tasas de recidiva antes del tratamiento, disminuciones igualmente impresionantes en las tasas de recidiva se obtienen en los pacientes de los grupos placebo.** En total, el 73% de los pacientes tratados con placebo continuaron sin cálculos, comparado con el 85% de los pacientes tratados con tiazidas. **Cualquier efecto benéfico de las tiazidas sólo se ve en estudios que tienen seguimientos de más de 2 años.** Las tiazidas pueden estar especialmente indicadas en los pacientes con hipercalciuria renal. Cuando se usan en esta condición, las tasas de formación de cálculos caen cerca de 90%, comparadas con las tasas de formación de cálculos pretratamiento pero no con las del tratamiento con placebo (Pak y col., 1981c; Pak, 1982a).

La dosis estándar de hidroclorotiazida para el tratamiento de la enfermedad litiásica por oxalato de calcio es de 25 a 50 mg dos veces al día. Como alternativa, pueden usarse triclormetiazida, 2 mg dos veces al día, o bendroflumetiazida, 2,5 mg dos o tres veces al día. Los efectos colaterales pueden minimizarse empezando con dosis pequeñas y aumentándolas durante un período de 1 a 3 semanas. **Aunque los efectos colaterales son en general leves, aparecen en el 30 a 35% de los pacientes tratados, la mayoría de los cuales abandona el tratamiento. Los efectos colaterales se ven usualmente al principio del tratamiento pero desaparecen con el tratamiento continuo.** La languidez y la somnolencia son los síntomas más comunes y pueden aparecer en ausencia de hipopotasemia. El suplemento de potasio no necesita darse en forma rutinaria, pero los pacientes con evidente deficiencia de potasio, los que se hallan en tratamiento con digital o los que desarrollan hipocitraturia necesitan suplemento de potasio. Raramente, las tiazidas desenmascaran o inducen un hiperparatiroidismo primario. También pueden provocar deterioro en la tolerancia a los hidratos de carbono e hiperuricemia. Una complicación más angustiante es la disminución de la libido o la disfunción sexual. Tales efectos adversos son alarmantes en el típico paciente con enfermedad litiásica por oxalato de calcio: el hombre joven.

Ortofosfatos

Las sales de ortofosfatos se han usado durante varios años en el manejo de la urolitiasis cálcica pero tienen escasa popularidad, tal vez debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia y a la incidencia de efectos colaterales. En principio, los ortofosfatos se usaron con la esperanza de que se unieran al calcio de la dieta en el intestino y así redujeran su absorción. Sin embargo, la absorción fraccionada de calcio parece no estar afectada en los sujetos a quienes se administra ortofosfatos (Thomas, 1976). No obstante, los ortofosfatos disminuyen la producción de 1,25-dihidroxivitamina D_3 sin afectar la función paratiroidea (Van Den Berg y col., 1980; Insogna y col., 1989). **Clínicamente, la excreción urinaria de calcio disminuye en alrededor del 50% en los pacientes con hipercalciuria absortiva y en alrededor del 25% en los pacientes sin este trastorno.** Los ortofosfatos pueden aumentar la reabsorción tubular renal de calcio.

Estudios no controlados han comunicado tasas de remisión del 75 al 91% en formadores recurrentes de cálculos tratados con ortofosfatos (Smith y col., 1973; Pak y col., 1981c). En un estudio prospectivo a doble ciego, Ettinger (1976) evaluó a 71 pacientes con cálculos recurrentes de oxalato de calcio tratados con un placebo inerte, una dieta baja en calcio o fosfato ácido de potasio. Con un seguimiento de cerca de 3 años, la media de los niveles de calcio urinario cayó 33% en los pacientes que seguían el tratamiento con fosfatos; sin embargo, no hubo disminución apreciable en la formación de cálculos renales. Después de los 3 años de seguimiento, el 73% de los pacientes tratados con placebo, el 47% de los pacientes tratados con una dieta baja en calcio y el 50% de los pacientes tratados con fosfato ácido de potasio presentaron recidivas. Sin embargo, el examen de los patrones de recurrencia indica que, al revés que con las tiazidas, los fosfatos pueden disminuir la recidiva litiásica dentro de los primeros 2 años de seguimiento pero pierden su efectividad con tratamientos más largos. Este estudio fue criticado porque se usó un ácido en lugar de una forma neutra de fosfato; no obstante, es uno de los pocos estudios prospectivos y aleatorizados sobre el uso de ortofosfatos en la prevención de la enfermedad litiásica por oxalato de calcio.

Cuadro 96-12. *Ensayos aleatorizados de tratamientos diuréticos para la prevención de cálculos de oxalato de calcio*

Año	*Autor*	*Diagnóstico*	*Agente*	*nº de pacientes*	*nº de controles*	*Eficacia*	*Seguimiento*	*Comentarios*
1981	Brocks y col.	Cálculos de calcio recurrentes	Bendroflumetiazida, 2,5 mg 3 veces al día	29	33	83% de remisión en los controles, 85% en los tratados: no significativo	1,6 años	No todos los pacientes eran hipercalciúricos. De los cálculos esperados, sólo el 16% se formaron en los controles; el 24% en los tratados
1982	Scholz y col.	Cálculos de calcio recurrentes	Hidroclorotiazida, 25 mg 2 veces al día	25	26	77% de remisión en los controles, 76% en la tiazida: no significativo	1 año	El calcio urinario en ayunas estaba aumentado durante el pretratamiento, disminuyó con las tiazidas, pero no en los controles. La producción de orina aumentó en ambos grupos, indicando que la hidratación fue suficiente
1984	Laerun y Larsen	Formadores recurrentes de cálculos	Hidroclorotiazida, 25 mg 2 veces al día	25	25	45% de remisión en los controles, 75% en las tiazidas: diferencia significativa. Los controles formaron 21 cálculos. Los tratados formaron 230 cálculos: no significativo	3 años	Estudio de práctica general. 75% de los pacientes no tenía hipercalciuria. La diferencia fue vista sólo después de los 18 meses
1988	Ettinger y col.	Cálculos de calcio recurrentes	Clortalidona, 25 o 50 mg/día	42	31	55% de remisión en los controles, 86% en los tratados: significativo	3 años	Sólo el 15% de los pacientes tenía hipercalciuria. La adherencia a la dieta no fue estimulada ni evaluada; a los fármacos, fue evaluada. La producción urinaria no fue medida. Tasa de abandono, 16% en controles, 35 a 40% con clortalidona
1984	Wilson y col.	Cálculos de calcio recurrentes	Hidroclorotiazida, 100 mg/día	21	23	65% de remisión en los controles, 70% en los tratados: no significativo. 0,32 cálculos por año en los controles, 0,15 cálculos por año en los tratados: significativo	<3 años	Ningún paciente hipercalciúrico. Otros tratamientos –fosfato de magnesio, alopurinol– fueron inefectivos
1992	Okhawa y col.	Hipercalciuria idiopática	Triclormetiazida, 4 mg/día	82	93	86% de remisión en los controles, 92% en las tiazidas: no significativo. Tasa de formación de cálculos significativamente más baja en los pacientes tratados	3 años	Estudio multiinstitucional. Todos los pacientes tenían hipercalciuria. Muchos formaron un solo cálculo
1993	Borghi y col.	Hipercalciuria idiopática	Indapimida, 2,5 mg/día, o indapimida más alopurinol, 300 mg/día	25	25	65% de remisión en los controles, 95% en los tratados: significativo		La producción urinaria no aumentó en ninguno de los dos grupos; por lo tanto, la hidratación puede no haber sido efectiva
Total				253	252	73% de remisión en los controles, 85% en los pacientes tratados		Los efectos benéficos con el tratamiento fueron vistos sólo en los ensayos con seguimiento ≥2 años

La excreción urinaria de fósforo aumenta en forma marcada durante el tratamiento con fosfato neutro o alcalino, lo cual lleva a un aumento en la actividad inhibidora de la orina, quizá debido al aumento de la excreción de pirofosfato y citrato (Preminger, 1995). Así, la saturación urinaria de oxalato de calcio disminuye mientras que la de fosfato de calcio aumenta. Se ha comunicado que este tratamiento produce calcificación en tejidos blandos en pacientes con insuficiencia renal. Está contraindicado en pacientes con enfermedad litiásica por fosfato amónico de magnesio. Los ortofosfatos pueden ocasionar alteraciones gastrointestinales y diarrea.

Fosfato sódico de celulosa

El fosfato sódico de celulosa es una resina no absorbible que adsorbe calcio e inhibe la absorción intestinal de calcio. En una serie, el fosfato sódico de celulosa disminuyó la absorción intestinal de calcio en 85% en pacientes con hipercalciuria y nefrolitiasis recurrente (Blacklock y MacLeod, 1974). El tratamiento agudo con fosfato de celulosa disminuye la excreción urinaria de calcio de 50 a 70%. Sin embargo, aumenta la excreción urinaria de oxalato (Hayashi y col., 1975). El índice de saturación urinario para el oxalato de calcio se ve afectado en forma inconsistente. Estudios no controlados demostraron disminución en la formación de cálculos en pacientes tratados con fosfato sódico de celulosa (Blacklock y MacLeod, 1974; Pak y col., 19981c). En el estudio de Pak y col., 18 pacientes con hipercalciuria absortiva tipo 1 fueron tratados con 10 a 15 g/día de fosfato sódico de celulosa divididos en varias dosis. También se usaron suplemento de magnesio y restricción alimentaria de calcio y oxalato. Con un seguimiento medio de 2,4 años, el 78% de los pacientes aún no presentaban recidivas y el resto mostró escasa formación de cálculos. En otro estudio, Backman y col., (1980b) compararon los efectos del fosfato de celulosa con los de la dieta e hidratación. Aunque este estudio no fue aleatorizado, el 47% de los formadores de cálculos tratados con fosfato de celulosa presentaron recidivas dentro de los 2 años de seguimiento, un valor no muy diferente al de los sujetos control.

El fosfato sódico de celulosa es mal tolerado por algunos individuos, los cuales presentan náuseas y diarrea. Cuando se usa en pacientes con absorción intestinal de calcio normal, puede ocasionar balance de calcio negativo y estimulación paratiroidea. La resina también adsorbe magnesio, lo que produce hipomagnesuria. Por último, adsorbe calcio del intestino, haciendo que más oxalato esté disponible para su absorción. Por lo tanto, puede incrementar la excreción urinaria de oxalato. Por estas razones, **el fosfato sódico de celulosa debe usarse sólo en casos documentados de hipercalciuria absortiva. Deben administrarse simultáneamente un suplemento oral de magnesio y seguir una moderada restricción alimentaria de oxalato.** En estas condiciones, el fosfato sódico de celulosa reduce el calcio urinario, reduce la cristalización de las sales de calcio, mantiene la densidad ósea y es clínicamente efectivo (Preminger, 1995). El salvado de arroz (Ebisuno y col., 1991) también se une al calcio intestinal e incrementa el pirofosfato urinario. En un estudio de largo plazo no controlado, el salvado de arroz redujo las recurrencias litiásicas. En otro estudio, 73 pacientes con formación recurrente de cálculos urinarios fueron tratados con 40 g diarios de salvado no procesado. Se agregó hidroclorotiazida durante los meses de verano. En un seguimiento de 2 años, tres cuartos de los pacientes estuvieron libres de cálculos. La combinación de tiazida y salvado fue superior a salvado solo en la prevención de la formación de cálculos (Alaopas y col, 1987).

Alopurinol

El alopurinol inhibe a la xantina oxidasa y disminuye la producción de ácido úrico. Se ha usado en dosis de 100 mg tres veces por día para el tratamiento de las nefrolitiasis hiperuricosúricas de oxalato de calcio y ácido úrico. En varios estudios, el alopurinol se usó en pacientes con litiasis cálcica recurrente, no todos ellos con hiperuricosuria (Smith, 1977; Scott y col., 1979; Wilson y col., 1984; Fellstrom y col., 1985; Marangella y col., 1985; Miano y col., 1985; Robertson y col., 1985). En estos estudios, aunque hubo disminución de los eventos litiásicos, ésta no fue mayor de lo que sería esperable con hidratación y restricción de los excesos alimentarios. En contraste, Coe (1977) encontró que el alopurinol, cuando se usaba en pacientes con hiperuricosuria y normocalciuria, conducía a índices de litiasis postratamiento de 0,08 y 0,04 por paciente por año, menos de lo que se esperaría con placebo solo. En un estudio prospectivo, a doble ciego y aleatorizado, Ettinger y col., (1986) administraron alopurinol a 60 pacientes con hiperuricosuria, normocalciuria y litiasis recurrente por oxalato de calcio. Se estableció un "período de gracia" de 6 meses durante el cual cualquier cálculo nuevo que fuera expulsado no se consideró un fracaso del tratamiento. Con un seguimiento de más de 39 meses, aparecieron nuevos eventos litiásicos (recidiva o formación de cristales) en el 58% de los pacientes del grupo placebo y en el 31% de los pacientes del grupo del alopurinol. El grupo placebo tuvo un 63,4% menos cálculos, mientras que el grupo del alopurinol tuvo un 81,2% menos cálculos. La media del índice de eventos litiásicos fue de 0,26 por paciente por año en el grupo placebo y de 0,12 en el grupo del alopurinol. El grupo del alopurinol tuvo un tiempo significativamente más largo hasta la recidiva litiásica. El estudio Ettinger ofrece la prueba más contundente de que el alopurinol es efectivo en el tratamiento de la nefrolitiasis hiperuricosúrica (fig. 96-24).

Los efectos colaterales del alopurinol son, principalmente, las reacciones a la droga. Se ha visto una severa hipersensibilidad al alopurinol cuando se asocia con tiazidas en pacientes con compromiso renal previo (Young y col., 1974).

Citratos

Dos agentes se han usado para el tratamiento de la hipocitraturia: el citrato sódico de potasio, comúnmente usado en Europa, y el citrato de potasio, en forma líquida o como una tableta de matriz cerosa, en los Estados Unidos. La dosis terapéutica usual es de 30 a 60 mEq/día,

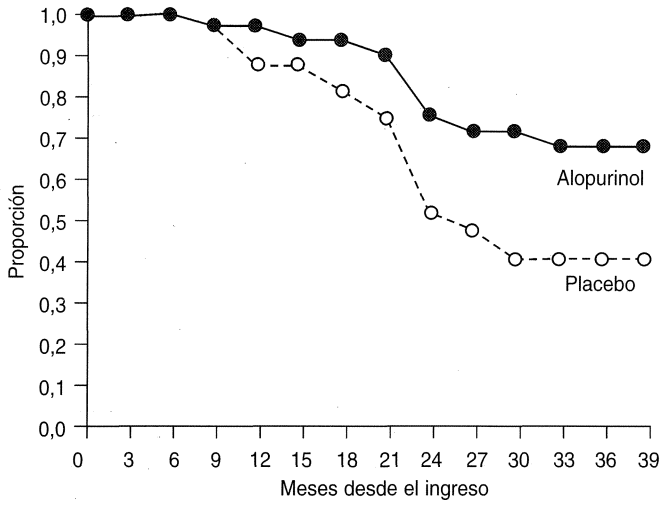


Fig. 96-24. Tabla de supervivencia que muestra la proporción de pacientes sin eventos litiásicos durante el tratamiento con alopurinol o placebo. (Tomado de Ettinger B, Tang A, Citron JT, et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med 1986; 315:1388. Copyright 1986; Massachusetts Medical Society. Reimpreso con permiso del *New England Journal of Medicine*.)

divididos en tres tomas (Pak y col., 1985a; Sakhaee y col., 1991) o como una dosis vespertina única (Berg y col., 1992). En Europa, se prefiere el citrato sódico de potasio debido al relativo mal sabor del citrato de potasio (Hermann y col., 1992). Este problema no ha sido comunicado en los Estados Unidos. Pak (1987a) prefiere el citrato de potasio porque parece que éste disminuye la excreción urinaria de calcio, al menos temporalmente. El citrato de sodio no disminuye la excreción urinaria de calcio, quizás debido al incremento de la carga de sodio asociada con la terapia (Sakhaee y col., 1983).

Hay informes antagónicos sobre la eficacia del citrato en la prevención de la recurrencia litiásica. Pak y col., (1985a) inicialmente usaron el citrato de potasio para tratar a 13 pacientes con hipercalciuria en quienes había fracasado el tratamiento con tiazidas. En un seguimiento de 1 a 2 años, todos los pacientes habían reducido la formación de cálculos, y 10 de los 13 pacientes (77%) dejaron de formar cálculos por completo. Pak (1987a) posteriormente informó sobre el uso de citrato de potasio en 35 pacientes con hipocitraturia. En un seguimiento de 1,7 años, el 87% de los pacientes estaba libre de recidivas. En contraste, Berg y col., (1992) hallaron una tasa de recurrencia del 28% en 72 pacientes tratados con citrato sódico de potasio, aunque sólo la mitad de estos pacientes tenían hipocitraturia.

Dos pequeños estudios aleatorios han comparado el citrato con la hidratación oral en el tratamiento de pacientes con enfermedad litiásica por calcio. Hofbauer y col., (1994) compararon el citrato sódico de potasio con la profilaxis general en 50 pacientes seguidos durante 3 años. El 65% de los sujetos control y el 72% del grupo tratado tenían hipocitraturia. El 69% de los pacientes en el grupo del tratamiento y el 73% de los pacientes del grupo control siguieron formando cálculos. El índice de recidivas litiásicas cayó de 2,1 a 0,9 cálculos por paciente por año con el tratamiento. En el grupo control, los números correspondientes fueron de 1,8 y 0,7. Este estudio fue criticado debido a que se usó citrato sódico de potasio, el cual puede haber causado hipercalciuria. Sin embargo, de los pacientes tratados, el 48% tenía hipercalciuria antes del tratamiento, mientras que sólo el 25% tuvo hipercalciuria durante el tratamiento. Por lo tanto, parece que el citrato alcalino en verdad baja la excreción urinaria de calcio en algunos de estos pacientes. Además, ningún estudio prospectivo aleatorio ha confirmado la superioridad del citrato de potasio sobre el citrato sódico de potasio en la prevención de las recidivas litiásicas. En otro estudio, Abdulhadi y col., (1993) informaron los resultados del tratamiento de largo plazo con citrato de potasio en 10 pacientes con hipocitraturia y nefrolitiasis cálcica recurrente comparados con 13 controles con enfermedad litiásica tratados solamente con hidratación. La tasa de formación de nuevos cálculos disminuyó 62% en el grupo del citrato y 70% en los controles. El 20% de los pacientes tratados y el 31% de los controles siguieron formando cálculos. Los pacientes de este estudio eran francamente hipercalciúricos, y la excreción urinaria promedio de citrato fue de 69 mg por 24 horas. Siendo así, algunos de estos pacientes pueden haber tenido ATR, una condición que es notoriamente difícil de tratar.

Un estudio más reciente consideró una nueva formulación de citrato de potasio-magnesio para la profilaxis de la nefrolitiasis de oxalato de calcio (Ettinger, 1997). La admisión a este estudio no requirió la presencia de hipocitraturia. En este estudio prospectivo, doble ciego, 64 pacientes con enfermedad litiásica recurrente fueron asignados en forma aleatoria a recibir placebo o el fármaco. En un seguimiento de más de 3 años, el riesgo relativo de recidivas litiásicas fue de 0,16 para el citrato de potasio-magnesio comparado con el placebo. Alrededor del 20% de los pacientes refirieron que el fármaco tenía mal gusto.

Por lo tanto, **el tratamiento con citrato es un nuevo y prometedor método para la prevención de la enfermedad litiásica recurrente por oxalato de calcio. Sin embargo, se necesita confirmar su eficacia en ensayos prospectivos de largo plazo.** Aun en los ensayos que resultaron negativos, los investigadores creyeron que los cálculos fueron expulsados con cólicos menos severos (Hofbauer y col., 1994). Si éste es el caso, el tratamiento con citrato será una bendición para el paciente promedio, aun si no disminuye la recidiva litiásica.

Magnesio

La administración de sales de magnesio fue defendida por primera vez con el argumento de que reducía la excreción urinaria de oxalato. **Algunas sales de magnesio aumentan la excreción urinaria de magnesio y de este modo generan una más favorable relación magnesio:calcio en la orina, condición que ofrece relativa protección contra la formación de cálculos. El magnesio disminuye la reabsorción tubular renal de citrato por medio de la quelación del citrato y así aumenta la excreción urinaria de éste.** Melnick y col., (1971) hallaron que la recurrencia litiásica cayó de 6 cálculos por año a 0,073 cálculos por año en un grupo de 149 formadores

recurrentes de cálculos de oxalato de calcio tratados con óxido de magnesio. Prien y Greshoff (1974) informaron que alrededor del 70% de los pacientes a quienes se les administró 300 mg de óxido de magnesio y 100 mg de piridoxina mostraron completa cesación de la formación de cálculos. Johansson y col., (1980) trataron a 56 pacientes con 400 a 500 mg de hidróxido de magnesio. El 80% de los pacientes tratados estuvieron libres de cálculos, en comparación con el 50% de los que no recibieron el suplemento de magnesio. El índice de formación de cálculos cayó de 0,8 cálculos por año a 0,03 cálculos por año en los pacientes tratados y de 0,5 cálculos por año a 0,22 cálculos por año en los sujetos control. Dos ensayos aleatorios (Wilson y col., 1984; Ettinger y col., 1988) no mostraron diferencia en las tasas de recurrencia entre los pacientes tratados y los no tratados. En estos estudios no se dieron los detalles de la aleatorización ni se describieron en detalle las anormalidades bioquímicas.

Varias sales de magnesio se han usado para el tratamiento de la enfermedad litiásica. El óxido de magnesio y el hidróxido de magnesio son absorbidos con dificultad, y producen sólo una leve disminución en el oxalato urinario y un modesto incremento en el magnesio urinario (Barilla y col., 1978a; Johansson y col., 1980; Ahlstrand y Tiselius, 1984). Los niveles urinarios de calcio aumentan durante la administración de suplementos de óxido de magnesio (Melnick y col., 1971; Fetner y col., 1978; Tiselius y col., 1980), y por lo tanto la saturación urinaria de oxalato de calcio no baja significativamente con óxido de magnesio. Lindberg y col., (1990a) hallaron que tanto el citrato de magnesio como el óxido de magnesio producían sólo modestos cambios benéficos en la bioquímica urinaria cuando eran administrados en un estómago vacío. **Sin embargo, cuando las sales de magnesio eran administradas con las comidas, provocaban cambios más sobresalientes en la bioquímica urinaria** y disminuían la saturación relativa de la orina con oxalato de calcio o brusita.

La intolerancia gastrointestinal es el principal efecto colateral del tratamiento con magnesio. Por el momento, los suplementos de magnesio no son ampliamente usados. Pueden estar indicados en pacientes con nefrolitiasis hipomagnesúrica de oxalato de calcio, la cual se ve en menos del 5% de los pacientes con litiasis cálcica recurrente. El suplemento de magnesio pueden usarse con fosfato sódico de celulosa en el tratamiento de pacientes con hipercalciuria absortiva tipo 1 y con citrato de potasio en pacientes con síndromes diarreicos crónicos.

Tratamiento selectivo versus tratamiento no selectivo

El fundamento a favor del uso de una terapia selectiva para la nefrolitiasis basada en la bioquímica urinaria presupone que la normalización de los parámetros urinarios evita las recurrencias litiásicas y que el tratamiento selectivo es más efectivo y seguro que la terapia aleatoria para cumplir este objetivo. En el primer estudio que examinó este concepto, Pak y col., (1981c) hallaron que el tratamiento selectivo produjo una tasa de remisión de entre el 70 y el 91% y redujo la formación de cálculos en el 88 al 100% de los pacientes así tratados. Cada uno de los programas de tratamiento produjo disminución de la formación de cálculos en la población elegida. En otros estudios, Ettinger y col., (1986) hallaron que el alopurinol fue más efectivo en los pacientes con hiperuricosuria pura que en los pacientes con hipercalciuria. En un estudio realizado por Pak y col., (1985a), el citrato de potasio fue más efectivo en pacientes con hipocitraturia que en pacientes con citrato urinario normal.

Pak (1990) se preocupó por los efectos colaterales del tratamiento no selectivo. El tratamiento de la hipercalciuria renal con fosfato sódico de celulosa, un agente que reduce la absorción del calcio del intestino mientras que permite una continua pérdida de calcio por la orina, puede exagerar el hiperparatiroidismo secundario y promover la desmineralización ósea. Las tiazidas pueden provocar depósito de calcio en los huesos de los pacientes con hipercalciuria absortiva, e hipercalcemia en los pacientes con hipercalciuria reabsortiva. Los ortofosfatos pueden también provocar retención de calcio en pacientes con hipercalciuria absortiva normofosfatémica. El citrato de potasio, usado en presencia de infección del tracto urinario, puede aumentar el pH urinario y promover el crecimiento de los cálculos. El citrato de sodio puede aumentar la excreción urinaria de calcio, incrementando la saturación de las sales de calcio y promoviendo la cristalización inducida por urato.

Intelectualmente, es atrayente clasificar la enfermedad litiásica según los metabolitos urinarios y usar el tratamiento selectivo. Sin embargo, no hay pruebas de que el tratamiento selectivo sea más eficaz que el no selectivo. Una ventaja de usar el tratamiento no selectivo es que se evitan los costos y el trabajo de clasificar la enfermedad litiásica por oxalato de calcio. Es importante hacer notar que en tres de los cuatro ensayos aleatorizados en los que se encontró que las tiazidas eran efectivas, los agentes se usaron sobre una base no selectiva y sólo una minoría de los pacientes tenían hipercalciuria (Laerum y Larsen, 1984; Wilson y col., 1984; Ettinger y col., 1988). También es verdad que la mayoría de los pacientes no tenían una anormalidad metabólica aislada sino más bien una combinación de anormalidades, y en este caso el tratamiento selectivo puede ser demasiado puntual. Por último, Coe y col., (1992) cuestionaron la subclasificación de la hipercalciuria idiopática en las estrechas divisiones de hipercalciurias absortiva, renal y reabsortiva. Estos investigadores sugieren que la hipercalciuria representa una continuidad de trastornos, con elementos variables de los trastornos absortivo, renal y reabsortivo.

Aunque los autores prefieren usar el tratamiento selectivo, en ausencia de pruebas concluyentes de que éste es mejor y más seguro que el tratamiento no selectivo, no se oponen a aquellos que prefieren un abordaje más sencillo. El cuadro 96-13 **muestra los métodos actualmente aceptados para el tratamiento médico selectivo de los pacientes con cálculos renales.**

Problemas en la literatura en lo que se refiere a la prevención de las recidivas

La literatura médica que trata de la prevención de las recurrencias litiásicas puede, en términos generales, ser dividida en dos categorías: 1) estudios en los que la evo-

Cuadro 96-13. *Tratamiento selectivo de los cálculos recurrentes*

Trastorno	*Tratamiento*	*Mecanismos de acción*	*Efectos colaterales*
Bajo volumen urinario	Alta ingestión de líquidos	Aumento del volumen urinario, disminución de la saturación urinaria	Ninguno
Hipercalciuria absortiva tipo I	Fosfato sódico de celulosa	Disminución de la absorción intestinal de calcio	Malestar gastrointestinal leve, gusto desagradable, artritis
	Tiazidas y otros diuréticos hipercalciúricos	Disminución de la excreción urinaria de calcio	Languidez, flojedad, somnolencia, debilidad, disfunción sexual, deterioro de la tolerancia a la glucosa, hipopotasemia, aumento del colesterol sérico, aumento del depósito de calcio en hueso (?)
Hipercalciuria absortiva tipo II	Dieta baja en calcio, fosfato sódico de celulosa	Disminución de la absorción intestinal de calcio	Pérdida mineral ósea
Hipercalciuria absortiva tipo III	Ortofosfatos	Disminución de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 y del calcio urinario, aumento de citrato y pirofosfato urinarios	Diarrea, abotagamiento, artralgia (?)
Hipocitraturia,incluyendo acidosis tubular renal	Citrato de potasio	Aumento del citrato urinario, aumento del pH urinario	Intolerancia gastrointestinal
Hipomagnesiuria	Citrato de magnesio	Aumento del magnesio y citrato urinarios	Intolerancia gastrointestinal
Hiperuricosuria con cálculos de oxalato de calcio	Alopurinol	Disminución del ácido úrico urinario, aumento del citrato y pH urinarios	Reacciones al fármaco, especialmente en pacientes que también toman tiazidas; intolerancia gastrointestinal; falta de adherencia
Cálculos de ácido úrico	Sales alcalinas de potasio	Aumento del citrato urinario, aumento del pH urinario	Intolerancia gastrointestinal
	Disminución del aporte urinario		
	Sales alcalinas de potasio	Disminución del ácido úrico urinario	Reacciones al fármaco
Hiperoxaluria entérica	Alopurinol Piridoxina	Disminución del oxalato urinario, aumento de la unión del oxalato en el intestino	
Síndromes diarreicos crónicos	Suplemento oral de calcio Colestiramina	Disminución de la absorción de oxalato	Empeoramiento de la diarrea, depleción de vitamina K, interacciones con fármacos
	Sales alcalinas de potasio	Aumento del citrato urinario	Intolerancia gastrointestinal
Cálculos de infección	Ácido acetohidroxámico	Disminución de la ureasa, amonio y pH	Cefaleas, temblores, trombosis venosa profunda
Cistinuria	**D**-penicilamina o tiopronina (MPG)	Aumento de la solubilidad de la cistina	Deterioro del gusto y el olfato, proteinuria, enfermedad del suero, anemia

Modificado de Pak CYC: General guidelines in management. En Resnick MI, Pak CYC (eds): Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, p 17; y modificado de Coe FL, Parks JH, Asplin JR: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992; 327:1141. Copyright 1992. Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

lución clínica se mide antes y durante la ejecución y 2) ensayos clínicos aleatorios (Churchill, 1987). La gran mayoría de los estudios clínicos ha empleado la primera estrategia. Dado que la enfermedad litiásica por oxalato de calcio tiene un patrón de recurrencia extravagante e impredecible, tales estudios tienen una falla de concepto. Los pacientes por lo general van a un centro especializado o clínica de litiasis cuando tienen un ataque de la enfermedad litiásica; cualquier remisión de sus síntomas puede ser el resultado de la variable historia natural más que un beneficio del método de intervención. Es difícil conducir un ensayo clínico prospectivo aleatorizado sobre la enfermedad litiásica, y por esta razón se han hecho pocos: 8 con tiazidas (Ettinger, 1976; Brockis y col., 1981; Scholz y col., 1982; Laerum y Larsen, 1984; Wilson y col., 1984; Robertson y col., 1985), 3 con ortofosfatos (Ettinger, 1976; Wilson y col., 1984; Robertson y col., 1985; Ohkawa y col., 1992; Borghi y col., 1983), ninguno con fosfato sódico de celulosa, cinco con alopurinol (Smith, 1977; Wilson y col., 1984; Ettinger y col., 1985; Miano y col., 1985; Robertson y col., 1985), uno con hidróxido de magnesio (Ettinger y col., 1985) y dos con citrato (Abdulhadi y col., 1993; Hofbauer y col., 1994; Ettinger y col., 1997). **Estos estudios sugieren que las tiazidas son eficaces en la prevención de la recurrencia litiásica si el seguimiento es superior a 2 años. El alopu-**

rinol es eficaz en pacientes con hiperuricosuria sin hipercalciuria. La efectividad del magnesio, el fosfato sódico de celulosa, los ortofosfatos y el citrato aún no ha sido probada en ensayos clínicos aleatorizados. Un metaanálisis que incorporó la mayoría de estos ensayos ha corroborado estas conclusiones (Pearle, 1999).

El impresionante éxito terapéutico informado en los estudios que comparan la evolución clínica antes y durante el tratamiento no están confirmados por los ensayos clínicos aleatorizadoss. Aun los ensayos que muestran un supuesto beneficio tienen fallas metodológicas, como pacientes perdidos durante el seguimiento, períodos de gracia o falta de demostración de que la hidratación –el tratamiento placebo– realmente se ha cumplido. El ensayo más largo tiene un seguimiento de aproximadamente 3 años, apenas lo suficientemente largo para una enfermedad con un patrón de recurrencia variable y que dura toda la vida.

En ausencia de ensayos aleatorizados, los autores proponen que se use el siguiente criterio para la interpretación de los resultados de los ensayos con controles históricos. Bek-Jensen y Tiselius (1989) sugirieron que el sesgo que se introduce cuando las recurrencias litiásicas ocurridas inmediatamente antes de la intervención se comparan con las que ocurren durante el tratamiento puede evitarse usando el patrón de recurrencia litiásica al inicio de la enfermedad (más que inmediatamente antes del tratamiento) como el período control. Los autores están de acuerdo. **Como alternativa, la tasa de recidiva litiásica sin tratamiento es, en promedio, del 5 al 10% por año. Por lo tanto, cualquier tratamiento que no produzca una remisión de más del 70% a los tres años debe considerarse inefectivo.**

OTRAS LOCALIZACIONES ANATÓMICAS

Cálculos vesicales

En ciertas partes del mundo, la incidencia de cálculos vesicales es alta. En otras áreas se puede ver una disminución pronunciada y sostenida de los cálculos vesicales desde el siglo XIX. Esta disminución se atribuyó al progreso nutricional y alimentario. En Inglaterra y Francia, durante el siglo XIX, la enfermedad litiásica estuvo mayormente limitada a los niños. Hoy, en esos países es una enfermedad de adultos (Hodgkinson y Marshall, 1975). La disminución en los cálculos vesicales en la niñez probablemente se debe al progreso en la nutrición. En algunas áreas del mundo, como Tailandia e Indonesia, los cálculos vesicales siguen apareciendo en niños. Se ha publicado un simposio sobre enfermedad litiásica idiopática en la vejiga urinaria (Van Reen, 1977).

El cálculo vesical es predominantemente una enfermedad de los hombres. En los Estados Unidos, los cálculos vesicales usualmente aparecen en hombres mayores de 50 años y se asocian con obstrucción del orificio de salida vesical. El diagnóstico de un cálculo de vejiga obliga a realizar una completa evaluación urológica en busca de factores que den origen a retención de orina, como estrechez de la uretra, hipertrofia prostática, divertículo de vejiga y vejiga neurogénica.

A diferencia de los cálculos renales, los de vejiga están usualmente compuestos por ácido úrico (en orinas no infectadas) o por estruvita (en orinas infectadas). Informes de los Estados Unidos comunican cálculos de ácido úrico en cerca del 50% de los pacientes con cálculos vesicales (Douenias y col., 1991). Tales pacientes con frecuencia tienen obstrucción del orificio de salida vesical, lo que provoca que disminuyan la ingestión de líquidos con la resultante producción de una orina concentrada y ácida. La aparición de cálculos de oxalato de calcio o de cistina en la vejiga sugiere la presencia de cálculos en el riñón.

Usualmente se observa un único cálculo en la vejiga, pero en presencia de orina retenida pueden presentarse cálculos múltiples (Sarica y col., 1994). Los cálculos múltiples se forman con más frecuencia cuando hay un divertículo de vejiga. Los cálculos múltiples pueden ser facetados y de tamaño variable (fig. 96-25).

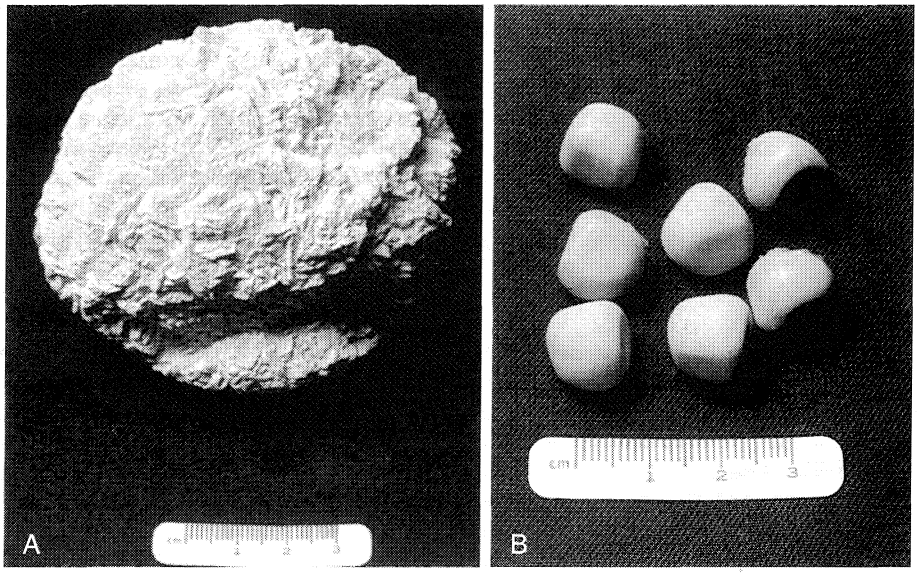


Fig. 96-25. Cálculos vesicales. **A**. Cálculo solitario de estruvita. **B**. Cálculos múltiples facetados. (Cortesía de Worcester District Medical Society, Worcester, MA.)

Síntomas

En pacientes con agrandamiento prostático y orina residual, las quejas pueden ser las de la obstrucción prostática, hallándose el cálculo en forma incidental. Los síntomas típicos de un cálculo vesical son micción dolorosa e intermitente y hematuria terminal. La molestia puede ser un dolor suprapúbico sordo, un dolorimiento o un dolor agudo, el cual se agrava con el ejercicio y el movimiento súbito. El dolor severo generalmente aparece al final de la micción, cuando el cálculo se impacta en el cuello vesical. Se puede obtener alivio recostándose. El dolor puede referirse a la punta del pene, al escroto o al periné y de vez en cuando al dorso, la cadera o hasta el talón o la planta del pie. Además del dolor, puede haber una interrupción del chorro miccional debido al impacto del cálculo en el cuello vesical o en la uretra. En los niños pueden aparecer priapismo y enuresis nocturna.

Diagnóstico

Es frecuente que no se encuentre evidencia de cálculos vesicales en las placas simples por causa de la presencia de ácido úrico en muchos de ellos y también del tejido prostático que se halla por encima. Tales cálculos forman sombras negativas en la fase de cistograma de la urografía intravenosa. La ecografía es útil para detectar cálculos radiolúcidos. La cistoscopia es el método más seguro para la detección de cálculos de la vejiga.

Tratamiento

La erradicación de la obstrucción, la corrección de la estasis vesical y la extracción de los cuerpos extraños disminuye las recidivas. La disolución de los cálculos con el uso de soluciones de Suby G o M es larga y tediosa y en la actualidad rara vez se emplea. La renacidina puede ser usada para disolver los cálculos de estruvita o fosfato y parece demostrar utilidad para prevenir la formación de cálculos cuando se irriga a través de catéteres permanentes suprapúbicos o uretrales. Las irrigaciones dos o tres veces por día con soluciones de ácido acético al 0,25 o 0,5% también sirven como profilaxis de los cálculos recurrentes de estruvita cuando se deben dejar catéteres permanentes durante largos períodos. Los cálculos de ácido úrico pueden ser disueltos con soluciones alcalinas. Sin embargo, la base del tratamiento son los procedimientos urológicos (Drach, 1979).

Cálculos de la próstata y las vesículas seminales

Clasificación

Los verdaderos cálculos prostáticos son aquellos que se desarrollan en los tejidos o acinos de la glándula y no deben confundirse con los cálculos urinarios que se alojan en una uretra prostática dilatada o en un bolsillo de la uretra. Los verdaderos cálculos prostáticos están formados por depósito de material calcáreo en los cuerpos amiláceos. Éstos son cuerpos ovoides o redondos de 2 a 5 mm presentes en los alvéolos de la glándula prostática. Los cuerpos amiláceos tienen estructura laminada, compuesta por lecitina y una sustancia nitrogenada de naturaleza albuminosa, la que aparentemente se forma alrededor de células epiteliales descamadas. Sales inorgánicas (fosfato de calcio, carbonato de calcio) impregnan los cuerpos amiláceos, convirtiéndolos en cálculos. Son raros en los niños pero aparecen con frecuencia en los hombres mayores de 50 años. Varios autores han concluido que la formación de los cálculos prostáticos viene con la edad y que típicamente no tiene importancia clínica. Sutor y Wooley (1974b) observaron que "falsos" cálculos prostáticos probablemente surgen de la precipitación de sales que se encuentran en los líquidos prostáticos normales (fosfatos de calcio y magnesio). La infección también contribuye a la formación de algunos cálculos prostáticos. La ocronosis, asociada con alcaptonuria y precipitación de ácido homogentísico, ha sido relacionada alguna vez con los cálculos prostáticos (Douenias y col., 1991).

Incidencia

La prevalencia de los cálculos prostáticos sintomáticos no se conoce debido a que, en muchos casos, éstos son diagnosticados en forma incidental durante un estudio radiográfico de rutina o estudios ecográficos. Joly (1931) observó 34 casos de cálculos prostáticos en una serie de 636 casos de cálculos urinarios: una incidencia del 5,3%.

Más comúnmente, los cálculos prostáticos se identifican durante la evaluación de pacientes varones con síntomas del tracto urinario bajo, con frecuencia debidos a hiperplasia prostática benigna. Tienen una apariencia ecográfica típica, son altamente ecogénicos y presentan sombra acústica (Jones y col., 1989b; Resnick y col., 1977). Más comúnmente, se hallan en asociación con hiperplasia prostática benigna (Griffiths y col., 1987), pero estudios ecográficos han identificado calcificaciones asociadas con cáncer en el 63% de los pacientes estudiados, con aproximadamente la misma frecuencia en la enfermedad confinada y en la no confinada (Griffiths y col., 1987; Woods y col., 1998). Se observaron microcalcificaciones de varios tipos en el 32% de las próstatas sin cáncer y en el 1,9% de las próstatas sin cáncer seleccionadas en forma aleatoria. También se identificaron calcificaciones prostáticas en pacientes con prostatitis, tanto aguda como crónica, y aunque su presencia, por causa de la infección, puede contribuir a la cronificación del problema, no se cree que se inicien debido a la infección por sí misma.

Además de su presencia tanto en próstatas sanas como enfermas (hiperplasia prostática benigna, cáncer de próstata, prostatitis), las calcificaciones prostáticas pueden provenir de varios tipos de tratamiento, los que incluyen tratamiento radiante (Koh, 1995), electrovaporización (Benjamin y col., 1997) y crioterapia (Aus y col., 1997). Las calcificaciones también pueden aparecer asociadas con la colocación de tutores prostáticos (Chiu y col., 1991; Chiou y col., 1996).

Los cálculos en las vesículas seminales son extremadamente raros (White, 1928). El núcleo se compone de células epiteliales y una sustancia mucosa cubierta con sales de cal. Los cálculos son lisos y duros y varían en tamaño desde 1 mm a 1 cm de diámetro.

Composición

Generalmente los cálculos en la próstata están compuestos de fosfato de calcio. Huggins y Bear (1944) observaron que los componentes orgánicos de proteínas, colesterol y citrato formaban alrededor del 20% del cálculo. Los verdaderos cálculos prostáticos se componen solamente de trihidrato de fosfato de calcio (whitlockita) y carbonato (Sutor y Wooley, 1974b).

Síntomas

Ningún síntoma es patognomónico de la enfermedad litiásica de la glándula prostática. Los síntomas, cuando están presentes, pueden deberse a hipertrofia prostática, estrechez de la uretra o prostatitis crónica. Puede haber sangrado urinario terminal. Un cálculo en la vesícula seminal puede ser silencioso y no producir síntomas. En algunos casos aparecen hemospermia, erecciones dolorosas y molestias perineales en el momento de la eyaculación (Drach, 1975).

Diagnóstico

Un examen panendoscópico con frecuencia revela sólo agrandamiento prostático. Los cálculos pocas veces pueden visualizarse endoscópicamente en pacientes con litiasis prostática. Ocasionalmente se siente un resalto o aspereza cuando pasa el uretroscopio. A veces un cálculo protruye hacia el interior de la uretra y la obstruye. Estudios radiográficos o ecográficos usualmente confirman el diagnóstico de cálculos prostáticos (fig. 96-26). Sombras difusas pueden estar distribuidas por toda la glándula y es más probable que estén relacionadas con procesos inflamatorios crónicos, como tuberculosis. En otros estudios, más frecuentes, se encuentran las distribuciones llamadas en herradura o en anillo. Las sombras rodean una porción central clara formada por la próstata central (el adenoma de uretra). En el tipo en herradura los cálculos se disponen lateralmente, en ambos lados de la glándula, pero están ausentes en la parte anterior a la uretra, que se muestra como la parte abierta de la herradura. En otros casos se observa un gran cálculo único.

Tratamiento

Ningún tratamiento está indicado para los pacientes con cálculos prostáticos asintomáticos. En pacientes con síntomas significativos, puede contemplarse la posibilidad de una prostatectomía transuretral o suprapúbica. En presencia de múltiples cálculos sintomáticos e infección intratable, la prostatectomía total con vesiculectomía seminal bilateral, aunque drástica, usualmente proporciona una cura (Drach, 1992).

Cálculos uretrales en los hombres

La mayoría de los cálculos uretrales en los hombres son cálculos expulsados de la vejiga hacia la uretra. Raramente, un cálculo puede formarse en forma primaria en la uretra cuando está presente una estrechez, o en un bolsillo o

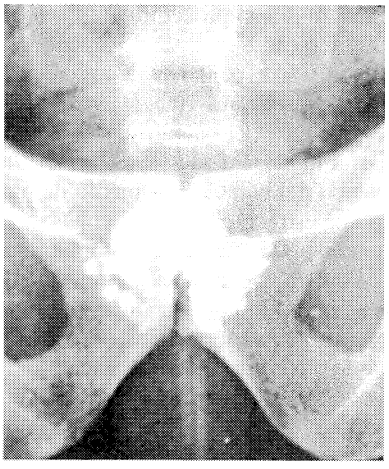


Fig. 96-26. Cálculos prostáticos.

en un divertículo que se abre en el interior de la uretra. Entre los nativos de los países en desarrollo, los cálculos uretrales son comunes en los niños porque los cálculos de la vejiga también son frecuentes. Por otra parte, los cálculos uretrales representan menos del 1% de todos los cálculos urinarios. Los cálculos que migran a la uretra obviamente tienen los mismos constituyentes que los de la vejiga o del tracto urinario superior. Si hay una infección asociada, un cálculo primario de uretra se compone de estruvita. Usualmente, sólo se encuentra un cálculo único.

Síntomas

Mientras orina, el paciente con un cálculo uretral puede experimentar una repentina interrupción de la micción y luego incapacidad para vaciar la vejiga. También aparece goteo. Es posible que el paciente pueda palpar el cálculo dentro de la uretra escrotal o peniana. El dolor ocasionado por el cálculo puede ser más bien severo e irradiarse hacia la punta del pene. Cuando el cálculo se aloja en la uretra posterior, el dolor está referido al perineé o al recto. Cuando el cálculo se aloja en la uretra anterior, el dolor podría ubicarse en el sitio del impacto. Un cálculo puede estar presente en un divertículo de la uretra por un largo período de tiempo sin producir síntomas. Puede observarse secreción uretral como resultado de la infección dentro del divertículo. El paciente puede haber advertido una masa o bulto doloroso que ha aumentado gradualmente de tamaño y dureza en la superficie inferior del pene. Usualmente no aparece ningún cambio en el calibre del chorro de orina y tampoco goteo urinario.

Tratamiento

El tratamiento está influido por el tamaño, forma y posición del cálculo y por el estado de la uretra. A veces, un cálculo en la uretra anterior puede ser asido y extraído mediante pinzas. Simultáneamente se ejerce presión sobre la uretra próxima al cálculo para que éste no se reintroduzca en la vejiga. A veces, un pequeño cálculo puede ser masajeado o exprimido hacia el exterior para que pue-

da expulsarse. Un nuevo procedimiento no invasivo es la instilación intrauretral de un gel de lidocaína al 2% para producir la expulsión espontánea de los cálculos uretrales impactados. El-Sherif y El-Hafi (1991) comunicaron la expulsión espontánea del cálculo en 14 de 18 pacientes tratados de esta manera. Puede ser aconsejable la litotricia y extirpación del cálculo por medio de un uretroscopio. Cuando una estrechez obstruye el pasaje del cálculo, puede efectuarse previamente uretrotomía interna. Cuando un gran cálculo ha permanecido impactado durante algún tiempo en la uretra puede requerirse uretrotomía externa. Un cálculo alojado en la fosa navicular frecuentemente puede ser extraído mediante meatotomía. Un cálculo recientemente impactado en la uretra posterior con frecuencia puede reintroducirse dentro de la vejiga y allí ser triturado (Sharfi, 1991). Si el cálculo es grande e inamovible, puede extirparse a través de la vía perineal o suprapúbica. Cuando el cálculo ocupa un divertículo uretral, debe efectuarse la diverticulectomía y reparación.

Cálculos uretrales en las mujeres

La aparición de cálculos uretrales en las mujeres es infrecuente en comparación con los hombres. Esto puede atribuirse a dos factores: la corta uretra femenina y la rareza de los cálculos vesicales en las mujeres. Los cálculos en la uretra femenina están usualmente asociados a divertículo uretral o a uretrocele.

Síntomas y diagnóstico

Los síntomas de divertículo uretral, con cálculo o sin él, son los de infección del tracto urinario bajo. El dolor durante el coito es un síntoma prominente. Puede aparecer una ocasional secreción de pus, la cual otorga a la paciente un alivio temporal. El examen revela una masa dura en la pared anterior de la vagina en el área de la uretra.

Tratamiento

El tratamiento del uretrocele o del divertículo que contiene un cálculo es quirúrgico, con extirpación del saco que contiene al cálculo. La técnica varía de acuerdo con la preferencia del cirujano operador.

Cálculos prepuciales

Los cálculos prepuciales usualmente se forman cuando una fimosis está presente. Se distinguen tres tipos de cálculos prepuciales. Primero están los cálculos que surgen del espesamiento del esmegma que se impregna de sales calcáreas. El segundo tipo incluye a los cálculos que se forman en la orina estancada en el saco que se forma gracias a la fimosis. Están compuestos de fosfato amónico de magnesio o fosfato de calcio. Los terceros son los cálculos que han sido expulsados de la vejiga al interior de la uretra y han entrado en el saco prepucial a través del meato uretral o por una ulceración a través de la fosa navicular.

En los Estados Unidos estos cálculos son raros. Ésta es principalmente una enfermedad de adultos. Puede no haber síntomas referibles al cálculo; los síntomas usuales son los de una balanopostitis. También puede coexistir un carcinoma cuando el cálculo ha estado presente por largo tiempo. El diagnóstico se establece por palpación del cálculo.

Cuando está presente una infección, debe realizarse una incisión dorsal para establecer un drenaje. El tratamiento final es la circuncisión.

UROLITIASIS PEDIÁTRICA

La urolitiasis es relativamente poco común en los niños comparados con los adultos y ocurre por una variedad de factores, incluidos trastornos metabólicos y genéticos definidos, situaciones geográficas y socioeconómicas, y exposición a medicación y otras influencias ambientales. En muchos casos, el cálculo se produce por etiologías similares a las observadas en los adultos, y las recomendaciones de tratamiento son con frecuencia similares. En otros casos, la formación del cálculo es singular de la población pediátrica y, cuando se encuentran estos trastornos, tanto el tratamiento como las medidas preventivas tienden a ser específicos y complejos. Además, dado el pequeño tamaño del tracto urinario en los niños, algunas formas de intervención que se usan rutinariamente en los adultos, como la ureteroscopia y los procedimientos percutáneos, deben utilizarse con mucha prudencia (Cohen y col., 1996).

Los cálculos urinarios en los niños caen dentro de tres grandes categorías epidemiológicas: cálculos renales en lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer, cálculos del tracto urinario superior vistos en niños y adolescentes, y cálculos vesicales endémicos.

Enfermedad litiásica en los lactantes de muy bajo peso en el momento del nacimiento

La nefrocalcinosis aparece en una significativa proporción de aquellos lactantes que presentaron en el momento del nacimiento un peso menor a 1.500 g. Entre el 30 y el 90% de los lactantes de muy bajo peso en el nacimiento tratados con furosemida presentan calcificaciones renales en la ecografía (Adams y Rowe, 1992). Estos niños están generalmente muy enfermos y requieren apoyo respiratorio y nutricional. **Inicialmente, la formación de cálculos se atribuyó exclusivamente a la hipercalciuria inducida por la furosemida; sin embargo, parece que las calcificaciones renales pueden aparecer en lactantes que no han recibido furosemida** (Polinsky y col., 1993; Campfield y col., 1994; Monge y col., 1998). Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de urolitiasis y nefrocalcinosis en estos lactantes son entre otros, los suplementos alimentarios de sodio, calcio y vitamina D o la administración de soluciones de hiperalimentación parenteral. La hipercalciuria puede ser producida por la administración de esteroides o de teofilina. Muchos lactantes prematuros tienen acidosis metabólica o respiratoria, lo que conduce a hipocitraturia. En un estudio realizado por Monge y col., (1998), se observaron alteraciones de la función tubular renal en alrededor de

los dos tercios de los niños nacidos con muy bajo peso que no fueron tratados con furosemida. Los cambios incluyeron anormalidades de la acidificación, hipercalciuria e hipocitraturia.

La excreción urinaria de oxalato está aumentada en los lactantes de muy bajo peso al nacer que reciben hiperalimentación, quizá como resultado de la conversión del ascorbato y la glicina presentes en estas soluciones a oxalato (Polinsky y col., 1993; Campfield y col., 1993). Campfield y col., (1994) examinaron la excreción urinaria de oxalato de calcio en condiciones de saturación de oxalato y fosfato de calcio en lactantes prematuros y de término alimentados con fórmulas o leche humana. La sobresaturación de oxalato de calcio fue marcadamente más alta en los lactantes pretérmino comparada con la de los lactantes en término y los adultos controles, prescindiendo del método de nutrición. La excreción de oxalato más alta se encontró en los lactantes pretérmino alimentados con fórmula. Múltiples factores contribuyen a aumentar la excreción urinaria de oxalato en los lactantes de muy bajo peso al nacer, incluidos absorción anormal de grasas, aumento en la ingestión de ácido ascórbico y las rutas alternativas del metabolismo del oxalato. En muchos lactantes con hipercalciuria, y en algunos sin ella, la reducción del uso de furosemida y la administración de diuréticos tiazídicos provocan detención o incluso reversión de la nefrocalcinosis o urolitiasis.

Nefrolitiasis en niños y adolescentes

Sólo el 2 a 3% de todos los casos de nefrolitiasis ocurren en niños y adolescentes. La relación varón:mujer es de 2:1, la enfermedad es rara en los negros y se determina una etiología metabólica en casi la mitad de los individuos evaluados (Bennet y col., 1973; Malek y col., 1975). La urolitiasis infectada ocurre más comúnmente en los menores de 4 años, y causas metabólicas definidas se identifican en niños mayores y adolescentes (Churchill y col., 1980). También es interesante que los cálculos por infección aparecen con mayor frecuencia en Europa que en los Estados Unidos (60 a 74% contra 38 a 52%, respectivamente) y que los cálculos de calcio predominan en América (Walther y col., 1980; Bensman y col., 1983; Choi y col., 1987). Por último, los cálculos del tracto superior predominan en los países desarrollados; en algunos países subdesarrollados, como en el sudeste de Asia, predominan los cálculos vesicales de urato ácido de amoníaco, debido principalmente a los patrones alimentarios locales de los lactantes (Valyesevi y Reen, 1968).

Los cálculos renales que aparecen en los niños o adolescentes pueden dividirse en dos grandes categorías: los que tienen una causa urológica subyacente y los que no la tienen (cuadro 96-14). En general, los informes de los centros de urología pediátrica detectan anormalidades anatómicas entre el 10 y el 40% de los pacientes. **En aquellas series que proveen detalles de las lesiones anatómicas responsables de la formación de los cálculos, la obstrucción de la unión pieloureteral es la lesión más común.** Estas series también advierten alta prevalencia de infección del tracto urinario: más del 75% (Diamond y Menon, 1991). Sin embargo, muchas series no distinguen claramente entre cálculos causados por infección (estruvita) y cálculos asociados con infección (usualmente cálculos de oxalato de calcio). **Enfermedades como el mielomeningocele o la vejiga neurogénica son causas primarias de cálculos de estruvita, particularmente cuando están asociadas con una intervención urológica.**

Cuadro 96-14. *Prevalencia de la enfermedad litiásica metabólica en los niños con cálculos renales*

Autor	*Año*	*Metabólica (%)*	*Estructural (%)*
Choi y col.	1987	55	35*
Diamond y col.	1994	30	33*
Malek y col.	1975	68	32*
Cheah y col.	1994	No realizado	9
Noe y col.	1983	63	19
Porrone y col.	1992	80	4

*Informe de centros urológicos pediátricos.

En ausencia de anomalías anatómicas o de intervenciones urológicas, la enfermedad litiásica vista en los niños se parece a la de los adultos. Tales series son usualmente realizadas en colaboración con nefrólogos, o exclusivamente por ellos. Por ejemplo, Noe y col., (1983) y Perrone y col., (1992) informaron que del 63 al 86% de sus pacientes tuvieron anormalidades metabólicas subyacentes. Tales anormalidades metabólicas son, con frecuencia, escasamente comunicadas, en muchos casos debido a que no se las busca. En estas series, la prevalencia de anormalidades anatómicas fue menor del 20%.

Los niños con cálculos renales pocas veces se presentan con el típico dolor cólico ureteral. En la mayoría de las series, alrededor del 70% de estos pacientes obtiene diagnóstico de litiasis cuando se los estudia por una infección del tracto urinario. La hematuria y el dolor abdominal son otros síntomas de inicio; el típico dolor cólico ureteral se presenta en menos del 15% de los individuos (Diamond y Menon, 1991). Algunos niños con hematuria e hipercalciuria inexplicables desarrollan cálculos renales durante el seguimiento (Stapleton y col., 1984). La distribución de la enfermedad litiásica metabólica en los niños se asemeja a la de los adultos, siendo los cálculos de oxalato y fosfato de calcio los predominantes y los cálculos de ácido úrico sólo el 5 al 10% de todos los casos de litiasis. La cistinuria y la hipercalciuria primaria se ven en el 1 al 2% de los pacientes. La ATR distal, a veces asociada con la enfermedad de depósito del glucógeno tipo 1, es una causa rara de nefrolitiasis pediátrica (Restaino y col., 1993).

La edad promedio de presentación de los niños con cálculos renales es de entre 8 y 10 años. La relación varón:mujer es de aproximadamente 1,5:1, más baja que la relación 3:1 vista en los adultos (Diamond y Menon, 1991). La hipercalciuria es la anormalidad metabólica más común entre los pacientes con cálculos renales de causas no anatómicas ni infecciosas. La excreción de metabolitos urinarios usualmente se multiplica por el factor 1,73 (área de superficie corporal en m^2) para que los va-

lores sean comparables a los obtenidos en los adultos. Se diagnostica hipercalciuria absortiva si la relación calcio urinario:creatinina urinaria en ayunas está por debajo de 0,21 y si dicha relación cuando es medida después de una carga oral de calcio excede ese nivel. Se diagnostica hipercalciuria renal si la relación calcio urinario:creatinina urinaria en ayunas es mayor que 0,21. En la mayoría de las series la hipercalciuria da cuenta del 75 al 80% de las causas metabólicas; la hipercalciuria renal tiene incidencia más alta que en los adultos. Entre el 20 y el 25% de los pacientes muestran hiperexcreción de ácido úrico. **Cuando las anormalidades metabólicas son diligentemente investigadas, alrededor del 90% de los pacientes con cálculos renales de causa no anatómica muestran anormalidades metabólicas subyacentes.** Este número puede, de hecho, ser bajo, dado que las evaluaciones del manejo de ácido, citrato y oxalato no han sido efectuadas en forma uniforme en la población pediátrica.

El diagnóstico radiológico de los cálculos en los niños es similar al de los adultos. Una diferencia radiológica significativa entre los niños y los adultos con cálculos fue informada por Breatnach y Smith (1983). En un grupo de 50 niños que se realizaron UIV por cálculos no se vio aumento de la densidad nefrográfica, o sea el patrón del urograma intravenoso de obstrucción ureteral aguda del adulto. Dado que el 80% de estos niños presentaban infecciones urinarias asociadas, la dilatación ureteral y la calicectasia fue bastante común y pueden haber ocultado los signos típicos de obstrucción litiásica. La presencia de cálculos radiolúcidos (ácido úrico y, en cierto grado, cistina) impone la urografía. Entre el 3 y el 10% de los cálculos son radiolúcidos (Rambar y MacKenzie, 1978; Borgmann y Nagel, 1982; Steele y col., 1983).

Algunos médicos evitan la UIV en niños pequeños debido a la excesiva exposición a radiación. Ciertamente los genitales y las gónadas deben ser protegidos cada vez que sea posible. Los mayores niveles de radiación pueden evitarse efectuando un urograma a medida. Los estudios mediante métodos ecográficos pueden mostrar con efectividad los cálculos. Con frecuencia una radiografía de riñón-uréter-vejiga acompañada por ecografía de los riñones, uréteres y vejiga es suficiente. Los niños con cálculos uretrales frecuentemente se presentan con hematuria acompañada de disuria. La evaluación ecográfica de la uretra puede efectuarse a través del examen del pene para la uretra anterior y a través del abdomen (usando la vejiga como ventana acústica) o el peritoneo para la uretra posterior (Kessler y col., 1992).

Dado que los niños con enfermedad litiásica están en riesgo durante un período mayor que los adultos, la probabilidad acumulativa de recurrencias litiásicas puede ser más alta en ellos. Por este motivo, la mayoría de las autoridades está de acuerdo en que una completa evaluación metabólica es obligatoria en los niños con nefrolitiasis. **En la mayoría de las series, alrededor de dos tercios de los pacientes requieren procedimientos urológicos para extraer los cálculos.** Esta tasa es mucho más alta que la de la población adulta. Es interesante que, una vez que la corrección quirúrgica ha sido efectuada, las tasas de recidiva para los cálculos en el grupo de edad pediátrica parece ser más bajos, o al menos no mayores, que las de los adultos (Steele y col., 1983; Diamond y col., 1989). Teniendo un diagnóstico completo se puede asignar el tratamiento apropiado. Los usuales consejos sobre aumentar el consumo de líquidos y la producción de orina parecen universalmente aceptados. La hiperoxaluria o hipercalciuria primarias han sido tratadas mediante limitación alimentaria de oxalato y calcio, con ortofosfatos neutros o sin ellos (Noe y col., 1983). Los niños hipercalciúricos pueden ser tratados con tiazidas (1 mg/kg por día). La excreción urinaria de calcio alcanza su valor más bajo después de 2 semanas y permanece debajo de los valores iniciales al final de los 3 meses de tratamiento (Reusz y col., 1993). Se observó un significativo aumento del colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) al final de los 3 meses (Reusz y col., 1993). Otros efectos colaterales, como pérdida de potasio, retención de ácido úrico y elevada glucosa en sangre, fueron informados por Reusz y col., (1993). La observación de largo plazo de los niños en busca de efectos colaterales del tratamiento es tan importante como en los adultos.

Tratamiento intervencionista

Con el advenimiento de las nuevas formas menos invasivas de tratamiento, el papel de la cirugía a cielo abierto en los niños con urolitiasis a disminuido en forma significativa (Lim y col., 1996). La nefrolitotomía percutánea ha demostrado ser muy efectiva, particularmente con el desarrollo del instrumental más pequeño (Mor y col., 1997; Jackmaw y col., 1998). La ureteroscopia tiende a ser más difícil, pero en los niños de más edad los pequeños ureteroscopios recientemente construidos pueden pasar en forma segura y presentan un bajo índice de complicaciones, permitiendo así un tratamiento efectivo de la litiasis (Kurzrock y col., 1996; Bucaidy y col., 1997). La litotricia electrohidráulica y otras formas de fragmentación de cálculos han sido efectivas en el manejo de los niños con urolitiasis. La función del riñón se preserva y cualquier cambio, como hematomas subcapsulares, resuelven con el tiempo (Goel y col., 1996). Esta modalidad, particularmente con el desarrollo de los nuevos instrumentales, ha probado ser muy efectiva para dejar a los pacientes pediátricos libres de cálculos (Robert y col., 1996; Busaidy y col., 1998).

Cálculos vesicales endémicos

Antes del siglo XX, la mayor incidencia de litiasis urinaria era la de los cálculos vesicales en los niños. A medida que las naciones aumentaban su productividad e ingresaban en la era industrial, el ingreso promedio y la calidad de alimentación mejoraron. Estos eventos condujeron a la gradual desaparición de la enfermedad litiásica vesical endémica en las poblaciones previamente afligidas. Tales cálculos se encuentran hoy principalmente en el norte de África, el Medio y Cercano Oriente, Burma, Tailandia e Indonesia (Van Reen, 1977). La mayoría de los cálculos vesicales pediátricos en áreas endémicas están compuestos de urato ácido de amonio (Brockis y col., 1981), oxalato de calcio o una mezcla de ellos. **El origen**

de tales cálculos se debe a la práctica común en las áreas endémicas de alimentar a los lactantes con leche materna y alimentos con cereales, tales como arroz refinado o mijo. La leche materna humana, en contraste con la leche de vaca, tiene baja cantidad de fósforo, igual que el arroz refinado (Anderson, 1962; Thalut y col., 1976). Estas dietas bajas en fosfatos conducen a alta excreción urinaria de amoníaco (Brockis y col., 1981). Además, la ingestión de vegetales ricos en oxalato contribuye al alto grado de cristaluria visto frecuentemente en estos niños (Valyasevi y Dhanamitta, 1974). Se sabe que el consumo de dietas ricas en ceniza ácida (proteína animal) disminuye la excreción urinaria de citrato (Pak, 1988; Lerner y col., 1989). La enfermedad anatómica urológica puede coexistir con los cálculos de vejiga de etiología nutricional. Las vejigas neurogénicas, las cuales con frecuencia requieren cateterización o una cistoplastia de aumento (Palmer y col., 1993), son factores de riesgo significativo para el desarrollo de urolitiasis recurrente. El uso de grapas y el moco intestinal han sido considerados como causas (Palmer y col., 1993).

LITIASIS EN LAS MUJERES EMBARAZADAS

Se ha informado que la incidencia de cálculos urinarios sintomáticos en las mujeres embarazadas oscila entre 1:1.500 (Rodríguez y Klein, 1988) y 1:2.500 (O'Reagan y col., 1984), dependiendo de la locación y nivel de referencia (es decir, centros de embarazo de alto riesgo). Las incidencias y tasas de recidiva son similares a las de poblaciones pareadas por edad (Kroovand, 1992). Aunque algunas series han mostrado cierta predisposición por el lado derecho sobre el izquierdo (Cumming y Taylor, 1979), generalmente los cálculos aparecen con igual frecuencia en ambos lados (Lattanzi y Cook, 1980; Kroovand, 1992).

Las mujeres multíparas tienden a estar más predispuestas a los cálculos urinarios que las primíparas (Stothers y Lee, 1992). La mayoría de las pacientes se presentan en el segundo o tercer trimestre (Denstedt y Razvi, 1992). **Aunque el embarazo por sí mismo no predispone a los cálculos, la dilatación fisiológica de los uréteres y los cambios de presión retrógrada debidos al útero grávido permiten que los cálculos ya formados tengan más espacio para moverse, lo que lleva a cólico renal y hematuria.**

La mayoría de las mujeres embarazadas tienen hipercalciuria absortiva (Gertner y col., 1986) e hiperuricosuria (Swanson y col., 1995). La hipercalciuria es el resultado de la elevación de la 1,25-dihidroxivitamina D_3 producida en la placenta y la consecuente supresión de la secreción de PTH (Gertner y col., 1986). El suplemento de la dieta con calcio aumenta aún más la excreción urinaria de calcio. Sin embargo, el aumento de la cantidad de inhibidores presentes en la orina durante la gestación (Maikranz y col., 1987) y el aumento de la producción total de orina pueden contrarrestar los riesgos de la hipercalciuria. De hecho, en una serie de 78 mujeres con historia de urolitiasis, no hubo aumento de litiasis sintomática durante el embarazo (Coe y col., 1978b).

El diagnóstico y tratamiento de urolitiasis en el embarazo son difíciles. El embarazo enmascara los síntomas y signos del cólico renal. Aunque un típico cólico renal es la forma de presentación más común, las pacientes pueden referir dolor abdominal vago. Fiebre inexplicable, bacteriuria no resuelta y hematuria microscópica también deben alertar al médico sobre la presencia de cálculos renales. Se debe tener un alto índice de sospecha al evaluar a mujeres embarazadas con los rasgos clínicos previamente mencionados. Es crítico el establecer el diagnóstico de urolitiasis en el embarazo.

La placa simple de abdomen y la ecografía se han vuelto la piedra angular de la evaluación del presunto cólico renal en el embarazo. La dilatación fisiológica del sistema pielocalicinal en la mujer embarazada, especialmente del lado derecho, disminuye la sensibilidad de la ecografía a menos que el ecografista esté lo suficientemente adiestrado como para confirmar el cálculo. Cuando la ecografía no es, concluyente, debe efectuarse el apropiado examen radiográfico. El esqueleto fetal superpuesto puede comprometer la capacidad de la placa simple de abdomen para detectar cálculos. Swartz y Reichling (1978) identificaron **al primer trimestre como el período de riesgo más significativo para malformaciones fetales y aborto espontáneo después de una exposición a radiación.** Estimaron que una exposición de 25 a 80 rad de radiación duplica el riesgo de teratogénesis en el feto; sin embargo, la exposición a la radiación después de una placa radiográfica simple es de 20 mrad, o menos del 1% de la dosis crítica. La apropiada protección del lado no sintomático puede ayudar a reducir el riesgo de la exposición a radiación. Una pielografía intravenosa a medida, consistente en una placa de exploración, un nefrograma a los 30 segundos y una placa a los 20 minutos, tiene un riesgo mínimo en el segundo y tercer trimestres; sin embargo, debe evitarse la fluoroscopia.

Aproximadamente entre el 66 y el 85% de las mujeres embarazadas con cólico ureteral expulsan los cálculos en forma espontánea cuando se las trata en forma conservadora con hidratación, analgésicos y, si hay infección, antibióticos (Jones y col., 1979a; Stothers y Lee, 1992). El objetivo de la terapia para el resto de las pacientes es hacer el mínimo necesario para mantener el riñón funcionante, a la paciente libre de síntomas y a la orina sin infección. **Los tutores deben ser colocados por medio de cistoscopia con mínimo monitoreo radiográfico o ecográfico** (Loughlin y Bailey, 1986; Jarrard y col., 1993). Algunos estudios mostraron un incremento en la incrustación de los tutores que requirió frecuentes cambios sobre un alambre guía. En algunos casos los stents migraron hacia abajo en el uréter debido a la dilatación fisiológica (Stothers y Lee, 1992). Los tutores deben cambiarse al menos cada 6 a 8 semanas (Kavoussi y col., 1992). Es preferible que la colocación del tutor se efectúe solamente en los dos últimos trimestres. Algunas pacientes pueden seguir teniendo molestias urinarias bajas significativas (Denstedt y Razvi, 1992) y dolor en el flanco (durante la micción) después de la colocación del tutor debido al reflujo vesicoureteral. Si los síntomas no resuelven con el tratamiento apropiado, debe considerarse un tratamiento alternativo, como por ejemplo nefrostomía percu-

tánea. Es particularmente riesgoso intentar una ureteroscopia y extracción por canastilla en las pacientes embarazadas (Rittenberg y Bagley, 1988). El drenaje mediante nefrostomía percutánea con anestesia local guiada por ecografía es una opción temporal efectiva (Kavoussi y col., 1992), especialmente en el primer y segundo trimestres. El procedimiento puede efectuarse sin fluoroscopia. Los procedimientos definitivos como la litotricia ultrasónica o electrohidráulica deben evitarse hasta después del parto dado que no hay estudios que detallen el riesgo de estas fuentes de energía para la madre y para el feto, y hay episodios documentados de trabajo de parto prematuro, aborto espontáneo y retardo del crecimiento intrauterino debidos a la anestesia (Duncan y col., 1986). **Por lo tanto, el embarazo es una contraindicación absoluta para el uso de litotricia en cualquiera de sus formas** (Denstedt y Razvi, 1992; Kroovand, 1992). En circunstancias excepcionales en la que dolor persistente y la sepsis u obstrucción recurrente demandan una intervención, la extracción percutánea de los cálculos bajo anestesia cuidadosamente monitoreada y adecuada protección contra la radiación ha sido defendida por algunos autores (Kavoussi y col., 1992).

BIBLIOGRAFÍA

Ahdulhadi MW, Hall PM Streem SB: Can citrate therapy prevent nephrolitiasis? Urology 1993;41:221-224.

Adams ND, Rowe JC: Nephrocalcinosis. Clin Perinatol 1992;19:179-195.

Adler S, Anderson B, Zemotel L: Metabolic acid-base effects on tissue citrate content and metabolism in the rat. Am J Physiol 1971;220:986-992.

Ahlstrand C, Tiselius HG: Biochemical effects in patients with calcium oxalate stone disease during combined treatment with bendroflumethiazide and magnesium oxide. Br J Urol 1984;56:125-130.

al Busaidy SS, Prem AR, Medhat M: Paediatric ureteroscopy for ureteric calculi: A 4-year experience. Br J Urol 1997;80:797-801.

al Busaidy SS, Prem AR, Medhat M, et al: Paediatric ureteric calculi: Efficacy of primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy. Br J Urol 1998;82:90-96.

Ala-opas M, Elomaa I, Prokka L, Alfthan O: Unprocessed bran and intermittent thiazide therapy in prevention of recurrent urinary calcium stones. Scand J Urol Nephrol 1987;21:311-314.

Albright F, Reifenstein EC: The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1948a.

Albnght F, Suby H, Sulcowitch HE: In Albright F, Reifenstein EC Jr (eds): The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Baltimore, Williams & Wilkins, 1948b.

Allen TD, Spence HM: Matrix stone. J Urol 1966;95:284-290.

Allison MG, Cook HM, Milne DB, et al: Oxalate degradation by gastrointestinal bacteria from humans. J Nutr 1986;116:455-460.

Anderson DA: The nutritional significance of primary bladder stone. Br J Urol 1962;34:160.

Andersson H, Jagenburg R: Fat reduced diet in the treatment of hyperoxaluria in patients with ileopathy. Gut 1974;15:360-366.

Andrus SB, Gerhoff SN, Faragolla FF: Production of calcium oxalate renal calculi in vitamin B_6 deficient rats: Study of the influence of urine pH. Lab Invest 1960;9:7.

Arnaud CD, Pun K: Metabolism and assay of parathyroid hormone. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 107-122.

Aro A, Pelkonen R, Sivula A: Hypercalcemia: Serum chloride and phosphate (letter). Ann Intern Med 1977;86:664.

Asplin J, Arsenault D, Parks JH, et al: Contribution of human uropontin to unhibition of calcium oxalate crystallization. Kidney Int 1998a;53(1):194-199.

Asplin J, DeGannelli S, Nakagawa Y, Coe FL: Evidence that nephrocalcin and urine inhibit nucleation of calcium oxalate nephrolithiasis. Am J Physiol 1991;260:569-578.

Asplin J, Lingeman J, Kahnoski R, et al: Metabolic urinary correlates of calcium oxalate dihydrate in renal stones. J Urol 1998b;159:664-668.

Atkinson RL Jr, Earll JM: Munchausen syndrome with renal stones. JAMA 1974;230:89.

Atmani F, Khan SR: Role of urinary bikunin in the inhibition of calcium oxalate crystallization. J Am Soc Nephrol 1999;10:S385-388.

Atsmon A, DeVries A, Frank M: Uric Acid Lithiasis. Amsterdam, Elsevier Publishing, 1963.

Au WY: Cortisol stimulation of parathyroid hormone secretion by rat parathyroid glands in organ cultures. Science 1976;193:1015-1017.

Aub JC, Brauer W, Heath CH: Studies of calcium and phosphorus metabolism: III. The effects of the thyroid hormone in thyroid disease. J Clin Invest 1929;7:97.

Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lundin SE: Stone formation in the prostatic urethra after cryotherapy for prostate cancer. Urology 1997;50:615-617.

Bach MC, Godofsky EW: Indinavir nephrolithiasis in warm climates. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;14:296-297.

Backman U, Danielson BG, Johanson G, et al: Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. Nephron 1980a;25:96-101.

Backman U, Danielson BG, Johansson G, et al: Treatment of recurrentcalcium stone formation with cellulose phosphate. J Urol 1980b;123:9-13.

Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al: An inheritable anomaly of red cell oxalate transport in "primary" calcium nephrolithiasis correctable with diuretics. N Engl J Med 1986;314:599-604.

Baggio B, Gambaro G, Marchini F, et al: Correction of erythrocyte abnormalities in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis and reduction of urinary oxalate by oral glycosaminoglycans. Lancet 1991a;338:403-404.

Baggio B, Gambaro G, Marzaro G, et al: Effects of the oral administration of glycosaminoglycans on cellular abnormalities associated with idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. Eur J Clin Pharmacol 1991b;40:237-240.

Baggio B, Gambaro G: Abnormal arachidonic acid content of membrane phospholipids—the unifying hypothesis for the genesis of hypercalciuria and hyperoxaluria in idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1999;14:553-555.

Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM: Influence of season, age and sex on renal stone formation in South Australia. Med J Aust 1993;159:390-392.

Barilla DE, Townsend J, Pak CY: Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias: Effect of calcium and magnesium. Am J Med 1978a;64:579-585.

Barilla DE, Townsend J, Pak CYC: An exaggerated augmentation of renal calcium excretion after oral glucose ingestion in patients with renal hypercalciuria. Invest Urol 1978b;15:486-488.

Barratt TM, Simmonds HA, Cemeron IS, et al: Complete deficiency of adenine phosphoribosyl transferase. Arch Dis Child 1979;54:25-31.

Baruch SB, Burich RL, Eun CK, King VF: Renal metabolism of citrate. Med Clin North Am 1975;59:569-582.

Barzel US: The changing face of hyperparathyroidism. Hosp Pract 1977;12:89-94.

Bateson EM: Renal tract calculi and climate. Med J Aust 1973;2:111-113.

Bek-Jensen H, Tiselius HG: Stone formation and urine composition in calcium stone formers without medical treatment. Eur Urol 1989;16:144-150.

Bell NH, Stern PH, Pantzer E, et al: Evidence that increased circulating 1 alpha 25-dihydroxy vitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. J Clin Invest 1979;64:218-225.

Bellizzi V, De Nicola L, Minutolo R, et al: Effects of water hardness on urinary risk factors for kidney stones in patients with idiopathic nephrolithiasis. Nephron 1999;81:66-70.

Benedict JD, Roche M, Yu TF: Incorporation of glycine nitrogen into uric acid in normal and gouty man. Metabolism 1952;1:3-12.

Benjamin DS, Oberg KC, Saukel GW, et ai: Histopathologic evaluation of the canine prostate following electrovaporization. J Urol 1997;157:1144-1148.

Bennett AH, Colodny AH: Urinary tract calculi in children. J Urol 1973;109:318-320.

Bensman A, Roubach L, Allouch G, et al: Urolithiasis in children. Presenting signs, etiology, bacteriology and localisation. Acta Paediatr Scand 1983;72:879-883.

Berg C, Larsson L, Tiselius HG: The effects of a single evening dose of alkaline citrate on urine composition and calcium stone formation. J Urol 1992;148:979-985.

Bianchi G, Vezzoli G, Cusi D, et al: Abnormal red cell calcium pump in patients with idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 1988;319:897-901.

Bijovet OLM: Kidney function and calcium phosphate metabolism. In Avioli LV, Krane SM (eds): Metabolic Bone Disease, vol 1. New York, Academic Press, 1977, pp 49-140.

Bilezikian JP: Hypercalcemic states. In Coe FL, Favus MI (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 493-521.

Black KS, Mundy GR, Garrett IR: Interleukin-6 causes hypercalcemia in vivo and enhances the bone resorbing potency of interleukin-l and tumor necrosis factor by two orders of magnitude in vitro. J Bone Miner Res 1990:5:S271.

Blacklock NJ: The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. In Hodgkinson A, Nordin BEC (eds): Renal Stone Research Symposium. London. J & A Churchill Ltd, 1969, pp 33-47.

Blacklock NJ, MacLeod MA: The effect of cellulose phosphate on intestinal absorption and urinary excretion of calcium. Br J Urol 1974;46:385-392.

Blaivas JG, Pais VM, Spellman RM: Chemolysis of residual stone fragments after extensive surgery for staghorn calculi. Urology 1975;6:680-686.

Blake SP, McNicholas MM, Raptopoulos V: Nonopaque crystal deposition causing ureteric obstruction in patients with HIV undergoing indinavir therapy. AJR Am J Roentgenol 1998;171:717-720.

Blandino A, Scribano E, Gaeta M, et al: Magnetic resonance pyelography: clinical use of ultrafast breath-hold sequences in obstructive uropathy. Personal experience.

Blandy JP, Singh M: The case for a more aggressive approach to staghom stones. J Urol 1976;115:505-506.

Bloom A, Libson E, Verstandig A, Rackow M: The tooth-root sign: A characteristic appearance of distal ureteral calculi. Acta Radiol 1988;39:212-213.

Boothby WM, Adams M: The occurrence of citric acid in urine and body fluids. Am J Physiol 1934;107:47.

Borghi L, Meschi T, Amato F, et al: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic caicium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. J Urol 1996;155:839-843.

Borghi L, Meschi T, Guerra A, Novarini A: Randomized prospective study of a nonthiazide diuretic, Indapamide, in preventing calcium stone recurrences. J Cardiovasc Pharmacol 1993;22:578-586.

Borgmann V, Nagel R: Urolithiasis in childhood—a study of 181 cases. Urol Int 1982;37:198-204.

Borkowski A, Czapliczki M: Nontraumatic extravasation from the ureter. Int Urol Nephrol 1974;5:271-275.

Bors E: Neurogenic bladder. Urol Surv 1957;7:177.

Bowsher WG, Crocker P, Ramsay IW, Whitfield HN: Single urine sample diagnosis: A new concept in stone analysis. Br J Urol 1990:65:236-239.

Boyce WH: Organic matrix of human urinary concretions. Am J Med 1968;45:673-683.

Boyce WH: Organic matrix of native human urinary concretions. In Hodgkinson A, Nordin BEC (eds): Renal Stone Research Symposium. London, J & A Churchill Ltd, 1969, p 93.

Boyce WH, Elkins IB: Reconstructive renal surgery following anatrophic nephrolithotomy: Follow-up of 100 consecutive cases. J Urol 1974;11:307-312.

Boyce WH, Garvey FK, Strawcutter HE: Incidence of urinary calculi among patients in general hospital: 1948-1952. JAMA 1956;161:1437.

Boyce WH, King JS Jr: Crystal-matrix interrelations in calculi. J Urol 1959;81:351.

Boyce WH, Kung JS, Fielden ML: Total non-dialyzable solids (TNDS) of human urine: XIII. Immunological detection of a component peculiar to renal calculous matrix and to urine of calculous patients. J Clin Invest 1962;41:1180.

Brand E, Harris MM, Biloon S: Cystinuria, excretion of a cystine complex which decomposes in the urine with the liberation of free cystine. J Biol Chem 1930;86:315.

Breatnach E, Smith SEW: The radiology of renal stones in children. Clin Radiol 1983;34:59-64.

Breslau NA, Brinkley L, Hill RD, Pak CYC: Relationship role of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. Med J Clin Endocrinol Metab 1988;66:140-146.

Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CY: The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1982a;55:369-373.

Breslau NA, Pak CY: Endocrine aspects of nephrolithiasis. In Cohen P, Foa P (eds): Special Topics in Endocrinology and Metabolism, vol 3. New York, Allan R. Liss, 1982, pp 57-86.

Breslau NA, Zerwekh JE, Nicar MJ, Pak CY: Effects of short-term glucocorticoid administration in primary hyperparathyroidism: Comparison to sarcoidosis. J Clin Endocrinol Metab 1982b;54:824-830.

Bringhurst FR, Bierer BE, Godeau F, et al: Humoral hypercalcemia of malignancy: Release of a prostaglandin-stimulating bone resorbing factor in vitro by human transitional-cell carcinoma cells. J Clin Invest 1986;77:456-464.

Broadus A: Nephrolihiasis in primary hyperparathyroidism. In Coe F, Brenner B, Stein J (eds): Nephrolithiasis. New York, Churchill Livingstone, 1980, pp 59-85.

Broadus AE, Domingues M, Bartter FC: Pathophysiological studies in idiopathic hypercalciuria: Use of an oral calcium tolerance test to characterize distinctive hypercalciuric subgroups. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:751-760.

Broadus AE, Horst RL, Lang R, et al: The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal stone formation in primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 1980;302:421-426.

Brockis JG, Bowyer RC, McCulloch RK, et al: Pathophysiology of endemic bladder stones. In Brockis JG, Finlayson B (eds): Urinary Calculus. Littleton, MA, PGS Publishing, 1981, pp 322-329.

Brockis JG, Levitt AJ, Cruther SM: The effects of vegetables and animal protein diets on calcium, urate and oxalate excretion. Br J Urol 1982;54:590-593.

Brocks P, Dahl C, Wolf H, Transbol I: Do thiazides prevent recurrent idiopathic renal calcium stones? Lancet 1981;2:124-125.

Brown CM, Ackermann DK, Purich DL: Eluil 93: A tool for experimental and clinical urolithiasis. Urol Res 1994;22:119-126.

Brown CM, Purich DL: Physical chemical processes in kidney stone formation. In Coe FL, Flavus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York. Raven Press, 1992, pp 613-624.

Buck AC, Lote CJ, Sampson WF: The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. J Urol 1983;129:421-426.

Buck AC, Sampson WF, Lote CJ, Blacklock NJ: The influence of renal prostaglandins on glomerular filtration rale (GFR) and calcium excretion in urolithiasis. Br J Urol 1981;53:485-491.

Buck AC, Smellie WS, Jenkins A, et al: The treatment of idiopathic recurrent urolithiasis with fish oil and evening primrose oil—a double blind study. In Ryall R, Bais R, Marshall VR, et al (eds): Urolithiasis 2. New York, Plenum Prcss, 1992, pp 575-580.

Buckalew VM Jr: Nephrolithiasis in RTA. J Urol 1989;141:731-737.

Buckalew VM Jr, Caruana RJ: The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. In Gonick HC, Buckalew VM Jr (eds): Renal Tubular Disorders: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York. Marcel Dekker, 1985, pp 357-386.

Burkland CE, Rosenberg M: Survey of urolithiasis in the United States. J Urol 1955;73:198.

Burman KD, Monchik JM, Earl JM, Wartofsky L: Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1976;84:668-671.

Burns JR, Finlayson B: Strategies for the medical management of patients with urinary stone disease. Monogr Urol 1481;2:106-125.

Bushinsky DA, Favus MJ, Langman CB, Coe FL: Mechanism of chronic hypercalciuria with furosemide: Increased calcium ahsorption. Am J Physiol 1986;251:17-24.

Bushinsky DA, Krieger NS: Integration of calcium metabolism in the adult. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992.

Calo L, Cantaro S, Marchini F, et al: Is hydrochlorothiazide-induced hypocalciuria due to inhibition of prostaglandin E synthesis? Clin Sci 1990;78:321-325.

Campfield T, Braden G, Flynn-Valone P, Clark N: Urinary oxalate excretion in premature infants: Effect of human milk versus formula feeding. Pediatrics 1994;94:674-678.

Cannellos GP: Hypercalcemia in malignant lymphoma and leukemia. Ann N Y Acad Sci 1974;230:240-250.

Carr RJ: Aetiology of renal calculi: Micro-radiographic studies. In Hodgkinson A, Nordin BEC (eds): Renal Stone Research Symposium. London, J & A Churchill Ltd, 1969, p 123.
Caruana RJ, Buckalew VM Jr: The syndrome of distal (type 1) renal tuhular acidosis: Clinical and laboratory findings in 58 cases. Medicinc 1988;67:84-89.
Cato AR, Tullo h AGS: Hypermagnesemia in a uremic patient during renal pelvic irrigation with Renacidin. J Urol 1974;111:313-314.
Caudarella R, Rizzoli E, Buffa A, et al: Comparative study of the influence of 3 types of mineral water in patients with idiopathic calcium lithiasis. J Urol 1998;159:658-663.
Chafe L, Gault MH: First morning urine pH in the diagnosis of renal tubular acidosis with nephrolithiasis. Clin Nephrol 1994;41:159-162.
Charig CT, Webb DR, Payne Sr, Wickham JEA: Comparison of treatment of renal calculi by open surgery, percutaneous nephrolithotomy and extra corporeal shock-wave lithotripsy. Br Med J 1986;292:879-882.
Cheah WK, King PA, Tan HL: A review of pediatnc cases of urinary tract calculi. J Pediatr Surg 1994;29:701-705.
Chen TC, Castillo L, Korychka-Dahl M, Deluca HF: Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine. J Nutr 1974;104:1056-1060.
Chiou RK, Chen WS, Akbari A, et al: Long-term outcome of prostatic stent treatment for benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48: 589-593.
Chiu AW, Lin AT, Lee YH, et al: Stone incrustation: A relevant complication of the intraprostatic spiral. Eur Urol 1991;19:304-307.
Chlebeck PT, Milliner DS, Smith LH: Long term prognosis in primary hyperoxaluria type II L-glyceric aciduria). Am J Kidney Dis 1994;23:255-259.
Choi H, Snyder HM 3d, Duckett JW: Urolithiasis in childhood: Current management. J Pediatr Surg 1987;22:158-164.
Choyke PL: The urogram: Are rumors of its death premature? Radiology 1992;184:33-36.
Churchill DN: Medical treatment to prevent recurrent calcium urolithiasis—a guide to critical appraisal. Miner Electr Metab 1987;13:294-304.
Churchill DN, Maloney CM, Bear J, et al: Urolithiasis: A study of drinking water hardness and genetic factors. J Chronic Dis 1980;33: 727-731.
Churchill DN, Maloney CM, Nolan R, et al: Pediatric urolithiasis in the 1970s. J Urol 1980;123:237-238.
Ciftcioglu N, Bjorklund M, Kuorikoski K, et al: Nanobacteria: An infectious cause for kidney stone formation. Kidney Int 1999;56: 1893-1898.
Clendening L: Source Book of Medical History. New York, Dove Publications, 1942, p 14.
Coe FL: Treated and untreated recurrent calcium nephrolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria, hyperuricosuria or no metabolic disorders. Ann Intern Med 1977;87:404-410.
Coe FL: Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int 1978;13:418-426.
Coe FL, Bushinsky DA: Pathophysiology of hypercalciuria (review). Am J Physiol 1984;247:1-13.
Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992.
Coe FL, Favus MJ, Crocket T: Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid functional serum 1, 25(DH)-2D-3 levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. Am J Med 1982;72:25-32.
Coe FL, Kavalich AG: Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. N Engl J Med 1974;291:1344-1350.
Coe FL, Margolis HC, Deutsch LH: Urinary macromolecular crystal growth inhibitors in calcium nephrolithiasis. Miner Electr Metab 1980a;3:268.
Coe FL, Moran E, Kavalich AG: The contribution of dietary purine over consumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. J Chronic Dis 1976;29:793-800.
Coe FL, Parks JH: Nephrolithiasis: Pathogenesis and Treatment, 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988.
Coe FL, Parks JH, Asplin Jr: The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med 1992;327:1141-1152.
Coe FL, Parks JH, Bushinsky DA, et al: Chlorthalidone promotes mineral retention in patients with idiopathic hypercalciuria. Kidney Int 1988;33:1140-1146.
Coe FL, Parks JH, Lindheimer MD: Nephrolithiasis associated with pregnancy. N Engl J Med 1978;298:324-326.
Coe FL, Parks JH, Moore ES: Familial idiopathic hypercalciuria. N Engl J Med 1979;300:337-340.
Coe FL, Parks JH, Nakagawa Y: Inhibitors and promoters of calcium oxalate crystallization. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorder of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 757-780.
Coe FL, Raisen L: Allopurinol treatment of uric-acid disorders in calcium stone formers. Lancet 1973;1:129-131.
Coe FL, Strauss AL, Tembe V, LeDun S: Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. Kidney int 1980b;17:662-668.
Cohen TD, Ehreth J, King LR, Preminger GM: Pediatric urolithiasis: Medical and surgical management. Urology 1996;47:292-303.
Comarr AE, Kawaichi GR, Bors E: Renal calculosis un patients with traumatic cord lesions. J Urol 1962;85:647-656.
Conger JD: Acute uric acid nephropathy. Semin Nephrol 1981;1:69-74.
Consensus Conference: Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 1988;200:977-981.
Conway NW, Maitland ATK, Rennie JB: The urinary citrate excretion in patients with renal calculi. Br J Urol 1979;21:30.
Cope O: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966;274:1174-1182.
Cordell WH, Larson TA, Lingeman JE, et al: Indomethacin suppositories versus intravenous titrated morphine for the treatment of ureteral colic. Ann Emerg Med 1994;23:262-269.
Costello LC, Stacey R, Franklin R: Parathyroid hormone effects on soft tissue citrate levels. Horm Metab Res 1970;2:242-245.
Cryer Pe, Garber AJ, Joffsten P, et al: Renal failure after small intestinal bypass for obesity. Arch Intern Med 1975;135:1610-1612.
Cumming DC, Taylor PJ: Urologic and obstetric significance of urinary calculi in pregnancy. Obstet Gynecol 1979;53:505-508.
Curhan GC, Rimrn EB, Willett WC, Staunpfer MJ: Regional variation un nephrolithiasis incidence and prevalence among United States men. J Urol 1994;151:838-841.
Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al: Body size and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1998;9:1645-1652.
Curhan GC, Willen WC, Rimm EB, Stampfer MJ: A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. N Engl J Med 1993;328:833-838.
Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ: Family history and risk of kidney stones. J Am Soc Nephrol 1997a;8:1568-1573.
Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, et al: Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. Ann Intern Med 1997b;126:497-504
Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ: Beverage use and risk for kidney stones in women. Ann Intern Med 1998;128:534-540.
Cushard WG, Simon AB, Canterbury JM, Reiss E: Parathyroid function in sarcoidosis. N Engl J Med 1972;286:395-398.
Cushing M: Basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932;50:137.
Dalrymple NC, Verga M, Anderson KR, et al: The value of unenhanced helical computerized tomography in the management of acute flank pain. J Urol 1998;159:735-740.
Dana ES: Descriptive Mineralogy. New York, John Wiley & Sons, 1920.
D'Angelo A, Calo L, Cantaro S, Giannini S: Calciotropic hormones and nephrolithiasis. Miner Electrolyte Metab 1997;23:269-272.
Danpure CJ: Molecular and cell biology of primary hyperoxaluria type 1. Clin Invest Med 1994;72:725-727.
Danpure CJ, Birdsey GM, Rumsby G, et al: Molecular characterization and clinical use of a polymorphic tandem repeat in an intron of the human alanine: Glyoxylated aminotransferase gene. Hum Genet 1994;94:55-64.
Danpure CJ, Cooper PJ, Wise PJ, Jennings PR: An enzyme trafficking defect un two patients with primary hyperoxaluria type 1: Peroxisomal alanine/glyoxylate aminotransferase rerouted to mitochondria. J Cell Biol 1989;108:1345-1352.
Danpure CJ, Jennings PR: Further studies on the activity and subcellular distribution of alanine: Glyoxylate aminotransferase in the livers of patients with hyperoxaluria type 1. Clin Sci 1988;75:315-3
Danpure CJ, Jennings PR: Peroxisomal alanine: Glyoylate aminosferase deficiency in primary hyperoxaluria type 1. FEBS Letters 1986;201:20-24.

Daudon M, Bader CA, Jungers P: Urinary calculi: Review of classification methods and correlations with etiology. Scan Microsc 1993;7:1081-1106.
Davidman M, Schmitz P: Renal tubular acidosis—a pathophysiologic approach. Hosp Pract 1988;23:77-81.
Dawson KA, Allison MJ, Hartman PA: Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate degrading bacteria from the rumen. Appl Environ Microbiol 1988;40:833-839.
De Luca HF: The vitamin D hormonal system: Implications for bone disease. Hosp Pract 1980;15:57-63.
Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kann JO: HIV-I protease inhibitors. A review for clinicians. JAMA 1997;277:145-153.
Deganello S, Chou C: The uric acid-whewellite association in human kidney stones. Scan Electron Microsc 1984;2:927-933.
Denstedt JD, Razvi H: Management of urinary calculi during pregnancy. J Urol 1992;108:1072-1075.
Dent CE, Senior B: Studies on the treatment of cystinuria. Br J Urol 1955;27:317-332.
Denton ER, Mackenzie A, Greenwell T, et al: Unenhanced hecal CT for renal colic—is the radiation dose justifiable? Clin Radiol 1999;54:444-447.
Diamond DA, Menon M: Pediatric urolithiasis. AUA Update Series 1991;40:314-320.
Diamond DA, Menon M, Lee PH, et al: Etiological factors in pediaric stone recurrence. J Urol 1989;142:606-608.
Diamond DA, Rickwood AM, Lee PH, Johnston JH: Infection sona in children: A twenty-seven year review. Urology 1994,43:5-527.
Dick WH, Lingeman JE, Preminger GM, et al: Laxative abuse as a cause of ammonium-urate renal calculi. J Urol 1990;143:244-247.
Dilworth JP, Segura JW: Compliance with use of the hate I hydate 1 system by patients with treated urolithiasis. J Endourol 1993;7:197-199.
Douenias R, Rich M, Badlani G, et al: Predisposing factors in bladder calculi: Review of 100 cases. Urology 1991;37:240-243.
Down WH, Sacharin RN, Chasseaud LF, et al: Renal and bone uptake of tartaric acid in rats: Comparison of L+ and DL-forms. Toxicology 1977;8:333-334.
Drach GW: Prostatitis: Man's hidden infection. Urol Clin North Am 1975;2:499-520.
Drach GW: Urolithiasis. In Conn HG (ed): Current Therapy. Philadelphia, WB Saunders, 1976, p 552.
Drach GW: Urinary lithiasis. In Harrison JH, Gines RF, Perlmutter AD, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1979, pp 779-880.
Drach GW: Transurethral ureteral stone manipulation. Urol Clin North Am 1983;10:709-717.
Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis, and medical management. In Walsh PC, Retick AB, Stamey TA, Vaughan ED (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 2085-2156.
Drach GW, Boyce WH: Nephrocalcinosis as a source for renal stone nuclei: Observations on humans and squirrel monkeys and on hyperparathyroidism in the squirrel monkey. J Urol 1972;107:897-904.
Dretler SP: Ureteral stone disease: Options for management. Urol Clin North Am 1990;17:217-230.
Dretler SP, Coggins CH, McIver MA, Their SO: The physiologic approach to renal tubular acidosis. J Urol 1969;102:665-669.
Dretler SP, Pfister RC: Primary dissolution therapy of struvite calculi. J Urol 1984;131:861-863.
Drezner MK, Lebovitz HE: Primary hyperparathyroidism in paraneoplastic hypercalcemia. Lancet 1978;1:1004-1006.
Duncan PG, Pope WD, Cohen MM, Green N: Fetal risk of anesthesia and surgery during pregnancy. Anesthesiology 1986;64:790-794.
Dutoit PJ, Van Aswegen CH, Steyn PL, et al: Effects of bacteria involved with the pathogenesis of infection induced urolithiasis on the urokinase and sialidase (neuraminidase) activity. Urol Res 1992;20:393-397.
Earnest DL, Johnson G, Williams HE, Admirand WM: Hyperoxaluria in patients with ileal resection: An abnormality in dietary oxalate absorption. Gastroenterology 1974;66:1114-1122.
Ebisuno S, Morimoto S, Yasukawa S, Ohkawa T: Results of long term rice bran treatment on stone recurrence and hypercalciuric patients. Br J Urol 1991:67:237-249.
Ebisuno S, Morimoto S, Yoshida T, et al: Rice-bran treatment for calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol 1986;58:592-595.
Edelson GW, Kleerekoper M: Hypercalcemic crisis. Med Clin North Am 1995;79:79-92.
Eilon G, Mundy GR: Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro. Nature 1978;276:726-728.
Eisenberg F, Rassweiler J, Bub P: Differentiated approach to staghorn calculi using extracorporeal shock-wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy: An analysis of 151 consecutive cases. World J Urol 1987;5:248-254.
Elliot JS: Structure and composition of urinary calculi. J Urol 1973; 109:82-83.
Elliot JS, Eusebio E: Calcium oxalate solubility: The effects of trace metals. Invest Urol 1967;4:428-430.
Ellman MH, Fretzin DF, Olson W: Toxic epidermal neurolysis associated with allopurinol administration. Arch Dermatol 1975;111:986-990.
El-Sherif AC, El-Hdi R: Proposed new method for non-operative treatment of urethral stones. J Urol 1991;146:1546-1547.
Elton TJ, Roth CS, Berquist TH, Silverstein MD: A clinical prediction rule for the diagnosis of ureteral calculi in emergency departments. J Gen Intern Med 1993;8:57-62.
Eyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW: Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. Br J Urol 1974;46:527-532.
Ettinger B: Recurrent nephrolithiasis: Natural history and effect of phosphate therapy—a double blind controlled study. Am J Med 1976;61:200-206.
Eninger B, Citron JR, Livermore B, Dolman LI: Chlorthalidone reduces calcium oxatate calculus recurrence but magnesium hydroxide does not. J Urol 1988;139:679-684.
Ettinger B, Citron JR, Tang A, Livermore B: Prophylaxis of calcium oxalate stones: Clinical trials of allopurinol, magnesium hydroxide and chlorthalidone. In Schwille PO, Smith LH, Rooenson WG, Vahlensieck EW (eds): Urolithiasis and Related Clinical Research. New York, Plenum Press, 1985, pp 549-552.
Ettinger B, Oldroyd NO, Sorgel F: Triamterene nephrolithiasis. JAMA 1980;244:2443-2446.
Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al: Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1997;158:2069-2073.
Ettinger B, Tang A, Citron JT, et al: Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl J Med 1986;315:1386-1389.
Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA: Role of sex hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol 1999;10: 376-380.
Fanelli GM Jr: Urale excretion. Ann Rev Med 1977;28:349-354.
Favus MJ: Factors affecting calcium metabolism in disorders of the kidney. Ann Clin Lab Sci 1981;11:327-332.
Favus MJ: Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 57-82.
Favus MJ, Coe FL: Evidence for spontaneous hypercalciuria in the rat. Miner Electrol Metab 1979;2:150-154.
Fegan J, Khan P, Poindexter J, Pak CYC: Gastrointestinal citrate absorption in nephrolithiasis. J Urol 1992;147:1212-1214.
Feit RM, Fair WR: The treatment of infection stones with penicillin. J Urol 1979;122:592-594.
Feldman S, Putcha L, Griffith DP: Pharmacokinetics of acetohydroxamic acid-preliminary investigations. Invest Urol 1978;15:498-501.
Fellstrom B, Backman U, Danielson BG, et al: Urinary excretion of urate in renal calcium stone disease and in renal tubular acidification disturbances. J Urol 1982;127:589-592.
Fellstrom B, Backman U, Danielson BG, et al: Allopurinol treatment of renal catcium stone disease. Br J Urol 1985;57:375-379.
Fessel WJ: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am J Med 1979;67:74-82.
Fetner CD, Barilla DE, Townsend J, Pak CYC: Effects of magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine in patients with recurrent nephrolithiasis. J Urol 1978;120:399-401.
Fetter TL, Zimskind PD: Statistical analysis of patients with urinary calculi. JAMA 1961; 186:21.
Finkle AL, Smith DR: Parameters of renal functional capacity in reverssible hydroureteronephrosis in dogs: V. Effects of 7 to 10 days of ureteral construction on RBF-Kr, C-I, Tc-H, O, C-PAH, osmolality and sodium reabsorption. Invest Urol 1970;8:299-310.

Finlayson B: Renal lithiasis in review. Urol Clin North Am 1974;1:181-212.
Finlayson B, Dubois L: Absorption of heparin on sodium acid urate. Clin Chim Acta 1978;84:203-206.
Finlayson B, Smith A: Stability of first dissociable proton of uric acid. J Chem Eng Data 1974;19:94-97.
Finlayson B, Vermeulen W, Stewan RJ: Stone matrix and mucoprotein from urine. J Urol 1961;86:355.
Fishoein WN, Carbone PO: Urease catalysis: II. Inhibition of the enzyme by hydroxyurea, hydroxylamine and acetohydroxamic acid. J Biol Chem 1965;240:2407-2414.
Flannigan GM, Clifford RPC, Carver RA, et al: Indomethacin—an alternative to pethidine in ureteric colic. Br J Urol 1983;55:6-9.
Fleisch H: Inhibitors and promoters of stone formation. Kidney Int 1978;13:361-371.
Flocks RH: Calcium and phosphorus excretion in the urine of patients with renal or ureteric calculi. JAMA 1939;113:1466.
Fourman P, Robinson JR: Diminished urinary excretion of citrated ring deficiencies of potassium in man. Lancet 1953;2:656-657.
Frank M, De Vries A: Prevention of urolithiasis. Education to adequate fluid intake in a new town situated in the Judean Desett Mountains. Arch Environ Health 1966;13:625-630.
Freed SZ: The alternating use of an alkaline salt and acetazolamide in the management of cystine and uric acid stones. J Urol 1975;113:96-99.
Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GR, et al: Effects of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. J Clin Endocrinol Metab 1975;40:152-155.
Gambaro G, Marchini F, Bevilacgan M, et al: Red blood cell anomaly of oxalate transport and urinary acidification in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. Kidney Int 1988;35:754.
Garaoedian M, Holick MF, DeLuca HF, Boyle IT: Control of 25-hydroxycholecalciferol metabolism by parathyroid glands. Proc Natt Acad Sci USA 1972;69:1973-1976.
Garside J: Nucleation. In Nancollas GH (ed): Biological mineralization and demineralization. New York, Springer-Verlag, 1982, pp 23-25.
Gault MH, Chafe L, Morgan JM, et al: comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. Medicine 1991;70:345-359.
Gault MH, Chafe L, Patfrey P, Rooertson WG: The kidney-ureter stone sexual paradox: A possible explanation. J Urol 1989;141:1104-1106.
Gault MH, Parfrey PS, Robertson WG: Idiopathic calcium phosphate nephrolithiasis. Nephron 1988;48:265-273.
Gee WF, Kiviat MD: Ureteral response to partial obstruction: Smooth muscle hyperplasia and connective tissue proliferation. Invest Urol 1975; 12:309-316.
Gennari FJ: Normal chemistry and physiology of acid-base homeostasis. In Massary SG, Glasscock RJ (eds): Textbook of Nephrology 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989, pp 357-365.
Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, et al: Protease inhibitor-induced urolithiasis. Urology 1997:50:508-511.
Gershoff SN, Prien EL: Effects of daily Mg and vitamin B6 administration to patients with recurring calcium oxalate kidney stones. Am J Clin Nutr 1967:20:393-399.
Gertner JM, Coutan DR, Liger AS. et al: Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. Am J Med 1986;81:451-456.
Giannini S, Nobile M, Sartori L, et al: Acute effects of moderate dietary protein restriction in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. Am J Clin Nutr 1999;69:267-271.
Gleeson MJ, Griffith DP: Infection stones. In Resnick MI, Pak CYC (eds): Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 113-132.
Gleeson MJ, Kobashi K, Griffith DP: Non calcium nephrolithiasis. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York. Raven Press, 1992, pp 801-830.
Gleeson MJ, Thompson AS, Mehta S: Effect of unprocessed wheat bran on calciuria and oxaluria in patients with urolithiasis. Urology 1990;35:231-234.
Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, et al: The natural history of a symptomatic urolithiasis. J Urol 1992;147:319-321.
Goel MC, Baserge NS, Babu RV, et al: Pediatric kidney: Functional outcome after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1996;155:044-046.
Goldfarb S: Diet and nephrolithiasis. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;45:35-243.
Goodyer P, Rigden SP, Wrong O, et al: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature 1996;379:445-449.
Greger R, Lang F, Ooerleithner H, Deetjen P: Handling of oxalate by the rat kidney. Pflugers Arch 1978;374:243-248.
Gregory JG, Park KY, Schoenberg HW: Oxalate stone disease after intestinal resection. J Urol 1977;117:631-634.
Grenabo L, Hedelin H, Pettersson S: Adherence of urease induced crystals to rat bladder epithelium. Urol Res 1988;16:49-52.
Griffith DP: Struvite stones. Kidney Int 1978;13:372-382.
Griffith DP, Khonsari F, Skumick JH: Experimental and clinical trials of Lithostat (acetohydroxamic acid-AHA). In Martelli A, Buli P, Marchesini B (eds): Inhibitors of Crystallization in Renal Lithiasis and Their Clinical Application. Bologna, Italy, Acta Medica, 1988a, pp 228-235.
Griffith DP, Khonsari F, Skurnick JH, James KE: VA cooperative study group: A randomized trial of acetohydroxamic acid for the treatment and prevention of infection induced urinary stones in spinal cord injury patient. J Urol 1988b;140:318-324.
Griffith DP, Musher DM: Prevention of infected urinary stones by urease inhibition. Invest Urol 1973;11:228-233.
Gnffith DP, Osborne CA: Infection (urease) stones. Miner Electrol Metab 1987;13:278-285.
Griffiths GJ, Clements R, Jones DR, et al: The ultraound appearances of prostatic cancer with histological correlation. Clin Radiol 1987;38:219-227.
Grover PK, Marshall VR, Ryall RL: Tamm-Horsfall mucoprotein reduces promotion of calcium oxalate crystal aggregation induced by urate in human urine in vitro. Clin Sci 1994;87:137-142.
Gutman AB, Yu TF: A three component system for regulation of renal excretion of uric acid in man. Trans Assoc Am Phys 1961;74:353-363.
Gutman AB, Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. Am J Med 1968;45:756-779.
Haddad FS, Kouyoumdjian A: Silica stones in humans. Urol Int 1986;41:70-76.
Haddad MC, Shanf HS, Abomelha MS, et al: Management of renal colic: Redefining the role of the urogram. Radiology 1992;184:35-36.
Hagar BH, Magath TB: The etiology of incrusted cystitis with alkaline urine. JAMA 1925;85:1352-1355.
Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM: Epidemiology of gout and hyperuricemia: A long term population study. Am J Med 1967;42:27-37.
Hallson PC, Rose GA: Seasonal variations in urinary crystals. Br J Urol 1977;49:227-284.
Harada M, Okuda Y, Maeda H: ESWL treatment of staghorn calculi and large stones. Presented at 4th Symposium on Shock Wave Lithotripsy: State of the Art, Indianapolis, 1988.
Hautmann R: The stomach: A new and powerful oxalate absorpotion site in man. J Urol 1993;149:1401-1404.
Hautmann R, Lehmann A, Kumar S: Calcium and oxalate concentrations in human and renal tissue: The key to the pathogenesis of stone formation. J Urol 1980;123:317-319.
Hayashi Y, Kaplan RA, Pak CYC: Effect of cellulose phosphate therapy on crystallization of calcium oxalate in urine. Metabolism 1975;24:1273-1278.
Hazarika EZ, Rao BN: Spectrochemical analysis of urinary tract calculi. Ind J Med Res 1974;62:776-780.
Heath H 3d, Hodgson SF, Kennedy MA: Primary hyperparathyroidism: influence, morbidity and potential economic impact in the community. N Engl J Med 1980;302:189-193.
Hedelin H, Brorson JE, Grenabo L, Pettersson S: Ureaplasma urealyticum and upper urinary tract stones. Br J Urol 1984;56:244-249.
Heilberg IP: Update on dietary recommendations and medical treatment of renal stone disease. Nephrol Dial Transplant 2000;15:117-123.
Helal M, Mastandrea F, Black T, Lockhart J: Cost comparison and effectiveness between ESWL and percuaneous nephrolithotripsy in the management of staghorn calculi. J Urol 1995;153:284.
Hellstrom J: The significance of staphylococci in the development and treatment of renal and ureteric stones. Br J Urol 1938;10:348-378.
Hendrix JZ: Abnorrnal skeletal mineral metabolism in sarcoidosis. Ann Intern Med 1966;64:797-805.
Heneghan JP, Dalrymple NC, Verga M, et al: Sott-tissue 'rim" sign in the diagnosis of ureteral calculi with use of unenhanced helical CT. Radiology 1997;202:709-711.

Henriquez-La Roche C, Rodriguez-Iturbe B, Parra G: Increased urinary excretion of prostaglandin E in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. Clin Sci 1992;83:75-80.
Henry HL, Norman AW: Metabolism of vitamin D. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 149-162.
Herbstein FH, Kleeberg J, Shalitin Y, et al: Chemical and x-ray diffraction analysis of urinary stones in Israel. Isr J Med Sci 1974;10:1493-1449.
Hermann U, Schwille PO, Schwarxalaender H, et al: Citrate and recurrent idiopathic calcium urolithiasis. Urol Res 1992;20:347-353.
Herring LC: Observations ot 10,000 urinary calculi. J Urol 1962;88:545.
Hess B, Hasler-Strub U, Ackermann D, Jaeger P: Metabolic evaluation of patients with recurrent idiopathic calcium nephrolithiasis. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1362-1368.
Hess B, Nakagawa Y, Parks JH, Coe FL: Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis. Am J Physiol 1991;260:569-578.
Hess B, Zipperle L, Jaeger P: Citrate and calcium effects on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation. Am J Physiol 1993;265:784-791.
Hirvonen T, Pietinen P, Virtanen M, et al: Nutrient intake and use of beverages and the risk of kidney stones among male smokers. Am J Epidemiol 1999;150:187-194.
Hodgkinson A: Uric acid disorders in patients with calcium stones. Br J Urol 1976;48:1-5.
Hodgkinson A: Evidence of increased oxalate absorption in patients with calcium oxalate kidney stones. Clin Sci Mol Med 1978;54:291-294.
Hodgkinson A, Marshall RW: Changes in the composition of urinary tract stones. Invest Urol 1975;13:131-135.
Hofbauer J, Hobarth R, Szabo N, Marberger M: Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis—a prospective randomized study. Br J Urol 1994;73:362-365.
Holmes G: Worcestershire sauce and the kidneys. Br Med J 1971;3: 252.
Holmes RP, Assimos DG, Leaf CD, Whalen JJ: The effects of (L)-2-oxothiazolidine-4-carboxylate on urinary oxalate excretion. Urol 1997;158:34-37.
Holmes RP, Goodman HD, Assimos DG: The distribution of urinary calcium excretion in individuals on controlled diets. J Urol 1995a;153:350.
Holmes RP, Goodman HO, Assimos DG: Dietary oxalate and its intestinal absorption. Scanning Microsc 1995b;9:1109-1120.
Holmes RP, Kennedy M: Estimation of the oxalate content of foods and daily oxalate intake. Kidney Int 2000;57:1662-1667.
Holmgren K, Danielson BG, Fellstrom B, et al: The relation between urinary tract infections and stone composition in renal stone formers. Scand J Urol Nephrol 1989;23:131-136.
Honuchi N, Caulfield MD, Fisher JE: Similarity of synthetic peptide from human tumor to parathyroid hormone in vivo and in vitro. Science 1988;138:1566-1568.
Hosking DH, Erickson SB, Van Den Berg CJ, et al: The stone clinic effect un patients with idiopathic calcium urolithiasis. J Urol 1983; 130:1115-1118.
Houser M, Zimmerman B, Davidson M, et al: Idiopathic hypercalciuria associated with hyperreninemia and high urinary prostaglandin E. Kidney Int 1984;26:176-182.
Howard JE, Thomas WC, Barker LM, et al: The recognition and isolation from urine and serum of a peptide inhibitor to calcification. Johns Hopkins Med J 1967;120:119-136.
Hsu TG: Ammonium acid urate lithiasis, experimental observations. J Urol 1966;96:88-94.
Huggins C, Bear RS: Course of prostatic ducts and anatomy: Chemical and x-ray diffraction analysis of prostatic calculi. J Urol 1944;51:37.
Hypercalciuric females with "normal" or borderline serum calcium. Can Med Assoc J 1968;98:331-336.
Insogna KL, Ellison AS, Burtis WJ, et al: Trichlormethiazide and oral phosphate therapy in patients with absorptive hypercalciuria. J Urol 1989:141:269-274.
Itami N, Yasoshima K, Akutsu Y, Nonomura K: Spot urine screening for primary hyperoxaluria. Nephron 1990;56:337-338.
Ito H, Coe FL: Acidic peptide and polyribonucleotide crystal growth inhibitors in human urine. Am J Physiol 1977;233:455-463.
Jackman SV, Hedican SP, Peters CA, Docimo SG: Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: Experience with a new technique. Urology 1998;52:697-701.
Jacobs SC, Gittes RF: Dissolution of residual renal calculi with hemiacidrin. J Urol 1976;115:2-4.
Jaeger P, Portmann L, Ginalski JM, et al: Tubulopathy in nephrolithiasis: consequence rather than cause. Kidney Int 1986a;29:563-571.
Jaeger P, Portmann L, Saunders A, et al: Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction. N Engl J Med 1986b;315: 1120-1123.
Jarrard W, Gerber GS, Lyon ES: Management of acute ureteral obstruction in pregnancy utilizing ultrasound guided placement of ureteral stents. Urology 1993;42:263-268.
Jenkins AD, Dousa TP, Smith LH: Transport of citrate across renal brush border membrane, effects of dietary acid and alkali loading. Am J Physiol 1985;249:590-595.
Jenkins AD, Langley MJ, Bobbitt MW: Red blood cell oxalate flux in patients with calcium urinary lithiasis. Urol Res 1988;16:209.
Jenkins AD, Purnell DC, Scholz DA: Urolithiasis in primary hyperparathyroidism. Presented at American Urological Association Meeting, Kansas City, MO, 1982.
Jick H, Dinan BJ, Hunter JR: Triamterene and renal stones. J Urol 1982;127:224-225.
Joekes AM, Rose GA, Sutor J: Multiple renal silica calculi. Br Med J 1973;1:146-147.
Johansson G, Backman U, Danielson BG, et al: Biochemical and clinical effects of the prophylactic treatment of renal calcium stones with magnesium hydroxide. J Urol 1980;124:770-774.
Johns CJ: Sarcoidosis. In Isselbacher KJ, Sinba TK, DeLuca HF (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 1980, p 928.
Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, et al: Renal stone epidemiology: A 25 year study in Rochester, Minnesota. Kidney Int 1979;16:624-631.
Joly JS: Stone and Calculous Disease of the Urinary Organs. St. Louis, CV Mosby, 1931.
Jones DA, Atherton JC, O'Reilly PH Jr, et al: Assessment of the nephron segments involved in post-obstructive diuresis in man, using lithium clearance. Br J Urol 1989a;64:559-563.
Jones DR, Griffiths GJ, Parkinson MC, et al: The correlation of histopathological, microradiographic and ultrasonographic features in disease of the prostate gland. Br J Radiol 1989b; 62:1059-1062.
Jones WA, Correa RJ Jr, Ansell JS: Urolithiasis associated with pregnancy. J Urol 1979a;122:333-335.
Jones WA, Miller EV, Sullivan LD, Chapman WH: Severe prostatic calcification after radiation therapy for cancer. J Urol 1979b;121:828-830.
Jordan WR, Finlayson B, Luxenberg M: Kinetics of early time calcium oxalate nephrolithiasis. Invest Urol 1978;15:465-468.
Juppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, et al: A G-protein linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptide. Science 1991;254:1024-1026.
Kahnoski RJ, Lingeman JE, Coury TA: Combined percutaneous and extracorporeal shock wave lithotripsy for staghom calculi: An alternative to anatrophic nephrolithotomy. J Urol 1986;135:679-681.
Kajander EO, Ciftcioglu N: Nanobacteria: An alternative mechanism for pathogenic intra- and extracellular calcification and stone formation. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:8274-8279.
Kamiski LP, Aronson PS: Anion exchange pathways for chloride transport in rabbit renal microvilli membranes. Am J Physiol 1987;253: 513-521.
Katz SM, Krueger LJ, Falkner B: Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. N Engl J Med 1988;319:263-266.
Kavalich AG, Moran E, Coe FL: Dietary purine over consumption to hyperuricosuria in calium oxalate kidney stone formers and normal subjects. J Chronic Dis 1976;29:793-800.
Kavoussi LR, Albala DM, Basler JW, et al: Percutaneous management of urolithiasis during pregnancy. J Urol 1992;148:1069-1071.
Kelly S, Nolan EP: Postscript on excretion rates in posttransplant cystinuric patient (letter). JAMA 1980;243:1897.
Kerlan RK, Kahn RK, Laberge JM: Percutaneous removal of renal staghom calculi. AJR Am J Roentgenol 1985;145:797-801.
Kessler A, Rosenberg HK, Smoyer WE, Blyth B: Urethral stones: US for identification of boys with hematuria and dysuria. Radiology 1992;185:767-768.

Keutel HJ, King JS Jr: Further studies of matrix substance. Invest Urol 1964;2:115.
Khan SR, Shevock PN, Hackett RL: In vitro precipitation of calcium oxalate in the presence of whole matrix or lipid components of the urinary stones. J Urol 1988;139:418-422.
King JS Jr: Etiologic factors involved in urolithiasis: A review of recent research. Urol 1967;97:583-591.
King JS, O'Connor FJ, Smith MJV: The urinary calcium/magnesium ratio in calcigerous stone formers. Invest Urol 1968;6:60-65.
King RG, Stanbury SW: Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism. Clin Sci 1970;39:281-303.
Kinkead TM, Menon M: RTA. AUA Update Series 1995;7:54-60.
Kjellstrand CM, Campbell DC 2d, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ: Hyperuricemic acute renal failure. Arch Intern Med 1974;133:349-359.
Kleinschmidt K, Mahlmann A, Hautmann R: Microbial degradation of dietary oxalate in the human gut and urinary oxalate concentrations in patients with calcium oxalate urolithiasis and control persons. Investig Urol 1994;5:222-224.
Kleinschmidt K, Mahlmann A, Hautmann R: Intestinal oxalate degrading bacteria decrease urinary oxalate in stone formers: Proceedings of AUA. J Urol 1995;151:425.
Klohn M, Bolle JF, Reverdin NP, et al: Ammonium urate urinary stones. Urol Res 1986;14:315-318.
Knickelbein RG, Aronson PS, Dobbins JW: Oxalate transport by anion exchange across rabbit ileal brush border. J Clin Invest 1986;77:170-175.
Koff SA, Lapides J: Altered bladder function in staghom calculus disease. J Urol 1977; 117:577-580.
Koh KB: Symptomatic prostatic calculi—a rare complication after TURP. Med J Malaysia 1995;50:280-281.
Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA: Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. J Urol 1999;161:1765-1768.
Kohri K, Nomura S, Kitamura Y, et al: Structure and expression of the mRNA encoding urinary stone protein (osteopontin). J Biol Chem 1993;268:15180-15184.
Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL: Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. Lancet 1986;1:1056-1058.
Kok DJ, Papapoulos SE, Bijvoet OL: Crystal agglomeration is a major element in calcium oxalate urinary stone formation. Kidney Int 1990;37:51-56.
Kopp JB, Miller KD, Mican JA, et al: Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. Ann Intern Med 1997;127: 119-125.
Koul H, Ebisuno S, Renzulli L, et al: Polarized distribution of oxalate transport systems in LLC-PKI cells, a line of renal epithelial cells. Am J Physiol 1994;266(2 pt 2):266-274.
Kowarski S, Schachter D: Effects of vitamin D on phosphate transport and incorporation into mucosal constituents of rat intestinal mucosa. J Biol Chem 1969;244:211-217.
Krane S, Potts JT Jr: Skeletal remodeling and factors influencing bone and mineral metabolism. In Isselbacher KJ, Sinba TK, De Luca HF (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 1990, p 1824.
Kristensen C, Parks JH, Lindheimer M, Coe FL: Reduced glomerular filtration rate and hypercalciuria in primary struvite nephrolithiasis. Kidney Int 1987;32:749-753.
Kroovand RL: Stones in pregnancy and in children. J Urol 1992;148(3 pt 2): 1076-1078.
Kumar S, Sigmon D, Miller T, et al: A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. J Urol 1991;146:1384-1389.
Kuo SM, Aronson PS: Oxalate transport via the sulfate/HCO3 exchanger in rabbit renal basolateral membrane vesicles. J Biol Chem 1988;263:9710-9717.
Kurzrock EA, Huffman JL, Hardy BE, Fugelso P: Endoscopic treatment of pediatric urolithiasis. J Pediatr Surg 1996;31:1413-1416.
Lackner H, Barton LJ: Cortical blood flow in ureteral obstruction. Invest Urol 1970;8:319-323.
Laerum E, Larsen S: Thiazide prophylaxis of urolithiasis. A double-blind study in general practice. Acta Med Scand 1984;215:383-389.
Lafferty FW: Pseudohyperparathyroidism. Medicine (Baltimore) 1966;45:247-200.
Lalli AF: Symposium on renal lithiasis. Roentgen aspects of renal calculous disease. Urol Clin North Am 1974,1:213-227.
Laminski NA, Meyers AM, Kruger M, et al: Hyperoxaluria in patients with recurrent calcium oxalate calculi: Dietary and other risk factors. Br J Urol 1991;68:454-458.
Lanzalaco AC, Singh RP, Smesko SA, et al: The influence of urinary macromolecules on calcium oxalate monohydrate crystal growth. J Urol 1988;139:190-195.
Lattanzi DR, Cook WA: Urinary calculi in pregnancy. Obstet Gynecol 1980,56:462-460.
Lau K, Eby BK: Tubular mechanism for the spontaneous hypercalciuria in laboratory rat. J Clin Invest 1982;70:835-844.
Lavengood RW Jr, Marshall VF: The prevention of renal phosphatic calculi in the presence of infection by the Shorr regimen. J Urol 1972;108:368-371.
Law WM Jr, Heath H 3d: Familial benign hypercalcemia (hypocalciuric hypercalcemia). Clinical and pathogenetic studies in 21 families. Ann Intern Med 1985;102:511-519.
Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, Vernace FM: Percutaneous nephrolithotomy: Analysis of 500 consecutive cases. Urol Radiol 1986,8:61-66.
Lee YH, Lee WC, Chen MT, et al: Acupuncture in the treatment of renal colic. J Urol 1992;147:16-18.
Legha SS, Powell K, Buzdar AU, Blumenschein GR: Tamoxifen-induced hypercalcemia in breast cancer. Cancer 1981;47:2803-2806.
Lemer SP, Cleeson MJ, Griffith DP: Infection stones. J Urol 1989;141(3 pt 2):753-758.
Levison DA, Crocker PR, Banim S, Wallace DM: Silica stones in the urinary bladder. Lancet 1982;1:704-705.
Liao LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. Arch Biochem Biophys 1972;153:438-448.
Liatsikos EN, Barbatias GA: The influence of a low protein diet in idiopathic hypercalciuria. Int Urol Nephrol 1999;31:271-276.
Lim DJ, Waiker RD 3d, Ellsworth PI, et al: Treatment of pediatric urolithiasis between 1984 and 1994. J Urol 1996;156(2 pt 2):702-705.
Lindberg J, Harvey J, Pak CY: Effect of magnesium citrate and magnesium oxide on the crystallization of calcium salts in urine: Changes produced by food-magnesium interaction. J Urol 1990a;143:248-251.
Lindberg J, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY: Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. J Am Coll Nutr 1990b;9:48-55.
Lindsjo M: Oxalate metabolism in renal stone disease with special reference to calcium metabolism and intestinal absorption. Scand J Urol Nephrol Suppl 1989;119:1-53.
Lingeman JE: Results of 313 staghorn treatments. Presented at 4th symposium on Shock Wave Lithotripsy: State-of-the-Art, Indianapolis, IN, 1988.
Lingeman JE, Saywell RM Jr, Woods JR, Newman DM: Cost analysis of extracorporeal shock wave lithotripsy relative to other surgical and nonsurgical treatment alternatives for urolithiasis, Med Care 1986,24:1151-1160.
Lingeman JE, Siegel YI, Steele B: Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: Clinical relevance. J Endourol 1995;9:51-54.
Linke RP, Bommer J, Ritz E, et al: Amyloid kidney stones of uremic patients consist of beta 2-microglobulin fragments. Biochem Biophys Res Commun 1986;136:665-671.
Ljunghall S, Hedstrand H: Epidemiology of renal stones in a middle-aged male population. Acta Med Scand 1975;197:439-445.
Ljunghall S, Hedstrand H: Glucose metabolism in renal stone formers. Urol Int 1978;33:417-421.
Lloyd HM: Primary hyperparathyroidism: An analysis of the role of the parathyroid tumor. Medicine (Baltimore) 1968;47:53-71.
Lloyd SE, Pearce SH, Fisher SE, et al: A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. Nature 1996;379:445-449.
Lonsdale K: Epitaxy as a growth factor in urinary calculi and gallstones. Nature 1968a;217:56-58.
Lonsdale K: Human stones. Science 1968b;159:1199-1207.
Loris PC, Oliver-del-Cacho MJ, Heras GM, et al: Xanthine lithiasis in a case of Lesch-Nyhan syndrome treated with allopurinol. Pediatria 1983;19:401-404.
Loughlin KR, Bailey RB Jr: Internal ureteral stents for conservative management of ureteral calculi during pregnancy. N Engl J Med 1986;315:1647-1649.
Low RK, Stoller ML: Endoscopic mapping of renal papillae for Randall's plaques in patients with urinary stone disease. J Urol 1997;158:2062-2064.

Maddocks JL: 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis. Lancet 1992;339: 1296.
Madorsky ML, Finlayson B: Oxalate absorption from intestinal segments of rats. Invest Urol 1977;14:274-277.
Maierhofer WJ, Gray RW, Cheumg HS, Lemann J Jr: Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)2-vitamin D concentrations in healthy men. Kidney Int 1983;24:555-560.
Maikranz P, Coe FL, Parks J, Lindheimer MD: Nephrolithiasis in pregnancy. Am J Kidney Dis 1987;9:354-358.
Malagodi MH, Moye HA: Physical and chemical characteristics of renal stone matrix. Urol Surv 1981;31:87-91.
Malek RS, Boyce WH: Intranephronic calculosis: Its significance and relationship to matrix in nephrolithiasis. J Urol 1973;109:551-555.
Malek RS, Boyce WH: Observations on the ultrastructure and genesis of urinary calculi. J Urol 1977;117:336-341.
Malek RS, Kelalis PP: Pediatric nephrolithiasis. J Urol 1975;113:545-551.
Mall JC, Collins PA, Lyon ES: Matrix calculi. Br J Radiol 1975;48: 807-810.
Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, et al: Lithium treatment incresses intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:654-660.
Mallette LE, Mechanick JI: Heritable syndrome of pseudoxanthoma elasticum with abnormal phosphorus and vitamin D metabolism. Am J Med 1987;83:1157-1162.
Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population. I. Geographical frequency of occurrence. J Urol 1989a;142:1513-1515.
Mandel NS, Mandel GS: Urinary tract stone disease in the United States veteran population. II. Geographical analysis of variations in composition. J Urol 1989b;142:1516-1521.
Marangella M, Fruttero B, Bruno M, Linari F: Hyperoxaluria in idiopathic calcium stone disease: Further evidence of intestinal hyperabsorption of oxalate. Clin Sci 1982;63:381-385.
Marangella M, Tricerri A, Rouzani M: The relationship between clinical outcome and urine biochemistry during various forms of therapy for idiopathic calcium stone disease. In Schwille P, Smith LH, Robenson WG, Vahlensieck W (eds): Urolithiasis and Related Clunical Resech. New York, Plenum Press, 1985, pp 561-564.
Marengo SR, Resnick MI, Yang L, Chung JY: Differential expression of urinary inter-alpha-trypsin inhibitor trimers and dimers in formal compared to active calcium oxatate stone forming men. J Urol 1998;159: 1444-1450.
Marshall V, White RH, De Saintonge MC, et al: The natural history of renal and ureteric calculi. Br J Urol 1975;47:117-124.
Martin DW Jr, Watts HD, Smith LH Jr: Hyperphosphatemia-medical staff conference, University of California, San Francisco. West J Med 1975,122:482.
Martini LA, Cuppari L, Cunha MA, et al: Potassium and sodium intake and excretion in calcium stone forming patients. J Ren Nutr 1998;8: 127-131.
Matsumoto T, Fontaine O, Rasmussen H: Effect of 1,25-dihydroryvitamin D3 on phospholipid metabolism in chick duodenal mucosal cell. Relationship to its mechanism of action. J Biol Chem 1981;256:3354-3360.
Mc Geown MG: Heredity in renal stone disease. Clin Sci 1960;19:465.
Mehes K, Szelid Z: Autosomal dominant inheritance of hypercalciuria. Eur J Pediatr 1980;133:239-242.
Melick RA, Henneman PH: Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney stone clinic. N Engl J Med 1958;259: 307-314.
Melnick I, Landes RR, Hoffman AA, Burch JF: Magnesium oxide therapy for recurrent calcium oxalate urolithiasis. Proceedings of First Symposium on Magnesium Deficiency in Human Pathology, 1973.
Melnick I, Landes RR, Hoffman AA, Burch IF: Magnesium therapy for recurring calcium oxalate urinary calculi. J Urol 1971;105:119-122.
Melnick JZ, Preisig PA, Haynes S, et al: Converting enzyme inhibition causes hypocitraturia independent of acidosis or hypokalemia. Kidney Int 1998;54:1670-1674.
Menon M: 2-8 Dihydroxyadenine urolithiasis. J Urol 1992;148:1632.
Menon M: Urogram: Are rumors of its death premature? J Urol 1998;149:431.
Menon M: Calcium oxalate renal lithiasis: Endocrinology and metabolism. In Rajfer I (ed): Urologic Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1986, pp 386-407.
Menon M, Koul H: Clinical review 32: Calcium oxalate nephrolithiasis. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:703-707.
Menon M, Krishnan CS: Evaluation and medical management of the patient with calcium stone disease. Urol Clin North Am 1983;10:595-615.
Menon M, Mahle CI: Oxalate metabolism and renal calculi. J Urol 1982;127:148-151.
Menon M, Mahle CJ: Prevalence of hyperoxaluria in "idiopathic" calcium oxalate urolithiasis: Relationship to other metabolic abnormalities. Presented at American Urological Association, Las Vegas, 1983a.
Menon M, Mahle CI: Oxalate transport by intestinal brush border membrane vesicles. West J Urol 1983b;1:163-169.
Menon M, Mahle CI: Urinary citrate excretion in patients with renal calculi. J Urol 1983c;129:1158-1160.
Metz SA, McRae JR, Robertson RP: Prostaglandins as mediators of paraneoplastic syndromes: Review and up-date. Metabolism 1981; 30:299-316.
Meyer AS, Finlayson B, DuBois L: Direct observation of urinary stone ultrastructure. Br J Urol 1971;43:154-163.
Meyer IL: Nucleation kinetics in the calcium oxalate-sodium urate monohydrate system. Invest Urol 1981;19:197-201.
Meyer IL, Smith LH: Growth of calcium oxalate crystals. II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. Invest Urol 1975;13:36-39.
Miano L, Petta S, Paradiso GG, et al: A placebo controlled double-blind study of allopurinol in severe recurrent idiopathic renal lithiasis: Preliminary results. In Schwille PO, Smith LH, Robertson WC, Vahlensieck W (eds): Urolithiasis and Related Clinical Research. New York, Plenum Press, 1985, pp 521-524.
Michaels EK, Niederberger CS, Golden RM, et al: Use of a neural network to predict stone growth after shock wave lithotripsy. Urology 1998:51:335-338.
Millman S, Strauss AL, Parks IH, Coe FL: Pathogenesis and clinical course of mixed calcium oxalate and uric acid nephrolithiasis. Kidney Int 1982;22:366-370.
Minisola S, Rossi W, Pacitti MT, et al: Studies on citrate metabolism in normal subjects and kidney stone patients. Miner Electrolyte Metab 1989;15:303-308.
Monge M, Garcia-Nieto VM, Domenech E, et al: Study of renal metabolic disturbances related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. Nephron 1998;79:269-273.
Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Invest Urol 1975;13:246-251.
Moore S, Gowland G: The immunological integrity of matrix substance A and its possible detection and quantitation in urine. Br J Urol 1975,47:489-494.
Mor Y, Elmasry YE, Kellett MI, Duffy PG: The role of percutaneous nephrolithotomy in the management of pediatric renal calculi. J Urol 1997;158(3 pt):1319-1321.
Morris RC Jr: Relation of stone formation to renal tubular acidosis. Presented at the 6th International Symposium on Urolithiasis, Vancouver, 1995
Morris RC Ir, Sebastian AA: Renal tubular acidosis and Fanconi syndrome. In Stanbury IB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, et al (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983, pp 1808-1843.
Mosekilde L, Christensen MS: Decreased parathyroid function in hyperthyroidism: Interrelationships between serum parathyroid hormone, calcium-phosphorus metabolism and thyroid function. Aeta Endocrinol (Copenh) 1977;84:566-575.
Motola JA, Urivetsky M, Molia L, Smith AD: Transmembrane oxalate exchange: Its relationship to idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1992;147:549-552.
Muldowney FP, Freaney R, McMullin JP, et al: Serum ionized calcium and parathyroid hormone in renal stone disease. Q J Med 1976;45:75-86.
Muldowney FP, Freaney R, Moloney MF: Importance of dietary sodium in the hypercalciuria syndrome. Kidney Int 1982;22:292-296.
Mulvaney WP: The clinical use of Renacidin in urinary calcifications. J Urol 1960;84:206.
Mulvaney WP, Hennings DC: Solvent treatment of urinary calculi: Refinements in technique. J Urol 1962;88:145.

Mundy GR: Hypercalcemie factors other than parathyroid hormone-related protein. Endocrinol Metab Clin North Am 1989;18:795-806.
Musher DM, Minuth IN, Thorsteinsson SB, Holmes T: Effeetiveness of achievable urinary concentrations of tetracyelines against "tetracycline-resistant" pathogenic bacteria. J Infeet Dis 1975;131:40-44.
Najem GR, Seebode JJ, Samady AI, et al: Stressful life events and risk of symptomatic kidney stones. Int J Epidemiol 1997;26:1017-1023.
Nakagawa Y, Ahmed M, Hall SL, et al: Isolation from human calcium oxalate renal stones of nephrocalcin, a glycoprotein inhibitor of calcium oxalate crystal growth. Evidence that nephrocalcin from patients with calcium oxalate nephrolithiasis is deficient in gamma-carboxyglutamic acid. J Clin Invest 1987;79:1782-1787.
Narula R, Sharma SH, Sidhu H, et al: Transport of oxalate in intact red blood cell can identify potential stone formers. Urol Res 1988;16:193.
Nemoy NJ, Staney TA: Surgical, bacteriological, and biochemical management of "infection stones." JAMA 1971;215:1470-1476.
Ng RH, Menon M, Ladenson JH: Collection and handling of 24-hour urine specimens for measurement of analytes related to renal calculi. Clin Chem 1984;30:467-471.
Niear MJ, Hill K, Pak CY: Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. J Bone Miner Res 1987;2:215-220.
Nicar MI, Skurla C, Sakhaee K, Pak CY: Low urinary citrate excretion in nephrolithiasis. Urology 1983;21:8-14.
Niekel IC, Emtage I, Costerton JW: Ultrastructural microbial ecology of infection-induced urinary stones. J Urol 1985;133:622-627.
Nimmannit S, Malasit P, Chaovakul V, et al: Pathogenesis of sudden unexplained nocturnal death (lai tai) and endemic distal renal tubular acidosis. Lancet 1991;338:930-932.
Noe HN, Stapleton FB, Jerkins GR, Roy S 3d: Clinical experience with pediatric urolithiasis. J Urol 1983;129:1166-1168.
Nussbaum SR: Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1993;22:343-362.
Obermuller N, Gretz N, Kriz W, et al: The swelling-activated chloride channel CIC-2, the chloride channel CIC-3, and CIC-5, a chloride channel mutated in kidney stone disease, are expressed in distinct subpopulations of renal epithelial eells. J Clin Invest 1998;101:635-642.
Ohkawa M, Tokunaga S, Nakashima T, et al: Thiazide treatment for calcium urolithiasis in patients with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol 1992;69:571-576.
Ohkawa T, Ebisuno S, Kitagawa M, et al: Rice bran treatment for hypercalciuric patients with urinary calculous disease. J Urol 1983;129:1009-1011.
Oldberg A, Franzen A, Heinegard D: Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) eDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence. Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83:8819-8823.
O'Regan S, Laberge I, Homsy Y: Urolithiasis in pregnaney. Eur Urol 1984; 10:40-42.
Orloff NA, Stewart AF: Disorders of serum minerals caused by cancer. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 539-562.
Orwoll ES: The milk-alkali syndrome: Current concepts. Ann Intern Med 1982;97:242-248.
Osther PJ, Hansen AB, Rohl HF: Screening renal stone formers for distal renal tubular acidosis. Br J Urol 1989;63:581-583.
Pak CY: Renal Stone Disease. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1978.
Pak CY: Medical management of nephrolithiasis. J Urol 1982a;128: 1157-1164.
Pak CY: Should patients with single renal stone occurrence undergo diagnostic evaluation? J Urol 1982b;127:855-858.
Pak CY: Citrate and renal calculi. Miner Electrolyte Metab 1987;13:257-266.
Pak CY: Medical management of nephrolithiasis in Dallas: Update 1987. J Urol 1988;140:461-467.
Pak CY: Hypercalciuric calcium nephrolithiasis. In Resnick MI, Pak CY leds): Urolithiasis: A Medical and Surgical Reference. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 79-88.
Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et al: Long-term treatment of calcium nephrolithiasis with potassium citrate. J Urol 1985a;134:11-19.
Pak CY, Fuller C, Sakhaee K, et al: Management of cystine nephrolithiasis with alpha-mercaptopropionylglycine. J Urol 1986;136:1003-1008.
Pak CY, Griffith DP, Menon M, et al: ABC's of medical management of stones. Monograph, Mission Pharmacal, San Antonio, 1993.
Pak CY, Hayashi Y, Finlayson B, Chu S: Estimation of the state of saturation of brushite and calcium oxalate in urine: A comparison of three methods. J Lab Clin Med 1977;89:891-901.
Pak CY, Holt K, Zerwekh JE: Attenuation by monosodium urate of the inhibitory effect of glycosaminoglycans on calcium oxalate nucleation. Invest Urol 1979;17:138-140.
Pak CY, Holt K: Nucleation and growth of brushite and calcium oxalate in urine of stone-formers. Metabolism 1976;25:665-673.
Pak CY, McGuire J, Peterson R, et al: Familial absorptive hypercalciuria in a large kindred. J Urol 1981a;126:717-719.
Pak CY, Nicar MJ, Peterson R, et al: A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1981b;53:536-542.
Pak CY, Oata M, Lawrence EC, Snyder W: The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria. J Clin Invest 1974;54:387-400.
Pak CY, Peters P, Hurt G, et al: Is selective therapy of recurrent nephrolithiasis possible? Am J Med 1981c;71:615-622.
Pak CY, Peterson R, Sakhaee K, et al: Correction of hypocitraturia and prevention of stone formation by combined thiazide and potassium citrate therapy in thiaide-unresponsive hypercalciuric nephrolithiasis. Am J Med 1985b;79:284-288.
Pak CY, Sakhaee K, Crowther C, Brinkley L: Evidence justifying a high fluid intake in treatment of nephrolithiasis. Ann Intern Med 1980;93:36-39.
Pak CY, Sakhaee K, Fuller C: Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. Kidney Int 1986;30:422-428.
Pak CY, Sakhaee K, Fuller CJ: Physiological and physiochemical correction and prevention of calcium stone formation by potassium citrate therapy. Trans Assoc Am Physicians 1983;96:294-305
Pak CY, Skurla C, Harvey J: Graphic display of urinary risk factors for renal stone formation. J Urol 1985c;134:867-870.
Pak CY, Waters O, Arnold L, et al: Mechanism for calcium urolithiasis among patients with hyperuricosuria: Supersaturation of urine with respect to monosodium urate. J Clin Invest 1977;59:426-431.
Palmer JM, Bishai MB, Mallon DS: Outpatient irrigation of the renal collecting system with 10 per cent hemiacidrin: Cumulative experience of 365 days in 13 patients. J Urol 1987;138:262-265.
Palmer LS, Franco I, Kogan SJ, et al: Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. J Urol 1993;150(2 pt 2):726-729.
Parks JH, Coe FL, Favus M: Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. Arc Inter Med 1980;140:1479-1481.
Parks JH, Coe FL, Strauss AL: Calcium nephrolithiasis and medullary sponge kidney in women. N Engl J Med 1982;306:1088-1091.
Parks JH, Coe FL: A urinary calcium-citrate index for the evaluation of nephrolithiasis. Kidney Int 1986;30:85-90.
Parks JH, Coe FL: An increasing number of calcium oxalate stone events worsens treatment outcome. Kidney Int 1994;45:1722-1730.
Parry ES, Lister IS: Sunlight and hypercalciuria. Lancet 1975;1:1063-1065.
Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SG, Griffith DP: Effect of ammonium on bacterial adherence to bladder transitional epithelium. J Urol 1984; 132:365-366.
Pearle MS, Roehrborn CG, Pak CY: Meta-analysis of randomized trials for medical prevention of calcium oxalate nephrolithiasis. J Endourol 1999;13:679-685.
Perrone HC. dos Santos DR, Santos MV, et al: Urolithiasis in childhood: Metabolic evaluation. Pediatr Nephrol 1992;6:54-56.
Peters HJ, Eckstein W: Possible pharmacological means of treating renal colic. Urol Res 1975;3:55-59.
Peuchant E, Heches X, Sess D, Clerc M: Discriminant analysis of urinary calculi by near-infrared reflectance spectroscopy. Clin Chim Acta 1992; 205:19-30.
Pinto B, Crespi G, Sole-Balcells F, Barcelo P: Patterns of oxalate metabolism in recurrent oxalate stone formers. Kidney Int 1974;5: 285-291.
Pode D, Verstandig A, Shapiro A, et al: Treatment of complete staghorn calculi by extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with special reference to internal stenting. J Urol 1988;140:260-265.
Pohlman T, Hruska KA, Menon M: Renal tubular acidosis. J Urol 1984;132:431-436.
Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ, Gruskin AB: Renal stones and hypercalciuria. Adv Pediatr 1993;40:353-384.
Power C, Barker DJ, Nelson M, Winter PD: Diet and renal stones: A case-control study. Br J Urol 1984;56:456-459.

Pras E, Arber N, Aksentijevich I, et al: Localization of a gene causing cystinuria to chromosome 2p. Nat Genet 1994;6:415-419.
Preminger GM, Baker S, Peterson R: Hypomagnesiuric hypocitraturia: An apparent new entity for calcium nephrolithiasis. J Lith Stone Dis 1989;1:22-25.
Preminger GM, Pak CY: Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. J Urol 1987;137:1104-1109.
Preminger GM, Sakhaee K, Skurla C, Pak CY: Prevention of recurrent calcium stone formation with potassium citrate therapy in patients with distal renal tubular acidosis. J Urol 1985;134:20-23.
Preminger GM: Medical management of urinary calculus disease: Part II. Classification of metabolic disorders and selective medical management. AUA Update Series 1995;14:1-8.
Press SM, Smith AD: Incidence of negative hematuria in patients with acute urinary lithiasis presenting to the emergency room with Rank pain. Urology 1995;45:753-757.
Prien EL Sr: Crystallographic analysis of urinary calculi: 23-year survey study. J Urol 1963;89:917.
Prien EL Sr: Symposium on renal lithiasis. The analysis of urinary calculi. Urol Clin North Am 1974;1:229-240.
Prien EL Sr, Gershoff SF: Magnesium oxide-pyndoxine therapy for recurrent calcium oxalate calculi. J Urol 1974;112:509-512.
Prien EL, Frondel C: Studies in urolithiasis: The composition of urinary calculi. J Urol 1947;57:949.
Prien EL, Prien EL Jr: Composition and structure of urinary stone. Am J Med 1968;45:654-672.
Prince CL, Scardino PL: A statistical analysis of ureteral calculi. J Urol 1960;83:561.
Prince CL, Scardino PL, Wolan TC: The effect of temperature, humidity, and dehydration on the formation of renal calculi. J Urol 1956;75:209.
Putcha L, Griffith DP, Feldman S: Pharmacokinetics of acetohydroxamic acid in patients with staghom renal calculi. Eur J Clin Pharmacol 1985;28:439-445.
Pyrah LH: Renal Calculus. New York, Springer Verlag, 1979, pp 84-85.
Rahman MA, Rahman B, Perveen S: Studies on serum mucoproteins in patients with urinary calculi. Biomed Pharmacother 1986;40:311-313.
Raisz LG, Trummel CL, Holick MF, DeLuca HF: 1,25-dihydroxycholecalciferol: A potent stimulator of bone resorption in tissue culture. Science 1972;175:768-769.
Ralston S, Fogelman I, Gardner MD, Boyle IT: Hypercalcaemia and metastatic bone disease: Is there a causal link? Lancet 1982;2:903-905.
Ramakumar S, Patterson DE, LeRoy AJ, et al: Prediction of stone composition from plain radiographs: A prospective study. J Endourol 1999;13:397-401.
Rambar AC, MacKenzie RG: Urolithiasis in adolescents. Am J Dis Child 1978;132:1117-1120.
Randall A: The origin and growth of renal calculi. Ann Surg 1937;105: 1009.
Rapado A, Traba ML, Castrillo JM: Incidence of hyperoxaluria in renal lithiasis. In Rose GA, Robertson WG, Watts RWE (eds): Oxalate in Human Biochemistry and Clinical Pathology. London, The Wellcome Foundation, 1979, p 168.
Rasmussen H, Fontaine O, Max EE, Goodman DB: The effect of lalphahydroxyvitamin D3 administration on calcium transport in chick intestine brush border membrane vesicles. J Biol Chem 1979;254: 2993-2999.
Reed BY, Heller HJ, Gitomer WL, Pak CY: Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3907-3913.
Regan F, Bohlman ME, Khazan R, et al: MR urography using HASTE imaging in the assessment of ureteric obstruction. AIR Am J Roentgenol 1996;167:1115-1120.
Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegard D: Osteopontin—a possible anchor of osteoclasts to bone. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:4473-4475.
Resnick M: Evaluation and management of infection stones. Urol Clin North Am 1981;8:265-276.
Resnick M, Kursh ED, Cohen AM: Use of computerized tomography in the delineation of uric acid calculi. J Urol 1984;131:9-10.
Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO: Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. N Engl J Med 1968;278: 1313-1318.
Resnick M, Willard JW, Boyce WH: Recent progress in ultrasonography of the bladder and prostate. J Urol 1977;117:444-446.
Restaino I, Kaplan BS, Stanley C, Baker L: Nephrolithiasis, hypocitraturia, and a distal renal tubular acidification defect in type I glycogen storage disease. J Pediatr 1993;122:392-396.
Reusz GS, Dobos M, Tulassay T, Miltenyi M: Hydrochlorothiazide treatment of children with hypercalciuria: Effects and side effects. Pediatr Nephrol 1993;7:699-702.
Reynolds TM, Burgess N, Matanhelia S, et al: The frusemide test: Simple screening test for renal acidification defect in urolithiasis. Br J Urol 1993;72:153-156.
Rittenberg MH, Bagley DH: Ureteroscopic diagnosis and treatment of urinary calculi during pregnancy. Urology 1988;32:427-428.
Rizzoli R, Bonjour JP: Management of disorders of calcium homeostasis. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1992,6:129-142.
Robert M, Drianno N, Guiter J, et al: Childhood urolithiasis: Urological management of upper tract calculi in the era of extracorporeal shockwave lithotripsy. Urol Int 1996;57:72-76.
Robertson WG: Diet and calcium stones. Miner Electrolyte Metab 1987;13:228-234.
Robertson WG: Physical chemical aspects of calcium stone formation in the urinary tract. In Fleisch H, Robertson WG, Smith LH (eds): Urolithiasis Research. New York, Plenum Publishing, 1976, pp 25-42.
Robertson WG, Hambleton J, Hodgkinson A: Peptide inhibitors of calcium phosphate precipitation in the urine of normal and stone-forming men. Clin Chim Acta 1969 Aug;25:247-253.
Robertson WG, Heybum PJ, Peacock M, et al: The effect of high animal protein intake on the risk of calcium stone-formation in the urinary tract. Clin Sci 1979a;57:285-288.
Robertson WG, Hughes H: Importance of mild hyperoxaluria in the pathogenesis of urolithiasis—new evidence from studies in the Arabian peninsula. Scanning Microsc 1993;7:391-402.
Robertson WG, Peacock M: Calcium oxalate crystalluria and inhibitors of crystallization in recurrent renal stone-formers. Clin Sci 1972,43: 499-506.
Robertson WG, Peacock M: The pattern of urinary stone disease in Leeds and in the United Kingdom in relation to animal protein intake during the period 1960-1980. Urol Int 1982;37:394-399.
Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, Hanes FA: Epidemiological risk factors in calcium stone disease. Scand J Urol Nephrol Suppl 1980;53:15-30.
Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al: Should recurrent calcium oxalate stone formers become vegetarians? Br J Urol 1979b;51:427-431.
Robertson WG, Peacock M, Heyburn PJ, et al: Risk factors in calcium stone disease of the urinary tract. Br J Urol 1978;50:449-454.
Robertson WG, Peacock M, Hodgkinson A: Dietary changes and the incidence of urinary calculi in the U.K. between 1958 and 1976. J Chronic Dis 1979c;32:469-476.
Robertson WG, Peacock M, Marshall RW, et al: Saturation-inhibition index as a measure of the risk of calcium oxalate stone formation in the urinary tract. N Engl J Med 1976;294:249-252.
Robertson WG, Peacock M, Selby PL: A multicenter trial to evaluate three treatments for recurrent idiopathic calcium stone disease: A preliminary report. In Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds): Urolithiasis and Related Clinical Research. New York, Plenum Press, 1985, pp 545-548
Rocco F, Larcher P, Ciami D, Decobelli O: Treatment of renal staghorn calculi with ESWL monotherapy using the Rocco EXL catheter. Presenled al 4th symposium on Shockwave Lithotripsy: Slale of the Art, Indianapolis, 1988.
Rocher LL, Tannen RL: The clinical spectrum of renal tubular acidosis. Annu Rev Med 1986;37:319-331.
Rodriguez PN, Klein AS: Management of urolithiasis during pregnancy. Surg Gynecol Obstet 1988;166:103-106.
Rose GA, Westbury EJ: The influence of calcium content of water, intake of vegetables and fruit and of other food factors upon the incidence of renal calculi. Urol Res 1975;3:61-66.
Rose GA: Mild metabolic hyperoxaluria: A new syndrome. In Rose GA (ed): Oxalate Metabolism in Relation to Urinary Stones. London, Springer-Verlag, 1988, pp 121-130.
Roth R, Finlayson B: Observations on the radiopacity of stone substances with special reference to cystine. Invest Urol 1973;11:186-189.

Rouffignac CD: Regulation of magnesium excretion. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 41-56.

Rudman D, Dedonis JL, Fountain MT, et al: Hypocitraturia in patients with gastrointestinal malabsorption. N Engl J Med 1980;303:657-661.

Ryall RL, Grover PK, Stapleton AMF, Tang Y: Effect of urinary prothrombin fragment 1 on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine: Proceedings of AUA (Abstract 483). J Urol 1995;153:349.

Sackner MA, Spirak AP, Balia LJ: Hypercalcemia in the presence of osteoblastic metastasis. N Engl J Med 1960;262:173-176.

Sakhaee K. Alpem R, Jacobson HR, Pak CY: Contrasting effects of various potassium salts on renal citrate excretion. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:396-400.

Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, et al: The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. J Urol 1993;150(2 pt 1): 310-312.

Sakhaee K, Nicar M. Hill K, Pak CY: Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystallization of stone-forming salts. Kidney Int 1983;24:348-352.

Sakhaee K, Nigam S, Snell P, et al: Assessment of the pathogenetic role of physical exercise in renai stone formation. J Clin Endocrinol Metab 1987:65:974-979.

Sakhaee K, Poindexter JR, Pak CY: The spectrum of metabolic abnormalities in patients with cystine nephrolithiasis. J Urol 1989;141:819-821.

Samaan NA, Hickey RC, Sethi MR, et al: Hypercalcemia in patients with known malignant disease. Surgery 1976;80:382-389.

Santos-Victoriano M, Brouhard BH. Cunningham RJ 3d: Renal stone disease in children. Clin Pediatr (Phila) 1998;37:583-599.

Sarica K, Baltaci S. Kilic S, et al: 371 bladder calculi in a benign prostatic hyperplasia patient. Int Urol Nephrol 1994;26:23-25.

Saussine C, Roy C, Jacqmin D, Bollack C: Importance of MRI in hydronephrosis caused by acute or chronic ureteral obstruction. Prospective study. Helv Chir Acta 1992;59:459-463.

Scheid CR, Koul H, Adam W, et al: Oxalate ion and calcium oxalate crystal interaction with renal epithelial cells. In Coe FL, Favus MJ, Pak CY, et al (eds): Kidney Stones: Medical and Surgical Management. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 129.

Scheinman JI: Primary hyperoxaluria: Therapeutic strategies for the 90's. Kidney Int 1991;40:389-399.

Schneider HJ, Berenyi M, Hesse A, Tschamke J: Comparative urinary stone analyses. Quantitative chemical, x-ray diffraction, infrared spectroscopy and thermo-analytical procedures. Int Urol Nephrol 1973;5:9-17.

Scholz D, Schwille PO, Sigel A: Double-blind study with thiazide in recurrent calcium lithiasis. J Urol 1982;128:903-907.

Scholz D, Sprague RG. Kerriohan JW: Cardiovascular and renal complications of Cushing's syndrome. A clinical and pathological study of 17 cases. N Engl J Med 1957;256:833.

Schulz E, Borner R, Brundig P, Maurer F: Influence of different factors on the formation of calcium oxalate stones. II. Discriminant analytical computations of morphological parameters of pelvic-calyceal systems and clinicochemical urine parameters of controls and calcium-oxalate stone formers. Eur Urol 1989;16:218-222.

Schulze H, Hertle L, Graff J, et al: Combined treatment of branched calculi by percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1986;135:1138-1141.

Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML: Imaging characteristics of indinavir calculi. J Urol 1999;161:1085-1087.

Schweitzer FA: Intra-pelvic pressure and renal function studies in experimental chronic partial ureteric obstruction. Br J Urol 1973,45:2-7.

Schwille PO, Scholz D, Schwille K, et al: Citrate in urine and serum and associated variables in subgroups of urolithiasis. Results from an outpatient stone clinic. Nephron 1982;31:194-202.

Scott P, Ouimet D, Valiquette L, et al: Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium stone formation. J Am Soc Nephrol 1999;10:1007-1013.

Scott R, Lewi H: Therapeutic management of upper urinary tract stone disease in 172 subjects. Urology 1989;33:277-281.

Scott R, Mathieson A, McLelland A: The reduction in stone recurrence and oxalate excretion by allopurinol. In Rose GA, Robertson WG, Watts RWE (eds): Oxalate in Human Biochemistry and Clinical Pathology: Proceedings of an International Meeting in London, 1979. London, Wellcome Foundation, 1979, pp 191-197.

Scott WW, Huggins C, Selman BC: Metabolism of citric acid in urolithiasis. J Urol 1943;50:202.

Seegmiller JE, Laster L, Howell RR: Biochemistry of uric acid and its relation to gout. N Engl J Med 1968;268:712.

Seftel A, Resnick MI Metabolic evaluation of urolithiasis. Urol Clin North Am 199017:159-169.

Senekjian HO, Weinman EJ: Oxalate transport by proximal ubule of the rabbit kidney. Am J Physiol 1982;243:271-275.

Shah PJ, Green NA, Williams G: Unprocessed bran and its effect on urinary calcium excretion in idiopathic hypercalciuria. Br Med J 1980;281:426.

Sharfi AR: Presentation and management of urethral calculi. Br J Urol 1991;68:271-272.

Sharma RN, Shah I, Gupta S, et al: Thermogravimetric analysis of urinary stones. Br J Urol 1989;64:564-566.

Sharma S, Vaidyanathan S, Thind SK, Nath R: Therapeutic role of diclofenac sodium in management of hypocitraturia and hypophosphaturia in idiopathic stone formers. In Ryall R, Bais R, Marshall VR, et al (eds): Urolithiasis 2. New York, Plenum Press, 1992, p 666.

Sharon E, Diamond HS: Factitious uric acid urolithiasis as a feature of the Munchausen syndrome. Mt Sinai J Med 1974;41:696-698.

Shiraga H, Min W, VanDusen WJ, et al: Inhibition of calcium oxalate crystal growth in vitro by uropontin: Another member of the aspartic acid-rich protein superfamily. Proc Natl Acad Sci U S A 1992;89: 426-430.

Shorr E: The possible usefulness of estrogen and aluminum hydroxide gels in the management of renal stone. J Urol 1945;53:507-520.

Shorr E, Almy TP, Sloan MH, et al: The relation between the urinary excretion of citric acid and calcium: Its implications for urinary calcium stone formation. Science 1942a;96:587.

Shorr E, Berrtheim AR, Taussky H: The relation of urinary citric acid excretion to the menstrual cycle and the steroidal reproductive hormones. Science 1942b;95:606-607.

Shorr E, Cater AC: Aluminum gels in the management of renal phosphatic calculi. JAMA 1950;144:1549-1556.

Shuster J, Finlayson B, Scheaffer R, et al: Water hardness and urinary stone disease. J Urol 1982;128:422-425.

Sidhu H, Hoppe B, Hesse A, et al: Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: A risk factor for hyperoxaluria. Lancet 1998;352:1026-1029.

Sierakowski.R, Finlayson B, Landes R: Stone incidence as related to water hardness in different geographical regions of the United States. Urol Res 1979;7:157-160.

Sierakowski R, Hemp B, Finlayson B: Water hardness and the incidence of urinary calculi. In Finalayson B, Thomas WC (eds): Colloquium of Renal Lithiasis. Gainesville, FL, University Press of Florida, 1976.

Silver TM, Koff SA, Thornbury J: An unusual pathway of urine extravasation associated with renal colic. Radiology 1973;109:537-538.

Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery [published erratum appears in N Engl J Med 2000;342:144]. N Engl J Med 1999;341:1249-1255.

Silverman DE, Stamey TA: Management of infection stones: The Stanford experience. Medicine (Baltimore) 1983;62:44-51.

Simmonds HA, Poner CF, Sahota A, et al: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency presenting with supposed "uric acid" stones: Pitfalls of diagnosis. J R Soc Med 1978;71:791-795.

Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS, Snedden W: The identification of 2,8-dihydroxyadenine, a new component of urinary stones. Biochem J 1976;157:485-487.

Simmonds HA, Van Acker KJ, Sahota A: S,2-8 dihydroxyadenine urolithiasis (letter to editor). Lancet 1992;339:1295-1296.

Simon JA, Hudes ES: Relation of serum ascorbic acid to serum vitamin B12, serum ferritin, and kidney stones in US adults. Arch Intern Med 1999; 19:619-624.

Simpson DP: Tissue citrate levels and citrate utilization after sodium bicarbonate administration. Proc Soc Exp Biol Med 1963; 114:263-265.

Simpson DP, Hager SR: pH and bicarbonate effects on mitochondrial anion accumulation. Proposed mechanism for changes in renal metabolite levels in acute acid-base disturbances. J Clin Invest 1979; 63:704-712.

Sinaniotis CA, Koukoutsakis P, Spyridis P: Estimation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity for monitoring therapy of distal renal tubular acidosis. Acta Paediatr Scand 1989;78:453-454.

Sloand JA, Izzo JL Jr: Captopril reduces urinary cystine excretion in cystinuria. Arch Intern Med 1987;147:1409-1412.
Smith AD, Lange PH, Miller RP, Reinke DB: Dissolution of cystine calculi by irrigation with acetylcysteine through percutaneous nephrostomy. Urology 1979;13:422-423.
Smith LH: Renal tubular acidosis. Update, Boston AUA Office of Education, 1986
Smith LH: Urolithiasis. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds): Diseases of the Kidney, 4th ed. Boston, Little, Brown, 1988, pp 785-813.
Smith LH: The medical aspects of urolithiasis: An overview. J Urol 1989;141(3 pt 2):707-710.
Smith LH: Hyperoxaluric states. In Coe FL, Favus MI (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp 707-728.
Smith LH, Thomas WC Jr, Arnand CD: Orthophosphate therapy in calcium renal lithiasis. In Urinary Calculi—Proceedings of the International Symposium on Renal Stone research, Madrid, 1972. Basel, Karger, 1973, pp 188-197.
Smith MJ: Placebo versus allopurinol for renal calculi. J Urol 1977;117:690-692.
Smith MJ, Boyce WH: Anatropic nephrectomy and plastic calyrhaphy. J Urol 1968;99:521-527.
Smith MJ, Hunt LD, King JS Jr, Boyce WH: Uricemia and urolithiasis. J Urol 1969;101:637-642.
Smith RC, Rosenfield AT, Choe KA, et al: Acute flank pain: Comparison of non-contrast-enhanced CT and intravenous urography. Radiology 1995;194:789-794.
Smith RC, Verga M, Dalrymple N, et al: Acute ureteral obstruction: Value of secondary signs of helical unenhanced CT. AJR Am J Roentgenol 1996;167:1109-1113.
Snyder JA, Smith AD: Staghorn calculi: Percutaneous extraction versus anatrophic nephrolithotomy. J Urol 1986;136:351-354.
Sohn M, Deutz FJ, Rohrmann D: Anesthesia-free ESWL monotherapy with double J stents versus PCNL/ESWL combined approach in staghorn disease: A prospective randomized study. Presented at 4th Symposium on Shock Wave Lithotripsy: State-of-the-Art, Indianapolis, IN, 1988.
Sonda LP 3d, Thompson NW, Fischer CP: Simultaneous presentation of unreated hyperparathyroidism and obstructing ureteral calculi: Surgical considerations. J Urol 1982;127:26-28.
Sowers MR, Jannausch M, Wood C, et al: Prevalence of renal stones in a population-based study with dietary calcium, oxalate, and medication exposures. Am J Epidemiol 1998;147:914-920.
Spencer BA, Wood BJ, Dretler SP: Helical CT and ureteral colic. Urol Clin North Am 2000;27:231-241.
Sperling O, Brosh S, Boer P, et al: Urinary xanthine stones in an allopurinol-treated gouty patient with partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Isr J Med Sci 1978;14:288-292.
Stamey TA: Urinary Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1972.
Stapleton AM, Ryall RL: The development of a specific antibody to prothrombin fragment 1 and its potential role in urolithiasis: Proceedings of AUA. J Urol 1995;153:349.
Stapleton AM, Timme TL, Ryall RL: Gene expression of prothrombin in the human kidney and its potential relevance to kidney stone disease. Br J Urol 1998;81:666-672.
Stapleton FB, Roy S 3d, Noe HN, Jerkins G: Hypercalciuna in children with hematuria. N Engl J Med 1984;310:1345-1348.
Stark H, Savir A: Dissolution of cystine calculi by pelvocaliceal irrigation with D-penicillamine. J Urol 1980;124:895-898.
Stecker JF Jr, Gillenwater JY: Experimental partial ureteral obstruction. I. Alteration in renal function. Invest Urol 1971;8:377-385.
Steele BT, Lowe P, Rance CP, et al: Urinary tract calculi in children. Int J Pediatr Nephrol 1983;4:47-52.
Steele TH, Rieselbach RE: The renal mechanism for urate homeostasis in normal man. Am J Med 1967;43:868-875.
Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, et al: Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: Evidence for humoral and non-humoral groups. N Engl J Med 1980;303:1377-1383.
Stoller ML, Floth A, Hricak H, et al: Magnetic resonance imaging of renal calculi: An in vitro study. J Lithotr Stone Dis 1991;3:162-164.
Stoller ML, Gupta M, Bolton D, Irby PB 3d: Clinical correlates of the gross, radiographic, and histologic features of urinary matrix calculi. J Endourol 1994;8:335-340.
Stothers L, Lee LM: Renal colic in pregnancy. J Urol 1992;148:1383-1387.
Strauss AL, Coe FL, Deutsch L, Parks JH: Factors that predict relapse of calcium nephrolithiasis during treatment: A prospective study. Am J Med 1982a;72:17-24.
Strauss AL, Coe FL, Parks JH: Formation of a single calcium stone of renal origin. Clinical and laboratory characteristics of patients. Arch Intern Med 1982b;142:504-507.
Suby HI, Albright F: Dissolutions of phosphatic urinary calculi by retrograde introduction of a citrate solution containing magnesium. N Engl J Med 1943;228:81.
Suby HI, Suby RM, Albright F: Properties of organic solutions which determine their irritability to the bladder mucosa and the effect of magnesium ions in overcoming this irritability. J Urol 1942;48:549.
Sugimoto T, Funae Y, Rubben H, et al: Resolution of proteins in the kidney stone matrix using high-performance liquid chromatography. Eur Urol 1985;11:334-340.
Summerskill WH, Thorsell F, Feinberg JH, Aldrete JS: Effects of urease inhibition in hyperammonemia: Clinical and experimental studies with acetohydroxamic acid. Gastroenterology 1968;54:20-26.
Sutherland JW, Parks JH, Coe FL: Recurrence after a single renal stone in a community practice. Miner Electrolyte Metab 1985;11:267-269.
Sutherland SE, Reigle MD, Seftel AD, Resnick MI: Protease inhibitors and urolithiasis. J Urol 1997;158:31-33.
Sutor DJ: Difficulties in the identification of components of mixed urinary calculi using the x-ray powder method. Br J Urol 1968;40:29-32.
Sutor DJ: The nature of urinary stones. In Finalayson B (ed): Urolithiasis: Physical Aspects. Washington DC, National Academy of Sciences, 1972, p 43.
Sutor DJ, O'Flyrm JD: Matrix formation in crystalline material in vivo. In Cifuentes L, Rapado A, Hodgkinson A (eds): Urinary Calculi: International Symposium on Renal Stone Research. Basel, S. Krager, 1973, p 280.
Sutor DJ, Scheidt S: Identification standards for human urinary calculus components, using crystallographic methods. Br J Urol 1968;40: 22-28.
Sutor DJ, Wooley SE: Composition of urinary calculi by x-ray diffraction. Collected data from various localities. 8. Leeds, England. Br J Urol 1970;42:302-305.
Sutor DJ, Wooley SE: Composition of urinary calculi by x-ray diffraction: collected data from various localities. IX-XI. Br J Urol 1971;43:268-272.
Sutor DJ, Wooley SE: Composition of urinary calculi by X-ray diffraction. Collected data from various localities. XV-XVII. Royal Navy; Bristol, England; and Dundee, Scotland. Br J Urol 1974a;46:229-232.
Sutor DJ, Wooley SE: The crystailine composition of prostatic calculi. Br J Urol 1974b;46:533-535.
Sutor DJ, Wooley SE, Illingworth JJ: Some aspects of the adult urinary stone problem in Great Britain and Northern Ireland. Br J Urol 1974;46:275-288.
Sutton RA, Walker VR: Responses to hydrochlorothiazide and acetazolamide in patients with calcium stones. Evidence suggesting a defect in renal tubular function. N Engl J Med 1980;302:709-713.
Sutton RA, Walker VR: Relationship of urinary calcium to sodium excretion in calcareous renal stone formers: Effects of furosemide. In Schwille PO, Smith LH, Robertson WG, Vahlensieck W (eds): Urolithiasis and Related Clinical Research. New York, Plenum Press, 1981, pp 61-66.
Suvachittanont O, Meksongsee LA, Dhanamitta S, Valyasevi A: The oxalic acid content of some vegetables in Thailand, its possible relation-ships with the bladder stone disease. J Med Assoc Thai 1973;56:645-653.
Swanson SK, Heilman RL, Eversman WG: Urinary tract stones in pregnancy. Surg Clin North Am 1995;75:123-142.
Swartz HM, Reichling BA: Hazards of radiation exposure for pregnant women. JAMA 1978;239:1907-1908.
Takasaki E: An observation on the composition and recurrence of urinary caiculi. Urol Int 1975;30:228-236.
Tessitore N, Ortalda V, Fabris A, et al: Renal acidification defects in patients with recurrent calcium nephrolithiasis. Nephron 1985;41: 325-332.
Tew WP, Malis CD, Howard JE, Lehninger AL: Phosphocitrate inhibits mitochondrial and cytosolic accumulation of calcium in kidney cells in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:5528-5532.
Thalut K, Rizal A, Brockis JG, et al: The endemic bladder stones of Indonesia—epidemiology and clinical features. Br J Urol 1976;48: 617-621.

Thier SO: Cystinuria. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, vol. 1. Philadelphia, WB Saunders, 1985, p 611.
Thier SO, Segal S: Cystinuria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York, McGraw-Hill, 1972, pp 1504-1519.
Thomas J, Champagnac A, Thomas E: Urinary oxalate and its relationship to calcium oxalate lithiasis. In Rose GA, Robertson WG, Watts RWE (eds): Urinary Oxalate in Human Biochemistry and Clinical Pathology. London, Wellcome Foundation, 1979, p 186.
Thomas J, Cranston D, Knox AJ: Hyperparathyroidism—patterns of presentation, symptoms and response to operation. Ann R Coll Surg Engl 1985;67:79-82.
Thomas WC Jr: Clinical concepts of renal calculous disease. J Urol 1975;113:423-432.
Thomas WC Jr: Renal Calculi: A Guide to Management. Springfield, IL, Charles C Thomas. 1976.
Thompson RB, Stamey TA: Bacteriology of infected stones. Urology 1973;2:627-633.
Tieder M, Modai D, Samuel R, et al: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. N Engl J Med 1985;312:611-617.
Tieder M, Modai D, Shaked U, et al: "Idiopathic" hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. N Engl J Med 1987;316:125-129.
Tiselius HG, Ahlstrand C, Larsson L: Urine composition in patients with urolithiasis during treatment with magnesium oxide. Urol Res 1980;8:197-206.
Tiselius HG, Almgard LE: The diurnal urinary excretion of oxalate and the effect of pyridoxine and ascorbate on oxalate excretion. Eur Urol 1977;3:41-46.
Tiselius HG, Berg C, Fornander AM, Nilsson MA: Effects of citrate on the different phases of calcium oxalate crystallization. Scanning Microsc 1993;7:381-390.
Tiselius HG, Fornander AM, Nilsson MA: The effects of citrate and urine on calcium oxalate crystal aggregation. Urol Res 1993a;21:363-366.
Tiselius HG, Larsson L: Calcium phosphate: An important crystal phase in patients with recurrent calcium stone formation? Urol Res 1993;21:175-180.
Tiselius HG, Varenhorst E, Carlstrom K, Larsson L: Urinary oxalae excretion during anti-androgenic therapy. Invest Urol 1980;18:110-111.
Tizzani A, Casetta G, Piana P, Vercelli D: Wheat bran in the selective therapy of absorptive hypercalciuria: A study performed on 18 lithiasic patients. J Urol 1989;142:1018-1020.
Toor M, Massry S, Katz AI, Agmon J: The effect of fluid intake on the acidification of urine. Clin Sci 1964;27:259.
Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, et al: A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. J Urol 1998a;159:654-657.
Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, et al: Hyperoxaluria in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. J Nephrol 1998b;11:70-72.
Uhlman DR: Crystal growth from solutions: Interface structure and interface kinetics. In Finlayson B (ed): Urolithiasis: Physical Aspects. Washington, DC, National Academy of Science, 1972, pp 169-176.
Umekawa T, Kohri K, Amasaki N, et al: Sequencing of a urinary stone protein, identical to alpha-one antitrypsin, which lacks 22 amino acids. Biochem Biophys Res Commun 1993;193:1049-1053.
Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: The first kidney stone. Ann Intern Med 1989;111:1006-1009.
Vainder M, Kelly J: Renal tubular dysfunction secondary to jejunoileal bypass. JAMA 1976;235:1257-1258.
Valyasevi A, Dhanamitta S: Studies of bladder stone disease in Thailand. XVII. Effect of exogenous source of oxalate on crystalluria. Am J Clin Nutr 1974;27:877-882.
Valyasevi A, Van Reen R: Pediatric bladder stone disease: Current status of research. J Pediatr 1968;72:545-548.
Van Arsdalen KN, Banner MP, Pollack HM: Radiographic.imaging and urologic decision making in the management of renal and ureteral calculi. Urol Clin North Am 1990;17:171-190.
van Aswegen CH, Hurter P, van der Merwe CA, du Plessis DJ: The relationship between total urinary testosterone and renal calculi. Urol Res 1989;17:181-183.
Van Den Berg CJ: Renal tubular acidosis and urolithiasis. In Rous SN (ed): Stone Disease Diagnosis and Management. Orlando, Grune & Stratton, 1987, pp 131-134.
Van Den Berg CJ, Kumar R, Wilson DM, et al: Orthophosphate therapy decreases urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in idiopathic hypercalciuria. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:998-1001.
Van Reen R (ed): Idiopathic urinary bladder stone disease. Fogarty International Center Proceedings, no. 37, 1977.
Van Reen R: Geographical and nutritional aspects of endemic stones. In Brockis JG, Finlayson B (eds): Urinary Calculus. Littleton, MA, PSG Publishing, 1981.
Vargas AD, Bragin SD, Mendez R: Staghom calculus: Its clinical presentation, complications and management. J Urol 1982;127:860-862.
Vaughan ED Ir, Shenasky JH 2d, Gillenwater JY: Mechanism of acute hemodynamic response to ureteral occlusion. Invest Urol 1971;9:109-118.
Vaughan ED Jr, Sorenson EJ, Gillenwater JY: The renal hemodynamic response to chronic unilateral complete ureteral occlusion. Invest Urol 1970:8:78-90.
Verdier JM, Dussol B, Casanova P, et al: Evidence that human kidney produces a protein similar to lithostathine, the pancreatic inhibitor of $CaCO_1$ crystal growth. Eur J Clin Invest 1992,22:469-474.
Vergauwe DA, Verbeeck RM, Oosterlinck W: Analysis of urinary calculi. Acta Urol Belg 1994;62:5-13.
Vermeulen CW, Lyon ES: Mechanisms of genesis and growth of calculi. Am J Med 1968;45:684-692.
Volmer M, Bolck A, Wolthers BG, et al: Partial least-squares regression for routine analysis of urinary calculus composition with Fourier transform infrared analysis. Clin Chem 1993,39:948-954.
Volmer M, Wolthers BG, Mening HJ, et al: Artificial neural network predictions of urinary calculus compositions analyzed with infrared spectroscopy. Clin Chem 1994,40:1692-1697.
Wallace MR, Mason K, Gray J: Urine oxalate and calcium in idiopathic renal stone formers. N Z Med J 1981;94:87-89.
Walther PC, Lamm D, Kaplan GW: Pediatric urolithiases: A ten-year review. Pediatncs 1980;65:1068-1072.
Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, et al: Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. Miner Electrolyte Metab 1987;13:85-95.
Watanabe T: Histochemical studies on mucosubstances in urinary stones. Tohoku J Exp Med 1972;107:345-357.
Watts RW: Uric acid biosynthesis and its disorders. J R Coll Physicians Lond 1976;11:91-106.
Watts RW, Morgan SH, Danpure CJ, et al: Combined hepatic and renal transplantation in primary hyperoxaluria type I: Clinical report of nine cases. Am J Med 1991;90:179-188.
Wans RW, Veall N, Purkiss P: Oxalate dynamics and removal rates during haemodialysis and peritoneal dialysis in patients with primary hyperoxaluria and severe renal failure. Clin Sci 1984;66:591-597.
Weinman EJ, Frankfurt SJ, Ince A, Sansom S: Renal tubular transport of organic acids. Studies with oxalate and para-aminohippurate in the rat. J Clin Invest 1978;61:801-806.
Welshman SG, McGeown MG: The relationship of the urinary cations, calcium, magnesium, sodium and potassium, in patients with renal calculi. Br J Urol 1975;47:237-242.
Westbury EJ: Some observations on the quantitative analysis of over 1000 urinary calculi. Br J Urol 1974;46:215-227.
White JL: Stones in prostate and seminal vesicles. Texas J Med 1928; 23:581.
White RW: Minerals in the urine of stone formers and their spouses. In Hodgkinson A, Nordin BEC (eds): Proceedings of the Renal Stone Research Symposium. London, J & A Churchill Ltd, 1969.
Whitson PA, Pietrzyk RA, Pak CY, Cintron NM: Alterations in renal stone risk factors after space flight. J Urol 1993,150:803-807.
Wickham JE, Coe N, Ward JP: One hundred cases of nephrolithotomy under hypothermia. J Urol 1974;112:702-705,
Wikstrom B, Backman U, Danielson BG, et al: Ambulatory diagnostic evaluation of 389 recurrent renal stone formers. A proposal for clinical classification and investigation. Klin Wochenschr 1983;61:85-90.
Williams HE, Smith LH Jr: Disorders of oxalate metabolism. Am J Med 1968;45:715-735.
Williams HE, Smith LH Jr: L-Glyceric aciduria: A new genetic variant of primary hyperoxaluria. N Engl J Med 1978 278:233-238.
Williams HE, Smith LH Jr: Primary hyperoxaluria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983, pp 204-228.

Williams JJ, Rodman JS, Peterson CM: A randomized double-blind study of acetohydroxamic acid in struvite nephrolithiasis. N Engl J Med 1984;311:760-764.

Wilson DR, Strauss AL, Manuel MA: Comparison of medical treatments for the prevention of recurrent calcium nephrolithiasis. Urol Res 1984; 12:39-40.

Wirth MP, Frohnmuller HGW: Results of primary treatment of staghorn calculi with extra corporeal shock wave lithotripsy. Presented at 4th Symposium on Shock Wave Lithotripsy: State-of-the-Art. Indianapolis IN, 1988.

Woods JE, Soh S, Wheeler TM: Distribution and significance of microcalcifications in the neoplastic and non neoplastic prostate. Arch Pathol Lab Med 1998;122:152-155.

Worcester EM, Blumenthal SS, Beshensky AM, Lewand DL: The calcium oxalate crystal growth inhibitor protein produced by mouse kidney cortical cells in culture is osteopontin. J Bone Miner Res 1992,7:1029-1036.

Worcester EM, Nakagawa Y, Bushinsky DA, Coe FL: Evidence that serum calcium oxalate supersaturation is a consequence of oxalate retention in patients with chronic renal failure. J Clin Invest 1986;77:1888-1896.

Wyngaarden JB: Xanthinuria. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1972, pp 992- 1002.

Wyngaarden JB, Kelley WN: Gout. In Stanbury JB, Wyngaarden JB. Fredrickson DS (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1972, pp 889-968.

Yagisawa T, Chandhoke PS, Fan J: Metabolic risk factors in patients with first-time and recurrent stone formations as determined by comprehensive metabolic evaluation. Urology 1998;52:750-755.

Yanagwa N, Lee DBN: Renal handling of calcium and phosphorus. In Coe FL, Favus MJ (eds): Disorders of Bone and Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1992, pp -40.

Yendt ER, Cohanim M: Ten years' experience with the use of thiazides in the prevention of kidney stones. Trans Am Clin Climatol Assoc 1973;85:65-75.

Yendt ER, Cohanim M: Prevention of calcium stones with thiazides. Kidney Int 1978;13:397-409.

Yendt ER, Cohanim M: Response to a physiologic dose of pyridoxine in type I primary hyperoxaluria. N Engl J Med 1985;312:953-957.

Yendt ER, Gagne RJ: Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalciuric females with "normal" or borderline serum calcium. Can Med Assoc J 1968;98:331-336.

Yendt ER, Gagne RJ, Cohanim M: The effects of thiazides in idiopathic hypercalciuria. Am J Med Sci 1966;251:449-460.

Yendt ER, Jarzylo S, Finnis WA: Medullary sponge kidney (tubular ectasia) in calcium urolithiasis. In Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds): Urolithiasis Clinical and Basic Research. New York, Plenum Press, 1981, pp 105-112.

Yilmaz S, Sindel T, Arslan G, et al: Renal colic: Comparison of spiral CT, US and IVU in the detection of ureteral calculi. Eur Radiol 1998; 8:212-217.

Young JL Jr, Boswell RB, Nies AS: Severe allopurinol hypersensitivity. Association with thiazides and prior renal compromise. Arch Intern Med 1974;134:553-558.

Yu TF: Urolithiasis in hyperuricemia and gout. J Urol 1981;126:424-430.

Yu TF, Gutman AB: Uric acid nephrolithiasis in gout: Predisposing factors. Ann Intern Med 1967;67:1133-1148.

Zarembski PM, Hodgkinson A: Some factors influencing the urinary excretion of oxalic acid in man. Clin Chim Acta 1969;25:1-10.

Zerwekh JE, Pak CY: Selective effects of thiazide therapy on serum 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. Metabolism 1980,29:13-17.

Zinsser HH, Karp F: How to diminish endogenous oxalate excretion. 1. Tyrosine administration. Invest Urol 1973:10:249-252.

97
URETEROSCOPIA Y ACCESO URETERAL RETRÓGRADO

Li-Ming Su y R. Ernest Sosa

Instrumental
Alambres guía
Tutores y stents ureterales
Balones dilatadores
Ureteroscopios rígidos
Ureteroscopios flexibles

Obtención de un acceso ureteral
Mesa de cistoscopia
Equipo de video
Unidad de fluoroscopia
Mesa de instrumental y equipo
Anestesia
Posición del paciente para acceso al uréter
Anatomía endoscópica de uréter distal y trígono
Técnicas para obtener acceso ureteral

Procedimientos y técnicas diagnósticas y terapéuticas
Evaluación de la hematuria que proviene del tracto urinario superior
Biopsia de las lesiones del tracto urinario superior
Extracción de cuerpos extraños ubicados dentro del tracto urinario superior

Complicaciones del acceso ureteral y la ureteroscopia

Resumen

La ureteroscopia se ha difundido ampliamente como método para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades del tracto urinario supravesical (cuadro 97-1). Las primeras descripciones de una inspección endoscópica en el uréter provienen de dos grandes urólogos. En 1912 Hugh H. Young introdujo un cistoscopio rígido dentro del uréter dilatado de un paciente con válvulas ureterales posteriores (Young y McKay, 1929). En 1964 Victor F. Marshall introdujo un fibroscopio de 3 mm en el interior del uréter distal, visualizó un cálculo ureteral y describió las limitaciones instrumentales que le impedían extraer ese cálculo. Los avances técnicos logrados desde ese momento han facilitado el desarrollo de ureteroscopios, tanto rígidos como flexibles, así como del instrumental necesario para efectuar los procedimientos en el tracto urinario superior. El sistema Hopkins de lentes-varilla (rod-lens), desarrollado en 1960, incrementó la transmisión de la luz a través de los endoscopios rígidos y posibilitó el desarrollo de ureteroscopios de menor calibre con accesos operativos y para irrigación. Los endoscopios de fibra óptica han evolucionado y en la actualidad se producen aparatos con punta deflexionable y orificios de acceso para instrumental que mantienen un diámetro de 2 a 3 mm que les permite un fácil pasaje hacia el interior del tracto urinario superior.

En este capítulo presentamos el instrumental disponible para el acceso endoscópico al uréter; se revisan las técnicas usadas para diagnóstico, sus indicaciones y potenciales complicaciones. Cuando es relevante, detallamos nuestras preferencias sobre técnica e instrumental.

INSTRUMENTAL

Alambres guía

El uso de alambres guía de seguridad es imperativo cuando se desea obtener un acceso al uréter. Una vez ubicado el orificio ureteral a través de la cistoscopia se introduce el alambre guía hacia el interior del uréter bajo monitoreo visual y fluoroscópico. Los alambres guía enderezan el trayecto del uréter y aseguran la vía luminal para que se pueda llevar a cabo un pasaje con poca fricción de un tutor, un stent, un balón dilatador o un urete-

Cuadro 97-1. *Indicaciones para la ureteroscopia*

Diagnósticas
Evaluación de un defecto de relleno radiológico hallado en el tracto urinario superior
Evaluación de una hematuria que se origina en el tracto urinario superior
Evaluación de una citología positiva unilateral
Seguimiento de los pacientes con neoplasias del tracto urinario superior tratadas en forma endoscópica
Terapéuticas
Fragmentación y extracción de los cálculos
Incisión de las estrecheces ureterales o pieloureterales
Ablación o resección de neoplasias uroteliales de bajo grado de malignidad y en estadios precoces
Extracción de cuerpos extraños ubicados en del tracto urinario superior

roscopio. Los ureteroscopios rígidos pueden introducirse directamente sobre el alambre guía o, más a menudo, a su lado. Los ureteroscopios flexibles usualmente se introducen en el interior del sistema superior sobre un alambre guía y bajo monitoreo fluoroscópico.

Una amplia disponibilidad de diferentes tipos de alambres guía (cuadro 97-2) es especialmente importante cuando se debe ingresar en un uréter difícil (p. ej., en pacientes con cirugía ureteral o vesical previa o con un lóbulo prostático medio agrandado). Se han desarrollado varios tipos diferentes de alambres guía, cada uno de ellos diseñado con propiedades estructurales únicas que permiten llevar a cabo tareas específicas.

Tipos de alambres guía

Antes de ingresar en el uréter se debe preseleccionar el alambre guía apropiado de acuerdo con la anatomía del paciente, la enfermedad que lo aqueja y el procedimiento que se planea realizar. En la mayoría de los casos puede usarse, en forma segura, un alambre guía estándar, cubierto por una funda de politetrafluoroetileno (PTFE), de 145 cm de largo y 2,9 F_R (0,038 pulgadas o 0,9652 mm de diámetro). No obstante, es imperativo tener un claro conocimiento de las propiedades estructurales y matrices de los diferentes alambres guía para poder lograr un acceso retrógrado, especialmente en pacientes con anatomía ureteral difícil o tortuosa. Por otra parte, la apropiada selección del alambre guía reduce los pasos inútiles y el desperdicio de instrumental y mantiene en un mínimo el tiempo operativo y los costos.

Características y propiedades estructurales de los alambres guía

Los alambres guía tienen cuatro características distintivas: 1) medida (diámetro y longitud), 2) diseño de la punta, 3) tipo de recubrimiento de la superficie y 4) rigidez del núcleo o eje.

Medida. Los alambres guía estándar varían en diámetro desde 0,018 pulgadas (circunferencia 1,4 F_R) hasta 0,038 pulgadas (2,9 F_R). Las longitudes disponibles varían entre 145 y 180 cm. Un ureteroscopio flexible es más largo que uno rígido. Por lo tanto, un ureteroscopio flexible puede requerir un alambre guía más largo. Las medidas de los alambres guía y los endoscopios compatibles se detallan en el cuadro 97-2.

Diseño de la punta. Los 3 cm distales de todos los alambres guía se diseñan para que sean suaves y flexibles y así se pueda minimizar el traumatismo de la pared ureteral durante el pasaje. Se han desarrollado varios diseños y formas de puntas para facilitar el pasaje a través de una anatomía ureteral tortuosa o de estrecheces. Las puntas de lo alambres guía pueden tener configuraciones rectas, anguladas o en "J". También hay disponibles alambres rectos y angulados con una punta de 8 cm flexible. Un alambre guía con puntas flexibles en ambos extremos es el ideal para el pasaje de un ureteroscopio flexible. Cuando se carga el alambre guía en el canal de trabajo del ureteroscopio flexible, la punta flexible minimiza el daño a la cubierta de PTFE.

Tipo de recubrimiento de la superficie. La cubierta del alambre guía disminuye la fricción a lo largo de toda su superficie. Los alambres más comúnmente usados están cubiertos con PTFE o con un polímero hidrófilo. La cubierta de PTFE permite un suave avance de los cistoscopios así como de los ureteroscopios flexibles o rígidos. Además, la mayoría de los tutores y stents ureterales pueden introducirse con facilidad sobre un alambre guía cubierto por PTFE. Varios fabricantes de alambres guía han desarrollado cubiertas de polímeros hidrófilos que no solo permiten una colocación virtualmente sin fricción sino que también proporcionan la flexibilidad y la suavidad requeridas para pasar con éxito a través de un uréter tortuoso o saltear un cálculo impactado. Para estos propósitos preferimos el Glidewire® ("alambre resbaloso") de Boston Scientific, Microvasive®. Este alambre está construido con un núcleo central compuesto por una aleación de nitinol rodeado de poliuretano y cubierto por polímero hidrófilo. Para una colocación sin fricción los alambres guía deben mantenerse húmedos durante su uso.

Rigidez del núcleo o eje. El diseño básico de casi todos los alambres guía es el de un resorte de acero inoxidable firmemente enrollado (resorte guía de tipo cuerda de piano) alrededor de un mandril central de sección redonda. La cuerda de piano actúa como un carril sobre el cual pueden pasarse instrumentos, tutores o stents. El mandril central le otorga rigidez a la alambre guía y puede estar fijo o retirarse del interior de la cuerda de piano.

Cuadro 97-2. *Medidas de alambres guía y sus correspondientes endoscopios para los procedimientos urológicos estándar*

Diámetro del alambre guía	*Endoscopio*
0,018 pulgadas o 0,4572 mm (1,4 F_R)	Ureteroscopio en miniatura (7 F_R o menos)
0,025 pulgadas o 0,635 mm (1,9 F_R)	Ureteroscopio en miniatura
0,032 pulgadas o 0,8128 mm (2,5 F_R)	Ureteroscopio flexible o rígido
0,035 pulgadas o 0,889 mm (2,7 F_R)	Ureteroscopio y cistoscopio
0,038 pulgadas o 0,9652 mm (2,9 F_R)	Ureteroscopio y cistoscopio

F: French.

En el caso de los alambres con mandril fijo éste está soldado a la cuerda de piano que lo rodea. Un núcleo removible permite que el mandril se deslice longitudinalmente dentro de la cuerda de piano y de esta forma varían la flexibilidad y la rigidez del extremo del alambre guía. Los alambres superrígidos (Boston Scientific, Microvasive, Amplatz Super Stiff®) se manufacturan con un mandril aplanado más grande que otorga una mayor rigidez al alambre guía. Esto impide que el alambre se flexione o se retuerza durante el pasaje de instrumentos o tutores. Es importante mantener un dilatador o un instrumento dentro de la vía luminal para maniobrar en un uréter tortuoso o que presenta una estrechez.

Indicaciones para el uso de diferentes alambres guía

El acceso ureteral estándar puede llevarse a cabo, en la mayoría de los casos, con un alambre guía recto de 145 cm de largo y 2,9 F_R cubierto con PTFE. Este alambre guía puede pasar con facilidad a través de un cistoscopio y al interior del uréter bajo visión directa con monitoreo fluoroscópico. Un alambre guía de 2,9 F_R tiene la rigidez suficiente para que puedan introducirse la mayoría de los ureteroscopios rígidos o flexibles. Puede utilizarse un alambre guía de menor diámetro (1,9 F_R con PTFE) a través de un ureteroscopio en miniatura para ayudar a manipular un uréter distal que se angosta, una estrechez o un ureterocele.

Cuando se debe ingresar en un uréter en forma de J, como el que se encuentra en los pacientes con agrandamiento prostático, o en un uréter obstruido por un cálculo impactado, un alambre guía con una punta angulada puede ayudar a trasponer el punto crítico. Como alternativa, en esas situaciones es útil un alambre guía hidrófilo. Para esto, primero se introduce un tutor ureteral de extremo abierto por medio de un cistoscopio y se intuba el orificio ureteral. El alambre guía seleccionado se pasa a través del tutor, el que actúa como un conducto que introduce el alambre en la luz ureteral. El tutor garantiza que el vector de la fuerza que se aplica con moderación al alambre guía se dirija a lo largo de la luz del uréter, lo que disminuye la posibilidad de que el alambre se doble o se enrolle en forma inadvertida. Una vez que el alambre guía inicial garantiza el camino hacia el uréter puede cambiarse por otro que tenga un mandril más rígido. Un alambre guía más firme es útil para hacer avanzar un stent o dilatadores seriados a través de una densa estrechez ureteral o de uréteres gravemente obstruidos o muy tortuosos.

Tutores y stents ureterales

Ya se ha expuesto que se pueden colocar tutores de extremo abierto para ayudar a obtener un acceso al uréter. Se requiere la colocación de un tutor endoluminal o stent ureteral permanente en cualquier condición que produzca una obstrucción fisiológicamente significativa del uréter. **Un tutor (stent) puede puentear obstrucciones de causa intrínseca (p. ej., cálculos, estrecheces, tumores, coágulos de sangre, edema posquirúrgico) o extrínseca (fibrosis, adenopatías, tumores) y restablecer el flujo urinario desde el riñón hasta la vejiga.** Así como existen varios tipos diferentes de alambres guía, también existen varios tipos y medidas de tutores ureterales entre los que elegir; varían en material, diseño, medida y tipo de cubierta de superficie.

Materiales de los tutores

Se han usado varios tipos de materiales para construir tutores ureterales, incluidos poliuretano, silicona, C-Flex&® (Cook Urological), Sof-Flex® (Cook Urological) y Percuflex® (Boston Scientific, Microvasive), para nombrar unos pocos. En un estudio realizado por Mardis y col., (1993) se compararon tutores compuestos por varios biomateriales usando los siguientes criterios: fuerza tensil, fuerza de conservación del bucle, biocompatibilidad (es decir, tolerancia del organismo del paciente al material extraño), biodurabilidad (es decir, resistencia a la degradación), radioopacidad, durometría (es decir, grado de ductilidad del material) y fricción de la superficie. El estudio concluyó en que el biomaterial más adecuado para la construcción de tutores debía tener las siguientes características: 1) elevada fuerza tensil, 2) elevada fuerza de conservación del bucle, 3) excelentes biocompatibilidad y biodurabilidad, 4) excelente radioopacidad, 5) durometrías variables y 6) baja fricción superficial. La elevada fuerza tensil permite la construcción de un tutor con un gran diámetro interno en relación con el diámetro externo. Así, un material con elevada fuerza tensil permite que el tutor tenga grandes orificios para drenaje sin un debilitamiento significativo. Una alta fuerza de conservación del bucle le otorga "memoria" al tutor, permitiéndole mantener su conformación una vez colocado y así resistir la migración. Debido a que los stents ureterales permanentes normalmente se dejan in situ por varias semanas o meses para mantener el drenaje renal, estos tutores deben ser bien tolerados por el cuerpo (biocompatibilidad) y resistir la degradación (biodurabilidad). Los tutores también deben ser radioopacos para permitir una fácil localización radiográfica y garantizar el apropiado posicionamiento. Los tutores se construyen con grados variables de ductilidad para la comodidad del paciente, así como grados variables de dureza para ayudar a la colocación. Los tutores ureterales construidos con un coeficiente de superficie de fricción relativamente bajo permiten una fácil introducción en el uréter. Encontramos que los de C-Flex® y Sof-Flex® son útiles para la mayoría de las indicaciones.

Diseño y tamaño de los tutores

El diseño de los tutores ureterales permanentes debe cumplir dos objetivos: 1) permitir un drenaje constante y 2) asegurar la estabilidad de su posición. Para proporcionar un drenaje óptimo del tracto urinario superior se han desarrollado tutores de varios tamaños, desde 4,7 F_R hasta 18 F_R de circunferencia. La mayoría de los tutores se construyen con orificios laterales de drenaje a lo largo de toda su longitud para un máximo drenaje urinario.

El tipo de diseño del extremo distal del tutor y una correcta elección de su longitud es lo que mantiene al dispositivo en posición. Hay disponibles tutores permanentes con bucles de retención de tipo cola de chancho simples o dobles y los dispositivos varían en longitud desde 12 hasta 30 cm. Un tutor ureteral de 24 cm es apropiado para la mayoría de los adultos. No obstante, la longitud del dispositivo depende de la del uréter del paciente. Contar con varios tutores con distintas cantidades de bucles de retención y de distintas longitudes permite la adecuación a diferentes longitudes ureterales. La doble cola de chancho y las distintas longitudes evitan la migración por enrollamiento hacia el extremo proximal dentro de la pelvis renal y hacia distal dentro de la vejiga. Estos tutores se fabrican con un hilo de sutura adherido al extremo terminal, el que permite la extracción después de un drenaje de corto plazo sin la necesidad de repetir la cistoscopia. Los tutores con una sola cola de chancho tienen su único bucle proximal dentro de la pelvis renal y el extremo distal abierto. Los catéteres ureterales de extremo abierto no tienen bucles de retención y por lo tanto no son adecuados para drenajes urinarios de largo plazo. No obstante, estos tutores de extremo abierto pueden fijarse externamente a un catéter uretral y proporcionar un drenaje temporal.

Cubierta del tutor

Para reducir la fricción de superficie durante el pasaje de un tutor ureteral los fabricantes han agregado una capa microdelgada de un polímero hidrófilo a la cubierta del dispositivo. El polímero absorbe agua a lo largo de toda la superficie del tutor, reduciendo la fricción de superficie. Este tutor cubierto por un polímero hidrófilo se introduce, ubica y extrae con mucha mayor facilidad.

Indicaciones para los tutores en general

Los tutores ureterales se usan durante y después de varios procedimientos urológicos y endoscópicos y sirven a varios propósitos, incluidos los siguientes:

1. Asistir el pasaje de un alambre guía a través del orificio ureteral
2. Dilatar de forma pasiva el uréter antes de un procedimiento ureteroscópico
3. Proporcionar un drenaje del tracto urinario superior después de una ureteroscopia o de la manipulación de un cálculo
4. Saltear obstrucciones ureterales intrínsecas o extrínsecas
5. Proporcionar apoyo posoperatorio interno a una anastomosis ureteral o a una ureterotomía

Indicaciones para tutores específicos

Hay diseños específicos de tutores para obtener resultados óptimos en circunstancias peculiares. Un catéter ureteral de 5-F_R, 30 cm de longitud y extremo abierto es útil para ayudar a dirigir y avanzar un alambre guía a través del orificio ureteral. Estos tutores también ayudan a recolectar muestras de orina del tracto urinario superior y permiten realizar una pielografía retrógrada. Los catéteres de extremo abierto son útiles para drenajes ureterales temporales. Además los tutores de extremo abierto comúnmente se colocan en forma intraoperatoria para ayudar a identificar los uréteres y evitar lesiones inadvertidas durante la cirugía abdominal o pélvica.

Los tutores ureterales con una cola de chancho se usan normalmente para proporcionar apoyo interno a las anastomosis ureterales realizadas en varios tipos de derivaciones urinarias. El extremo proximal enrollado mantiene la posición del tutor dentro de la pelvis renal, mientras el extremo distal abierto permite el drenaje hacia el exterior. Esto permite un exacto monitoreo de la producción de orina de cada riñón por separado y facilita la extracción del tutor después de un adecuado período de cicatrización.

Los tutores con afinamiento gradual del diámetro 14/7-F_R son útiles después de una endopielotomía o de la incisión de la estrechez de una anastomosis ureteroentérica. Este tutor está diseñado con un diámetro de 14-F_R en el extremo proximal y uno de 7-F_R en el distal. La porción de mayor calibre actúa como un molde para la cicatrización del uréter operado. El diámetro mayor ayuda a disminuir la formación de estrecheces posureterotomía o posendopielotomía.

Balones dilatadores

Un dispositivo usado con frecuencia para muchos procedimientos urológicos es el balón dilatador. **La dilatación por balón del uréter intramural se requiere a menudo para establecer un acceso seguro al uréter. Un uréter intramural de mayor calibre facilita el pasaje de endoscopios e instrumental para evaluación, diagnóstico y tratamiento.** Los balones dilatadores pueden usarse para ingresar al tracto urinario superior tanto desde un abordaje anterógrado (p. ej., un acceso renal percutáneo) como desde uno retrógrado (p. ej., un acceso ureteroscópico). Los diferentes tipos de balones dilatadores, sus indicaciones y las técnicas para introducirlos se exponen a continuación.

Tipos de balones dilatadores

Hay disponibles varios tipos de balones dilatadores de alta calidad; cada uno proporciona buenas características en lo que se refiere a resistencia del balón, bajo perfil y distensibilidad. *No distensible* describe la capacidad de un balón para resistir el estiramiento. Los balones no distensibles distribuyen la fuerza en forma pareja a lo largo de toda su longitud, minimizando cualquier incompatibilidad en el diámetro externo. Los balones dilatadores también deben tener un *perfil bajo*. Cuando está desinflado el balón debe colapsarse casi hasta tener el diámetro del cuerpo del catéter para así permitir que el avance y la extracción del tracto urinario sean suaves. La capacidad del balón de resistir las altas presiones de inflado sin romperse dentro del tracto urinario está determinada por la *resistencia* del material usado. Cada balón dilatador viene con una presión de inflado de seguridad recomendada que varía entre 8 y 17 atmósferas.

El diseño básico de la mayor parte de los balones dilatadores es el de un cuerpo flexible con una longitud que varía entre 30 cm (para dilatación uretral) y 150 cm (para dilatación ureteral). Las medidas del diámetro del cuerpo varían entre 3 y 8 F_R. El extremo proximal está construido con dos orificios de entrada. El orificio "distal" permite montar un alambre guía cubierto de PTFE de 1,4 a 2,9 F_R, sobre el cual el balón dilatador puede introducirse dentro del tracto urinario. El segundo orificio de entrada tiene conectada una llave de agua permite la inyección de material de contraste diluido para inflar el balón. Una jeringa con manómetro de presión LeVeen® (Boston Scientific, Microvasive) es útil durante el inflado del balón. **El monitoreo constante de la presión del balón es imperativo para evitar el inflado excesivo que puede resultar en la ruptura de éste.** El balón está ubicado en el extremo distal del cuerpo del catéter. Dos marcas radioopacas se localizan cerca de cada extremo del balón y de esta forma delimitan la longitud de éste. Estas marcas son útiles para colocar en forma precisa el balón a lo largo de una área de estrechamiento antes de inflarlo. Las longitudes del balón una vez inflado varían entre 4 y 10 cm, con un diámetro máximo de entre 12 y 30 F_R. Por último, los balones dilatadores tienen varios tipos de diseños de punta. Los dilatadores de punta más larga permiten que el balón tenga una forma más elíptica y una disminución gradual, mientras que los dilatadores de puntas más cortas permiten una expansión más completa del extremo distal del balón, al ras con respecto a la punta del dilatador. Este ultimo diseño es útil en espacios ajustados donde existe un espacio limitado para el cuerpo del dilatador. Un ejemplo es la dilatación de una estenosis infundibular o la boca de un divertículo calicinal (comentado más adelante).

Indicaciones para balones dilatadores

Las indicaciones para el uso de los balones dilatadores incluyen las siguientes:

1. El orificio ureteral y el uréter intramural antes de la ureteroscopia.
2. Las estrecheces ureterales.
3. Las estenosis infundibulares.
4. La boca de un divertículo calicinal.
5. Un tracto percutáneo para un acceso anterógrado ureteral o renal.
6. Un trayecto de una sonda suprapúbica durante la evaluación endoscópica de una vejiga o reservorio urinario.

Dilatación del orificio ureteral, el uréter intramural y la unión vesicoureteral

La unión vesicoureteral y el uréter intramural constituyen el segmento más estrecho del uréter, con un diámetro promedio de 3 mm (Kabalin, 1998). Antes de la evaluación o la intervención endoscópica dentro del tracto urinario superior, especialmente la ureteroscopia o la extracción de cálculos, recomendamos firmemente la dilatación con balón del orificio ureteral y del uréter intramural. La dilatación de esta porción anatómicamente estrecha del uréter antes de la manipulación instrumental facilita una entrada y retiro suaves del ureteroscopio y permite la fácil extracción de los fragmentos litiásicos. Además, **la dilatación ureteral evita que el ureteroscopio o el cálculo se enclaven en el uréter intramural y creen dificultades para la extracción y el riesgo de avulsión del uréter.** De acuerdo con el instrumental usado o el procedimiento planeado el uréter puede dilatarse hasta un diámetro suficiente que sirva al endoscopio seleccionado y permita la extracción de un cálculo, un tumor o la canastilla endoscópica.

Dilatación de las estrecheces ureterales y el uréter supravesical

Pueden encontrarse angostamientos o estrecheces del uréter supravesical de etiologías varias. La dilatación del uréter supravesical puede llevarse a cabo con un balón dilatador similar al usado para dilatar el uréter intramural. **No obstante, téngase en cuenta que si se identifican varios puntos de obstrucción durante la pielografía retrógrada, la porción más distal del uréter debe ser dilatada antes de encarar las estrecheces más proximales. Si las estrecheces proximales se dilatan primero, el balón dilatador puede quedar atrapado en el uréter por una estrechez más distal.**

Dilatación de un infundíbulo estenótico

Una vez que se ha identificado un infundíbulo estenótico durante una pieloscopia se pasa un alambre guía bajo monitoreo visual o fluoroscópico a través del infundíbulo y se fija dentro del cáliz. Luego puede avanzarse un balón dilatador sobre el alambre guía para montar la estenosis. Finalmente se lleva a cabo la dilatación mediante balón bajo control fluoroscópico.

Dilatación de la boca de un divertículo calicinal

Si van a extraerse cálculos de un divertículo usando un ureteroscopio flexible, la boca del divertículo debe dilatarse para facilitar la extracción de la litiasis, permitir la fulguración de la pared diverticular y mejorar el drenaje del divertículo. Para este propósito se requiere un balón dilatador de punta corta. Esta configuración permite ingresar en la boca del divertículo para una apropiada dilatación.

Dilatación de un trayecto percutáneo durante un acceso anterógrado

Después de que se logra un acceso renal percutáneo el siguiente paso crucial es la apropiada dilatación y el establecimiento de un trayecto de nefrostomía. La dilatación debe realizarse en la forma menos traumática posible para minimizar el daño renal parequimatoso y el sangrado, así como para evitar la perforación del sistema colector. Con un alambre guía fijado dentro de la vejiga, el trayecto percutáneo puede ser dilatado en forma seriada con dilatadores aponeuróticos Amplatz® (Cook Urological, Microvasive). Este equipo contiene un catéter 8-F_R

radioopaco cubierto con PTFE, tres dilatadores radioopacos (de 6 a 10 F_R) ahusados a los que se puede adaptar un alambre guía de 2,9 F_R y 11 dilatadores radioopacos (de 10 a 30 F_R) ahusados a los que se les puede adaptar el catéter 8-F_R cubierto de PTFE. Las fundas radioopacas para nefrostomía cubiertas de PTFE se proveen con los cuatro dilatadores aponeuróticos más largos. Una vez que el trayecto está dilatado hasta 24 a 30 F_R, las fundas acompañantes puede ser suavemente introducidas sobre el dilatador bajo control fluoroscópico para confirmar la apropiada colocación dentro del sistema colector.

Un método alternativo de dilatación del trayecto de nefrostomía consiste en el empleo de un balón dilatador montado con una funda de 34-F_R con cubierta PTFE. Primero se avanza el balón dilatador sobre un alambre guía dentro del trayecto percutáneo. Bajo control fluoroscópico es posible observar las marcas radioopacas de los extremos del balón para garantizar la apropiada colocación dentro del trayecto. Una vez que se infló el balón y el trayecto se dilató se avanza suavemente la funda cubierta con PTFE sobre el balón y bajo guía fluoroscópica hasta que el extremo de ésta se encuentra en el punto deseado dentro del sistema colector.

Dilatación de un trayecto suprapúbico de una sonda durante la evaluación endoscópica de la vejiga o un reservorio urinario

A veces el trayecto suprapúbico de una sonda debe dilatarse para ingresar en la vejiga o en un sustituto vesical y efectuar una cistolitolapaxia (litotricia de un cálculo vesical seguida por la extracción de los fragmentos mediante lavado), extraer cuerpos extraños, resecar tumores o fulgurar sangrados. El trayecto suprapúbico puede dilatarse en forma similar a la utilizada para el acceso renal percutáneo usando dilatadores aponeuróticos Amplatz® seriados o balones dilatadores.

Técnica para la dilatación del uréter mediante balón

El primer paso en la dilatación del uréter mediante balón es obtener una imagen radiológica del uréter. Un urograma excretor o una ureterografía retrógrada pueden delinear el trayecto del uréter y el punto de estrechamiento. Una vez que se conoce la anatomía se coloca un alambre guía. El balón dilatador puede avanzarse sobre el alambre guía hasta el punto de estrechamiento u obstrucción. Se utiliza un cistoscopio para introducir un alambre guía de 2,7 o 2,9 F_R con cubierta de PTFE dentro del uréter. Mediante imágenes fluoroscópicas se sigue el progreso del alambre guía en el uréter hasta pasado el punto de obstrucción. Se hace avanzar el balón dilatador sobre el alambre guía por el interior del uréter. Se utiliza un lubricante quirúrgico hidrosoluble para cubrir el balón con lo que se minimiza la fricción y evita la flexión y el retorcimiento del alambre guía durante el pasaje del balón. El balón dilatador puede introducirse a través del canal operativo de un cistoscopio rígido o simplemente sobre el alambre. Bajo control fluoroscópico las marcas en los extremos del balón se colocan en posición equidistante del punto de estrechamiento ureteral.

El balón dilatador debe quedar firme en la posición y el cirujano debe evitar que éste migre en dirección proximal o distal durante el inflado. Se utiliza una jeringa LeVeen® con manómetro para inyectar Renografin® diluido u otra solución radioopaca y llenar el balón sin exceder las presiones recomendadas por el fabricante. El inflado del balón se monitorea por fluoroscopia. Normalmente se forma una "cintura" en el punto de obstrucción cuando la presión es baja y desaparece en función del tiempo o de un incremento gradual de la presión. Una "cintura" que no se expande inmediatamente, ni siquiera bajo una presión significativa, puede observarse durante unos minutos, manteniendo constante la presión dentro del balón. Con frecuencia la obstrucción se abre sin usar presión adicional. Si la técnica fracasa en aliviar la obstrucción se puede dejar un stent permanente para una dilatación ureteral pasiva por una semana o dos o también se puede seccionar la estrechez.

Advertimos contra un inflado rápido o forzado del balón, no sea que esto resulte en una ruptura o perforación del uréter. Además, es importante no llenar excesivamente el balón porque se puede reventar produciendo un daño ureteral significativo. Para evitar estas complicaciones el balón dilatador debe inflarse gradualmente sin exceder las presiones recomendadas por el fabricante. Huffman y Bagley (1988) registraron que presiones inferiores a 15 atmósferas eran insuficientes en más del 90% de los uréteres; recomendaron un aumento sostenido y gradual de la presión utilizando un manómetro de presión. Para la mayoría de las dilataciones ureterales recomendamos el uso de un dilatador 6-F_R de 65 cm de longitud de cuerpo con un balón de 4 cm de largo y un diámetro de inflado de 18-F_R. Este dilatador puede inflarse hasta una presión máxima de 16 atmósferas (235 libras por pulgada cuadrada; esto es, 17,02 kg por centímetro cuadrado). Una vez que el balón está completamente inflado y la "cintura" radiográfica desaparece, el balón se mantiene inflado durante 1 o 2 minutos. Esto proporciona el suficiente tiempo para la dilatación del uréter y sirve para taponar el sangrado. Durante este tiempo el ureteroscopio y el resto del instrumental deben quedar preparados para una inmediata introducción después del completo desinflado y extracción del balón.

Consecuencias de la dilatación mediante balón

La dilatación ureteral realizada en forma adecuada es relativamente segura y garantiza un fácil acceso al uréter. Los uréteres dilatados hasta diámetros de 15 a 18 F_R parecen curar completamente. Puede existir un escaso reflujo vesicoureteral temporal después de la dilatación ureteral pero no parece tener significado clínico en el largo plazo (Clayman, 1987; Garvin y Clayman, 1988). Sin embargo, la dilatación excesiva del uréter puede provocar variados grados de daño. En un estudio de sobredilatación mediante un balón de 24 F_R en el 52 y el 19% de los pacientes, respectivamente se vieron **desgarros mucosos y extravasación** del contraste. No obstante, con el uso de stents ureterales después de la sobredilatación no se

desarrollaron estrecheces ureterales (Garvin y Clayman, 1988). Además, se ha documentado **obstrucción ureteral** en modelos animales después de la dilatación ureteral con balón. Al igual que en el estudio anterior un stent permanente previno la obstrucción ureteral (Boddy y col, 1988). Por estas razones, **habitualmente colocamos un stent después de cualquier forma de dilatación ureteral o ureteroscopia.**

Ureteroscopios rígidos

En 1912 Young efectuó la primera endoscopia ureteral registrada. Durante el siguiente medio siglo se efectuaron varias contribuciones importantes respecto del desarrollo del ureteroscopio rígido moderno. Aunque es discutible, tal vez el desarrollo más importante fue el invento del sistema de lentes-varilla (rod-lens) por Hopkins en 1960. En comparacioón con el sistema tradicional de lentes de campo, el sistema de lentes-varilla produjo un incremento significativo de la transmisión de luz a través de los muy pequeños endoscopios.

No fue sino hasta el final de la década de 1970 que la ureteroscopia rígida se volvió un procedimiento habitual. Goodman en 1977 y Lyon y col. en 1978 comenzaron a usar un cistoscopio pediátrico de 9,5-F_R para la evaluación del uréter distal en las mujeres. Sin embargo, las limitaciones en longitud prohibían el uso sistemático de estos primeros ureteroscopios en los hombres. En 1979 Lyon, junto con Richard Wolf Intruments® (Rosemont, IL), desarrollaron un endoscopio que medía 23 cm de longitud, lo que permitió el acceso al uréter distal tanto en pacientes de sexo masculino como femenino. La medida de la cubierta exterior de este ureteroscopio variaba de 13 a 16 F_R y permitía el cambio de lentes telescópicas de 0° y 70°. Las fundas más largas también permitían el uso de catéteres auxiliares e instrumentos de hasta una medida de 5 F_R. Sin embargo, debido a su tamaño, este ureteroscopio con frecuencia era difícil de introducir en el orificio ureteral y en el uréter intramural. Tanto Karl Storz Instruments® (Culver City, CA) como Richard Wolf Instruments fabricaron un ureteroscopio de 40 cm con un calibre externo de 9 a 11 F_R. El desarrollo de este ureteroscopio marcó el inicio de la ureteropieloscopia moderna. Estos nuevos ureteroscopios pueden pasar con éxito el uréter distal y alcanzar la pelvis renal en algunos pacientes, permitiendo la evaluación del tracto urinario superior.

Desde la década de 1980 ha habido un perfeccionamiento gradual en la construcción de ureteroscopios de calibres más pequeños, con un canal accesorio para el pasaje de instrumental auxiliar como canastillas, pinzas de biopsia o dispositivos para litotricia láser. Con el advenimiento de los haces de fibra óptica y la disponibilidad de instrumentos de trabajo más pequeños los diámetros de los ureteroscopios de hoy en día varían entre 6,9 y 9,4 F_R y están equipados con una funda integral y dos canales operativos separados entre 2,1 y 5,4 F_R. Estos ureteroscopios semirrígidos miniaturizados tienen una lente telescópica de 5° y se encuentran disponibles en longitudes de 33 y 41 cm. Su menor tamaño permite un más fácil acceso al tracto urinario superior, menor traumatismo al urotelio y menor dolor posoperatorio (Abdel Razzak y Bagley, 1994). Estos instrumentos de menor calibre con varios canales operativos son útiles para la mayoría de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos del tracto urinario superior.

Cuando se efectúa una ureteroscopia rígida, el aparato se introduce junto con el alambre guía en el interior de la vejiga. El orificio ureteral es cuidadosamente enhebrado y el ureteroscopio se introduce al costado del alambre guía. El ureteroscopio se avanza dentro del uréter bajo guía directa y fluoroscópica. **A veces se encuentra un uréter con una porción tortuosa que supone un desafío para el pasaje del endoscopio. En esos casos puede introducirse un segundo alambre guía de 1,9 o 2,9 F_R dentro del uréter a través del canal operativo del ureteroscopio. El alambre de seguridad es el que está afuera del endoscopio; el segundo alambre pasa a través del endoscopio. Se rota el ureteroscopio para tener los dos alambres alineados uno a 180° del otro. Esta configuración ubica al ureteroscopio entre los dos alambres guía que ayudan a abrir suavemente y mantener recto el uréter, facilitando el pasaje del ureteroscopio (fig. 97-1A y B).** Hemos encontrado esta técnica de los dos alambres útil para hacer progresar el endoscopio en anatomías ureterales que presentan tortuosidades o estrecheces. Adviértase que esta técnica no es un sustituto de una adecuada dilatación del uréter intramural o de una estrechez ureteral significativa. La dificultad en hacer progresar el ureteroscopio puede deberse a una vejiga sobredistendida, una inadecuada dilatación del uréter distal o a anormalidades anatómicas como un lóbulo prostático medio grande, una estrechez ureteral o un reimplante ureteral previo.

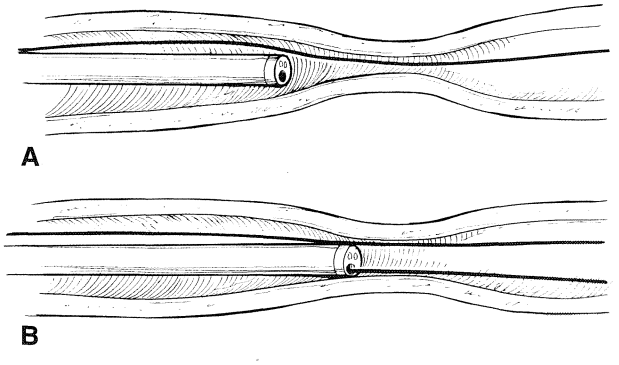


Fig. 97-1. A. El ureteroscopio en miniatura encuentra un angostamiento en el uréter. Los intentos de hacer avanzar el endoscopio son infructuosos debido a la resistencia provocada por la mucosa que rodea estrechamente el cuerpo de éste. **B.** Se inserta un alambre guía de pequeño calibre dentro del uréter, más allá del área del estrechamiento y a través de la entrada operativa del endoscopio. Se rota el ureteroscopio para que quede entre los dos alambres. Cuando el endoscopio se aproxima al segmento angostado, los dos alambres abren la luz ureteral y permiten un avance fácil y seguro del instrumento. Se dice que el ureteroscopio está "montando el carril".

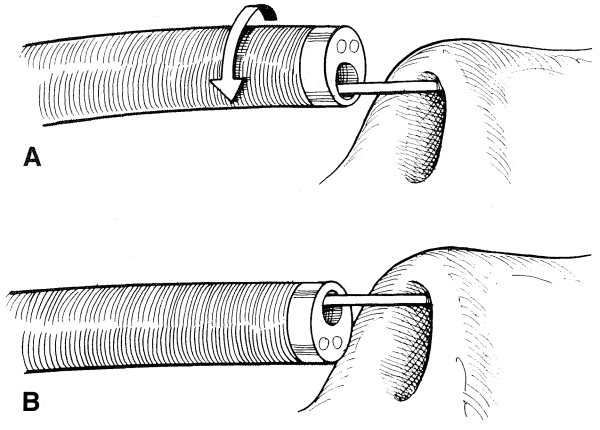


Fig. 97-2. A. El ureteroscopio flexible es introducido dentro del orificio ureteral. El alambre guía está en posición de hora 6; el extremo del endoscopio golpea el techo del orificio y evita la introducción del instrumento dentro de la luz. **B.** El ureteroscopio se ha rotado 180° por lo que el alambre sale en hora 12. La introducción del ureteroscopio flexible en la luz ureteral se realiza sin trabas.

Ureteroscopios flexibles

En 1964 Victor Marshall describió el uso de un fibroscopio de 3 mm introducido en forma transuretral a través de un cistoscopio de 26-F_R para ingresar en el uréter. Este autor propuso la pregunta: "¿no sería útil poder mirar hacia abajo por un tubo flexible y ver claramente el otro extremo mientras el tubo se dobla en varias direcciones?".

Sin embargo, debido a su pequeño tamaño este primer ureteroscopio flexible estaba limitado por dos factores: 1) la imposibilidad de tener un canal para la irrigación e instrumental accesorio y 2) la falta de un método que tornara posible la deflexión activa de la punta. Varios investigadores trabajaron para solucionar estas deficiencias. En 1971 Takagi y col. comenzaron a usar un ureteroscopio flexible de 2 mm, de 75 cm de largo, que incluía una sección de 2,5 cm en el extremo distal que podía angularse. A pesar de esta sección flexible, con frecuencia fue difícil pasar este ureteroscopio a través del uréter intramural y aún le faltaba el canal para irrigación. Posteriormente se usaron tubos guía, especialmente diseñados con una cubierta de PTFE, para facilitar la inserción y pasaje del ureteroscopio flexible al interior del uréter. Estos tubos guía se insertaban mediante cistoscopia en el uréter distal sobre un catéter ureteral y permitían un fácil pasaje del ureteroscopio flexible al interior del uréter superior y la pelvis renal. Para solucionar la falta de irrigación la visión se mejoraba mediante la inducción de diuresis.

Los ureteroscopios flexibles actuales están equipados con haces de fibras ópticas y pequeños canales operativos. Además, muchos de estos instrumentos están equipados con mecanismos de deflexión activos y pasivos que permiten la visualización del sistema pielocalicinal en la dirección que el operador desee. La deflexión activa puede llegar hasta los 170°. Sin embargo, cuando se coloca un instrumento de trabajo, se reduce la flexibilidad de la punta, lo que permite una deflexión de solamente 120°. También se puede obtener una deflexión adicional de la punta del ureteroscopio usando las curvaturas naturales y codos del sistema pielocalicinal. Las longitudes de estos ureteroscopios varían de 90 a 180 cm, con canales operativos de 2,5 a 5 F_R según el tipo de endoscopio.

A diferencia de un ureteroscopio rígido, el flexible debe introducirse en el uréter sobre un alambre guía. Después de que se introduce un alambre guía en el uréter se monta el ureteroscopio sobre el alambre a través del canal operativo, manteniendo el endoscopio recto y en línea directa con el alambre. **Recomendamos que el ureteroscopio sea introducido en el uréter bajo guía fluoroscópica *antes* de utilizar cualquier instrumental auxiliar a través del endoscopio. El equipamiento auxiliar, como cámaras de video o tubos de irrigación, ayuda a sobrecargar el ureteroscopio y torna más engorroso el pasaje dentro del uréter. Además, el ureteroscopio debe alinearse para tener el alambre operativo en posición de hora 12 y así evitar que las lentes del endoscopio desgarren el techo del orificio ureteral e invaginen el uréter distal durante el pasaje (fig. 97-2A y B). Por último, antes de pasar el ureteroscopio flexible se debe verificar que la vejiga esté llena y que el uréter distal esté adecuadamente dilatado.**

OBTENCIÓN DE UN ACCESO URETERAL

Todo urólogo, en algún momento, es llamado para identificar o canalizar un uréter. El gesto puede realizarse solo para evaluar la anatomía del orificio o para observar la salida de orina. Más a menudo el acceso ureteral se lleva a cabo para realizar un procedimiento diagnóstico o terapéutico. El éxito del acceso ureteral y de la evaluación del tracto urinario superior comienza con un buen estudio por imágenes del sistema ureteropielocalicinal. El abordaje quirúrgico apropiado debe planearse durante el preoperatorio y el instrumental debe preseleccionarse de acuerdo con la anatomía del paciente y la tarea a realizar.

Para introducirse en el uréter se debe tener una mesa de operaciones adecuada para cistoscopia y fluoroscopia. El equipamiento para video debe estar disponible para permitir que cirujano, ayudante y personal de enfermería trabajen como un equipo. Normalmente se usa anestesia general porque proporciona un paciente relajado y un campo quirúrgico inmóvil.

Mesa de cistoscopia

Hay varias características de la mesa de cistoscopia que son importantes. La mesa debe estar equipada con estribos para que el paciente pueda colocarse en posición de litotomía dorsal y debe proporcionar un ajuste fácil para los cambios de posición, altura, proclive-declive y lateralización. Con frecuencia, la posición de la mesa durante la ureteroscopia debe cambiarse para permitir un mejor acceso o para la comodidad del cirujano. **Los cambios de posición deben realizarse de una forma suave y controlada, minimizando los movimientos repentinos para evitar el daño al paciente y al tracto urina-**

rio que se está manipulando. La mesa debe ser radiolúcida para poder realizar el monitoreo fluoroscópico. Por último, debe haber un dispositivo de drenaje para retirar el líquido de irrigación del campo operatorio.

Equipo de video

La incorporación de los aparatos de video han sido un claro avance en la cirugía ureteroscópica. El video permite que el cirujano efectúe la ureteroscopia en una posición cómoda mientras observa el procedimiento en una pantalla magnificada de televisión; también permite que el procedimiento sea observado por los ayudantes y los miembros del equipo. Los cirujanos jóvenes del equipo pueden aprender los matices de las técnicas ureteroscópicas mientras que los ayudantes pueden anticipar las necesidades del cirujano, mejorando de esta forma la eficiencia operativa.

Unidad de fluoroscopia

La fluoroscopia complementa las imágenes de video durante la ureteroscopia y debe usarse en todos los casos. La fluoroscopia ayuda a delinear la anatomía ureteral y a identificar estrecheces, cálculos y defectos de llenado observados durante la pielografía retrógrada. Es posible anticipar la necesidad de un tutor, una pinza de biopsia, una canastilla para cálculos o un aparato de litotricia. **El monitoreo fluoroscópico se usa para garantizar la apropiada ubicación de alambres guía, tutores y balones dilatadores dentro del sistema colector.** Además, si el urólogo necesita clarificar la posición de los instrumentos dentro del sistema colector, la fluoroscopia con inyección retrógrada de contraste a través del ureteroscopio puede ayudarle a que se oriente. Al final del procedimiento el uréter se inspecciona visualmente y fluoroscópicamente para asegurarse de que el objetivo se ha cumplido y que no ha ocurrido ninguna lesión en el uréter. Al concluir la intervención se deja colocado un stent permanente bajo guía por fluoroscopia.

Mesa de instrumental y equipo

Cuando se efectúa cualquier evaluación endoscópica del sistema urinario es útil tener una mesa de trabajo para acomodar el instrumental y los dispositivos que se requieren. Esa mesa debe proporcionar un campo estéril, debe ser móvil y lo suficientemente grande como para acomodar todos los instrumentos en forma ordenada. El urólogo debe tener el siguiente instrumental disponible para lograr el acceso ureteral:

Cistoscopio (20 o 22 F_R) con fuente de luz

1. Lentes telescópicas: 30°, 70° y 120°.
2. Adaptador operativo con dos accesos.
3. Tubos de unión (2).
4. Deflector de Albarrán (opcional).
5. Tubuladura de irrigación y llave de agua (espita).
6. Líquido de irrigación estéril.

Alambres guía

1. 2,9 F_R con cubierta de PTFE.
2. 1,9 F_R con cubierta de PTFE.
3. 2,9 F_R con cubierta de polímero hidrófilo Glidewire®.

Catéteres ureterales/tutores

1. Tutor de extremo abierto de 5 F_R.
2. Catéteres de punta cónica de 7 y 8 F_R para pielografía retrógrada.
3. Tutores de doble cola de chancho 6 $F_R \times 22$ cm y 6 $F_R \times 24$ cm.

Dilatador 6-F_R con balón inflable 18-F_R

1. Jeringa Le Veen® con manómetro.

Varios

1. Jeringas de 10 mL (2).
2. Recipientes para solución salina, material radiográfico de contraste y para colección de muestra de orina para cultivo o citológico (2).
3. Lubricante quirúrgico.
4. Material radiográfico de contraste (p. ej., Renografin®).

Para una intervención ureteroscópica una vez que se obtuvo el acceso se requieren instrumentos de trabajo adicionales: ureteroscopios rígidos u flexibles, canastillas para cálculos, pinzas de biopsia, pinzas de tres dientes, cepillos ureterales, electrocauterio Bugbee, aparatos de litotricia por contacto (p. ej., láser, electrohidráulico, ultrasónico) y catéteres uretrales. Tener todos estos instrumentos disponibles en el equipo de cistoscopia reduce las tardanzas ocasionadas por la espera de éste y permite la eficiente ejecución de la tarea endoscópica. Esto se traduce en una reducción del tiempo operatorio y del riesgo anestésico.

Anestesia

Más allá de qué tipo de anestesia se elija para los procedimientos endoscópicos **es vital que el urólogo se mantenga en constante comunicación con el anestesista. El procedimiento planeado, los pasos críticos durante la cirugía y los problemas potenciales que pueden surgir deben discutirse tanto en el preoperatorio como durante el procedimiento.** La comunicación constante permite que el anestesista ajuste el nivel de anestesia para mantener un campo quirúrgico inmóvil para minimizar así las complicaciones intraoperatorias y optimizar la seguridad del paciente.

La anestesia local es normalmente inadecuada para la mayoría de las ureteroscopias, excepto cuando se usan los endoscopios flexibles más pequeños para control. La inyección intrauretral de gel de lidocaína al 2% junto con una sedación intravenosa puede facilitar el pasaje transuretral de los endoscopios en procedimientos cortos con mínima manipulación. La anestesia regional proporciona un efectivo control del dolor para las intervenciones del uréter dis-

tal. Sin embargo, las intervenciones del uréter superior y la pelvis renal con frecuencia son difíciles con anestesia regional debido a la falta de relajación del paciente y a los inconstantes movimientos respiratorios. La tos o el estornudo pueden ocasionar movimientos repentinos de uréter superior y riñón con la posibilidad de producir lesiones.

Para la ureteroscopia estándar se prefiere la anestesia general. Ésta permite tener un paciente relajado y un campo quirúrgico inmóvil para la intervención ureteroscópica; hay un adecuado control del dolor durante el pasaje de alambres y tutores y durante la dilatación con balón; además se pueden controlar los movimientos respiratorios permitiendo que el cirujano pueda predecir el ritmo de estos movimientos y realizar la introducción de los instrumentos dentro del tracto urinario de una manera segura. **Se debe tener el cuidado de evitar el llenado excesivo de la vejiga y del tracto urinario superior. La distensión del tracto urinario puede inducir la suficiente estimulación para provocar que el paciente se mueva en forma repentina. Un vaciado periódico de la vejiga y el tracto superior previene estos movimientos reflejos del paciente y ayuda a mantener un campo de visión claro.**

Posición del paciente para el acceso al uréter

Para la mayoría de los procedimientos endoscópicos el paciente se coloca en posición de litotomía dorsal estándar con el periné a nivel del borde de la mesa de cistoscopia. Todos los puntos de presión deben estar acojinados, incluidos cabeza, codos y manos. Las piernas deben colocarse en estribos con una mínima flexión en las caderas. La pierna contralateral al lado de interés se coloca ligeramente extendida y la cadera se abduce. Esta posición minimiza la angulación del uréter, facilitando el pasaje y el avance del ureteroscopio. En ocasiones el paciente puede ser colocado en decúbito ventral como en los accesos renales percutáneos. En esta posición se pueden separar las piernas, permitiendo el acceso uretral si la colocación retrógrada de un alambre, tutor o ureteroscopio se vuelve necesaria.

Anatomía endoscópica de uréter distal y trígono

Antes de intentar la ureteroscopia un urólogo debe tener un completo conocimiento de la anatomía del uréter y de las estructuras y órganos circundantes. Además se deben tener en consideración las cirugías o irradiaciones urológicas, abdominales o pelvianas previas cuando se planea el acceso uretral.

Uréter distal y trígono normales

Se debe entender la relación del uréter distal e intramural normales porque éstas son las primeras estructuras que deben franquearse para entrar en el tracto urinario superior. La porción pelviana del uréter comienza cuando éste cruza por encima de los vasos ilíacos comunes en el retroperitoneo e ingresa en la pelvis ósea. A medida que transcurre hacia abajo el uréter yace adelante y por adentro de la arteria hipogástrica. En su porción distal el uréter comienza a converger y se dirige a una posición posterolateral a la vejiga. En el sexo masculino el uréter transcurre por detrás del conducto deferente y por delante de las vesículas seminales. **En el sexo femenino el uréter corre por detrás del ovario y luego se dirige hacia adentro en la base del ligamento ancho por debajo de los vasos uterinos. Éste es un sitio común de lesión iatrogénica del uréter en el curso de una histerectomía.** Además, la incisión de una estrechez ureteral en posición hora 12 puede lesionar la arteria uterina, produciendo una hemorragia importante. El uréter continúa hacia la línea media frente a la vagina para alcanzar la vejiga. En ambos sexos los uréteres entran en la vejiga en posición posterolateral. El uréter atraviesa el hiato del detrusor y cursa en forma submucosa aproximadamente 1,5 a 2 cm dentro de la vejiga para terminar en el orificio ureteral en el trígono. En pacientes con anatomía ureteral normal los orificios ureterales pueden verse fácilmente con cistoscopia usando lentes de 30° o de 70°. Con frecuencia se encuentran 1 a 2 cm proximales al cuello vesical y están unidos por un rodete interureteral. Los orificios normalmente miran hacia la línea media y forman una hendidura central con pliegues mucosos mediales y laterales característicos. La distancia entre los orificios ureterales es de aproximadamente 5 cm en una vejiga completamente distendida pero varía dependiendo del grado de llenado vesical.

En pacientes con una duplicación ureteral completa los orificios separados tanto de la mitad superior como de la inferior pueden ser difíciles de visualizar. De acuerdo con la ley de Weigert-Meyer el uréter del polo superior se inserta en la vejiga en una posición más distal y medial que el uréter ortotópico y a veces se asocia con un ureterocele obstructivo. La mitad del polo inferior es absorbida en el seno urogenital antes que la mitad del polo superior y por eso asciende a medida que la vejiga crece y termina en una posición más cefálica y lateral. Este orificio se asocia más a menudo con reflujo. En la cistoscopia el orificio del sistema del polo superior puede aparecer en el cuello vesical, la uretra prostática o hasta la vesícula seminal en el hombre; en las mujeres se puede insertar más allá del esfínter urinario externo o dentro de la vagina, el cuello o el útero. **Cuando se asocia con ureterocele, el orificio que corresponde al uréter del polo superior con frecuencia puede verse en la cara inferior del ureterocele, mientras que el orificio del polo inferior queda incorporado dentro de la cara superior o cúpula de este ureterocele.**

El uréter distal difícil

En varias ocasiones el urólogo se enfrenta al reto de obtener un acceso al uréter en un paciente con anatomía ureteral anormal. Los pacientes pueden tener un orificio ureteral que es difícil de encontrar. Una cirugía vesical o ureteral previa puede provocar una estrechez del orificio ureteral. En este caso el orificio ureteral pierde su apariencia de hendidura y adopta una configuración más estenótica. A veces se encuentra una severa inflamación dentro de la vejiga de modo que los orificios ureterales se esconden dentro de los pliegues del urotelio edematoso.

Ejemplos de esto pueden verse en pacientes con cistitis severa o carcinoma difuso in situ. Uno de las tareas más comunes, y con frecuencia más difíciles, es ubicar los orificios ureterales en un paciente con hiperplasia prostática benigna. En estas circunstancias los orificios ureterales están con frecuencia ocultos, especialmente en los pacientes con un gran lóbulo medio. Debido al aumento de masa de la próstata también puede ocurrir que el uréter distal asuma una configuración en J cuando entra en la unión ureterovesical. Una de las tareas más difíciles es la de localizar el orificio ureteral en un paciente a quien se le ha realizado un reimplante ureteral. La obtención de los registros quirúrgicos anteriores puede resultar útil para entender el tipo de reimplante así como la ubicación aproximada del orificio ureteral en relación con el cuello vesical. En los reimplantes de Politano-Leadbetter o de Anderson se mantiene la lateralidad del uréter y el orificio se localiza en posición ortotópica o ligeramente más cerca del cuello vesical. En los pacientes en quienes se realizó un reimplante trigonal cruzado de Cohen la lateralidad del uréter no está mantenida. En estos casos el orificio ureteral se encuentra saliendo por el lado opuesto de la vejiga, con frecuencia en una posición alta en la pared lateral. En pacientes que han sufrido un trasplante renal previo el uréter trasplantado entra por lo común cerca de la pared posterior o de la cúpula vesical. En los casos en los que se realizó un reemplazo ureteral con íleon (es decir, un uréter ileal) el segmento ileal se anastomosa con la pared vesical posterolateral. La anastomosis es con frecuencia amplia y fácilmente visualizable por endoscopia. Más allá de la localización debe tenerse un gran cuidado cuando se intenta un acceso ureteral en pacientes cuya anatomía ureteral distal es anormal.

Técnicas para obtener acceso ureteral

Después de que se ha preparado al paciente y se han revisado la historia clínica, las operaciones anteriores y los estudios radiológicos el acceso ureteral debe realizarse paso a paso de la siguiente manera: 1) localización del orificio ureteral, 2) pasaje retrógrado de un alambre guía y 3) colocación de un tutor ureteral (fig. 97-3A). Si se planea seguir con una evaluación ureteroscópica, la dilatación ureteral también debe efectuarse en este momento.

Localización del orificio ureteral

El acceso al uréter comienza con la identificación de los orificios ureterales. Para esto se introduce dentro de la vejiga un cistoscopio rígido con lentes de 30°. La vejiga debe estar solo ligeramente llena y nunca sobredistendida. En la mayoría de los pacientes se halla el pliegue interureteral en el cuello vesical. Para observar el orificio derecho el cistoscopio se rota en el sentido de las agujas del reloj; para observar el orificio izquierdo el cistoscopio se rota en el sentido antihorario.

Si los orificios ureterales no son rápidamente evidentes, se debe recordar que con paciencia y alguna ayuda los orificios usualmente pueden encontrarse. Primero se debe verificar que el líquido de irrigación esté claro. Inspeccione la mucosa con cuidado en busca de patrones de vasos sanguíneos que puedan revelar la ubicación de un orificio. Busque el eflujo. En las situaciones en que existe un gran lóbulo medio de la próstata rote el cistoscopio 180° para utilizar el extremo redondeado de endoscopio para retirar suavemente el lóbulo medio del pliegue interureteral y exponer el orificio (estudiado más adelante). Una lente de 70° puede ayudar a la visualización rodeando un gran lóbulo medio o a localizar un orificio ectópico. Un cistoscopio flexible puede ser útil para la localización de orificios ureterales en pacientes con uréteres altos en la vejiga, como los de los trasplantados.

En los casos en que los orificios están ocultos debido a inflamación y edema o cicatrices de cirugías previas la inyección intravenosa de índigo carmín o de azul de metileno producirá un eflujo de orina azul que delineará la posición de los orificios ocultos. Si todas estas medidas fracasan, puede requerirse un acceso renal anterógrado con la introducción de un alambre guía desde el uréter hacia la vejiga. Se puede utilizar entonces el alambre para identificar la ubicación precisa del orificio ureteral.

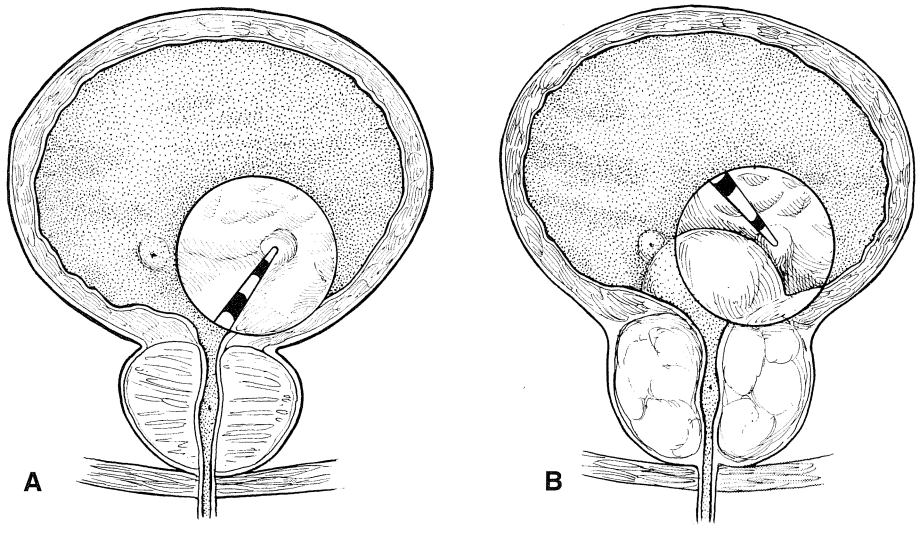


Fig. 97-3. A. Vista típica de un orificio ureteral izquierdo identificado en un varón con una próstata de tamaño normal. El círculo muestra una vista cistoscópica de la inserción del tutor ureteral dentro del orificio ureteral. **B.** En un varón con un gran lóbulo medio prostático el orificio se identifica después de que el cistoscopio es rotado 180°. El círculo muestra una vista cistoscópica del tutor pasando de la hora 12 a la posición hora 6 a medida que entra en el orificio ureteral.

Pasaje retrógrado de un alambre guía

Una vez que el orificio ureteral se ha localizado dentro de la vejiga lo que sigue es la introducción de un alambre guía. Debido a la naturaleza flexible de los alambres guía dirigir el alambre dentro del orificio ureteral a veces puede resultar problemático. En esas circunstancias un separador de Albarrán puede ayudar a guiar al alambre hacia el interior del orificio. Como alternativa preferimos pasar un tutor de extremo abierto a través del cistoscopio para intubar el orificio ureteral. Luego, usando el tutor como conducto, se pasa un alambre guía directamente dentro del orificio y el uréter (es decir, una introducción asistida por tutor). Puede usarse con este propósito un tutor de extremo abierto, de punta recta o angulada, de 5-F_R. El pasaje de un alambre en pacientes con un rodete interureteral alto y una configuración del uréter en J con frecuencia es difícil. La rotación del cistoscopio en 180° permite retirar el lóbulo medio con el extremo romo del cistoscópio y exponer el orificio (fig. 97-3B). Esta maniobra también proporciona un ángulo más directo hacia la curvatura distal del uréter y permite un pasaje más fácil del alambre. El alambre guía pasa de la posición hora 12 a la hora 6 para que el tutor siga la dirección en J del uréter. El alambre guía va hacia atrás y hacia afuera antes de pasar en forma rápida y suave hacia arriba y hacia adelante siguiendo el trayecto del uréter. Por último, puede usarse un ureteroscopio rígido para introducir un alambre guía dentro del uréter. En todos estos ejemplos el apropiado pasaje y colocación del alambre se monitorea por medio de fluoroscopia.

Colocación de un tutor ureteral

La colocación de un tutor ureteral puede efectuarse con la colocación previa de un alambre guía o sin ella. Un tutor de extremo abierto de 5-F_R con frecuencia puede pasar al interior del uréter hasta la pelvis renal con una resistencia mínima y sin la necesidad de un alambre guía. Sin embargo, esta técnica debe usarse con cuidado, especialmente si se encuentra resistencia durante el avance del tutor o en los casos en los que el paciente tiene antecedente de cirugía ureteral o vesical previa. Si hay obstrucción ureteral, tortuosidad, antecedente de reimplante o un uréter en J, o si se encuentra resistencia al pasaje del tutor, debe colocarse primero un alambre guía de punta flexible para evitar la perforación inadvertida del uréter. Primero se usa un tutor de extremo abierto para intubar el orificio ureteral. El alambre guía se introduce a través del tutor y dentro del uréter bajo control fluoroscópico. El tutor sirve para "enderezar" el alambre guía para que no se enrolle. Si se fracasa en hacer avanzar el alambre guía, puede inyectarse material de contraste a través del tutor para evaluar la anatomía ureteral. Si se encuentra una tortuosidad o estrechez se puede introducir un alambre guía hidrófilo manipulándolo hasta pasar del punto de obstrucción bajo monitoreo fluoroscópico. Una vez que el alambre guía está colocado puede introducirse en el uréter un tutor de extremo abierto o con doble cola de chancho sobre el alambre guía. La introducción de un tutor con doble cola de chancho puede realizarse bajo visión directa con un cistoscopio o simplemente bajo guía fluoroscópica utilizando el dispositivo de "posicionamiento" radiodenso (o introductor) para hacer avanzar el tutor. Bajo fluoroscopia la marca radioopaca en la punta del introductor debe verse 2 a 3 cm por debajo de la ubicación conocida del orificio ureteral antes de extraer el alambre guía. Esta última técnica requiere el conocimiento previo de la exacta ubicación del orificio ureteral. Esto se realiza más fácilmente "marcando" la posición del orificio con respecto al borde superior de la rama del pubis al comienzo del procedimiento.

Dilatación ureteral

Cuando debe efectuarse una dilatación ureteral, ésta puede realizarse por dos medios: la dilatación activa o pasiva. La dilatación pasiva se basa en la colocación de un tutor de extremo abierto o uno permanente con doble cola de chancho por 24 a 48 horas antes de una intervención ureteroscópica o de la extracción de un cálculo (Eshghi, 1988). Esta técnica se emplea por lo común en situaciones en las que se impacta un cálculo en un uréter. En este marco un stent ureteral sirve dos propósitos: primero actúa salteando la obstrucción y aliviando los síntomas de dolor y cólico; segundo, un stent puede inducir la dilatación pasiva y acrecentar de esta forma el pasaje de la litiasis así como facilitar la ureteroscopia de posterior y la extracción del cálculo en los casos de cálculos impactados en forma persistente. El método pasivo proporciona una dilatación segura y efectiva de todo el uréter antes de la ureteroscopia pero requiere dos visitas separadas a la sala de operaciones. La dilatación activa es una alternativa al método pasivo. Para el método activo la técnica de dilatación por balón descripta previamente continúa siendo nuestro método preferido de dilatación ureteral. Como alternativa, pueden introducirse dilatadores graduados cubiertos por PTFE o bujías metálicas sobre alambres guía y bajo monitoreo radiológico. Las dos últimas técnicas requieren varios pasajes y la producción de una fuerza de desgaste sobre la mucosa ureteral.

Acceso ureteral anterógrado

Cuando el acceso ureteral retrógrado fracasa, o en algunos pacientes con anatomía ureteral inferior compleja, puede obtenerse un acceso ureteral por vía anterógrada. El acceso ureteral percutáneo permite la inyección anterógrada de material de contraste para ayudar a delinear la anatomía ureteral y los puntos de obstrucción. Además puede efectuarse el pasaje anterógrado de un alambre guía, tutor o ureteroscopio flexible.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

Mediante la combinación de las técnicas de acceso ureteral y ureteroscopia un urólogo está bien provisto para evaluar, diagnosticar y tratar una variedad de enfermedades del tracto urinario superior. Las indicaciones diagnósticas y terapéuticas para la evaluación ureteroscópica se detallan en el cuadro 97-1.

Evaluación de la hematuria que proviene del tracto urinario superior

Una de las tareas más exigentes, y a la vez más gratificantes, es la evaluación de la hematuria que proviene del tracto urinario superior. Esta evaluación comienza con el estudio de la orina. Se efectúa un análisis urinario para investigar cristales, cilindros, células, bacterias, proteínas y azúcar. También se efectúan un extendido citológico y un cultivo de orina. El estudio por imágenes del tracto urinario superior mediante tomografía computarizada del abdomen y la pelvis antes y después del material de contraste proporciona información sobre el parénquima renal, la anatomía de los uréteres y la vejiga y sus relaciones con los órganos circundantes. La pielografía intravenosa proporciona excelentes detalles del sistema colector y es especialmente útil para la evaluación del tracto superior en busca de neoplasias uroteliales.

Después de completar los estudios por imágenes se efectúa la endoscopia. La cistoscopia se realiza para evaluar el urotelio de la uretra, la próstata y la vejiga. La orina de la vejiga se envía a citología. Se requiere evaluación ureteroscópica si se advierte salida de sangre de un orificio ureteral. La vejiga debe vaciarse por completo antes de la ureteroscopia para evitar la compresión del uréter intramural por una vejiga sobredistendida. Se introduce un ureteroscopio rígido en miniatura sin usar un alambre guía. **Es importante examinar cuidadosamente el urotelio del tracto superior *antes* de introducir un alambre guía debido a que éste puede traumatizar el urotelio y crear lo que puede parecer una lesión de la mucosa.** La inspección del uréter debe llegar lo más alto que sea posible usando el ureteroscopio rígido. Se efectúan lavados del uréter superior con solución salina a través del ureteroscopio y el líquido se envía para citología. Toda lesión mucosa visible debe biopsiarse ni bien se encuentra. Para inspeccionar la porción proximal del uréter, así como el sistema pielocalicinal, se retira el ureteroscopio rígido en miniatura y se introduce un alambre guía hasta el último sitio que se ha inspeccionado. Se introduce un ureteroscopio flexible sobre el alambre guía que posibilita la inspección del resto del tracto urinario superior. Nuevamente, la orina renal es recogida y enviada para citología. Se inyecta material de contraste radioopaco diluido a través del ureteroscopio para delinear el sistema pielocalicinal bajo fluoroscopia. Un mapa del sistema pielocalicinal puede calcarse sobre un papel trasparente y luego colocarse sobre el monitor para que ayude a identificar y evaluar cada uno de los cálices. A continuación se evalúa cualquier defecto de relleno y cada cáliz inspeccionado dos veces. Todas las lesiones sospechosas son biopsiadas y sus bases fulguradas con electrocauterio o láser. Puede repetirse la pielografía retrógrada para buscar si existe alguna extravasación de contraste. Se introduce un alambre guía dentro de la pelvis renal cuando el ureteroscopio flexible se retira. **El sistema colector completo debe ser revisado nuevamente a medida el ureteroscopio flexible se va retirando.** Por último, se inserta un tutor permanente de doble cola de chancho para descomprimir el tracto urinario superior y permitir que se resuelva cualquier edema del uréter.

Biopsia de las lesiones del tracto urinario superior

Para la correcta evaluación y el diagnóstico de cualquier defecto de llenado del tracto urinario superior es imprescindible realizar una ureteroscopia y biopsia de las lesiones sospechosas. Estas técnicas son especialmente útiles en el diagnóstico de los tumores uroteliales de bajo grado porque en ellos la citología urinaria tiene una tasa de falsos-negativos del 80% (McCarron y col., 1983). Para obtener tejido de una lesión se pueden usar diferentes dispositivos. Entre estos están las pinzas de biopsia sacabocado, el resectoscopio ureteral, la canastilla para cálculos y el cepillo endoscópico

Pinzas de biopsia sacabocado: técnica de biopsia múltiple

El diagnóstico de una lesión del tracto superior requiere suficiente tejido para la evaluación histopatológica. Recomendamos la técnica de biopsia múltiple en la que se emplea una pinza de biopsia sacabocado. Con esta técnica, primero se efectúa una ureteroscopia para identificar la lesión. No se debe intentar evaluar el tracto urinario por encima de la lesión para no arrancarla. Además, debe intentarse la biopsia durante la introducción inicial del ureteroscopio para minimizar la necesidad de repetir varias veces el pasaje del endoscopio, lo que aumenta el riesgo de sangrado y disminuye la visualización. Nosotros usamos una pinza de biopsias endoscópica sacabocado flexible de 3-F_R. Se introduce la pinza de biopsias más allá de la punta del endoscopio. Las ramas de la pinza se abren a su máxima capacidad. **Con las ramas abiertas, se retrae suavemente la pinza de biopsias en dirección a las lentes del ureteroscopio. El ureteroscopio y la pinza son avanzados como una unidad hacia la lesión para obtener la biopsia.** La muestra puede entonces extirparse dentro de la pinza dejando colocado el ureteroscopio o, como alternativa, el ureteroscopio y la pinza pueden retirarse del uréter como una unidad. Si se va a retirar repetidas veces el ureteroscopio puede usarse una funda de acceso de 18-F_R. Los mismos pasos se repiten de tres a seis veces para obtener la suficiente cantidad de tejido para un diagnóstico histopatológico. Por último, la base de la lesión y las regiones circundantes pueden fulgurarse en forma puntual según necesidad con un electrocauterio Bugbee o con un láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (Nd:YAG). La técnica de biopsia múltiple ha proporcionado tejido para el diagnóstico de carcinoma urotelial en el 89% de los casos y servido para predecir el grado histopatológico en el 78% (Guarnizo y col., 2000). Aunque no tiene precisión con respecto a la estadificación, la invasión de la lámina propia fue identificada en dos tercios de los casos.

Resectoscopio ureteral

Puede usarse un resectoscopio ureteral para obtener tejido para la evaluación histopatológica de una lesión sospechosa del tracto urinario superior así como para tratar un carcinoma de células uroteliales del tracto ureteral superior ya ubicado. Se utiliza una irrigación con glicina. Sin embargo, a diferencia de la resección transuretral de

próstata o vejiga, la resección profunda del uréter debe evitarse. La resección se limita al tumor intraluminal con la mucosa superficial circundante. Esta técnica requiere una adecuada anestesia espinal o general, junto con la precisión técnica para evitar el movimiento inadvertido que puede resultar en la perforación de la delgada pared ureteral. Recomendamos que esta técnica se limite al uréter distal cuya pared es relativamente más gruesa. Durante la resección de la lesión ureteral el ansa del resectoscopio avanza hasta más allá de la porción más proximal de la lesión. Luego el ansa es suavemente retraída y se hace que la lesión ingrese en el interior de la funda del resectoscopio. Se aplica corriente de corte en forma de cortas descargas una vez que la lesión se encuentra dentro de la funda para cortar el pedículo del tumor. Esta técnica ayuda a evitar el daño térmico profundo a la pared ureteral. Estos pasos se repiten hasta que se extirpa toda la lesión intraluminal. La base restante del tumor y las áreas circundantes pueden fulgurarse con electrocauterio usando el ansa del resectoscopio, nuevamente con descargas cortas de corriente para evitar el daño térmico. Como con cualquier otro procedimiento ureteroscópico, se recomienda la colocación de un stent ureteral después de completar la resección.

Canastilla para cálculos

Puede usarse una canastilla para cálculos para obtener tejido de una lesión del tracto urinario superior; ésta es especialmente útil en las lesiones pediculadas. Para esta técnica se emplea una canastilla helicoidal para cálculos de 3-F_R. La canastilla se introduce a través de un ureteroscopio hasta pasar la lesión. Con la canastilla abierta se engancha suavemente la lesión dentro de los alambres. La canastilla se cierra parcialmente y se extirpa la lesión usando un movimiento suave, de adelante hacia atrás, "aserrando" a lo largo de la base de la lesión mientras se continúa cerrando la canastilla. Después que la lesión queda atrapada totalmente dentro de la canastilla se retira el ureteroscopio como una unidad con la canastilla y la lesión. Luego se reintroduce el ureteroscopio y se fulgura la base de la lesión.

Cepillo para biopsia

Pueden utilizarse cepillos para biopsia para exfoliar el material celular de las lesiones sospechosas y así mejorar la evaluación citológica. A través de un ureteroscopio se introduce el cepillo hasta la lesión. Después de varias pasadas del cepillo sobre la lesión se retiran tanto el cepillo como el ureteroscopio. Las células recuperadas del cepillo se envían a patología para la evaluación citológica. Se reintroduce el ureteroscopio y la región circundante a la lesión es irrigada con solución salina normal para una recolección adicional de líquido para citología.

Extracción de cuerpos extraños ubicados dentro del tracto urinario superior

A veces se requiere el uso del ureteroscopio para extraer cuerpos extraños del uréter y el sistema colector superior. Éstos pueden ser fragmentos de tutores, fibras láser, alambres guía o canastillas para cálculos. Primero se inspecciona el cuerpo extraño en búsqueda de hoyos, rulos o apéndices que pueden utilizarse para retirarlo. Puede introducirse un grasper endoscópico de tres ramas a través del ureteroscopio y usarse para enganchar el hoyo o la luz del cuerpo extraño. Como alternativa puede usarse una canastilla helicoidal para cálculos o una pinza de biopsias sacabocado para enganchar o agarrar el objeto. Después de la extracción del cuerpo extraño se inspecciona el sitio de cerca para evaluar el daño al epitelio y se coloca un stent permanente por un período de 24 a 72 horas.

COMPLICACIONES DEL ACCESO URETERAL Y LA URETEROSCOPIA

Aunque los avances en la tecnología endoscópica han revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de cálculos ureterales, obstrucción, estrecheces y tumores uroteliales, pueden ocurrir lesiones iatrogénicas con estas técnicas. Los problemas potenciales incluyen perforación, estrechez y falsas vías ureterales, avulsión mucosa, ruptura del balón dilatador, sangrado y sepsis. Después de la ureteroscopia se han comunicado complicaciones entre el 2 y el 20% de los procedimientos (Heney y col., 1981; Blute y col., 1989; Low y col., 1993).

La perforación ureteral o falsas vías aparecen durante el pasaje de un alambre guía o un tutor ureteral, especialmente en los casos donde existen obstrucciones (p. ej., cálculos) o tortuosidades del uréter y en pacientes con cirugías previas y anatomía ureteral alterada. Si se encuentra resistencia durante el pasaje de un alambre o tutor, debe realizarse una pielografía retrógrada para delimitar la anatomía ureteral. Una vez que se identifica la fuente de la obstrucción, pueden aplicarse las medidas correctivas. La perforación ureteral puede provenir de los procedimientos ureterales, como biopsias, resección, fulguración y fragmentación de cálculos, o simplemente por la sobredistención del sistema colector con el líquido de irrigación. Las estrecheces ureterales se pueden formar después de una perforación ureteral, cauterización, traumatismo o irritación del epitelio urotelial del uréter. Tanto la perforación ureteral (4,6%) como las estrecheces (1,4%) son más comunes con los ureteroscopios de mayor diámetro (mayores de 10 F_R). **Con el advenimiento de ureteroscopios flexibles y de diámetro más pequeño y el uso de los stents temporales la incidencia de perforaciones y estrecheces ureterales ha disminuido (a 1,7 y 0,7%, respectivamente)** (Blute y col., 1988; Abdel-Razzak y Bagley, 1992). Sin embargo, si una estrechez ureteral se vuelve persistente, se requiere una evaluación endoscópica de la localización y la extensión de la lesión. Si el segmento estenosado es corto puede realizarse una dilatación con balón o una incisión endoscópica, con un seguimiento de cerca (Smith, 1988). Si el segmento es largo o se asocia con fibrosis periureteral significativa, debe considerarse una reparación a cielo abierto con ureterouretero anastomosis primaria, fijación al psoas o una reparación mediante colgajo según técnica

de Boari, según la localización de la estrechez. La sustitución ureteral con intestino o el autotrasplante renal se han empleado para tratar largas estrecheces del uréter (Morales y col, 1959).

La ruptura de un balón dilatador produce una lesión ureteral iatrogénica. La ruptura puede deberse a un uso excesivo de fuerza con insuflación rápida del balón o si se exceden las presiones máximas recomendadas para el inflado. La ruptura del balón puede producir una ruptura del uréter intramural, extravasación o sangrado. Para evitar esta complicación recomendamos el uso de una jeringa de LeVeen® con un manómetro de presión, la que permite una insuflación gradual del balón y la dilatación del uréter con un monitoreo continuo de la presión.

La ruptura de un alambre guía ocurre más a menudo desde la introducción de los dispositivos de litotricia por contacto más poderosos. Un láser de holmio puede cortar un alambre guía si tiene contacto directo con éste. Evitar el contacto directo entre el láser y el alambre guía ayuda a prevenir esta complicación. Si un alambre guía se rompe, los fragmentos retenidos pueden retirarse ureteroscópicamente usando las técnicas mencionadas en forma previa.

La avulsión ureteral es poco común (0,6%) (Blute y col., 1988) **pero representa la complicación más seria de la ureteroscopia; ocurre más frecuentemente en el tercio proximal del uréter y durante la extracción de un cálculo grande con una canastilla cuando no se ha realizado previamente la fragmentación.** El cálculo es extraído junto con un segmento del uréter. Esto se puede evitar fragmentando los cálculos más grandes antes de la extracción mediante canastilla. Si la visualización se vuelve difícil debido al sangrado, se puede colocar un stent ureteral y efectuar una ureteroscopia de control y litotricia después de un período de curación. Si ocurre una avulsión ureteral, debe realizarse un drenaje proximal por medio de una nefrostomía percutánea. La reconstrucción definitiva implica un reimplante ureteral con fijación al psoas, con colgajo de Boari o sin él, o la sustitución ureteral con un segmento de intestino.

Las complicaciones de la intervención ureteroscópica son evitables en su mayoría. La cuidadosa selección y preparación de los pacientes son de extrema importancia. La familiaridad con los endoscopios apropiados e instrumental auxiliar, así como su disponibilidad, son cruciales. Ningún procedimiento debe realizarse sin tener tanto fluoroscopia como un alambre guía seguro para mantener el acceso ureteral. Debe emplearse una técnica delicada y sin precipitación, y debe mantenerse una buena visibilidad en todo momento. Si un cálculo no se fragmenta completamente, o si hay sangrado que impide una buena visibilidad, es aconsejable dejar un stent permanente y planear un segundo procedimiento más que insistir y arriesgarse a producir una lesión en el uréter.

RESUMEN

El acceso al tracto urinario superior para el diagnóstico y el tratamiento de varias anomalías y enfermedades es posible. El desarrollo de ureteroscopios rígidos en miniatura y flexibles deflexionables ha determinado que la ureteropieloscopia sea un método seguro y efectivo para la práctica cotidiana. La selección y la preparación cuidadosa de los pacientes, así como la familiarización con el instrumental y las técnicas han ayudado a disminuir la morbilidad asociada con la ureteroscopia.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel Razzak OM, Bagley DH: Clinical experience with flexible ureteropyeloscopy. J Urol 1992;148:1788.

Abdel Razzak OM, Bagley DH: Rigid ureteroscopes with fiberoptic imaging bundles: Features and irrigating capacity. J Endourol 1994;8:411.

Blute ML, Segura JW, Patterson DE: Ureteroscopy. J Urol 1988;139:510.

Blute ML, Segura JW, Patterson DE: Impact of endourology on diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cancer. J Urol 1989;141:1298.

Boddy SAM, Nimmon CC, Jones S, et al: Acute ureteric dilatation for ureteroscopy: An experimental study. Br J Urol 1988;61:27.

Clayman RV, Elbers J, Palmer JO, Wassynger W: Experimental extensive balloon dilation of the distal ureter: Immediate and long-term effects. J Endourol 1987;1:19.

Eshghi M: Dilatation of ureteral orifice for ureterorenoscopy. Urol Clin North Am 1988;15:301.

Garvin TJ, Clayman RV: Balloon dilation of the distal ureter to 24 Fr: An effective method for ureteroscopic stone retrieval. J Urol 1988;139:280.

Goodman TM: Ureteroscopy with pediatric cystoscope in adults. Urology 1977;9:394.

Guarnizo E, Pavlovich C, Seiba M, et al: Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: Improved diagnostic accuracy and histopathologic considerations using a multi-biopsy approach. J Urol 2000;163:52.

Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, et al: Prognostic factors in carcinoma of the ureter. J Urol 1981;125:632.

Huffman JL, Bagley DH: Balloon dilation of the ureter for ureteroscopy. J Urol 1988;140:954.

Kabalin JN: Surgical anatomy of the retroperitoneum, kidneys, and ureters. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed, vol 1. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 49-88.

Low RK, Moran ME, Anderson KR: Ureteroscopic cytologic diagnosis of upper tract lesions. J Endourol 1993;7:311.

Lyon ES, Banno JJ, Schoenberg HW: Transurethral ureteroscopy in men using juvenile cystoscopy equipment. J Urol 1979;122:152.

Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW: Transurethral ureteroscopy in women: A ready addition to urologic armamentarium. J Urol 1978;119:35.

Mardis HK, Kroeger RM, Morton JJ, Donovan JM: Comparative evaluation of materials used for internal ureteral stents. J Endourol 1993;7:105.

Marshall VF: Fiberoptics in urology. J Urol 1964;91:110.

McCarron JP, Mills C, Vaughan ED Jr: Tumors of the renal pelvis and ureter: Current concepts and management. Semin Urol 1983;1:1.

Morales PA, Al-Askari S, Hotchkiss RS: Ileal replacement of the ureta. J Urol 1959;82:304.

Smith AD: Management of iatrogenic ureteral strictures after urological procedures. J Urol 1988;140:1372.

Takagi T, Go T, Takayasu H, Aso Y: Fiberoptic pyeloureteroscope. Surgery 1971;70:661.

Young HH, McKay RW: Congenital valvular obstruction of the prostatic urethra. Surg Gynecol Obstet 1929;48:509.

98
ABORDAJES PERCUTÁNEOS DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

Elspeth M. McDougall, Evangelos N. Liatsikos, Caner Z. Dinlenc y Arthur D. Smith

Reseña histórica

Riesgos de irradiación

Anatomía funcional del riñón para las técnicas percutáneas

Nefrostomía percutánea: accesos y formación del trayecto
Punción percutánea
Dilatación del trayecto
Tipos de drenaje para nefrostomía
Complicaciones

Procedimientos percutáneos del tracto superior
Procedimientos de drenaje
Procedimientos diagnósticos
Procedimientos terapéuticos

RESEÑA HISTÓRICA

Más de 40 años atrás Goldwin y col. (1955) presentaron su experiencia con la "nefrostomía percutánea por trocar (aguja) en la hidronefrosis". Desde entonces el procedimiento de nefrostomía percutánea se ha perfeccionado y se han enriquecido en sumo grado los recursos de los urólogos contemporáneos. Es interesante advertir la velocidad con que la endourología (un término desarrollado para describir la ejecución de procedimientos diagnósticos y terapéuticos a través de un trayecto de nefrostomía) ha evolucionado. **La nefrostomía percutánea fue, y seguirá siendo, la piedra angular de todo procedimiento percutáneo del tracto urinario superior**, ya que proporciona un conducto hacia el sistema pielocalicinal e imita el papel que tiene la uretra en relación con la vejiga.

Si bien al principio la nefrostomía percutánea se usó solamente para la derivación de la orina, en la actualidad es el preludio de procedimientos más complejos como la extracción de cálculos, la endopielotomía anterógrada y la resección del carcinoma de células transicionales del tracto urinario superior. La introducción de la litotricia por onda de choque extracorpórea a principios de la década de 1980 limitó transitoriamente las indicaciones de los procedimientos percutáneos para la litiasis, pero después de reconocer las limitaciones de la litotricia por ondas de choque la cirugía percutánea ha recuperado su merecido papel en el manejo de la litiasis.

Los procedimientos percutáneos renales están indudablemente asociados con menos morbilidad y molestias para los pacientes que la cirugía a cielo abierto. Además, **los pacientes obesos se han beneficiado muchísimo con estos procedimientos.** Pearle y col., (1998) presentaron su experiencia con la nefrostomía percutánea en pacientes obesos (índice de masa corporal mayor que 30) e informaron una tasa de paciente libre de cálculos comparable a la obtenida en una población no seleccionada. Las tasas de complicaciones, transfusiones y estadía hospitalaria también fueron similares. A veces se requieren modificaciones de la técnica y el instrumental estándar para realizar una nefrostolitotomía percutánea en este grupo de pacientes (Giblin y col., 1995; Curtis y col., 1997).

Varios urólogos tienen una limitada experiencia en la obtención de un acceso al sistema pielocalicinal y por esto deben contar con la asistencia de un radiólogo intervencionista. En la era de los procedimientos mínimamente invasivos **es necesario para todos los urólogos dominar la técnica del acceso renal percutáneo** para permanecer en la primera línea del campo en constante evolución de la urología endoscópica (Lashley y Fuchs, 1998). Aun en los países en vías de desarrollo existe una tendencia hacia la cirugía mínimamente invasiva (Wong y col., 1998).

Se han realizado intentos por parte de varios investigadores de aplicar la robótica a las punciones para nefrostomía, tornándolas más sencillas. Cadeddu y col., (1998) desarrollaron y evaluaron un brazo mecánico robótico (PAKY) con un movimiento translacional activo; encontraron que el brazo del robot proveía un portaagujas estable y un método efectivo para lograr el acceso renal percutáneo y sugirieron que el PAKY puede ser la plataforma mecánica necesaria para el desarrollo de un completo sistema robótico para crear un acceso renal percutáneo. Sin embargo, hasta la fecha este dispositivo ha tenido una limitada aplicación clínica.

RIESGOS DE IRRADIACIÓN

El endourólogo está expuesto diariamente a la radiación y por lo tanto debe conocer bien los principios de seguridad requeridos en lo que se refiere a la protección personal (cuadro 98-1). **El principio más importante de la protección contra la energía radiante puede resumirse de acuerdo con su acróstico en inglés, ALARA: tan baja como sea razonablemente factible (*as low as reasonable achievable*). El National Council on Radiation Protection ha establecido en 5 rem el límite equivalente a la dosis efectiva de radiación total para la exposición laboral.** Las dosis de exposición a la radiación que exceden los límites estándar probablemente llevan consigo sólo un pequeño riesgo para la salud a corto plazo. Sin embargo, particularmente a lo largo de toda una vida profesional, los riesgos de exposición a la radiación pueden ser sustanciales (Castaneda, 1996; Brateman, 1999).

Tiempo, distancia y protección son asuntos importantes a tener en cuenta para comprender y reducir la exposición a la dosis de radiación. **Limitar el tiempo de la fluoroscopia durante los procedimientos endourológicos es de suprema importancia dado que la dosis de radiación para el personal de la sala de operaciones es proporcional al tiempo de exposición.** La evolución de las características de los equipos de fluoroscopia, como fuentes debajo de la mesa (under-table fluoroscopy sources), alarmas de tiempo, colimación de los rayos X y capacidad para mantener la última imagen ayudan al urólogo a limitar el tiempo de fluoroscopia.

La mayor fuente de dosis de radiación recibida por el endourólogo es la dispersada desde el paciente. La radiación se emite desde una fuente en todas las direcciones y su intensidad decrece en forma proporcional al cuadrado de la distancia a partir de la fuente. **Por lo tanto, el personal que participa en los procedimientos endourológicos puede reducir significativamente su exposición a la radiación usando la distancia como protección.** Los cambios en la distancia son más importantes cuando se está cerca de la fuente, de modo que retroceder 1 metro cuando se está cerca del paciente reduce la exposición en forma mucho más significativa que hacerlo cuando se está en el lado opuesto de la habitación. El advenimiento de las imágenes de video en la endourología ayudó mucho a minimizar la exposición a la radiación. En la actualidad la mayoría de los endourólogos realizan los procedimientos endourológicos mientras miran una pantalla de video. Este cambio en la posición del urólogo disminuye en forma significativa la dosis de radiación dispersada porque aumenta la distancia desde la posición de máxima exposición (Bowsher y col, 1992; Castañeda, 1996; Brateman, 1999).

Durante la fluoroscopia el kilovoltaje y el miliamperaje se ajustan automáticamente y el operador puede controlar solo la duración de la exposición. Las dosis de exposición pueden reducirse en forma significativa minimizando el tiempo total de fluoroscopia "activa" del procedimiento mediante el uso prudente del interruptor de exposición, asegurándose que la radiación solo se produzca cuando se requiera una observación activa de la imagen. El **uso de los dispositivos para mantener la última imagen (last-image–hold feature) es de gran importancia para reducir el tiempo de radiación total.** Con este dispositivo, los detalles anatómicos pueden examinarse sin preocuparse sobre la dosis adicional de radiación. **De esta forma todos los fluoroscopios usados para cirugía percutánea deberían tener dispositivos para mantener la última imagen para que el urólogo no necesite "pensar con un pie en el pedal".**

El sitio irradiado del paciente afecta el índice de dispersión hacia el urólogo. Cuando el campo se encuentra más cerca de la línea media del paciente, menos radiación se dispersa hacia el operador porque ésta es atenuada a través de un mayor espesor de tejidos circundantes. Cuando el campo es más lateral, la radiación se atenúa menos y, por lo tanto, hay más dispersión de radiación. Además, los pacientes obesos requieren más radiación primaria que los delgados para permitir la formación de una imagen adecuada, creando un potencial para mayor dispersión.

La **colimación** estrecha el rayo y limita el área de la imagen a la exacta posición de interés al reducir la radiación dispersada hacia y desde el paciente.

Cuadro 98-1. *Seguridad contra la radiación para urólogos*

Colocar el rayo de fluoroscopia debajo de la mesa.
Usar delantal de plomo y protección tiroidea.
Usar el mínimo tiempo de fluoroscopia: "piense antes o después de la fluoroscopia, no durante ella".
Usar colimador.
Usar los dispositivos de detección contra la radiación.
Usar anteojos impregnados de plomo.
¿Usar guantes de plomo?

Mediante el mantenimiento del receptor de la imagen lo más cerca posible del paciente se minimiza la distancia entre el punto focal y el receptor de imágenes, se mantiene la intensidad del rayo de fluoroscopia lo más bajo posible, se aumenta la nitidez de la imagen y se obtiene una barrera contra la dispersión entre el paciente y el operador.

Además, **la dirección del rayo influye significativamente en la cantidad de radiación dispersada que alcanza al operador.** Cuando el tubo está encima de la mesa de operaciones existe una combinación de radiación dispersada y filtrada. Sin embargo, cuando el intensificador de imágenes se coloca arriba, la radiación perdida se minimiza debido a que el tubo emisor está protegido por una capa adicional de material. También se reduce la radiación dispersada que alcanza al operador (fig. 98-1).

Se llama protección al uso de ropas protectoras flexibles como delantales, faldones, escudos tiroideos y guantes. La protección básica para todo urólogo durante la cirugía percutánea es el delantal de plomo y el escudo tiroideo. Es prudente usar gafas protectoras, aunque existe debate sobre su necesidad absoluta. No obstante, aproximadamente 1.100 mrem/hora son derivados hacia las extremidades superiores del urólogo como resultado de la dispersión de radiación, lo que ciertamente sugiere que el uso de protección ocular puede ser beneficioso (Bowsher y col., 1992; Baterman, 1999). El material flexible estándar para las ropas de protección es goma impregnada en plomo. El objetivo es proporcionar una barrera entre la fuente de radiación y el operador para que la radiación sea atenuada por el escudo. Los delantales de plomo son pesados y a veces se tornan incómodos cuando el operador los utiliza por un prolongado período de tiempo. La cantidad de plomo requerida para que sea eficaz se ha establecido en 0,5 mm y se ha estimado que el peso de los delantales con semejante cantidad de plomo debe variar entre 2,5 y 7 kilos. Sin embargo, hoy en día algunos delantales están confeccionados con compuestos de plomo con elementos de menor peso atómico por lo que el peso puede reducirse pero la eficacia se mantiene (Castaneda, 1996; Giblin y col, 1996; Baterman, 1999).

Por último, **todo el personal expuesto a radiación debe utilizar dispositivos de monitoreo, llamados dosímetros**, que deben colocarse donde el operador recibe la máxima radiación. Se ha estimado que la exposición a la radiación del cuerpo subyacente es tan poca como el 1% del valor medido.

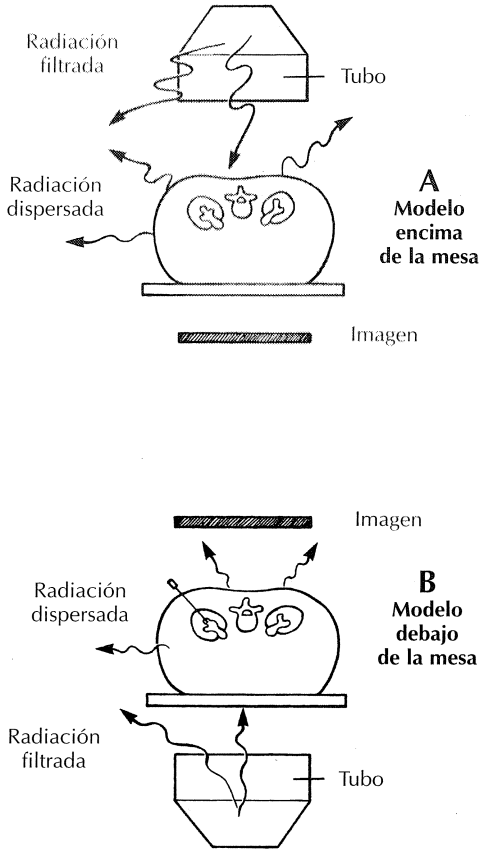


Fig. 98-1. Tubo emisor colocado encima (**A**) y debajo (**B**) de la mesa de operaciones. En el primer caso hay una combinación de radiaciones filtrada y dispersada hacia el urólogo. En el segundo caso la radiación filtrada se reduce mucho.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL RIÑÓN PARA LAS TÉCNICAS PERCUTÁNEAS

El urólogo debe tener un perfecto conocimiento de la anatomía renal y de las relaciones del riñón con las estructuras que lo rodean. Una percepción dinámica de la configuración estereotáctica se considera necesaria para evitar las complicaciones durante la cirugía renal percutánea.

Los riñones se ubican en el retroperitoneo entre los niveles de T12 y L2 o L3. Dado que los riñones yacen sobre la pared abdominal contra el músculo psoas su eje longitudinal sigue la dirección oblicua de este músculo. Siempre se ve cierto grado de rotación, de modo que los polos superiores se aproximan más que los inferiores. El riñón derecho yace 2 o 3 cm más bajo que el izquierdo y ambos están angulados unos 30° hacia atrás con respecto al plano frontal del cuerpo.

El movimiento del diafragma con la respiración determina que el riñón se mueva hacia abajo en la inspiración y hacia arriba en la espiración. Además, cuando el paciente es anestesiado el tono de la pared abdominal desaparece y pueden esperarse movimientos respiratorios más amplios. La ubicación topográfica de los riñones está bien documentada en la literatura médica pero se basa en la evaluación de los urogramas excretores. Cuando el paciente se encuentra en decúbito ventral con apoyos bajos el pecho y el abdomen superior los riñones se desplazan en dirección cefálica.

Usualmente existen tres grupos de cálices, los cálices superior, medio e inferior, pero se observa una gran variabilidad en su formación. Los cálices mayores superior e inferior son compuestos y se proyectan hacia las regiones polares en ángulos variados. Los cálices medios están dispuestos en grupos anteriores y posteriores. Sampaio (1996), después de analizar 140 moldes tridimensionales de resina poliéster del sistema pielocalicinal, observó que el polo superior se drenaba a través de un infun-

díbulo calicinal en la línea media en el 96% de los casos. La zona media y el polo inferior drenaban a través de pares de cálices dispuestos en filas de a dos (anterior y posterior) en el 96 y el 58% de los moldes, respectivamente; los resultados de sus estudios sugieren que es más fácil acceder a la región polar drenada por un único cáliz que a la región polar drenada por pares. Además, Sampaio sugirió la división del sistema pielocalicinal en dos grupos de acuerdo con el tipo de disposición calicinal. En la primera (62%) hay dos grupos calicinales principales (superior e inferior) como división primaria de la pelvis renal y el grupo calicinal de la línea media deriva o bien del grupo superior o bien del inferior. Como tal, el sistema calicinal medio se conecta con el infundíbulo del polo superior o del inferior. Como alternativa (38%), el grupo calicinal medio es independiente de los grupos superior e inferior y drena directamente en la pelvis. **El conocimiento de estas relaciones anatómicas es crucial para la ubicación preoperatoria del cálculo renal o de la lesión en un urograma intravenoso.**

La arteria renal principal se divide en dos ramas principales: la anterior y la posterior. La división anterior se subdivide en cuatro arterias segmentarias anteriores, las cuales irrigan las áreas anteriores y polares del riñón. La arteria segmentaria posterior irriga el resto del área posterior del riñón. En más del 50% de los riñones la arteria segmentaria posterior se ubica en la mitad posterior o medial de la superficie renal posterior y puede ser lesionada con una punción con aguja del cáliz superior que sea excesivamente medial (fig. 98-2).

Las arterias segmentarias se dividen en las arterias interlobulares después de cruzar el seno renal y se convierten en arterias arcuatas en la unión corticomedular. Las arterias arcuatas nacen de las arterias interlobulares y forman ángulos rectos. La línea de Brödel demarca un plano avascular entre los riegos sanguíneos anterior y posterior. **La aguja toma una ruta posterolateral transparenquimatosa y atraviesa el área de la línea de Brödel, con lo que se evita la lesión de los vasos sanguíneos principales. Una punción posterior directa demasiado medial corre el riesgo de dañar la arteria segmentaria posterior, la que es la arteria más a menudo lesionada en los procedimientos endourológicos.** Una aguja dirigida directamente a un cáliz posterior pasa en forma transparenquimatosa y la posibilidad de sangrado significativo se minimiza (Sampaio, 1996).

El conocimiento de las estructuras que rodean al riñón ayuda a evitar las lesiones durante el procedimiento. Por delante el riñón derecho está cerca de la glándula suprarrenal, el hígado, el colon derecho y el duodeno en dirección medial. En el lado izquierdo el riñón está cerca de la glándula suprarrenal, el área gástrica, el páncreas y el yeyuno. Por detrás ambos riñones se encuentran adyacentes a los músculos psoas mayor y cuadrado lumbar (Zagoria y Dyer, 1999) (fig. 98-3).

La inspección previa del acceso renal incluye el examen del cáliz deseado. El cáliz es inspeccionado en busca de tres factores: la relación con la 12ª costilla, el grado de hidronefrosis y la existencia de cualquier malrotación. Los cálices residen por arriba o por debajo de la 12ª costilla. Este hecho tiene una importancia crítica para la técnica elegida para el acceso renal si se desea evitar las complicaciones torácicas. El grado de hidronefrosis indica el nivel de dificultad que puede encontrarse con el procedimiento. A pesar del hecho de que los cálices dilatados son técnicamente menos demandantes durante la punción, una técnica inadecuada puede conducir a un fracaso. Por último, el caso inusual de un riñón malrotado o ectópico puede requerir ajustes menores en la técnica de acceso (Sampaio, 1996).

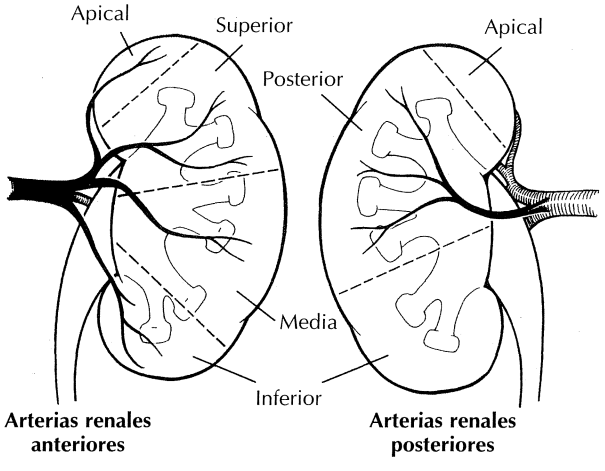


Fig. 98-2. Caras anterior y posterior de la irrigación arterial renal. La arteria segmentaria posterior se ubica en la mitad media o inferior de la superficie renal posterior.

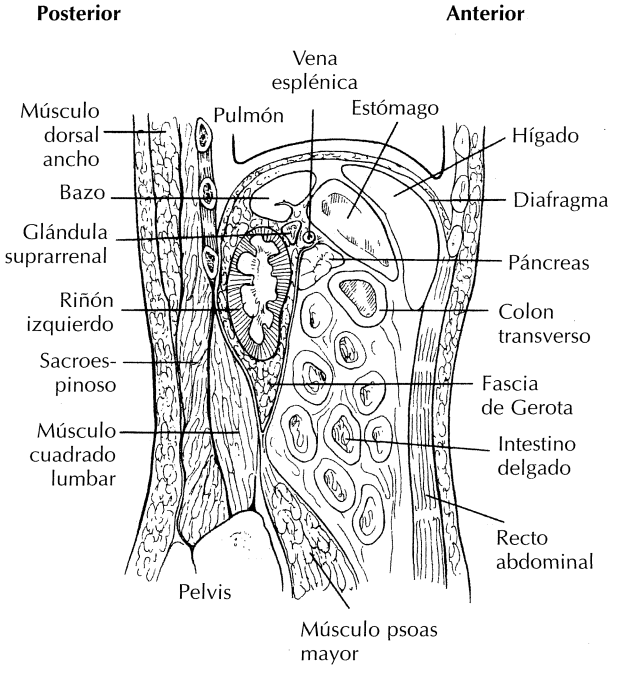


Fig. 98-3. Relaciones anatómicas del riñón.

NEFROSTOMÍA PERCUTÁNEA: ACCESOS Y FORMACIÓN DEL TRAYECTO

Punción percutánea

Abordaje fluoroscópico anterógrado

Se introduce un catéter ureteral de extremo abierto de 6 Fr homolateral y se asegura a un catéter de Foley, permitiendo la inyección de material de contraste o aire para opacificar y distender el sistema colector. El catéter ureteral también se observa desde el punto de vista fluoroscópico y más tarde puede tomarse a través del trayecto de nefrostomía o usarse para introducir un alambre guía de 260 cm, lo que proporciona una comunicación directa y completa entre el trayecto percutáneo y el meato uretral.

Una vez que se insertó el catéter ureteral el paciente se coloca en decúbito ventral sobre una mesa compatible con un brazo en **C**. Se colocan apoyos desde el hombro hasta la cresta ilíaca de cada lado para facilitar la ventilación (fig. 98-4). **El anestesista debe anticipar esta maniobra, teniendo cuidado de que el tubo endotraqueal no se salga.** Rodillas, tobillos y pies también son acojinados, apoyados y asegurados. Se aplica alcohol después de una preparación de la piel con yodopovidona para mejorar la adhesión de los campos quirúrgicos. Por lo común usamos un campo endourológico con un bolsillo lateral plástico para la recolección del líquido de irrigación.

Como alternativa, el paciente puede ser anestesiado y colocado en decúbito ventral con las piernas apoyadas, acojinadas y aseguradas sobre pierneras. Se puede efectuar una cistoscopia flexible con el paciente en esta posición e insertarse un alambre guía en el interior del uréter homolateral y hacerlo avanzar bajo control fluoroscópico hacia el sistema colector superior. Luego el cistoscopio flexible se retira y se coloca un catéter ureteral de extremo abierto o un catéter con balón para oclusión sobre el alambre y dentro de la pelvis renal. El catéter con balón para oclusión se puede inflar con 1 mL de material de contraste en el nivel de la unión pieloureteral para evitar que fragmentos de cálculos migren hacia el uréter durante el procedimiento de litotricia intracorpórea. Se retira el alambre guía y el catéter se usa para inyectar material de contraste o aire para delinear el sistema colector durante el proceso de acceso percutáneo. Se inserta un catéter de Foley junto al catéter ureteral para mantener la vejiga vacía durante el procedimiento.

Un campo estéril se coloca sobre el brazo en **C**, posibilitando su manipulación por el cirujano. El brazo en **C** debe tener una excursión de más de 90° y capacidad de memoria para que la imagen pueda almacenarse en la pantalla. **La fuente de radiación se coloca debajo del paciente para minimizar la exposición de radiación dispersada hacia el cirujano.**

Es muy importante seleccionar el trayecto percutáneo de nefrostomía que es más adecuado para un procedimiento en particular. El abordaje preferido es a través de un cáliz posterior porque así se evitan las estructuras vasculares principales que rodean a la pelvis renal y la ruta transparenquimatosa estabiliza el catéter en una posición adecuada. Sin embargo, si bien puede requerirse una punción de los cálices anteriores para algunos cálculos o para un divertículo calicinal, solo se usa si el acceso desde los cálices posteriores no es posible. Además, el acceso a la pelvis renal desde un cáliz anterior es técnicamente más demandante porque requiere dirigir el alambre guía hacia atrás. **La punción directa de la pelvis renal debe evitarse porque acarrea un riesgo significativo de lesión a la rama posterior de la arteria renal. Generalmente cuanto más medial es la punción, mayor es el riesgo de lesionar las ramas más grandes de la arteria renal.** Además, el trayecto creado en esas punciones no proporciona estabilidad para el tubo de nefrostomía porque le falta el apoyo del parénquima (Niles y Smith, 1996).

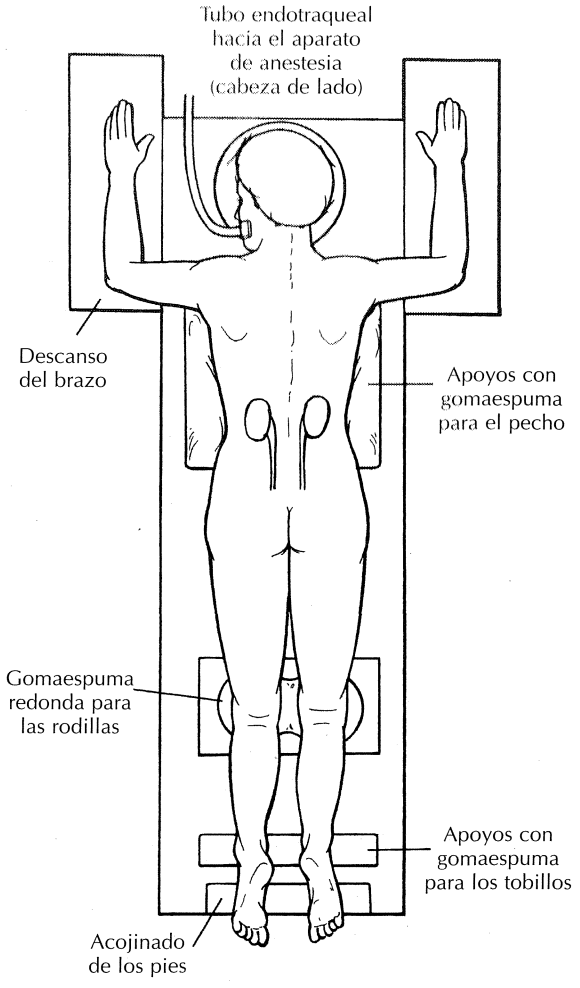


Fig. 98-4. Paciente en decúbito ventral. Se colocan dos apoyos de cada lado del pecho para facilitar la ventilación. Se colocan apoyos adicionales bajo rodillas y tobillos. La cabeza es cuidadosamente apoyada en otro soporte adicional.

La inyección de material de contraste a través del catéter ureteral puede ayudar a opacificar el sistema colector. Como alternativa, se puede inyectar aire para proporcionar un pielograma aéreo. La ventaja del aire es que es más liviano que la orina o el material de contraste y por eso identifica primero los cálices posteriores, cuando el paciente está en decúbito ventral. Cuando hay un cálculo único en la pelvis renal o cuando la anatomía es poco clara se recomienda el uso de material de contraste para delinear con precisión la anatomía intrarrenal. Sin embargo,

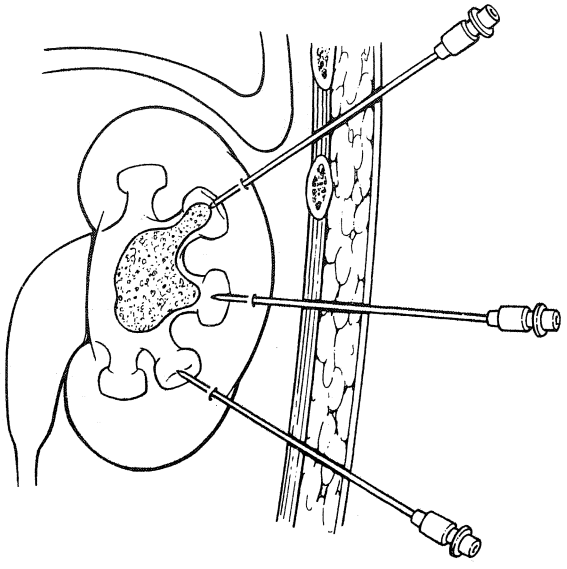


Fig. 98-5. El trayecto más corto para los cálices no siempre se logra por debajo de la 12ª costilla. Si se requiere un acceso directo al polo superior, se debe realizar una punción supracostal.

en caso de cálculos calicinales radioopacos múltiples o de litiasis coraliforme completa un pielograma aéreo delinea de manera satisfactoria el sistema colector y no interfiere con la evaluación de los cálculos o fragmentos residuales debidos a material de contraste retenido o extravasado.

Con el brazo en **C** colocado en posición vertical se inspecciona el sistema colector e identifica el cáliz adecuado. **El sitio ideal es el que proporciona el trayecto más corto hasta el cáliz por debajo de la 12ª costilla** (fig. 98-5). El examen con el brazo en **C** a 90° define el plano vertical medial para la entrada al cáliz. Luego el brazo en **C** se rota aproximadamente 30° en dirección del cirujano. Esto coloca el eje del brazo en **C** en el mismo plano central posterior del riñón, proporcionando una visión directa de los cálices posteriores. Después de que se ha identificado el cáliz se marca el sitio circundante de piel con una pinza (Kessaris y Smith, 1995; LeRoy, 1996b; Niles y Smith, 1996) (fig. 98-6). En el sitio de la nefrostomía se inyecta bupivacaína al 0,25% (Marcaine®) para el manejo local posoperatorio del dolor.

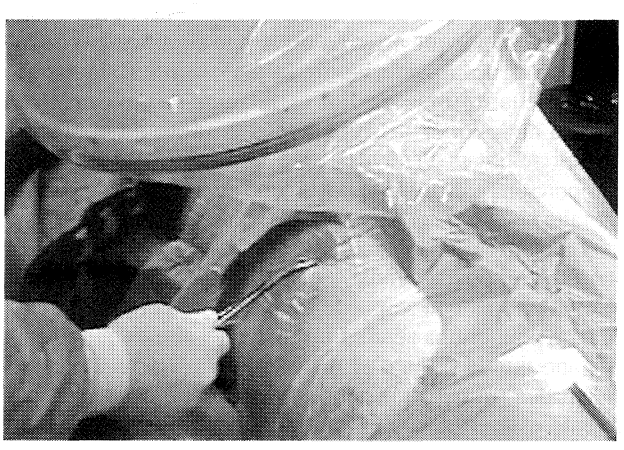


Fig. 98-6. El brazo en C se rota 30º y el cáliz apropiado se marca con una pinza hemostática, lo que facilita la identificación del sitio de punción en la piel.

Una aguja Nº 18 para angiografía translumbar se introduce en el plano del rayo de fluoroscopia con el brazo en C en la posición de 30º (fig. 98-7). La dirección apropiada para la introducción de la aguja se determina buscando el "signo del ojo de buey" en la pantalla de fluoroscopia. Este efecto puede observarse solo cuando el casquillo de la aguja se superpone con el tubo de ésta y resulta evidente cuando el plano de la aguja es el mismo que el del haz de rayos X. Si el eje de la introducción de la aguja no es paralelo al eje del haz del brazo en **C**, un segmento del cuerpo de la aguja es visible (fig. 98-8).

Después de determinar el plano adecuado la aguja se introduce en segmentos de 1 a 2 cm utilizando una pinza para minimizar la exposición a la radiación por parte del cirujano. La aguja debe acercarse a la línea avascular de Brödel, con lo que se obtiene el acceso más seguro al sistema calicinal posterior. Una ruta transparenquimatosa evita los vasos del hilio y sella el trayecto de la nefrostomía de cualquier pérdida de orina. **La profundidad de la penetración de la aguja se monitorea rotando el brazo en C nuevamente a la posición vertical** (fig. 98-9). Con el brazo en **C** en posición vertical la aproximación de la punta de la aguja al cáliz predeterminado puede ser vista y guiada en forma fluoroscópica. Por ejemplo, la aguja se encuentra demasiado profunda si parece haber atravesado el cáliz en la pantalla de fluoroscopia. Periódicamente es importante evaluar la correcta dirección del avance de la aguja rotando el brazo en **C** 30° en dirección al cirujano y observando el efecto de ojo de buey. Tanto el eje adecuado como la profundidad de la aguja son requisitos para lograr un acceso percutáneo exitoso.

Cuando la aguja parece estar dentro del cáliz se retira el mandril y se verifica su correcta posición mediante la aspiración de orina o aire (fig. 98-10). **Un alambre guía en J de de 0,038 pulgadas o 2,9 Fr y punta flexible se inserta dentro de la aguja y puede introducirse a través de la unión pieloureteral o fijarse dentro de la pelvis renal** (fig. 98-11). Se retira la aguja y se efectúa una incisión de 1 cm en el sitio del alambre. **El trayecto se dilata sobre el alambre hasta un calibre 30 Fr.** Se puede utilizar una variedad de técnicas para efectuar la dilatación del trayecto. Las técnicas más comúnmente usadas son las del equipo dilatador Amplatz® o la del equipo de catéter balón dilatador de 30 Fr de 10 cm de longitud y funda. Ambos sistemas se utilizan después de que un segundo alambre guía se ha introducido en el interior del sistema colector (Kessaris y Smith, 1995).

El riesgo de hidrotórax y hemotórax aumenta cuando el acceso percutáneo a los cálices se efectúa por encima de la 12ª costilla. Se han descrito varias técnicas urológicas de acceso a los cálices superiores que minimizan las complicaciones (Lang y Glorioso, 1986; Irby y col., 1999). Entre éstos están el abordaje intercostal directo, la triangulación, el acceso indirecto a través de los cálices inferiores y la nefrostomía retrógrada percutánea.

El acceso percutáneo directo a una cáliz del polo superior puede ser difícil a través de un abordaje subcostal y el endourólogo debe estar familiarizado con el

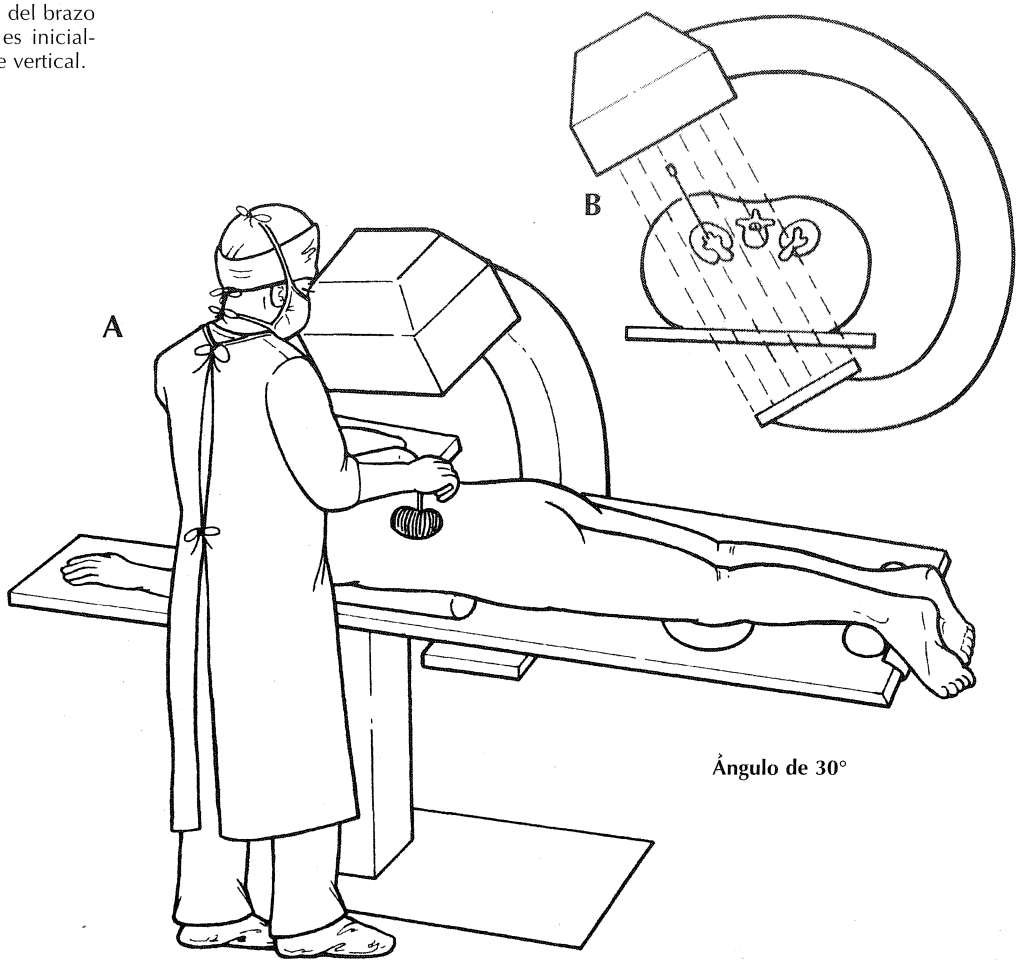


Fig. 98-7. El ángulo tanto del brazo en C como de la aguja es inicialmente de 30º desde el eje vertical.

abordaje intercostal. Muchos urólogos están a favor de este abordaje para obtener acceso al polo superior y sugieren que proporciona una vía directa y óptima para la mayoría de los cálculos coraliformes, aunque acarrea un ligero pero aceptable aumento de la morbilidad (Fuchs y Forsyth, 1990; Golijanin y col, 1998). Young y col., (1985) presentaron su experiencia con 115 procedimientos de nefrolitotomías percutáneas supracostales y divulgaron una tasa de complicaciones del 8,7%. Estas complicaciones incluyeron grandes derrames pleurales que se drenaron mediante tubos torácicos y atelectasias significativas.

El acceso por encima de la 12ª costilla puede violar la cavidad pleural en el ángulo costofrénico posterior y producir hidrotórax o lesiones en el borde del

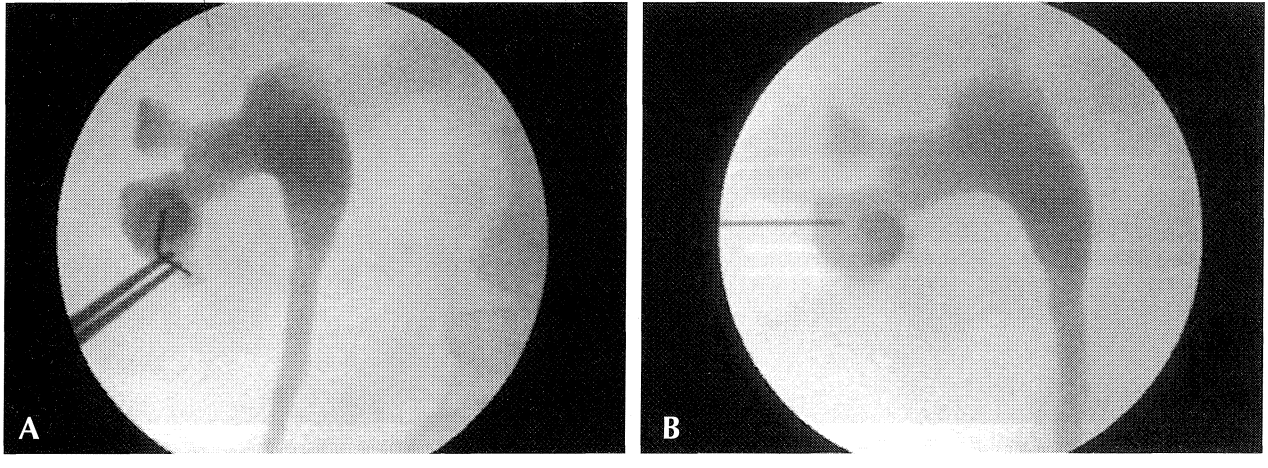


Fig. 98-8. La aguja es introducida con el brazo en C a 30º. **A.** Se utiliza una pinza para reducir la exposición a la radiación de las manos del urólogo. **B.** El brazo en C vuelve a la posición vertical, y se confirma la profundidad de la aguja.

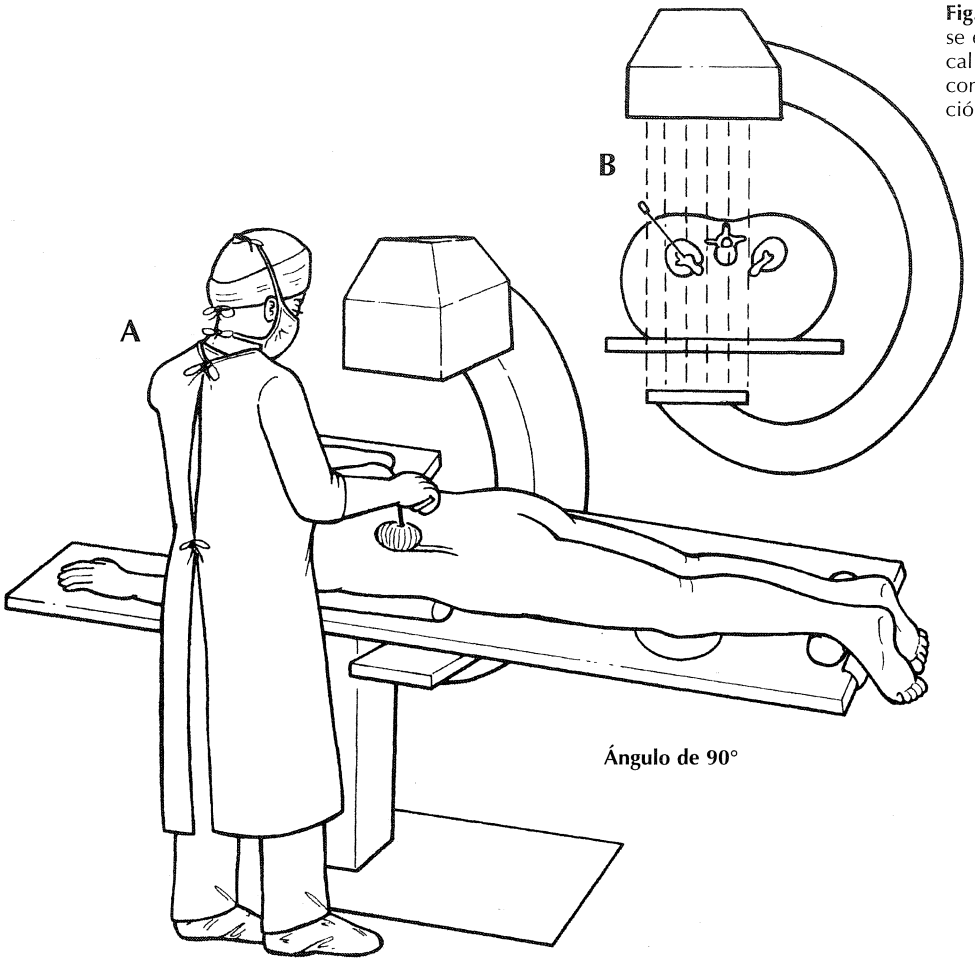


Fig. 98-9. Cuando el brazo en C se encuentra en la posición vertical el avance de la aguja puede controlarse con precisión en relación con el sistema pielocalicinal.

lóbulo inferior del pulmón o en la pleura (fig. 98-12). Nosotros no estamos a favor de esta técnica dada su tasa de complicaciones asociada (12%). Karlin y Smith (1989) describieron una técnica para minimizar la morbilidad potencial del abordaje supracostal mediante el desplazamiento caudal del riñón. Esto se logra colocando una funda Amplatz a través de un cáliz central o inferior y rotando la cola del dilatador hacia la cabeza del paciente, con lo que se logra un desplazamiento caudal del riñón que se puede apreciar mediante fluoroscopia. Se realiza una segunda punción o se crea un trayecto en Y hacia el interior del polo superior. Este método ha sido exitoso en 21 de

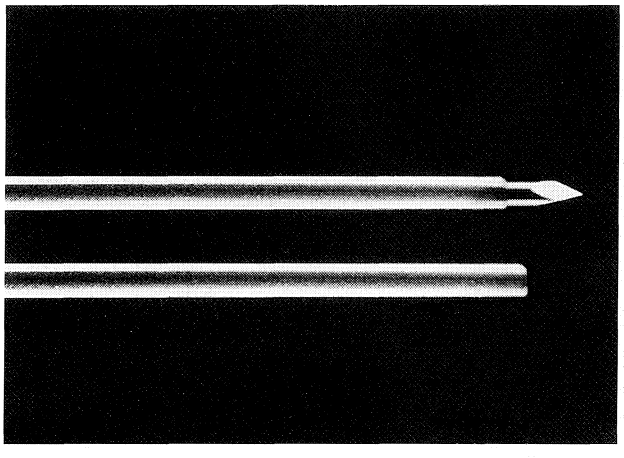


Fig. 98-10. La aguja de calibre 18 de angiografía translumbar con punta en forma de diamante. Nótese que la punta protruye aproximadamente 1 mm del extremo distal del trocar.

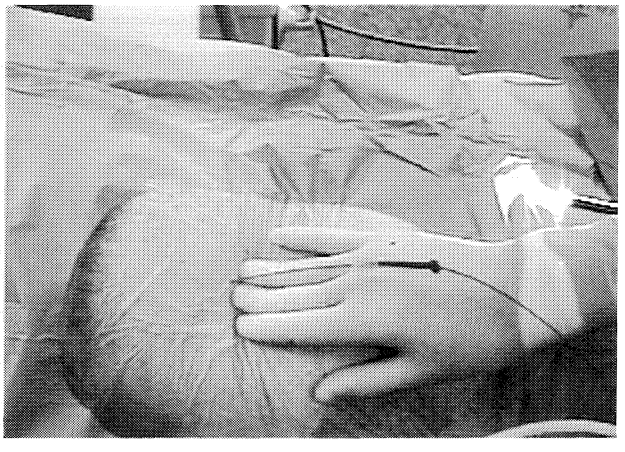


Fig. 98-11. Después de que se logró el acceso al sistema pielocalicinal se inserta un alambre guía en J de 0,038 pulgadas o 2,9 F y punta flexible dentro de la aguja y se avanza.

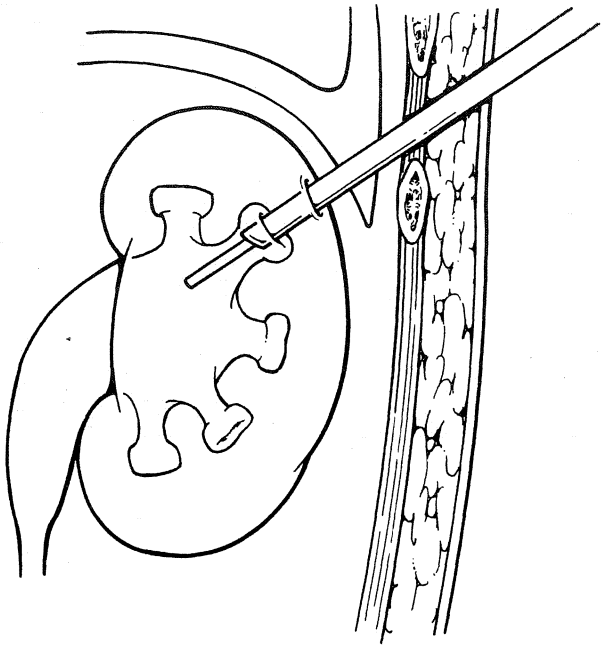


Fig. 98-12. Las punciones supracostales pueden lesionar la pleura.

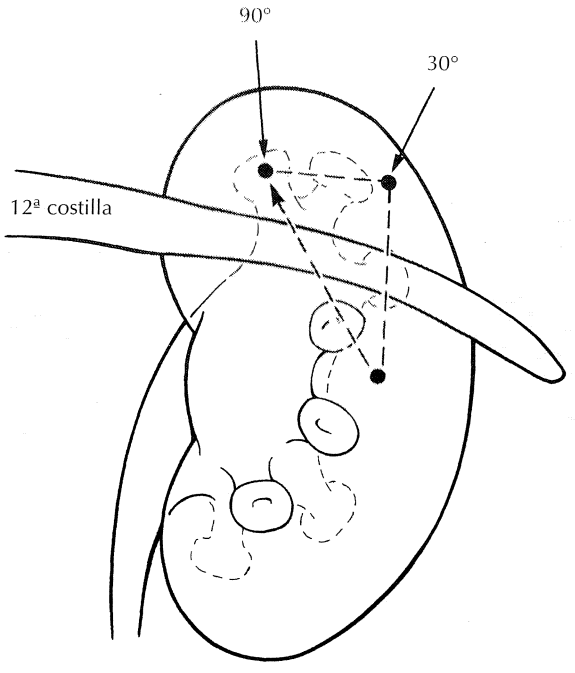


Fig. 98-14. Técnica de la triangulación. La aguja es introducida desde el punto subcostal de entrada en dirección al cáliz elegido.

25 casos sin complicaciones (fig. 98-13). También se puede usar un catéter balón de oclusión para aplicar una suave tracción caudal y desplazar el riñón hacia abajo y por debajo del margen costal durante el abordaje inicial.

Una de las técnicas más frecuentemente usada para el acceso al cáliz superior el la de triangulación. El brazo en **C** se coloca sobre el paciente en posición vertical. Se realiza un urograma retrógrado y la piel sobre el cáliz deseado se marca con una pinza hemostática mientras que el brazo en **C** se mantiene en posición vertical. Este plano define el punto medial de penetración de la aguja para ingresar al cáliz deseado. Luego el brazo en **C** se rota 30° en dirección al cirujano para obtener una visión completa del grupo posterior de cálices. Con el brazo en **C** a 30° se marca la piel sobre el cáliz hacia afuera de la marca previa. El cirujano utiliza este punto sobre la superficie de la piel para moverse en una línea vertical en dirección caudal hasta que se alcanza un sitio 1 o 2 cm por debajo de la 12ª costilla. Este tercer sitio se marca y sirve como sitio de entrada de la aguja. Desde este punto se introduce la aguja hacia la unión del plano vertical con el plano de 30°. El acceso se obtiene en la unión de los tres ejes; de allí el término de *triangulación* (Niles y Smith, 1996) (fig. 98-14).

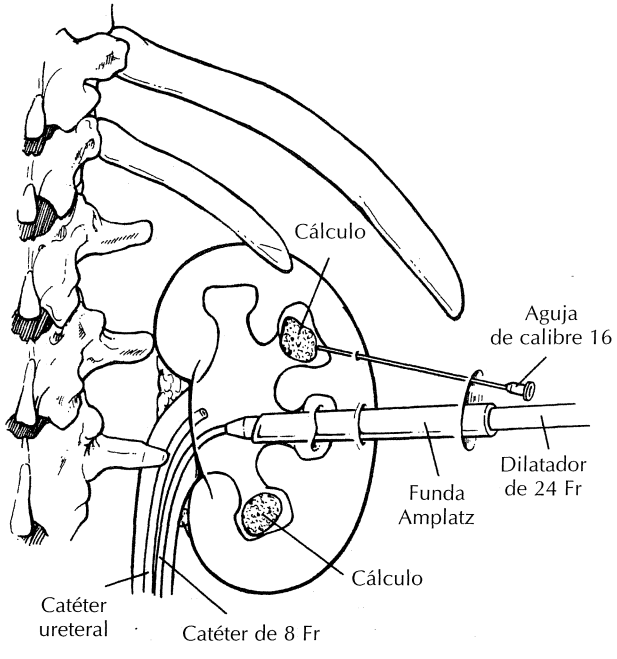


Fig. 98-13. La movilización caudal usando una cubierta Amplatz en un cáliz medio determina que el cáliz superior presente una posición más baja para poder realizar la punción.

En el último abordaje el signo del ojo de buey no existe y por esto el eje para el avance de la aguja se basa en la apreciación del cirujano de los principios de la visión fluoroscópica en dos planos, especialmente en lo referente a la punta de la aguja y la posición de los cálices. También es muy importante estar familiarizado con la percepción del ángulo de avance de la aguja ya que se relaciona con la profundidad de penetración a lo largo del plano medial definido previamente. Este abordaje es técnicamente más demandante y requiere más experiencia con las punciones percutáneas (figs. 98-15 y 98-16).

En presencia de un cáliz malrotado, por lo general visto con la ectopia o el riñón en herradura, pueden requerirse vistas laterales de los urogramas intravenosos para diferenciar los grupos de cálices anteriores y posteriores. Además, el sitio de punción en la piel pue-

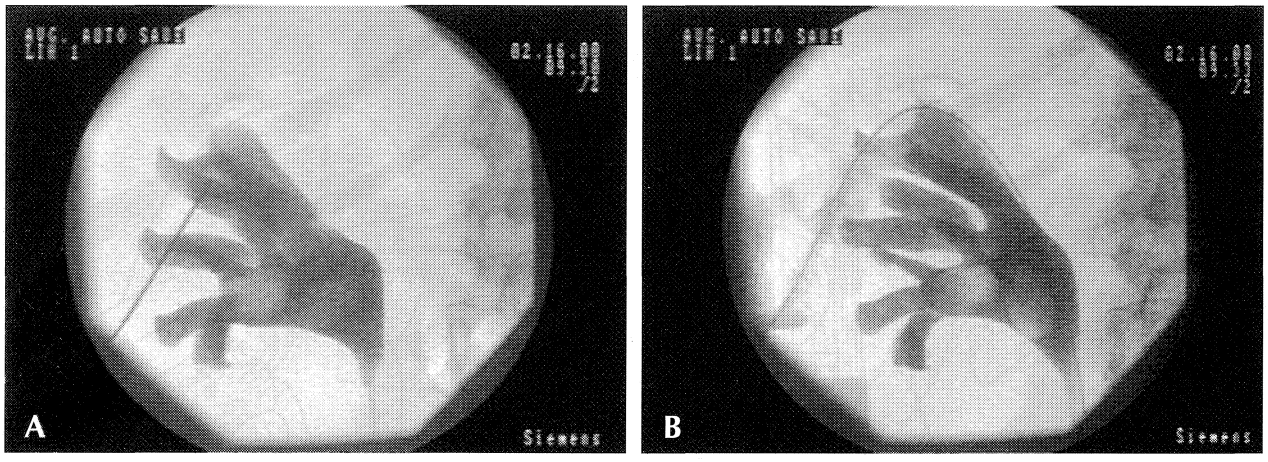


Fig. 98-15. A. Punto subcostal de entrada con la punta de la aguja punzando el cáliz del polo superior. **B.** Después de que la aspiración de orina confirma la posición correcta se introduce un alambre guía dentro del uréter.

de hallarse en posición más medial que lo usual. El cirujano debe estar advertido de una anatomía vascular aberrante en estos casos clínicos (Desai y Jasani, 2000).

La punción a ciegas es una variante de la técnica fluoroscópica y con frecuencia se requiere cuando hay una obstrucción de la luz ureteral, el catéter ureteral no puede avanzar y el sistema pielocalicinal no puede ser opacificado. La pelvis renal se sitúa aproximadamente 1 a 1,5 cm por fuera del cuerpo vertebral L1. Se utiliza una aguja fina N° 22 ("skinny") para efectuar una punción perpendicular a ciegas lateral al psoas y justo por debajo del nivel de la 12ª costilla. La aguja no tiene forma de diamante y tiende a doblarse con facilidad. Por esto, la punción debe ser posterior en línea recta. Si se siguen estos pasos, normalmente se logra obtener el acceso al sistema pielocalicinal, en especial si se encuentra dilatado (Castaneda-Zuniga y col., 1986). Una vez que puede aspirarse orina de la pelvis renal se instila material de contraste para delinear el sistema colector superior y dirigir en forma adecuada la punción calicinal.

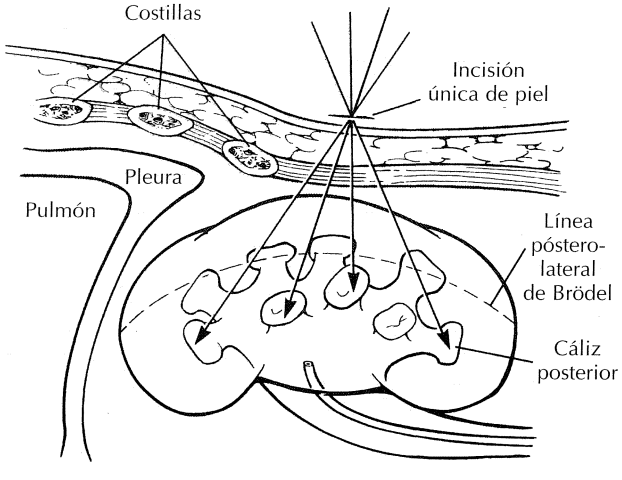


Fig. 98-16. La técnica de la triangulación puede usarse para acceder casi a todos los cálices a través de un único sitio en la piel.

Abordaje retrógrado fluoroscópico

Algunos urólogos están a favor de la nefrostomía transcutánea retrógrada, la que se efectúa transuretralmente bajo control fluoroscópico. **Un alambre agudo se introduce a través de un catéter ureteral y dirige la punción atravesando el cáliz seleccionado.** La selección del cáliz adecuado es técnicamente bastante demandante y consume tiempo.

El acceso percutáneo retrógrado al riñón puede obtenerse usando el sistema de Lawson o el de Hunter-Hawkins. El desarrollo de este abordaje es resultado de la familiarización endourológica con los procedimientos transuretrales (es decir, cistoscopia y colocación de tutores). **Esta técnica no ofrece ventajas sobre el abordaje más directo y controlado del acceso percutáneo anterógrado,** y el aumento de la experiencia con el acceso anterógrado ha disminuido las indicaciones de la nefrostomía retrógrada. El acceso anterógrado ciertamente posibilita una colocación más precisa y confiable del trayecto nefrostómico y permite múltiples punciones renales cuando son necesarias, sin la necesidad de mover el paciente del decúbito ventral.

Varios investigadores **apoyan el abordaje retrógrado especialmente en los casos de riñones hipermóbiles, malrotados o mal ubicados** (es decir, riñones en herradura o pelvianos). La técnica también puede ser ventajosa cuando el sistema colector no está dilatado y en un paciente obeso, en quien los gruesos planos de grasa pueden ser un obstáculo para la nefrostomía percutánea anterógrada (M. Gupta y Smith, 1996; Hosking y col., 1996).

Sistema Lawson

Se efectúa una urografía retrógrada y se introduce un alambre guía de punta flexible de 2,9 Fr dentro del sistema colector. Se pasa sobre el alambre guía un catéter deflexionable de 7,5 Fr y se retira el alambre (fig. 98-17).

El catéter se introduce en un cáliz posterior bajo control fluoroscópico para garantizar una correcta colocación. Siempre se elige un cáliz posterior para evitar lesionar estructuras adyacentes (es decir, hígado, bazo, intes-

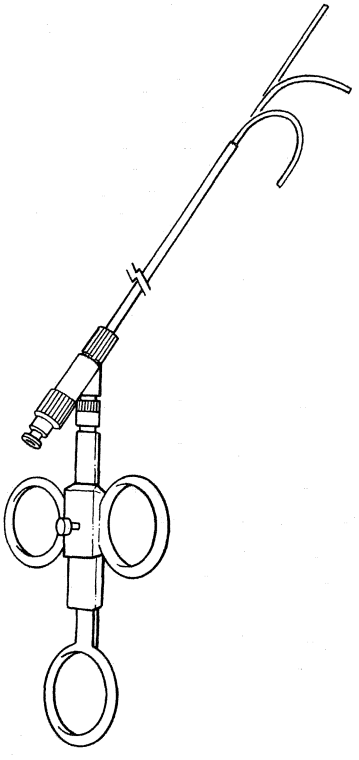


Fig. 98-17. Catéter deflexionable Torcon de 7,5 Fr usado para un acceso fluoroscópico retrógrado.

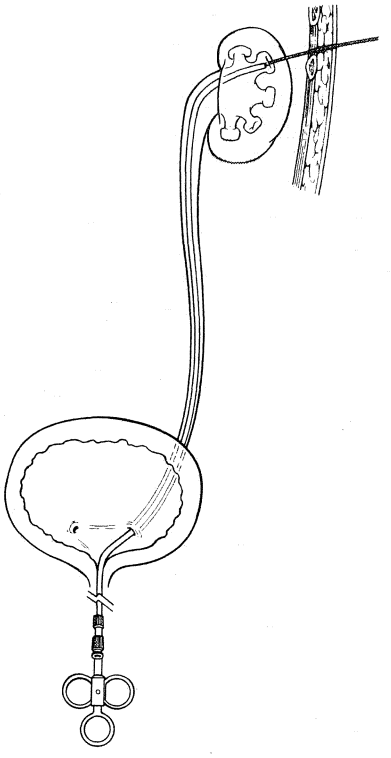


Fig. 98-18. Acceso para nefrostomía fluoroscópica retrógrada. Un alambre de punción se introduce a través del catéter Torcon dentro del cáliz y a través de la pared abdominal hasta la piel.

tino y pulmón). En la fluoroscopia el catéter debe estar apuntando en dirección a la espina dorsal. El catéter Torcon® puede deflexionarse en forma activa de cero a 140° y asegurado en cualquier posición deseada.

Un alambre de punción cubierto (cubierta de 3 Fr, alambre de 1,4 Fr) se introduce a través del catéter Torcon y en el interior del cáliz y se asegura con su ajuste Luer-Lok. Luego se empuja el alambre a través del riñón y de los tejidos subcutáneos bajo control fluoroscópico (fig. 98-18); si la aguja encuentra algún obstáculo en su ruta a la piel (es decir, una costilla), debe ser retirado y reintroducido hasta encontrar la ruta correcta. A veces se requiere una pequeña incisión de piel para tomar el alambre y sacarlo la exterior, con lo que se obtiene un acceso completo desde la piel hasta la uretra.

Si se sospecha la lesión de algún órgano, una TC puede confirmar el rumbo de la aguja. Es crucial no dilatar el trayecto a menos que el urólogo esté seguro de que es lo suficientemente posterior e inferior como para evitar el daño a un órgano.

El trayecto se dilata en forma secuencial hasta un calibre de 10 Fr con la ayuda de dilatadores aponeuróticos pasados sobre el alambre de punción. El catéter Torcon es avanzado hasta el exterior a través del trayecto y el alambre se cambia por uno de torsión Lunderquist-Ring® de 2,9 F_R. El alambre de torsión se clampea cerca de la uretra y tiene la doble función de un alambre de seguridad y operativo, que evita la necesidad de un segundo alambre de seguridad (M. Gupta y Smith, 1996).

Sistema Hunter-Hawkins

El sistema Hunter-Hawkins para acceso percutáneo retrógrado es esencialmente el mismo que el sistema Lawson. La ventaja del sistema Hunter-Hawkins radica en la multitud de catéteres y alambres guía que existen para ayudar a obtener el acceso al cáliz seleccionado. Además, el equipo tiene un alambre "rocket" de 0,018 pulgadas o 1,4 Fr que está diseñado para penetrar el tejido cicatrizal (M. Gupta y Smith, 1996; Hoskins y col., 1996). Los pacientes con inflamación perirrenal o cicatrices pueden beneficiarse usando este sistema.

El catéter ureteral Hawkins-Hunter es de 9 Fr y se introduce sobre un alambre guía en el interior de la pelvis renal. Un catéter de 5 Fr es pasado a través del catéter de 9 Fr y guiado hacia el interior del cáliz adecuado sobre un alambre en J. El alambre guía de torsión reemplaza al alambre guía en J. Una aguja de calibre 21 se introduce a través del catéter de 5 Fr, pasa a través de la pelvis renal y de los tejidos calicinales y, finalmente, sale a través de la piel.

Abordaje ultrasónico

Las nefrostomías percutáneas con ayuda de la ecografía han sido especialmente populares entre los radiólogos intervencionistas. Cuando el riñón es evaluado con ecografía, sus distintos componentes tienen diferentes apariencias. La cápsula renal es claramente visible. La corteza renal produce ecos homogéneos de bajo nivel y la

médula presenta una estructura sonolúcida. Cuando hay hidronefrosis presente se identifica como una cavidad hipoecoica rodeada por un complejo con eco central (Kumari-Subaiya y Phillips, 1995).

Los principios de una punción guiada por ecografía exitosa no difieren de los del abordaje fluoroscópico. Sin embargo, la identificación ecográfica de la aguja es técnicamente demandante. Existe una variedad de transductores con orificios diseñados para acomodar una aguja (fig. 98-19). La punción exitosa del sistema colector se confirma por el retorno de orina.

La indicación principal para el abordaje guiado por ecografía es el drenaje percutáneo de un riñón hidronefrótico. La descripción ecográfica de los cálices dilatados se obtiene con facilidad. Sin embargo, cuando el sistema pielocalicinal no está dilatado, la localización y la punción de un cáliz específico requiere una destreza especial. **La nefrostomía por punción guiada por ecografía también es preferible en los pacientes en los que la cateterización ureteral retrógrada no es exitosa y en las mujeres embarazadas en quienes se debe descomprimir un riñón obstruido** (von der Recke y col., 1994; S. Gupta y col., 1998).

Abordajes mediante TC y RM

Algunos investigadores defienden el uso del acceso percutáneo guiado por TC (Barbaric y col., 1997). Este método es caro y consume mucho tiempo, no es práctico para la mayoría de los pacientes y solo se debe considerar si las técnicas descritas previamente no son factibles o no consiguen buenos resultados. El abordaje mediante TC puede ser útil en pacientes con reservorios ileales o cálculos de ácido úrico; además puede usarse para el drenaje percutáneo de quistes renales (Liatsikos y col., 2000). Otros autores defienden el uso de la nefrostomía percutánea guiada por RM (Nolte-Ernsting y col., 1999).

Dilatación del trayecto

Alken (1985) presentó su experiencia con la dilatación de trayectos de nefrostomía percutánea ya existentes mediante un dilatador telescópico. La dilatación se realizó durante un período de 8 días hasta que se alcanzó un calibre 34 Fr. Castaneda-Zuniga y col. (1982) fueron quienes describieron por primera vez la dilatación aguda del trayecto de nefrostomía en una sesión con resultados positivos y sin efectos indeseados.

El principio más importante para la dilatación es que siempre debe efectuarse sobre un alambre guía (fig. 98-20). **El alambre debe ser lo suficientemente rígido como para resistir la dilatación; en forma ideal se debe enhebrar el uréter hasta la vejiga para evitar el desalojo durante la utilización de los dilatadores aponeuróticos.** Sin embargo, el pasaje del alambre hacia el interior de la vejiga no siempre es factible debido a una obstrucción dentro del sistema colector (es decir, un cálculo impactado en el uréter o un angostamiento de la unión pieloureteral). **Cuando la colocación del alambre guía hacia el uréter distal no es factible, la colocación dentro del cáliz que se encuentra más distal en relación con el trayecto de la nefrostomía inicial evita el desalojo del alambre durante la dilatación.** Cuando se requiere un acceso percutáneo para el manejo de un cálculo coraliforme completo, la colocación de un alambre guía en el sistema colector puede ser extremadamente exigente y requerir una especial habilidad. A veces ocurre que el alambre guía no pasa al interior de la pelvis renal debido a un cálculo impactado y entonces debe anclarse al cáliz que se ha punzado. En este caso la dilatación debe efectuarse en forma muy delicada porque el alambre guía puede desplazarse del sistema colector.

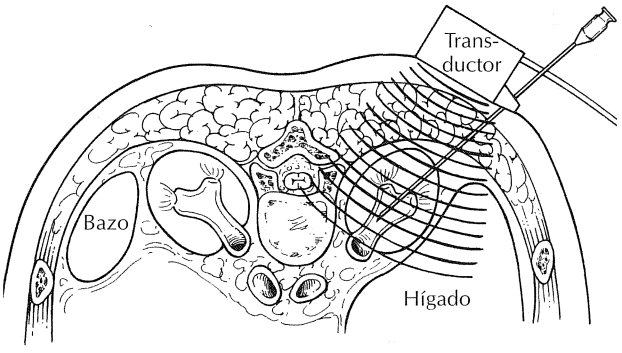


Fig. 98-19. La aguja se introduce bajo guía ecográfica.

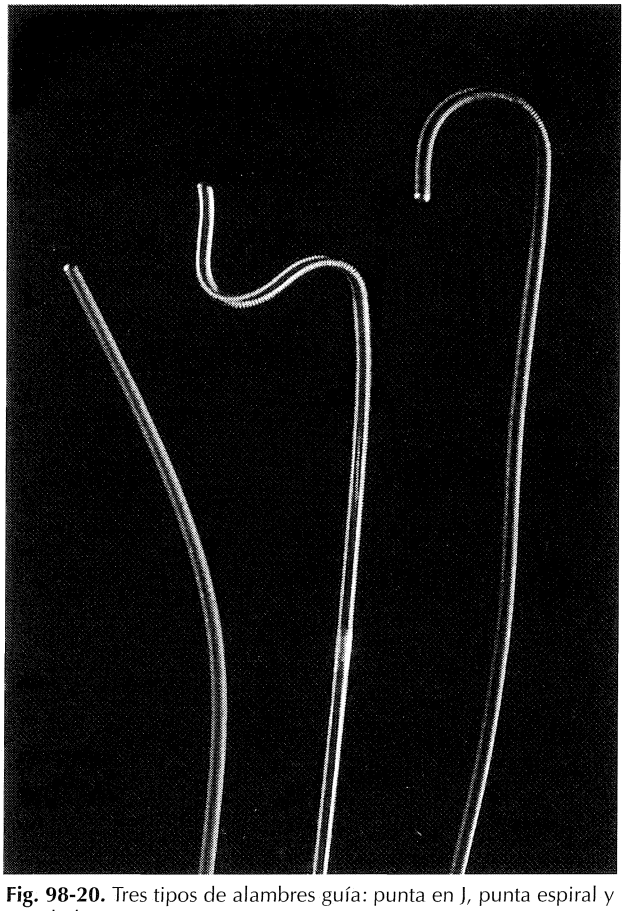


Fig. 98-20. Tres tipos de alambres guía: punta en J, punta espiral y angulada.

Algunos urólogos defienden la utilización de un segundo alambre guía de seguridad además del alambre operativo inicial. Este alambre de seguridad se inserta en forma adyacente al alambre operativo; su objetivo es mantener el acceso del trayecto de nefrostomía si el alambre operativo se retuerce o se sale. **La inserción del alambre guía de seguridad requiere el uso de un catéter de doble luz o de un sistema coaxial para acomodar dos alambres.** Este sistema coaxial consiste en un dilatador interno ahusado que tiene las dimensiones del alambre guía y una funda exterior. Después de que el dilatador interno se retira la funda externa permite la inserción segura del segundo alambre guía y garantiza su correcta colocación dentro de la luz ureteral. Existen disponibles varios introductores de alambres guía (Press y Smith, 1995).

La dilatación aguda del trayecto de nefrostomía puede efectuarse con una variedad de instrumentos. Los más ampliamente utilizados son los dilatadores aponeuróticos progresivos seriados, los equipos dilatadores Amplatz, los dilatadores metálicos coaxiales y los balones de alta presión. Algunos investigadores defienden el uso de los dilatadores aponeuróticos y los consideran el método más eficiente y seguro (Press y Smith, 1995). Esta técnica es particularmente útil en presencia de una significativa fibrosis o cicatriz renal o perirrenal.

Los efectos funcionales renales de la dilatación aguda del trayecto de nefrostomía se han descrito en varios estudios. Davidoff y Bellman (1997) estudiaron la incidencia de hemorragia renal y las tasas de transfusión en pacientes que experimentaron una dilatación de trayectos de nefrostomía por balón o dilatadores aponeuróticos Amplatz y concluyeron que el uso de balones dilatadores conduce a menos hemorragias y una menor tasa de transfusión. Clayman y col., (1987b) demostraron que, en un modelo animal, el daño por el trayecto de nefrostomía promedió el 0,15% del total de la superficie cortical renal y que la dilatación por balón no infligió más daño que los dilatadores aponeuróticos. Por último, Stoller y col., (1994), al informar sobre 127 pacientes en quienes se realizaron nefrolitotomías percutáneas, sugirieron que el tipo de dilatación del trayecto no se correlacionó con la pérdida total estimada de sangre y que las punciones múltiples o la perforación de la pelvis renal se asoció con una pérdida de sangre dos veces mayor. En un estudio experimental efectuado en el Long Island Jewish Medical Center no se encontró diferencia significativa en el grado de traumatismo del parénquima renal con ninguno de los diferentes métodos. Parece ser que el método de dilatación puede seleccionarse con seguridad sobre la base de la preferencia personal y la experiencia.

Dilatadores aponeuróticos

Los dilatadores aponeuróticos están diseñados para deslizarse sobre un alambre guía de 2,9 Fr y varían en tamaños desde 8 hasta 36 Fr (fig. 98-21). Ésos se insertan en forma rotatoria, a manera de tornillo. Toda la dilatación del trayecto debe efectuarse bajo control fluoroscópico (véase fig. 98-21). **Debe tenerse cuidado en no ejercer una fuerza innecesaria cuando se introducen los dilatadores porque sus puntas pueden perforar la pelvis renal en dirección medial y causar una excesiva pérdida de sangre o extravasación del líquido de irrigación dentro del peritoneo.**

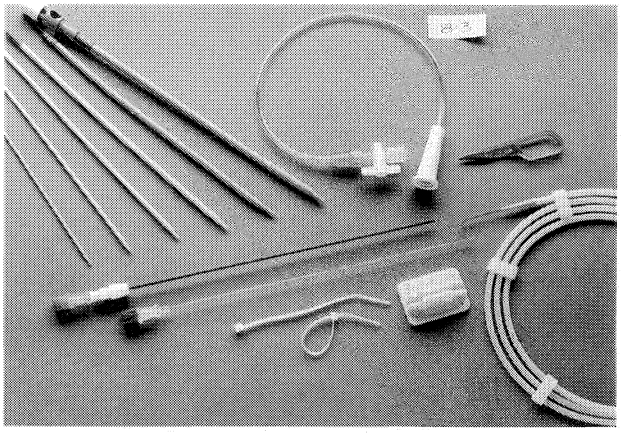


Fig. 98-21. Equipo de dilatación aponeurótica.

La principal ventaja de este sistema es su seguridad. Una vez que el catéter de 8 Fr está en su lugar, es poco probable que la subsiguiente dilatación enrolle el alambre guía y la perforación de la pelvis renal es menos probable que con los dilatadores metálicos coaxiales. Los dilatadores aponeuróticos están hechos de polytef, lo que les confiere una consistencia firme que facilita la dilatación de trayectos fibrosos. Estas situaciones difíciles se encuentran en pacientes que han tenido una cirugía retroperitoneal, procesos inflamatorios del riñón o procedimientos percutáneos previos. La principal desventaja de este sistema es que depende demasiado de la integridad del alambre guía (LeRoy, 1996a).

Equipo dilatador Amplatz

En 1982 Kurt Amplatz desarrolló el sistema dilatador que lleva su nombre (Rusnak y col., 1982). El equipo está disponible por Cook Urological e incluye un catéter de 8 Fr de polytef (politetrafluoroetileno) largo que está ahusado para poder montarse sobre un alambre guía de 2,9 Fr y deslizarse hacia el uréter inferior, y una serie de catéteres de poliuretano progresivamente más grandes que se introducen sobre el alambre y el catéter de polytef. Los catéteres dilatadores varían en calibres desde los 12 hasta los 30 Fr en incrementos de 2 Fr (fig. 98-22).

Las fundas externas de polytef están diseñadas para ser introducidas de modo coaxial sobre los dilatadores azules de poliuretano y se encuentran disponibles en medidas de 28 a 34 Fr. Cada funda de polytef tiene un calibre externo que excede el diámetro interno por 4 Fr; de esta forma una funda de calibre 34 Fr está diseñada para deslizarse por sobre un dilatador 30 Fr. Las fundas externas están impregnadas con polytef para reducir el coeficiente de fricción y minimizar la posibilidad de doblarse. La funda externa mantiene el acceso al riñón y permite la introducción de instrumentos como nefroscopios rígidos y flexibles.

El trayecto inicialmente se dilata hasta que puede insertarse el catéter de polytef curvo de 8 Fr sobre el

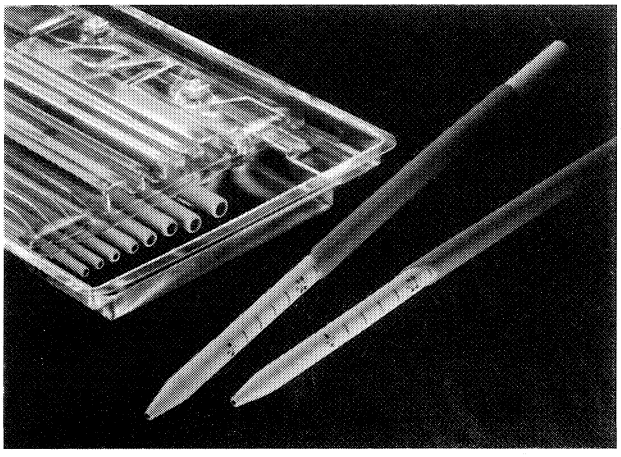


Fig. 98-22. Equipo de dilatación Amplatz y fundas.

alambre guía. Los dilatadores más grandes están ahusados para poder montarse sobre este catéter. El uso de un catéter ahusado facilita todo el proceso de dilatación. **Gracias a su flexibilidad pueden hallar el camino dentro del uréter y deslizarse sobre el alambre guía, protegiéndolo y estabilizándolo para evitar que se enrolle durante el proceso de dilatación.** Además, el catéter de polytef de 8 Fr permite que dilatadores más grandes se deslicen con facilidad sobre él (fig. 98-23).

El trayecto de la nefrostomía puede dilatarse paso a paso usando todos los dilatadores del equipo o solo algunos de ellos (fig. 98-24). Es importante observar que los **dilatadores deben ser introducidos sobre el alambre guía operativo hasta que entran en la luz del cáliz. Sin embargo, una inserción más profunda puede dañar la integridad del sistema pielocalicinal y debe evitarse.** Por lo tanto, para evitar los desgarros del sistema colector el extremo distal de los dilatadores no debe introducirse más allá de la unión pieloureteral. Cuando se realiza la dilatación del trayecto de nefrostomía para tratar grandes cálculos renales, los dilatadores deben introducirse solo hasta el margen periférico del cálculo. Se han

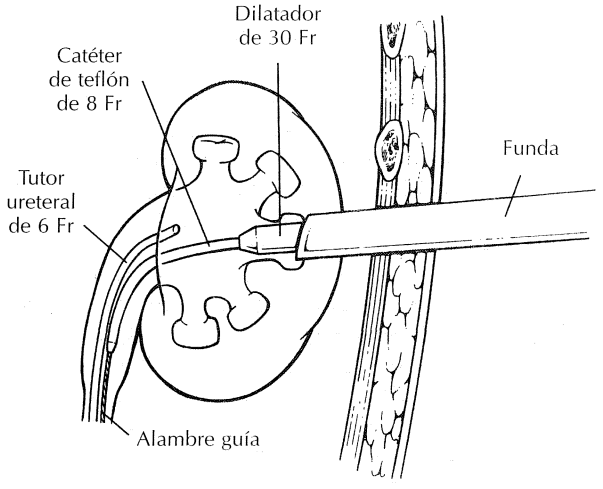


Fig. 98-23. Introducción de dilatador y funda justo en el cáliz deseado. El catéter de polytef de 8 Fr se coloca en el uréter superior.

informado laceraciones calicinales o infundibulares cuando grandes dilatadores fueron forzados a pasar más allá de los cálculos que se hallaban impactados en el sistema pielocalicinal (LeRoy, 1996a).

Las indicaciones para acceso percutáneo y el tamaño de los instrumentos endoscópicos que se requieren determinarán la extensión final de la dilatación del trayecto. Una vez dilatado el trayecto de acceso se inserta el equipo endourológico o el tubo de nefrostomía. Cuando solo se requiere un drenaje renal, un tubo de nefrostomía N° 10 es suficiente y no hay necesidad de una gran dilatación. **El diámetro final del trayecto debe exceder la medida del tubo o del instrumental en 2 a 4 Fr para permitir un adecuado flujo de líquido alrededor del instrumento.** Cuando se requiere un acceso percutáneo para el manejo de la enfermedad litiásica, el trayecto usualmente se dilata hasta 30 Fr para acomodar el nefroscopio rígido.

Las complicaciones que pueden ocurrir con el sistema dilatador Amplatz son perforación del sistema pielocalicinal, hemorragia, extravasación y traumatismo de la cápsula renal. **La dilatación del trayecto de nefrostomía siempre debe efectuarse bajo observación fluoroscópica.** Si se usa demasiada fuerza durante la introducción de los dilatadores, la pelvis renal puede perforarse, aunque el catéter de 8 Fr dentro del uréter tiene un papel estabilizador y protector. Cuando el segmento medial de la pelvis renal se perfora, hay posibilidad de extravasación del líquido de irrigación hacia el retroperitoneo. El traumatismo de la cápsula renal con el resultante hematoma perirrenal puede ser provocado por rebabas de metal o irregularidades en el borde de ataque del dilatador Amplatz. El equipo de dilatadores descartables garantiza un borde de ataque liso en cada nueva funda (Press y Smith, 1995).

Dilatadores coaxiales de metal

Los dilatadores coaxiales Alken están hechos de **acero inoxidable y montados juntos en forma telescópica, imitando una antena de radio desplegable. Los dilatadores son introducidos uno sobre el otro hasta que el trayecto queda dilatado** (Alken, 1985) (fig. 98-25).

Los dilatadores metálicos telescópicos tienen un largo de 58 cm, una varilla guía hueca que se desliza sobre un alambre guía de 2,7 Fr y un juego de seis tubos de metal que varían en diámetro desde 9 hasta 24 Fr. Cada dilatador se adapta exactamente a la luz del dilatador siguiente. Una comba al final de la varilla representa el punto final para la progresión de los dilatadores y garantiza que no puedan introducirse más allá. Después de que todos los dilatadores han sido introducidos sus extremos se encuentran en el mismo plano horizontal, cerca de la punta de la varilla guía.

Este sistema de dilatación es rígido y, teóricamente, excelente para pacientes con cirugías previas y tejido fibroso perirrenal asociado. Sin embargo, el sistema tiene una serie de grandes desventajas que han limitado su uso. La principal desventaja es que es difícil controlar la presión ejercida durante la dilatación. El núcleo central debe sostenerse firmemente mientras se introduce el dila-

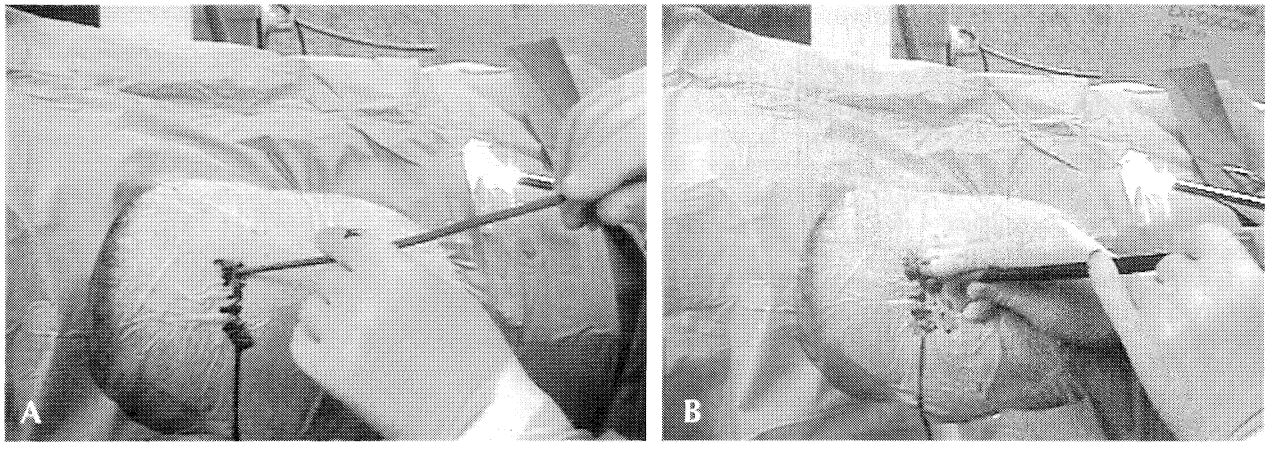


Fig. 98-24. Dilatación aguda seriada con un dilatador de 16 Fr (**A**) seguido por un dilatador de 30 Fr y una funda de 34 Fr (**B**).

tador exterior para evitar acontecimientos indeseados como la perforación de la pelvis renal y el riesgo resultante de extravasación y hemorragia (Seeman y Alken, 1995).

Catéteres con balón

El propósito de la dilatación con balón es **alcanzar la formación de un trayecto en un solo paso, para evitar la necesidad de una dilatación seriada.** Existen disponibles balones de alta presión que desarrollan 15 atmósferas en longitudes de 10 a 15 cm y diámetros de 10 a 12 mm (fig. 98-26). Aunque estos balones son fáciles de usar, son **más caros que otros sistemas.** Además, los balones con frecuencia no son eficientes cuando se necesita dilatar un denso plano aponeurótico o una cicatriz retroperitoneal.

Algunos autores que defienden el uso de esta técnica de dilatación han sugerido que los balones generan fuerzas de compresión laterales más que fuerzas de deslizamiento angulares y, por lo tanto, son menos traumáticos. De esta forma, la dilatación por balón debe generar menos hemorragia. Sin embargo, existe controversia en la literatura médica con respecto a los efectos de las variadas técnicas de dilatación sobre el riesgo de sangrado. **Se requiere un monitoreo fluoroscópico del inflado del balón para evitar los efectos adversos del inflado de un balón mal colocado** (Denstedt, 1995).

En pacientes sin una cirugía renal previa presiones de 4 a 5 atmósferas generalmente son suficientes para dilatar un trayecto de nefrostomía; en los que han tenido una cirugía anterior se requieren presiones más altas para lograr la dilatación final.

En principio, una funda operativa de polytef de 30 Fr se monta detrás del balón desinflado. Se recomienda utilizar un catéter balón de 30 Fr de 10 cm porque usualmente éste puede dilatar todo el trayecto en una sola sesión (fig. 98-27). La punta del balón, indicada por las

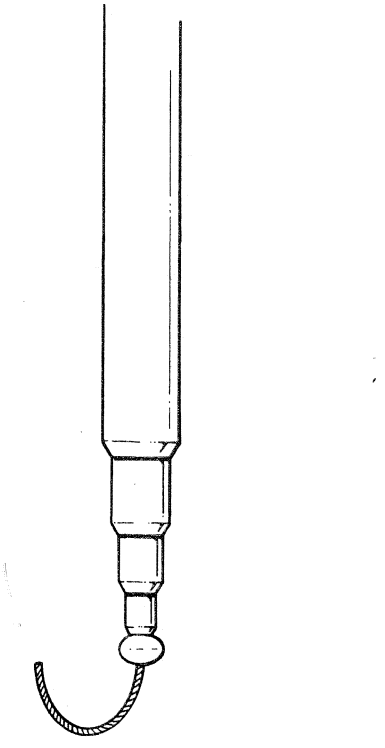


Fig. 98-25. Dilatadores metálicos telescópicos. La punta roma en el extremo de la varilla representa el punto final de la progresión de los dilatadores.

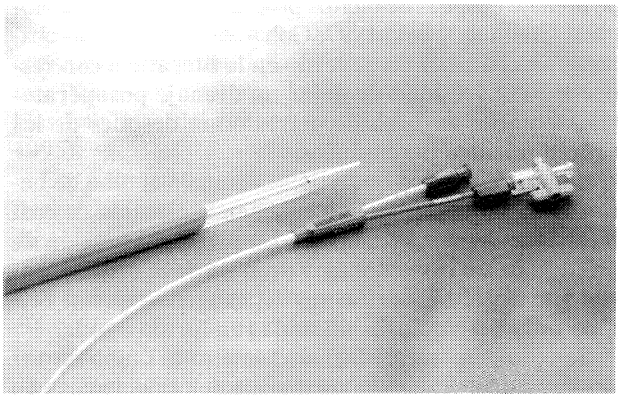


Fig. 98-26. Catéteres de dilatación por balón con la funda acompañante.

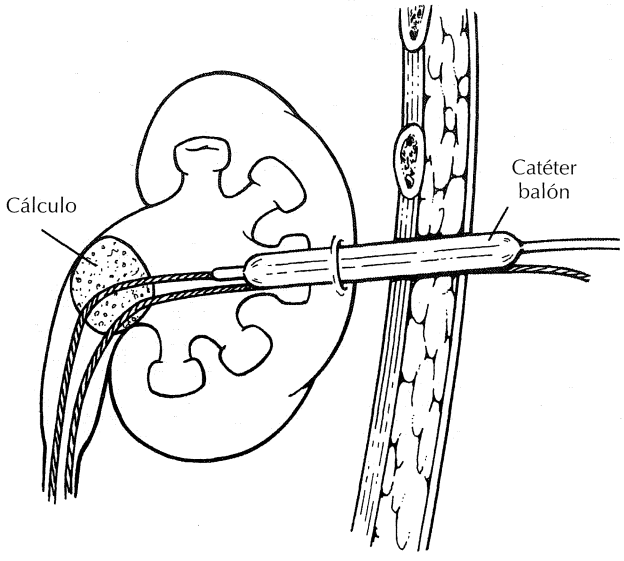


Fig. 98-27. El catéter balón es inflado una vez que se coloca en posición. La punta distal debe hallarse en el sistema colector y el extremo proximal debe estar fuera de la piel.

marcas radiográficas, se introduce hasta llegar al cáliz. Introducir la punta del balón más allá del cáliz o de un cálculo puede producir desgarros infundibulares o daño urotelial por impacto de la litiasis. **Una vez inflado el balón aparece la característica "cintura" en las áreas de alta resistencia, como la cápsula renal o una cicatriz quirúrgica.** Si se persiste en el inflado, el balón se expande totalmente y la cintura desaparece, lo que permite que la funda ya montada se pueda introducir hacia el interior del sistema colector mediante un movimiento rotatorio. La funda debe introducirse hasta el final del balón, no hasta el final del catéter. Entonces se desinfla el balón y retira del trayecto. La funda operativa proporciona el acceso para la siguiente manipulación endourológica.

Tipos de drenaje para nefrostomía

Es habitual dejar un drenaje percutáneo del sistema pielocalicinal después de la mayoría de los abordajes endourológicos del tracto urinario superior. Algunos autores argumentan que no existe necesidad de dejar un tubo de drenaje después de ciertos procedimientos endourológicos (Bellman y col., 1997; Goh y Wolf, 1999). No obstante, parece haber **un acuerdo en la literatura con respecto a la necesidad de dejar un drenaje posoperatorio mediante un tubo de nefrostomía después de los procedimientos percutáneos.**

El tipo de función que se desea cumpla el tubo de nefrostomía influye en gran medida en la elección de cuál método de drenaje se adoptará. **La principal función de un tubo de nefrostomía es el drenaje de la orina y, posiblemente, el taponamiento del sangrado que se origina de las estructuras dilatadas en forma aguda.**

Se considera que el menor diámetro del tubo de nefrostomía requerido para un drenaje de orina percutáneo satisfactorio es de 8 a 10 Fr. El evento adverso que significa el desalojo del tubo se ha reducido en gran parte mediante el uso de catéteres de nefrostomía con cola de chancho autorretentivos, los cuales se encuentran disponibles en medidas de hasta 14 Fr (fig. 98-28). Varios investigadores defienden el uso de catéteres más grandes para el drenaje urinario después de una dilatación aguda del trayecto hasta el calibre de 24 a 30 Fr. Entre los tubos más ampliamente utilizados están los catéteres de tipo Councill los cuales tienen un balón de retención cerca de la punta. Estos tubos pueden insertarse deslizándolos por encima de un alambre guía. Si se está utilizando una funda operativa durante un procedimiento endoscópico, se puede insertar un largo tubo de drenaje para nefrostomía a través de ella antes de retirarla. Luego la funda debe cortarse con tijeras (fig. 98-29). Una desventaja de estos catéteres es que el balón tiende a ocluir ciertos cálices.

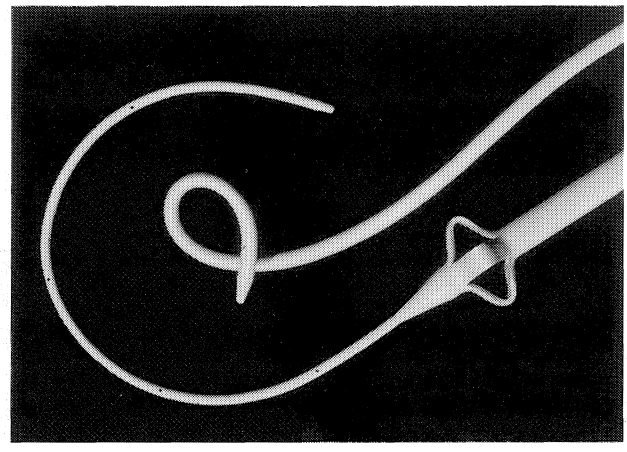


Fig. 98-28. Catéteres de cola de chancho y de reingreso

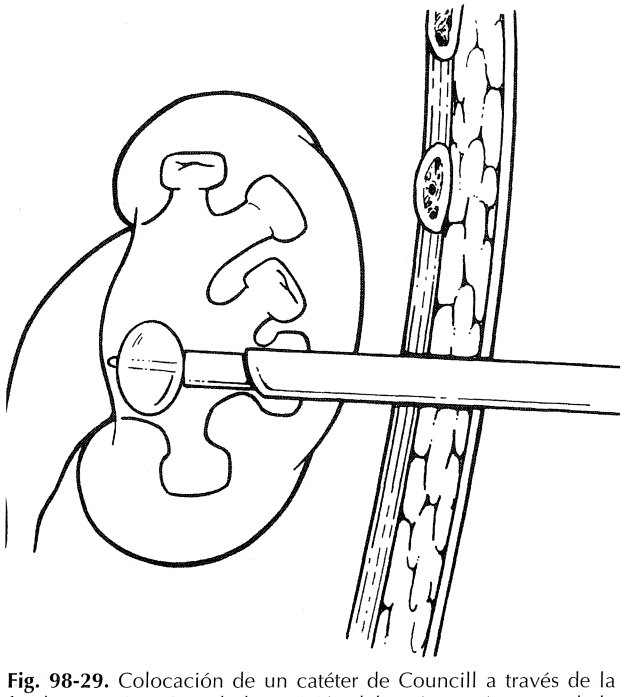


Fig. 98-29. Colocación de un catéter de Councill a través de la funda operativa. Cuando la posición del catéter está asegurada la funda operativa se corta longitudinalmente y extrae.

Otros tubos de drenaje para nefrostomía comúnmente usados son los que tienen punta de tipo Malecot. Una variante muy popular de estos catéteres se encuentra disponible con el agregado de una extensión para un catéter angiográfico de 8 Fr en el extremo distal. Este último catéter se inserta sobre el alambre guía y está provisto de un contrafuerte interno. Cuando se introduce el contrafuerte las alas se colapsan y el tubo se coloca fácilmente en su lugar. Cuando el tubo está en posición proporciona un drenaje urinario externo con la punta de tipo Malecot en la pelvis renal mientras la punta de 8 Fr yace dentro del extremo distal de la luz ureteral. Estos catéteres tienen la desventaja de que su mecanismo de retención no es muy seguro (véase fig. 98-28).

Drenaje de nefrostomía con cola de chancho

El catéter de drenaje externo de tipo cola de chancho estándar es un tubo de polietileno de tipo angiográfico que usualmente varía en su medida entre 5 y 10 Fr, con el extremo distal ahusado (véase fig. 98-28). El drenaje urinario queda asegurado por múltiples orificios en la porción con forma de cola de chancho. Los catéteres con cola de chancho se encuentran disponibles en polietileno, poliuretano, silicona, C-Flex y Percuflex. El Percuflex ofrece la mejor relación de diámetro interno/externo, excelente fuerza tensil y de conservación del bucle, coeficiente de fricción relativamente bajo y buena biocompatibilidad. El C-Flex no es tan fuerte como el Percuflex pero también tiene buena fuerza de conservación del bucle, durabilidad y biocompatibilidad. El poliuretano tiene una alta fuerza tensil y buenas propiedades de conservación del bucle, pero la biocompatibilidad es subóptima. Los catéteres de silicona y los cubiertos con hidrogel parecen ser más biocompatibles (Mardis y col., 1993; Cormio y col., 1995).

El diseño en cola de chancho del segmento distal reduce el riesgo de retiro accidental. El diámetro pequeño de estos catéteres facilita su inserción, proporciona un drenaje satisfactorio y evita la necesidad de utilizar tubos más grandes; aunque están equipados con una forma de cola de chancho **no tienen un mecanismo de autorretención.** Por lo tanto, una de las más grandes desventajas de estos catéteres es la facilidad con que se pueden mover de su posición original y obstaculizar el drenaje.

El catéter de bucle Cope se diseñó para superar este problema de los catéteres cola de chancho estándar. El catéter Cope tiene un hilo de sutura de nailon conectado con el orificio lateral más distal en el extremo del catéter. Cuando se ejerce tracción sobre esta sutura, se forma un rulo en el extremo distal del catéter gracias a un mecanismo de fijación que se dispara cuando el hilo se anuda al extremo externo del catéter, justo por debajo del casquillo y cubierto con un manguito de goma. El catéter se asegura a la piel mediante un disco de retención plástico o mediante un punto de nailon. Una simple bolsa colectora por gravedad se conecta al sistema (Lee, 1995).

La capacidad de autorretención, su suavidad y su alto coeficiente de fricción del material C-Flex son las principales ventajas del catéter Cope (Banner y Pollack, 1985); su inserción se simplifica mediante el uso de una cánula flexible con un refuerzo interior que se desliza sobre un alambre guía de 2,9 Fr, siguiendo las suaves curvas a lo largo del trayecto.

Aun los catéteres con bucle Cope presentan ciertas desventajas. El principal problema es que si **se forma un bucle demasiado ajustado y el extremo distal se incrusta, el catéter se vuelve muy difícil de extraer.** Además, el pasaje del alambre guía para la extracción del catéter puede requerir mucha pericia. Este catéter es adecuando principalmente en los pacientes con una pelvis renal grande. La formación del bucle requiere de la inserción de cerca de 3 cm del catéter dentro de la pelvis renal. Por esto, la inserción del catéter dentro de un sistema no dilatado puede tornarse particularmente difícil. La tensión de la cuerda de nailon del mecanismo de fijación puede ocasionar serios desgarros debido a una acción que imita a la de un cortador de queso. Por la misma razón es absolutamente necesario aflojar por completo la cuerda antes de extraer este catéter para evitar serias laceraciones al parénquima renal.

Aunque se puede recurrir a catéteres más pequeños, estos tienen limitaciones en la función y las capacidades de drenaje. **El mecanismo de retención de los catéteres de Malecot y de cola de chancho con frecuencia muestra ser ineficiente. En pacientes obesos o inmóviles estos tubos se salen con frecuencia.** Los tubos pueden también no servir a sus propósitos en pacientes con sangrado intrarrenal importante, cálculos fragmentados o producción de moco. Además, si se requiere el trayecto de nefrostomía para repetidos procedimientos percutáneos, un tubo más grande puede permitir esas intervenciones bajo anestesia local y sin la necesidad de una subsiguiente dilatación del trayecto.

Catéteres de Foley

Debido a los problemas descritos en la sección previa, varios urólogos aconsejan el uso de un catéter de drenaje de nefrostomía más grande y con sistema de autorretención.

Una de las especificaciones de diseño de todos los catéteres para nefrostomía es que deben tener un orificio en el extremo para el pasaje de un alambre guía angiográfico a través de la punta del catéter. La presencia de este alambre es esencial para la colocación inicial, el reemplazo posterior y el acceso repetido al riñón.

Casi todos los catéteres de Councill y de Foley están construidos en goma de látex con una variedad de cubiertas. Para estos catéteres de látex se encuentran disponibles cubiertas de silicona, polytef e hidrófilas (Carson, 1995).

Los balones para la autorretención de estos catéteres tienen una capacidad de 5 mL. El drenaje de un catéter de Foley se produce a través de dos orificios laterales ubicados en posiciones equivalentes en el extremo distal. **Los balones siempre deben inflarse con agua o solución salina. El uso de material de contraste debe evitarse** porque estos materiales tienen una mayor viscosidad que el agua y pueden ocluir el orificio de llenado del balón y comprometer el desinflado del balón cuando se desea retirarlo.

Tubos para reingreso

El tubo de nefrostomía para reingreso está hecho de C-Flex y se fabrica como un catéter Malecot de 24 Fr asociado con una extensión de 18 cm en el extremo distal. Esta extensión tiene un calibre de 8 Fr y en su punta tiene orificios de drenaje. La configuración de tipo Malecot asegura el catéter dentro de la pelvis renal. Cuando se inserta un introductor hueco, las alas de tipo Malecot se rebaten, haciendo posible la inserción del catéter.

Las ventajas del tubo de reingreso con su capacidad de introducirse en la pelvis renal y el uréter, una luz más amplia para drenaje, un material más blando (y por lo tanto más comodidad para el paciente) y la seguridad de poder retirar el tubo.

El trayecto percutáneo se dilata hasta un calibre mínimo de 26 Fr y se introduce el alambre guía hasta la vejiga a través del uréter. El tubo de reingreso, con el introductor colocado y con las alas colapsadas, se introduce sobre un alambre guía y bajo control fluoroscópico. Aconsejamos el uso de un alambre guía rígido para evitar que éste se doble o el tubo se retuerza en el sistema pielocalicinal. Además, **creemos que es mejor dilatar el trayecto nefrostómico hasta un calibre de 30 Fr y aconsejamos la colocación final de una funda 34 Fr. La posición final del tubo de nefrostomía se confirma en forma fluoroscópica para estar seguros de que las alas Malecot están en el interior de la pelvis renal, la punta distal del catéter en la unión pieloureteral y la cola en el uréter** (fig. 98-30).

Una de las grandes ventajas de este tubo es que, como su nombre lo indica, **posibilita un fácil acceso al sistema pielocalicinal cuando se necesita volver a ingresar.** El introductor se inserta bajo control fluoroscópico y se fija en el extremo externo Luer-Lok del tubo. Esta conexión debe realizarse en forma cuidadosa porque el extremo distal del introductor puede hacer salir del lugar las alas de tipo Malecot. Si esto ocurre el tubo debe ser retirado un poco con lentitud, haciendo que las alas Malecot se colapsen contra el parénquima renal. Con esta técnica el introductor puede alinearse con el tubo y luego el alambre guía puede ser avanzarse hacia el uréter distal. Después de que se ha colocado el alambre el tubo puede retirarse con tranquilidad (Badlani, 1995).

Cuando hay restos presentes, con frecuencia el alambre guía no puede introducirse a través de la punta del tubo de reingreso. El tubo debe retirarse hasta que se ve que la punta del catéter Malecot protruye fuera del trayecto de nefrostomía. Se mantiene el acceso al uréter mediante el cabo de 18 cm del tubo. Entonces puede enviarse un alambre guía a través de la punta.

Además, cuando se retira el tubo de nefrostomía (48 a 72 horas después del procedimiento percutáneo inicial), el tubo de reingreso torna posible el **monitoreo seguro de cualquier potencial sangrado del trayecto.** Esto se logra retirando las alas Malecot del trayecto. Luego se debe observar el trayecto antes de retirar el cabo de 18 cm. En caso de sangrado es posible introducir con facilidad un alambre guía más allá del segmento de 8 Fr del tubo de reingreso.

La principal desventaja del tubo para reingreso es la posición de la punta dentro de la luz ureteral. El segmento distal tiene una sola longitud (es decir, 18 cm) y, dependiendo de las dimensiones del paciente, puede ubicarse en cualquier sitio entre los vasos ilíacos y la unión vesicoureteral. Se debe tener mucho cuidado cuando se introduce la punta en el uréter en dirección distal, una maniobra que siempre debe efectuarse sobre un alambre guía para evitar complicaciones como la perforación.

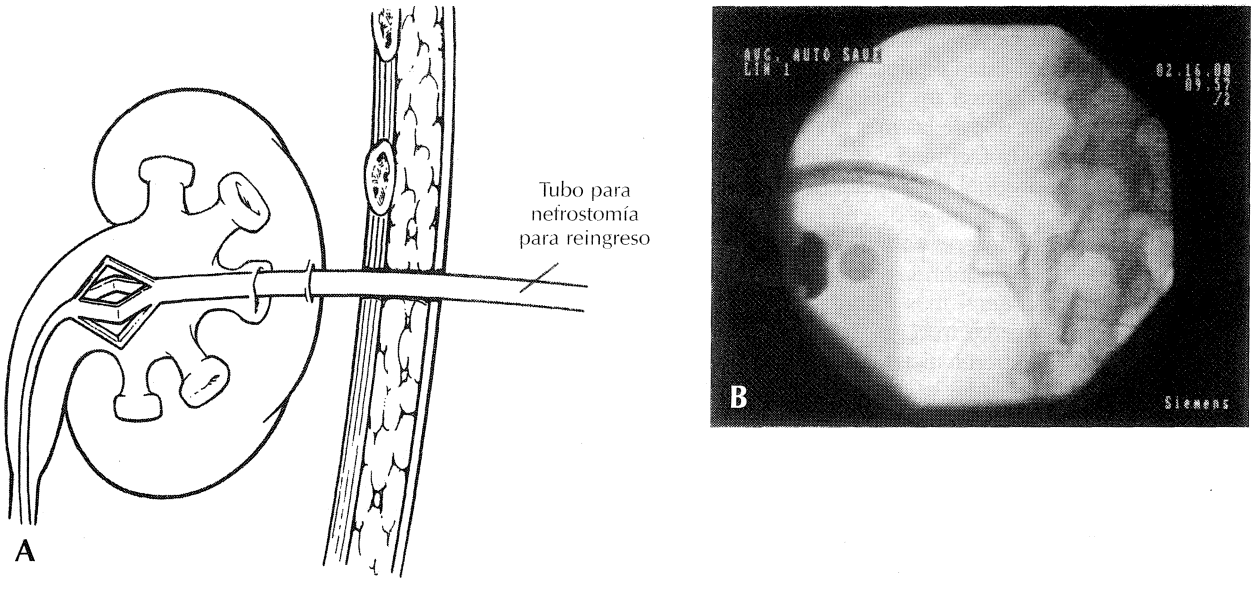


Fig. 98-30. A. El tubo de reingreso colocado. **B.** La correcta posición del tubo de reingreso dentro de la pelvis renal permite la expansión de las alas de tipo Malecot.

Nefrostomía en asa circular

El tubo para nefrostomía circular o en asa en U se introdujo en 1954 y, desde entonces, ha habido una gran evolución en los tutores endoureterales y catéteres para nefrostomía. Sin embargo, el tubo circular sigue siendo una alternativa porque se cambia con facilidad, raramente fomenta la infección o la formación de cálculos, provoca muy poco traumatismo intrarrenal y puede usarse para irrigar. **Ésta sigue siendo una satisfactoria alternativa para pacientes que requieren derivaciones de largo plazo del tracto superior, ya que requiere menos cambios de tubos que los catéteres de nefrostomía simples** (Oshinsky y Smith, 1995).

Primero se realiza el acceso percutáneo a través de un cáliz del polo inferior, se dilata el trayecto hasta un calibre de 12 Fr y se coloca un catéter de tipo Malecot. Con ayuda de fluoroscopia se selecciona un segundo sitio para el siguiente acceso percutáneo. El nuevo sitio no debe estar próximo al primero: de otra forma el tubo circular puede doblarse en la pelvis renal. Después de comprobar la correcta colocación se inserta una aguja de calibre 18 dentro del cáliz predeterminado y se introduce un alambre guía a través de la aguja dentro de la pelvis renal.

Luego se introduce un nefroscopio o un ureteroscopio rígido a través del trayecto del polo inferior y se lo desliza a lo largo del alambre guía y el alambre del polo superior se toma con fuerza. Después de que se estableció la comunicación completa entre los dos trayectos se introduce un dilatador coaxial de 8 Fr sobre el alambre guía y el tubo circular se hace pasar sobre este catéter. El tubo circular debe tener marcas radioopacas en la región de los orificios de drenaje para ayudar a colocarlos correctamente bajo guía fluoroscópica de manera que estos orificios se encuentren dentro del sistema pielocalicinal.

Cuando se concluye la inserción el tubo circular se clampea y se efectúa una nefrografía para confirmar su posición correcta. Luego, los extremos del tubo circular se conectan a través de un tubo en Y a una bolsa colectora de drenaje (fig. 98-31).

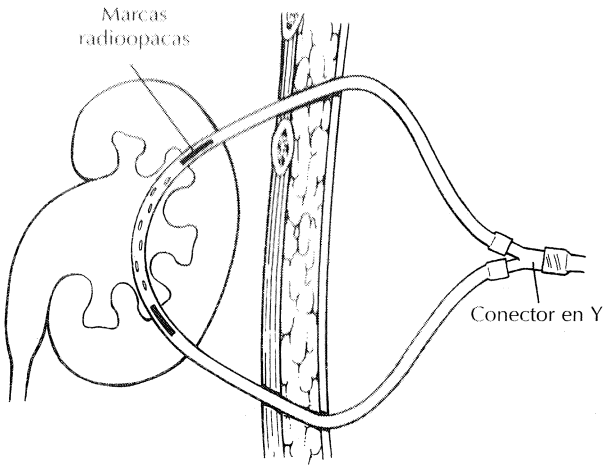


Fig. 98-31. Nefrostomía con catéter circular colocado y conectado con un dispositivo colector. Los marcadores deben hallarse dentro del sistema pielocalicinal.

Complicaciones

El advenimiento de los procedimientos pecutáneos ha reducido de manera significativa la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos utilizados previamente (Farrell y Hicks, 1997). No obstante, el urólogo siempre debe considerar que pueden ocurrir complicaciones importantes aun con procedimientos mínimamente invasivos; **su reconocimiento y tratamiento inmediato son de importancia suprema** (cuadro 98-2). Jackman y col., (1998) desarrollaron una técnica "mini-perc" de 13 Fr (minipercutánea) usando la cubierta de un ureteroscopio para nefrolitotomía percutánea. Estos autores sugirieron que esta técnica puede reducir aún más algunas complicaciones como la hemorragia, causar menos dolor y requerir estadías hospitalarias todavía más cortas.

Pérdida de sangre

La pérdida de sangre es una característica común de la nefrolitotomía percutánea. Ésta se puede presentar durante la operación o en forma posoperatoria y puede ser lo suficientemente severa como para requerir transfusiones de sangre. Kessaris y col., (1995) informaron que **el 0,8% de los pacientes en los que se efectuaban procedimientos renales percutáneos requirió angiografía y embolización por sangrado incontrolable,** usualmente debido a malformaciones arteriovenosas (60% de los casos) o por seudoaneurismas (40% de los casos).

La funda operativa se puede utilizar para limitar el sangrado del trayecto percutáneo. El segmento distal de la funda debe estar dentro del área del sistema pielocalicinal, para posibilitar el taponamiento del parénquima sangrante.

Varios investigadores han referido laceraciones venosas renales y sangrado después de la cirugía percutánea. M. Gupta y col., (1997) presentaron su experiencia con cinco casos de lesiones de la vena renal durante cirugía renal percutánea. Todos los pacientes fueron tratados en forma no quirúrgica con un catéter balón Councill selectivamente colocado. La hemorragia fue controlada y la función renal no se vio afectada en ninguno de los cinco pacientes. Delakas y col., (1994) relataron su experiencia con dos casos de laceraciones de la vena renal lo suficientemente largas como para permitir al introducción de un nefroscopio rígido de 24 Fr. Los eventos fueron manejados **inflando de un catéter balón de Councill adyacente al segmento venoso lesionado.**

El endourólogo debe estar prevenido sobre la extravasación de líquido en los casos de lesión venosa debido a que pueden llegar a absorberse grandes cantidades de líquido. Un adecuado monitoreo ayuda a detectar esta condición y se aconseja realizar la evaluación del aporte y la salida de líquidos. Además la irrigación siempre debe realizarse con solución salina estéril para evitar provocar una hiponatremia (Gallucci y col., 2000).

La introducción de un tubo de nefrostomía grande (26 a 28 Fr) ayuda a controlar el sangrado venoso. Después de colocado este tubo se clampea, para que el sistema pielocalicinal quede taponado. También se encuentra disponible para este propósito un catéter balón para taponamiento de

Cuadro 98-2. *Prevención y tratamiento de las complicaciones de los procedimientos percutáneos*

Complicación	*Tratamiento*	*Prevención*
No se puede ingresar al sistema colector	Derivar al paciente a otro urólogo o radiólogo	Tome cursos sobre accesos de nefrostomía
El alambre guía se dobla durante la colocación	Repetir la nefrostomía percutánea	No inserte la aguja durante una inspiración profunda o con una angulación excesiva
	Elegir una ruta más directa y corta	Monitoree cuidadosamente el proceso de dilatación mediante fluoroscopia
Hemorragia durante la dilatación	Introducir un dilatador más largo	Asegúrese de que el abordaje percutáneo no es medial sino posterolateral
Hemorragia después del procedimiento	Usar compresión y oclusión del tubo de nefrostomía→catéter de Councill→catéter balón de taponamiento de Kaye →arteriografía y embolización	Efectúe el acceso en posición posterolateral Sea suave durante la dilatación Sea suave cuando maniobra dentro del riñón
Perforación de la pelvis o del uréter	Usar un adecuado tubo de nefrostomía o drenaje ureteral (o ambos) hasta que la filtración se selle	Sea suave cuando dilata y manipula
Hemotórax	Drenaje: tubo de nefrostomía en el tórax→tubo de tórax de 32 Fr→toracoscopia y aspiración	Use las técnicas de triangulación para lograr el acceso
Perforación de colon	Si el reconocimiento es precoz; separar el aire y el agua: colocar un catéter doble cola de chancho en el riñón y el uréter, un catéter de Councill en el colon	Efectúe TC preoperatoria en pacientes seleccionados
Perforación del duodeno	Si el reconocimiento es tardío: colostomía, drenaje y reparación	
Lesión esplénica	Aspiración nasogástrica; drenaje por nefrostomía	No sea demasiado entusiasta con la dilatación
Lesión hepática	Inicialmente usar tratamiento conservador; si el sangrado continúa, realizar exploración quirúrgica a cielo abierto	Busque una esplenomegalia antes del procedimiento
	Monitoreo, usualmente responde al tratamiento conservador	Busque una hepatomegalia antes del procedimiento
Sepsis por patógenos gramnegativos	Terapia de soporte; antibióticos	Realice un cultivo de orina prequirúrgico Mantenga el sistema en baja presión; use fundas Amplatz o fundas con flujo continuo Administre antibióticos preoperatorios, especialmente en los casos de cálculos coraliformes
Sobrecarga de líquidos	Administrar furosemida y manitol para forzar la diuresis Usar tratamiento de soporte	Use irrigación salina Use sistemas de baja presión Controle el ingreso y el egreso
Desplazamiento del tubo de nefrostomía	Reinsertar un tubo nuevo bajo guía fluoroscópica	Tenga buenos dispositivos de retención: tubos de reingreso; mecanismos de tipo Cope, catéteres balón Tenga cuidado con los pacientes obesos
Riñón hipermóvil	Punción directa hacia el cáliz medio Insertar catéter de Councill Fijar el riñón con un balón Obtener acceso percutáneo en el cáliz deseado	En los pacientes con muy poca grasa perirrenal use los trayectos más cortos posibles

la nefrostomía. El balón se coloca en el trayecto de nefrostomía, se infla y queda en esta posición durante 2 a 4 días. El drenaje urinario se realiza a través de la luz interna del catéter (Kaye y Clayman, 1986; Kerbl y col., 1994). Este catéter balón de alta presión para taponamiento de tipo Kaye debe retirarse bajo control fluoroscópico y con la introducción previa de un alambre guía hasta el uréter. Esto permite la inmediata reinserción si el sangrado recurre.

El sangrado arterial se presenta con diferentes características que las del sangrado venoso. Éste es resistente a los métodos convencionales previamente mencionados y la sangre tiene un color más brillante. No obstante, el catéter balón para taponamiento de tipo Kaye controla el sangrado arterial cuando está inflado al máximo y concede tiempo para la preparación del manejo definitivo. El sangrado arterial puede presentarse durante el período posoperatorio temprano o tardío. **La incidencia informada de lesiones arteriales serias después de procedimientos percutáneos varía del 0,9 al 3%. Fístulas arteriovenosas, seudoaneurismas y laceraciones son ejemplos típicos de lesiones que provocan sangrado arterial.** La mayoría de los pacientes requieren transfusión de sangre y la posterior embolización superselectiva bajo control angiográfico (Patterson y col., 1985; Beaujeux y col., 1995). **La fuente del sangrado se emboliza y la hemorragia cesa.** Patterson y col., (1985) dieron parte de siete casos exitosos de embolización angiográfica. Martin y col., (2000) informaron una incidencia del 1% de sangrado severo después de nefrolitotomía percutánea que no pudo ser controlado mediante los métodos usuales y fue tratado mediante embolización superselectiva. La arteriografía renal mostró formación de fístulas arteriovenosas y seudoaneurismas. Los pacientes con función renal normal no sufrieron cambios significativos en los niveles séricos de creatinina después del tratamiento.

El pequeño número de pacientes cuyo sangrado es refractario a la embolización requiere exploración quirúrgica a cielo abierto.

El riesgo de transfusión depende de muchos factores, incluidos la técnica operatoria, la condición general del paciente y la presencia de cálculos. La incidencia de transfusiones después de procedimientos percutáneos difiere entre las series. Segura y col. (1985) informaron de una necesidad de transfusión en solo el 3% de los pacientes, mientras que Stoller y col. (1994) tuvieron una tasa de transfusiones del 23%. En la literatura médica la incidencia de transfusiones en pacientes con cálculos grandes y complejos es de aproximadamente el 11%. Un abordaje agresivo se asocia con un aumento de la pérdida de sangre y, por lo tanto, de la tasa de transfusiones. Martin y col. (1999) presentaron sus resultados con el tratamiento de cálculos coraliformes y mostraron que la incidencia de sangrado aumentaba en relación con el número de punciones, de 14% cuando se requerían una o dos punciones a 36% cuando se estimaron necesarias más de dos punciones. Las tasas de transfusión entre estos pacientes fueron de 20 y 42%, respectivamente. En el Long Island Jewish Medical Center se utilizan múltiples punciones angulares para el tratamiento de litiasis coraliforme compleja. Es estos casos técnicamente demandantes en los que se efectúan varias punciones para extraer los cálculos la tasa de transfusiones puede llegar a ser tan alta como del 45%.

Lesión pulmonar

Entre los órganos adyacentes al riñón, el pulmón y la pleura son los que presentan el riesgo más alto de lesión durante los procedimientos percutáneos, especialmente cuando se utiliza un abordaje intercostal (fig. 98-32). Hopper y Yakes (1990) comunicaron su experiencia con las punciones intercostales y sugirieron que la incidencia de lesión de pleura y pulmón durante la espiración completa era de 86 y 29%, respectivamente, del lado derecho y de 79 y 14% en el lado izquierdo. **Con la punciones supracostales la incidencia de neumotórax y efusión pleural divulgadas están entre 0 y 4% y 0 y 8%, respectivamente** (Picus y col., 1986; Forsyth y Fuchs, 1987; Stening y Bourne, 1998). Pardalidis y Smith (1995) sugirieron que en el caso de acceso a nefrostomía entre la 11ª y 12ª costillas cerca del 10% de los pacientes presentaba acumulación de líquido en el espacio pleural. Una radiografía posoperatoria de tórax se considera necesaria para excluir hidrotórax o quilotórax. Si los hallazgos clínicos sugieren cualquiera de estas complicaciones, la colocación de un tubo de tórax es obligatoria. Se efectúa la aspiración inmediata y el tubo se retira a las 24 horas. Si el hemotórax es extenso se aconseja usar un tubo de tórax grande.

Lesión de la pelvis renal

La cirugía percutánea puede perforar el sistema colector. La perforación de la pelvis renal debe ser inmediatamente diagnosticada durante la operación. **Las causas de esta perforación son usualmente la dilatación agresiva del trayecto o el proceso de litotricia.** En la mayoría de los casos la colocación anterógrada de un tutor ureteral y de un tubo de nefrostomía para drenaje se consideran suficientes (Pardalidis y Smith, 1995; Dyer y col., 1997). En estos casos, un nefrograma anterógrado que confirme la resolución de la extravasación del material de contraste determina el momento de la extracción del tubo de nefrostomía o del tutor ureteral.

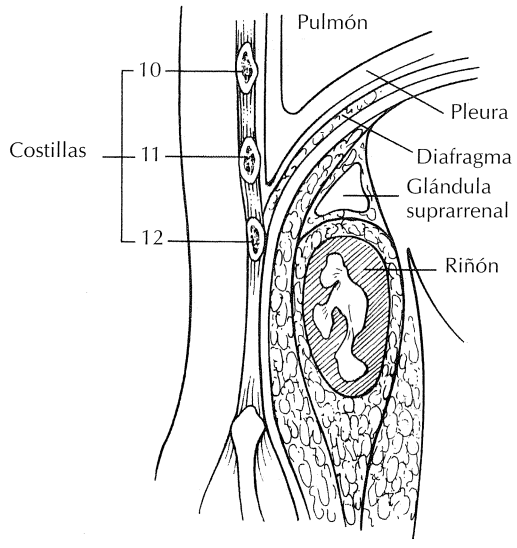


Fig. 98-32. Riñón y órganos vecinos. El pulmón y la pleura deben considerarse en el planeamiento de los accesos percutáneos.

Perforación intestinal

Usualmente el colon se ubica anteromedialmente con respecto al riñón pero en ocasiones se presenta en una posición retrorrenal. La perforación colónica es una rara complicación de los procedimientos percutáneos que se ha referido en menos del 1% de los casos (Neustein y col., 1986; Morse y col., 1988; Gerspaach y col., 1997). Después de haber estudiado la relación anatómica del colon con respecto al riñón, Hadar y Gadoth (1984) informaron que el colon se encuentra en posición retrorrenal en el 0,6% de los casos evaluados. Los pacientes con riñón en herradura y otras irregularidades de la anatomía renal (p. ej., fusión renal, ectopia) y aquellos con cirugía yeyunoileal previa presentan una incidencia más alta de perforación de colon durante los procedimientos percutáneos. Además, los pacientes en quienes la punción para la nefrostomía se efectúa en forma demasiado lateral tienen un mayor riesgo de perforación colónica. **Debe considerarse la realización de una TC si se sospecha agrandamiento colónico.**

Debe considerarse el diagnóstico de perforación colónica cuando se está en presencia de hematoquicia (heces sanguinolentas) intraoperatoria, peritonitis o sepsis, o cuando drenan gases o heces por el tubo de nefrostomía. **La perforación colónica puede tener un inicio silente y eventualmente presentarse solo como un hallazgo intraoperatorio cuando se ve medio de contraste entrando en el colon.**

Si la perforación es extraperitoneal, puede ser tratada en forma conservadora. Con el objeto de garantizar un adecuado drenaje urinario se coloca un tutor urete-

ral doble cola de chancho y el tubo de nefrostomía se retira un poco para que quede dentro de la luz colónica. Con esto se obtiene la separación de los aparatos gastrointestinal y urinario, se facilita la cicatrización y se evita la formación de una fístula. Se administran antibióticos de amplio espectro y se efectúan estudios radiográficos a través del tubo de colostomía entre los 7 y 10 días posteriores. Si no hay comunicación entre los tractos urinario y gastrointestinal, se retira el tubo. **Se considera la corrección quirúrgica solo en los casos de perforación intraperitoneal del colon o en presencia de peritonitis o sepsis.**

El duodeno está ubicado por delante y por dentro del riñón derecho y puede lesionarse durante los procedimientos percutáneos efectuados de ese lado si una aguja o un instrumento se introducen demasiado profundamente. Además, el duodeno puede ser perforado **si la parte posterior rígida de un alambre guía se usa erróneamente para la dilatación de un trayecto percutáneo.** Esta complicación es menos común que la perforación colónica (Culkin y col., 1985). El diagnóstico se basa en la formación de una fístula nefroduodenal, la que se ve cuando se realizan los nefrogramas posoperatorios.

La perforación duodenal usualmente puede tratarse en forma conservadora con la colocación de un tubo de nefrostomía y de una sonda nasogástrica para derivar las secreciones gástricas. Además, se recomienda la hiperalimentación parenteral. La apropiada evaluación radiográfica se realiza 2 semanas después del procedimiento inicial para determinar el destino de la fístula.

Lesión del bazo y del hígado

La lesión del bazo es un hallazgo infrecuente, especialmente cuando las dimensiones del órgano se encuentran dentro del rango normal. Hopper y Yakes (1990) evaluaron las relaciones anatómicas de riñón, bazo y costillas y demostraron que cuando se usa un abordaje supracostal, la incidencia de laceración esplénica es muy baja. En casos de esplenomegalia la incidencia de lesión es más alta, y se recomienda una punción nefrostómica guiada por TC para evitar la perforación del bazo. Si el bazo es perforado o lacerado, usualmente se produce un sangrado significativo y se requiere una exploración quirúrgica, la que con frecuencia conduce a la esplenectomía.

Las lesiones del hígado son menos comunes que las del bazo. En casos de hepatomegalia el riesgo aumenta. En estos casos se recomienda una nefrostomía guiada por TC para garantizar la correcta punción percutánea sin aparición de este tipo de acontecimientos. El tratamiento de las lesiones del hígado es usualmente conservador y rara vez se requiere la exploración quirúrgica.

Sepsis

Se recomienda que todos los pacientes en quienes se vaya a realizar un procedimiento percutáneo tengan cultivos urinarios preoperatorios y se les administren los antibióticos adecuados para esterilizar la orina. A pesar de estas precauciones se ha informado sepsis en el 0,25 al 1,5% de los pacientes en quienes se realizan extracciones percutáneas de cálculos (Segura y col., 1985; Rao y col., 1991). En estos casos la orina infectada fue sistemáticamente absorbida. Segura y col., (1985) sugirieron que 600 mL de líquido infectado extravasado es suficiente para vencer los mecanismos de defensa del paciente y provocar sepsis. Cuando se tratan los cálculos coraliformes el antibiótico administrado debe ser efectivo contra los patógenos específicos del paciente así como contra los microorganismos productores de ureasa usualmente asociados con cálculos.

PROCEDIMIENTOS PERCUTÁNEOS DEL TRACTO SUPERIOR

Procedimientos de drenaje

La indicación más común para el drenaje del sistema colector es la obstrucción. Ésta puede ser intrínseca o extrínseca y afectar el uréter, la unión pieloureteral o el infundíbulo. La obstrucción intrínseca puede deberse a un problema de la pared del uréter (p. ej., cicatrices o displasia muscular) o a procesos obstructivos internos del sistema colector como cálculos, tumores o masas inflamatorias (p. ej., bezoares micóticos). Las obstrucciones extrínsecas tienen millares de causas: vasos que cruzan el polo anterior del riñón, fibrosis o linfadenopatías retroperitoneales para nombrar unas pocas. Las indicaciones para colocar un tubo de nefrostomía incluyen la preservación de la función renal, el alivio del dolor y, en circunstancias más extremas, la situación de emergencia que representa drenar un piocáliz o una pionefrosis en un paciente con una urosepsis en quien la colocación retrógrada de un tutor ureteral no es posible o está contraindicada.

Obstrucción sin infección

Técnica

El objetivo en estos pacientes es simplemente colocar un pequeño tubo de drenaje percutáneo para descomprimir el sistema. Estos son los procedimientos percutáneos más sencillos de realizar gracias a la dilatación del sistema colector. Debido a la obstrucción el sistema colector con frecuencia no puede visualizarse mediante la administración IV de material de contraste; en estos casos el pasaje de una aguja de Chiba de calibre 22 junto al segundo cuerpo vertebral lumbar resulta de manera invariable en la punción de la pelvis renal dilatada. La aguja se introduce profundamente, por lo cual el sistema colector es, en realidad, atravesado. Luego se coloca una jeringa en el cabo de la aguja de Chiba y se aspira a medida que se la aguja se va retirando. La entrada de orina en la jeringa confirma que la punta se encuentra dentro del sistema colector. En este punto puede inyectarse material de contraste dentro del sistema colector a través de la aguja. Además puede inyectarse una pequeña cantidad de aire para delinear los cálices posteriores.

La entrada más expedita y segura es por vía de un cáliz posterior del polo inferior. Se coloca un catéter de tipo Cope autofijador de 10 Fr en la pelvis renal y se asegura al flanco. Como alternativa, si se está planeando un

abordaje terapéutico a la unión pieloureteral, el tubo de nefrostomía debe colocarse en línea con el sitio de la lesión. Por ejemplo, si se planea una endopielotomía anterógrada, el tubo de nefrostomía puede colocarse en el cáliz posterior medio o superior, lo que proporciona un acceso en línea directa a la unión pieloureteral obstruida.

Resultados

El acceso anterógrado exitoso al sistema colector obstruido se logra rutinariamente en más del 90% de los pacientes. El fracaso se asocia más a menudo con un sistema colector que se ha descomprimido debido a una ruptura del fórnix. En estas raras instancias se requiere un acceso retrógrado.

Obstrucción infectada (pielonefrosis o pielocáliz)

Un paciente con un absceso dentro del sistema colector (es decir, un pielocáliz o una pionefrosis secundarios a infección y obstrucción distal), usualmente debido a cálculos de estruvita, se presenta con una septicemia aguda o con un trastorno crónico con escasos síntomas. En el caso agudo está indicado el drenaje de emergencia del sistema colector obstruido. Cualquier demora en establecer el drenaje puede ser fatal. Sin embargo, en la *situación crónica* los síntomas del paciente pueden ser tan escasos que el diagnóstico inicialmente no se toma en consideración. El paciente puede hallarse afebril y quejarse solo de una leve molestia en el flanco o en el dorso. Estos pacientes pueden tener sólo una leve leucocitosis. El cultivo de orina es con frecuencia estéril. En algunos pacientes la falta de visualización en el urograma IV del cáliz que contiene el cálculo (es decir, el cáliz "perdido" o "fantasma") es el primer signo de un piocáliz (Brennan y Pollack, 1979; Meretyk y col., 1992).

Técnica

El tratamiento del piocáliz o la pionefrosis puede realizarse con mayor rapidez mediante el drenaje percutáneo anterógrado del cáliz o la pelvis renal afectada. Inicialmente se introduce una aguja de Chiba de calibre 22 guiada por TC o ecográfica en el sistema obstruido. Una vez que se obtuvo material purulento se introduce una pequeña cantidad de material de contraste para opacificar el área afectada de obstrucción; la cantidad de material de contrate instilado debe ser menor que la cantidad de material purulento extraído para evitar cualquier reflujo pielovenoso que pueda ocasionar una septicemia. El material aspirado es enviado para cultivo de bacterias y hongos. Para evitar una pleurotomía accidental el abordaje recomendado para el catéter de nefrostomía es a través de una punción infracostal, especialmente si el cáliz afectado se encuentra en el polo superior. De esta forma, cuando se trata de drenar un cáliz del polo superior la aguja puede requerir estar fuertemente angulada en dirección caudal para garantizar la entrada en el cáliz por debajo de la 12ª costilla.

A continuación se coloca un catéter de tipo bucle autorrententivo de 10 o 12 Fr usando un trocar o la técnica del alambre guía como se describió previamente. No se efectúa ningún intento en este momento para obtener un nefrograma anterógrado; la inyección bajo presión del material de contraste puede producir una septicemia iatrogénica.

Después de 5 a 7 días de cobertura antibiótica usualmente los cultivos de orina de la vejiga y del catéter se vuelven estériles. En este punto se puede proseguir el tratamiento de la litiasis con total seguridad (Meretyk y col., 1992b). En caso de necesidad de la extracción percutánea de un cálculo en el cáliz superior, debido al escarpado paso infracostal del catéter de drenaje, puede ser necesario colocar un nuevo trayecto percutáneo, uno que pase en forma intercostal y entre en forma perpendicular en el cáliz superior que contiene el cálculo o levemente angulado en dirección a la unión pieloureteral.

No se recomienda realizar intentos de drenaje retrógrado de un riñón pionefrótico por medio de un catéter ureteral. Este abordaje requiere una anestesia importante, es más invasivo y proporciona menor efectividad (es decir, un catéter más pequeño) que el abordaje percutáneo anterógrado. Además, maniobrar el catéter más allá de la lesión obstructiva puede ser difícil y potencialmente producir una perforación ureteral. Por otra parte, en el caso de un pielocáliz la colocación de un catéter retrógrado dentro del cáliz obstruido a veces no es posible, especialmente si es un cáliz del polo inferior.

Resultados

Entre los pacientes con piocáliz o piohidronefrosis la adherencia a los principios previamente mencionados puede conducir a resultado excelente. No obstante, no se puede recalcar en demasía la importancia de un abordaje infracostal. En una serie en la que dos pacientes fueron manejados mediante una punción supracostal (es decir, el onceavo espacio intercostal) estas produjeron complicaciones pulmonares. En un paciente apareció un derrame pleural masivo que requirió drenaje torácico prolongado. Un segundo paciente desarrolló un empiema y necesitó drenaje quirúrgico a cielo abierto. En forma similar, una cuidadosa revisión de los urogramas IV antes de una litotricia por onda de choque extracorpórea (LOCE) es la mejor manera para que el urólogo identifique un cáliz fantasma. Si un piocáliz no se diagnostica, el resultado de la LOCE es la inmediata urosepsis y una septicemia que requiere internación de emergencia con el subsiguiente drenaje percutáneo del piocáliz y la extracción percutánea postergada de la litiasis (Albala y col, 1991; Meretyk y col, 1992b).

Colecciones intrarrenales

Quistes renales

Aproximadamente el 25% de los adultos mayores de 40 años tienen quistes renales radiográficamente detectables (> 1 cm); para la edad de 80 años dos tercios de los pacientes tienen un quiste detectable por TC (Laucks y McLachlan, 1981). En forma típica los quistes renales simples aumentan en número (un tercio de los pacientes desarrollan más quistes en un período de 3,5 años) y solo se observa un lento aumento del tamaño (solo en el 6%

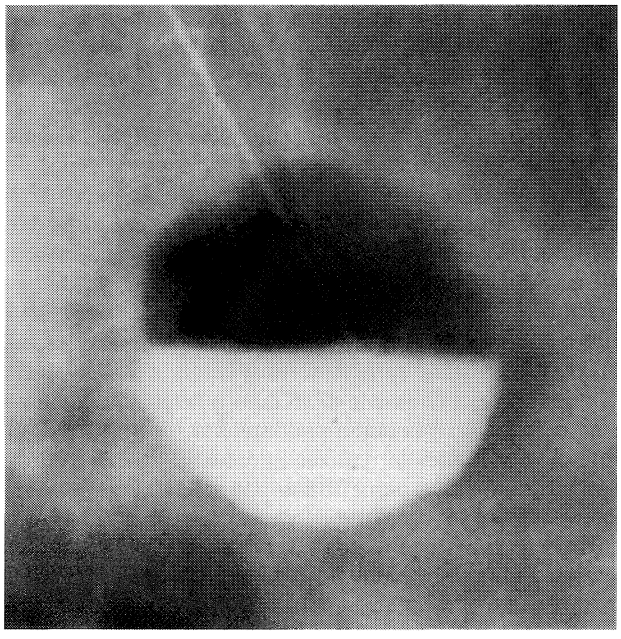


Fig. 98-33. Un gran quiste sintomático se ha llenado con aire y material de contraste. Obsérvense las paredes lisas del quiste, que indican su naturaleza benigna, y la falta de cualquier resto de material de contraste o aire fuera de los límites del quiste, que indica la falta de comunicación con el sistema colector.

de los pacientes los quistes tuvieron un progresivo aumento en el tamaño) (Richter y col., 1983; Dalton y col., 1986). A pesar de esta alta incidencia de quistes renales afortunadamente solo el 8% de los pacientes presentan síntomas o desarrollan signos discernibles: dolor lumbar o del flanco, usualmente secundario a hemorragia dentro de un quiste, hematuria microscópica, obstrucción o hipertensión mediada por la renina. Entre estos pocos pacientes sintomáticos, la punción percutánea fluoroscópica del quiste con escleroterapia conduce a la resolución de los síntomas en la mayoría de los casos; es raro el caso en que se debe realizar un tratamiento endoscópico percutáneo, laparoscópico o quirúrgico a cielo abierto.

En contraste, en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante se encuentran a menudo complicaciones relacionadas con los quistes. En estos pacientes los quistes se asocian con miles de problemas: dolor lumbar (30%), pielonefritis (30%), urolitiasis (34%), hipertensión (21%), absceso perinéfrico (8%), masa palpable (15%), hematuria macroscópica (19%) y falla renal (17%) (Delaney y col., 1985). En estos casos, si un quiste en particular puede identificarse como fuente de síntomas, éste puede abordarse y esclerosarse mediante un drenaje percutáneo con aguja guiado por fluoroscopia o a través de una escarificación endoscópica electroquirúrgica. Si el quiste que provoca el dolor no puede ser ubicado y una decorticación quística general de la superficie se considera necesaria, ésta es factible mediante un abordaje quirúrgico a cielo abierto o laparoscópico.

Técnica

En el paciente con un quiste renal adquirido simple periférico el mejor tratamiento es el obtenido mediante drenaje percutáneo con monitoreo ecográfico, fluoroscópico o por TC (Vestby, 1967). Usando una de estas modalidades diagnósticas se identifica el quiste y se coloca una aguja de tipo nefrostomía en el centro del quiste. Se drena el contenido del quiste y se envía a laboratorio para estudios citológicos, cultivos y evaluación química (proteínas, lactato deshidrogenasa, creatinina). Un contenido poco viscoso, amarillo claro es indicativo de un quiste benigno, mientras que un líquido sanguinolento puede asociarse con una punción traumática o con una neoplasia. Se inyecta material de contraste dentro del quiste (es decir, una cistografía) para asegurarse de que no se comunica con el sistema colector. Además, puede inyectarse una pequeña cantidad de aire dentro del quiste, lo que ayudará a determinar si existe cualquier nodularidad a lo largo de su pared; un quiste benigno debe tener una pared completamente lisa (fig. 98-33).

Una vez que se determinó que el quiste aparenta ser benigno y está aislado del sistema colector puede llevarse a cabo la esclerosis. A este respecto debe hacerse notar que el drenaje simple sin esclerosis usualmente solo produce un corto alivio de los síntomas debido a que el líquido del quiste casi invariablemente vuelve a acumularse. Para proceder con la escleroterapia el quiste se drena en su totalidad, después de lo cual se instila en el interior etanol al 95% (en una cantidad igual al 25% del volumen del quiste) y se deja durante 10 a 20 minutos. Aparentemente el etanol fija las células epiteliales en los 3 primeros minutos de exposición. Luego se retira el etanol (Ozgun y col., 1988; Bean, 1981). Como alternativa la escleroterapia puede lograrse mediante la inyección de 5 a 10 mL de fosfato de bismuto (Holmberg y Hietala, 1989; Zachrinsson, 1982), el que se deja en el quiste (cuadro 98-3). Otros agentes que se han usado con éxito son tetraciclinas, morruato de sodio, polidocanol al 3% y yodopovidona (Zou y col., 1991; Reiner y col., 1992; Ohkawa y col., 1993; Ohta y col., 1997; Phelan y col., 1999).

Resultados

El drenaje percutáneo de los quistes renales sin escleroterapia es de escaso valor terapéutico (Raskin y col., 1975) (véase cuadro 98-3). En verdad, con drenaje solo, únicamente el 10 al 20% de los quistes desaparecen o tienen un 50% o más de reducción del volumen del seguimiento posterior (Wahlquist y Grumstedt, 1966; Holmberg y Hietala, 1989). La escleroterapia con etanol o fosfato de bismuto generalmente produce resultados satisfactorios en el 75 al 100% de los pacientes (Bean, 1981; Zachrinsson, 1982; Ozgun y col., 1988; Holmberg y Hietala, 1989). Quistes tan grandes como de 600 mL han sido esclerosados en forma efectiva. Dados los simultáneos aspectos diagnósticos y terapéuticos del drenaje y escleroterapia de los quistes resulta obvio que éste es el tratamiento de elección. Algunos investigadores han hallado que las sesiones múltiples de escleroterapia percutánea para quistes renales simples son más efectivas para reducir la recurrencia de estos que una única sesión (Hanna y Dahniya, 1996; Chung y col., 2000). Chung y col., (2000) hallaron un 95% de regresión completa de los quistes con dos sesiones de escleroterapia en comparación con solo un 19% de regresión completa con una

única sesión de escleroterapia percutánea. Sin embargo, no hay datos de largo plazo disponibles que apoyen la durabilidad de la escleroterapia a 5 años o más. Además, algunos médicos no han sido capaces de reproducir los entusiastas informes previamente citados. Perugia y col., (1991) registraron que con un reemplazo del 20% del volumen del quiste con etanol al 98%, ninguno de cinco pacientes obtuvo un resultado satisfactorio (es decir, una reducción mayor del 50% del tamaño del quiste renal) (véase cuadro 98-3).

Abscesos renales

Los abscesos intrarrenales se deben usualmente a una nefritis bacteriana aguda lobular focal (flemón renal) o a un quiste renal infectado. Sin embargo, un absceso interno también puede desarrollarse en un hidrocáliz por detrás de un cálculo renal obstructivo. El microorganismo responsable es frecuentemente una bacteria gramnegativa, como *Escherichia coli* o, menos comúnmente, *Proteus mirabilis* o *Klebsiella pneumoniae* (Kaneti y Hertzanu, 1987; Sadi y col., 1988). Aunque *Staphylococcus aureus* era una bacteria común en los abscesos renales en el pasado, hoy solo es responsable de menos del 10% de todos los abscesos renales (Fowler y Perkins, 1994; Rinder, 1996). Los pacientes diabéticos o inmunocomprometidos tienen un riesgo mayor de desarrollar un absceso renal. El principal riesgo de las lesiones intraparenquimatosas son la urosepsis y la septicemia que amenazan la vida. Sin embargo, algunos pacientes con quistes renales infectados se presentan con síntomas mínimos: una leve molestia en el flanco o el dorso y escasa fiebre.

Cuadro 98-3. *Quistes renales: drenaje y escleroterapia*

Autores	*Agente*	*Número de quistes*	*Quistes con una reducción del volumen ≥50% (%)*	*Desaparición del quiste (%)*	*Datos del seguimiento*
Ninguna intervención					
Holmberg y Hietala, 1989	Ninguna intervención	62	0	0	27 pacientes ≥24 meses
Dalton y col., 1986	Ninguna intervención	-	0	0	
Drenaje solo					
Raskin y col., 1975	Drenaje solamente	15	13	6	5-48 meses
Wahlquist y Grumstedt, 1966	Drenaje solamente	26	15	19	≥19 meses
Holmberg y Hietala, 1989	Drenaje solamente	57	20	4	25 pacientes ≥24 meses
Hanna y Dahniya, 1996	Drenaje solamente	20	20	-	2-13 años
Esclerosante: etanol					
Bean, 1981	Etanol 95% (4-44% del volumen del quiste durante 10 a 20 minutos)	34	-	97	16 pacientes >1 año
Perugia y Hubner, 1991	Etanol 98% + cola de fibrina	11	0	45	6-24 meses
Ozgun y col., 1988	Etanol 98% (20% del volumen del quiste durante 20 minutos)	5	0	0	6-24 meses
el-Diasty y col., 1995	Etanol 96% (20% del volumen del quiste durante 20 minutos)	16	-	100	3-6 meses
Hanna y Dahniya, 1996	Etanol 95% (25% del volumen del quiste durante 20 minutos)	30	83	-	14-40 meses
Chung y col., 2000	Etanol 95%				
	Inyección única	19	68	-	2-13 años
	Dos inyecciones	13	100	-	2-13 años
	Etanol 99%				
	Inyección única	42	57	19	12,9 meses
	≥2 inyecciones	40	95	73	15,4 meses
Esclerosante: otros					
Vestby, 1967	Iofendilato (Pantopaque®) (3-5 mL)	18	28	56	10 pacientes ≥1 año
Raskin y col., 1975	Iofendilato	56	68	-	28 pacientes ≥2 años
Zachrisson, 1982	Fosfato de bismuto (5 mL)	73	100	-	33 pacientes ≥2 años
Holmberg y Hietala, 1989	Fosfato de bismuto (5-10 mL)	59	24	51	37 pacientes ≥2 años
Zou y col., 1991	Morruato de sodio	48	77 (reducido ≥33%)	-	4 pacientes 36 meses
Reiner y col., 1992 (niños)	Tetraciclina	4	-	100	6-36 meses
Ohkawa y col., 1993	Hidrocloruro de minociclina (tetraciclina)	154	32	-	≥3 meses
Ohta y col., 1997	Polidocanol 3%	15	93	93	1-24 meses
Phelan y col., 1999	Iodopovidona	5	80	60	5 pacientes 7,2 meses
Liatsikos y col., 2000	Etanol 95% y tetraciclina	24	96	46	20 meses

Otros signos de absceso intrarrenal en el urograma IV son gas perirrenal, cálculos y área no funcionante en el riñón afectado. El absceso en sí mismo puede ser mejor delimitado por TC o ecografía con una exactitud del 96 y del 92%, respectivamente (Fowler y Perkins, 1994). En oposición a las lesiones cuneiformes mal definidas de la nefritis bacteriana lobular focal el absceso renal presenta un borde de paredes gruesas bien definidas. La densidad del contenido de los abscesos en la TC (es decir, de 2 a 25 unidades Hounsfield ([UH]) es normalmente mayor que la de los quistes simples. En los estudios ecográficos estas colecciones infectadas son hiperecoicas con un pobre despliegue de la pared posterior de la lesión. Los restos dentro de la lesión pueden producir ecos intralesionales ecográficamente detectables (Weigert y col., 1985).

Técnica

La medida terapéutica más importante ante un absceso renal es el drenaje. Por lo general el tratamiento puede efectuarse más rápidamente mediante un drenaje percutáneo. El beneficio adicional de este abordaje es su mínima morbilidad debido a que todo el procedimiento se efectúa con el paciente bajo anestesia local con una mínima sedación IV de apoyo. En principio se introduce una aguja de Chiba de calibre 22 dentro del absceso renal bajo guía de TC o ecográfica. Una vez confirmado el absceso (es decir, cuando se extrae material purulento), se coloca un catéter de tipo bucle autorretentivo de 10 o 12 Fr usando un trocar o una técnica de alambre guía como se describió previamente (Meretyk y col., 1992).

El abordaje debe ser **infracostal** aun y si el cáliz afectado se halla en el polo superior. Esta práctica evita la pleurotomía incidental o un posible empiema. Para efectuar una punción intercostal la punta de la aguja se dirige hacia la dirección cefálica (es decir, el casquillo de la aguja se inclina hacia abajo) en un ángulo empinado. Después de 5 a 7 días de cobertura antibiótica los cultivos de orina de la vejiga y del catéter de drenaje usualmente son estériles. En este punto puede realizarse en forma segura una LOCE o una extracción percutánea de los cálculos (Meretyk y col., 1992). Esta última técnica requiere en ocasiones un nuevo trayecto de nefrostomía dado que el ángulo demasiado pronunciado del trayecto de drenaje puede no ser adecuado para la extracción de la litiasis; esto es particularmente cierto en los cálculos que se encuentran alojados en el cáliz del polo superior que se proyectan por encima de la 12ª costilla. Usualmente después de varios días de drenaje y de que el cultivo de orina resulta estéril es seguro proceder con la punción intercostal si se debe extraer el cálculo. También tienen que tenerse en consideración las lesiones que representan un carcinoma inflamatorio del riñón y debe planearse la realización de una biopsia para determinar el diagnóstico.

Resultados

Los resultados del drenaje percutáneo de los abscesos renales han sido satisfactorios. La tasa global de éxitos referida inicialmente fue del 82% (22 casos seleccionados) con una tasa de complicaciones del 18% (sepsis, sangrado, nefrectomía secundaria o abscesos recurrentes). Entre estos 22 pacientes hubo dos decesos (Cronan y col., 1984; Gerzof y col., 1985; Jaques y col., 1986; Haaga, 1990). Más recientemente se divulgaron dos grandes series sobre abscesos renales. Fowler y Perkins (1994) revieron su experiencia con abscesos renales desde 1972 hasta 1988. Su tasa global de éxitos alcanzó el 97% entre 57 casos de abscesos renales; solo un 10% de pacientes tuvieron una complicación seria. La mayoría de estos pacientes fueron manejados mediante drenajes quirúrgicos a cielo abierto. En contraste, Siegel y col., (1996) revieron sus experiencias con abscesos renales desde 1984 hasta 1993. Los factores predisponentes más comunes para los abscesos renales fueron cálculos (36%), obstrucción (29%), diabetes mellitus (25%), enfermedad multisistémica (23%) y pielonefritis recurrente (21%). Entre 52 pacientes el manejo consistió en tratamiento antibiótico intensivo para los abscesos menores de 3 cm en pacientes inmunocompetentes (11%) y drenaje percutáneo y antibióticos para todos los grandes abscesos (63%). Se registraron tasas de curación globales de 100 y 79% para estas dos modalidades de tratamiento. No se observaron complicaciones debidas al drenaje percutáneo; sin embargo, un cuarto de estos pacientes eventualmente requirió una nefrectomía total o parcial.

El factor clave que afecta la evolución del abordaje percutáneo es si el absceso es simple o loculado. En el caso de absceso simple el drenaje percutáneo rinde tasas de éxito mayores del 80%. En los abscesos loculados se observaron tasas de éxito con drenajes percutáneo de solo el 45%. La presencia de aire dentro de la masa indica que el contenido purulento puede ser espeso y menos sujeto a drenaje percutáneo (Jaques y col., 1986; Haaga y col., 1977). Además, las infecciones por hongos o los hematomas infectados responden muy mal al drenaje percutáneo. En el caso de un absceso renal micótico a veces se requiere un drenaje percutáneo más la irrigación de la cavidad con anfotericina B (50 mg/L/día) para lograr un resultado satisfactorio (Haaga y col, 1990).

Colecciones perirrenales

Urinoma

Un urinoma retroperitoneal ocurre más a menudo después de un traumatismo renal (Portela y col., 1979; Morano y Burkhalter, 1985). Otras causas de urinoma incluyen obstrucción ureteral con ruptura calicinal del fórnix correspondiente y la perforación del sistema colector durante un procedimiento endoquirúrgico. Cabe una advertencia: en presencia de una colección líquida retroperitoneal izquierda debe tenerse en consideración la posibilidad de un seudoquiste pancreático.

Una colección retroperitoneal de orina, en virtud de su tamaño, puede ocasionar una molestia considerable. Debido al efecto lipolítico de la orina durante 2 a 5 días la grasa perinéfrica desaparece y sigue una reacción inflamatoria. La colección urinosa se encapsula en un saco fibroso dentro de las 3 a 6 semanas (Thompson y col., 1976; Healy y col., 1984; Morano y Burkhalter, 1985; Lang y Glorioso, 1986).

Los estudios iniciales deben incluir una pielografía IV, una nefrografía anterógrada, un urograma retrógrado o

una TC con contraste para ayudar a identificar los tres factores necesarios para que se forme un urinoma: 1) obstrucción ureteral, 2) extravasación del sistema colector y 3) un riñón funcionante. Entre estos estudios, a diferencia de otras colecciones líquidas retroperitoneales, los valores iniciales de atenuación de la TC de aproximadamente 10 a 20 UH pueden aumentar después de la administración IV de material de contraste (Healy y col., 1984). Además, a diferencia de un hematoma o la cavidad de un absceso los valores de atenuación de la TC a lo largo de todo el urinoma son homogéneos (Lang y Glorioso, 1986). La TC proporciona datos importantes sobre la exacta ubicación y extensión del urinoma y sus relaciones con riñón, uréter, órganos adyacentes y planos aponeuróticos retroperitoneales.

Técnica

El drenaje percutáneo de un urinoma se efectúa bajo guía ecográfica y de TC. La concentración de creatinina en el líquido debe ser idéntica a la de la orina. Una catéter 10 Fr con aguja (un catéter de drenaje biliar o urinario con cola de chancho) se dirige hacia el interior del urinoma. La cavidad se drena y el catéter se deja en forma permanente. El líquido obtenido se cultiva e inspecciona en búsqueda de creatinina y, en las colecciones izquierdas, de amilasa.

En algunos casos no se identifica ninguna comunicación entre el sistema colector y el urinoma y no se halla evidencia de obstrucción ureteral. En estos casos el drenaje del urinoma se interrumpe en forma habitual a las 48 a 72 horas y la cavidad rápidamente disminuye de tamaño. La inyección de material de contraste a través del catéter del urinoma es útil para determinar cuándo la cavidad está colapsada. Una vez que la cavidad no es más grande que el catéter de drenaje en sí mismo y que se demuestra radiográficamente que no se comunica con el sistema colector el drenaje puede ser retirado.

Si está presente una obstrucción ureteral o si, en un período de varios días, la cavidad continúa drenando sin disminuir la cantidad de líquido, entonces se debe drenar el sistema colector afectado. En este caso la realización de un ureterograma retrógrado y la colocación de un tutor ureteral permanente y un catéter de Foley o de una nefrostomía percutánea son necesarias para ayudar a desviar la orina del trayecto fistuloso y permitir que la comunicación cicatrice.

En el raro caso en que la fístula persista a pesar del adecuado drenaje del urinoma y del sistema colector están indicadas la ureteroscopia o la nefroscopia anterógrada. El trayecto de la fístula puede biopsiarse para excluir una neoplasia. El trayecto puede ser entonces fulgurado en un esfuerzo de promover la cicatrización de la fístula; sin embargo, la experiencia con este tipo de abordaje es limitada. En estos raros casos a veces se requiere la exploración quirúrgica y el cierre formal del trayecto fistuloso.

Resultados

El informe más grande sobre el tratamiento de los urinomas fue realizado por Thompson y col., (1976). En este estudio 16 pacientes fueron tratados quirúrgicamente. La mitad de ellos requirieron nefrectomía. En la otra mitad se efectuó drenaje quirúrgico del urinoma, a veces con resección de la pared del urinoma y colocación de un tubo de nefrostomía.

Hasta la fecha hay solo reportes anecdóticos del drenaje percutáneo de los urinomas (Morano y Burkhalter, 1985). De acuerdo con Lang y Glorioso (1986) los urinomas obstructivos pueden tratarse con éxito en más del 90% de los pacientes mediante el drenaje percutáneo y el alivio de la obstrucción. Asimismo, para los urinomas no obstructivos (es decir, traumáticos) el drenaje de la cavidad y el establecimiento de la continuidad del tracto superior (colocación de un tutor ureteral por vía anterógrada o retrógrada) normalmente resultan exitosos. Cuando se coloca un tutor ureteral permanente (o stent) también debe dejarse colocado un catéter para evitar el reflujo de orina hacia arriba y a través del trayecto fistuloso. El drenaje percutáneo es el primer paso razonable dado que se ha probado que se puede drenar completamente el urinoma (es decir, si no es multiloculado) y que el drenaje ureteral o percutáneo del sistema colector obstruido se puede establecer en forma simultánea.

Absceso perinéfrico

El absceso perinéfrico se asocia normalmente con una ruptura de un absceso intranéfrico corticomedular. Este hallazgo puede verse en forma usual en pacientes con una cirugía urológica o con urolitiasis previa o, más a menudo, en presencia de diabetes mellitus (60 a 90% de los casos) (Thorley y col., 1974; Edelstein y McCabe, 1988). Los síntomas más frecuentemente referidos de un absceso retroperitoneal son fiebre (90%) y dolor lumbar o en el flanco (40 a 50%) (Saiki y col., 1982). Una masa palpable en el flanco aparece en el 9 al 47% de los casos (Salvatierra y col., 1967; Goldman y col., 1977; Gerzof y Gale, 1982; Sheinfeld y col., 1987; Edelstein y McCabe, 1988). En los años 1960 el microorganismo asociado de manera predominante con un absceso perinéfrico era *S. aureus* (Thorley y col., 1974); sin embargo, hoy en día el microorganismo causal más visto por lo común es una bacteria gramnegativa (*E. coli* o *P. mirabilis*). El diagnóstico de esta entidad se puede realizar mejor con TC o ecografía (Haaga y col., 1977; Weigert y col., 1985; Jaques y col., 1986). La TC se efectúa porque es más precisa para diagnosticar un absceso intraabdominal (90%) que la ecografía y es más efectiva para definir la extensión del absceso con respecto a otras estructuras retroperitoneales. En un estudio de TC la apariencia típica de un absceso perinéfrico es la de una masa de tejido blando (<20 UH), con una pared gruesa que puede reforzarse después de la inyección de material de contraste IV (signo de la corteza) (Haaga y col., 1977; Gerzof y Gale., 1982; Sheinfeld y col., 1987). En casos raros un estudio con glóbulos blancos marcados con galio o indio brinda beneficios diagnósticos.

Técnica

Después del diagnostico de un absceso perinéfrico mediante ecografía o TC el paciente debe recibir antibióticos de amplio espectro por vía parenteral (p. ej., ampicilina + aminoglucósidos). A continuación puede introducirse una aguja de Chiba de calibre 22 en forma percutá-

nea dentro de la cavidad del absceso bajo guía ecográfica o de TC. Esta punción proporciona al médico información importante: la determinación de la presencia de infección y la consistencia del contenido purulento. Si el material purulento es demasiado espeso, no puede drenarse en forma percutánea (Gerzof y col., 1985). Es esencial que el absceso sea punzado por debajo de la 12ª costilla para evitar la pleurotomía inadvertida. Si se atraviesa la cavidad pleural pueden aparecer un derrame pleural importante o un empiema (Albala y col., 1991). Igualmente debe evitarse la cavidad peritoneal planeando la ruta de acceso por dentro de la línea axilar posterior.

A continuación se introduce una aguja de calibre 18. Se drena líquido del absceso que se envía a laboratorio para cultivos aerobios, anaerobios y micóticos. Si el líquido es espeso y drena escasamente, o si la cavidad es multiloculada, se requiere una operación a cielo abierto para drenar y debridar la cavidad del absceso en forma adecuada. Sin embargo, si el líquido es relativamente poco denso y drena bien, en el mismo momento en que se realiza el estudio diagnóstico ecográfico o de TC se puede dejar colocado en la cavidad del absceso un catéter (p. ej., uno con bucle de fijación de 10 Fr, un drenaje colector de doble luz de 12 o 14 Fr, un catéter de van Sonnenberg o uno de Ring-McLean) (fig. 98-34). El catéter de doble luz ayuda a disminuir los obstáculos y puede usarse para infusión y drenaje de solución salina o antibiótica. Si se requiere puede colocarse un tubo por separado (p. ej., un tubo de nefrostomía) para drenar el sistema colector para permitir el drenaje (Gerzof y Gale, 1982; Elyaderani y Moncman, 1985; Haaga, 1990). El tubo de nefrostomía es necesario solo si hay evidencias de obstrucción renal debida a litiasis o a estrechez. La colocación de un tubo de nefrostomía es preferible a la de un tutor permanente y, con el paciente bajo anestesia local, el tubo de nefrostomía se coloca en el mismo momento que el tubo del absceso; además, el tubo de nefrostomía proporciona un mejor drenaje y control del sistema colector.

Usualmente dentro de los 5 a 7 días el drenaje del absceso cesa (Caldamone y Frank, 1980; Cronan y col., 1994). Sin embargo, si el drenaje disminuye al principio y luego aumenta y se vuelve claro, debe sospecharse una fístula urinaria.

Antes de que se retire el tubo de drenaje puede realizarse un estudio radiográfico de la cavidad mediante la inyección suave de material de contraste en el catéter de drenaje. Si la cavidad ha disminuido su tamaño hasta presentar solo el diámetro del catéter, éste puede ser retirado. Cuando persiste una gran cavidad es posible instilar un agente esclerosante una vez que se ha demostrado que no existe comunicación entre la cavidad y el sistema colector. Más a menudo se utilizan tetraciclinas o etanol al 95% para este propósito. El efecto esclerosante de las tetraciclinas (50 mg/mL) se atribuye a su pH ácido de 2 a 3,5. Las tetraciclinas se instilan mediante gravedad, el tubo se clampea por 15 minutos y luego se abre para que el líquido salga. El proceso se repite en una base semanal hasta que la única cavidad remanente es la que rodea a la cola de chancho del drenaje. En este punto el tubo se retira. Como alternativa puede usarse etanol al 95% en forma similar a la descrita con la escleroterapia para los quistes renales. Sin embargo, las características combinadas esclerosantes y antibióticas de las tetraciclinas las vuelven el agente de elección ideal para tratar la cavidad de un absceso retroperitoneal.

Se administran los antibióticos orales apropiados para la bacteria responsable durante todo el período de drenaje y escleroterapia y por 1 o 2 semanas después del extracción del tubo de drenaje. Se requieren cultivos y estudios de TC seriados con intervalos de 1 a 3 meses para excluir la infección recurrente o la reaparición de una colección líquida retroperitoneal.

Las contraindicaciones absolutas del abordaje percutáneo son pocas. Una diátesis hemorrágica incorregible o incorregida impide el drenaje percutáneo. Igualmente la sospecha de una colección hidatídica es una contraindicación directa para este enfoque (Gerzof y Gale, 1982).

Resultados

Un absceso perinéfrico es una entidad que amenaza la vida. Dejado éste sin drenar la tasa de mortalidad se aproxima al 80% a pesar de la administración de antibióticos (Altemeyer y Alexander, 1961). Aun con el tratamiento quirúrgico actual (nefrectomía o drenaje) la mortalidad es del 8 al 22% y en el 35% de los pacientes que sobreviven aparece una morbilidad significativa (Thorley y col., 1974; Haaga, 1990). Las complicaciones mayores, como sepsis, fístula pleural, sangrado o necesidad de intervención quirúrgica, se ven en el 3 al 22% (Gerzof y col., 185; Edelstein y McCabe, 1988). Las tasas de reci-

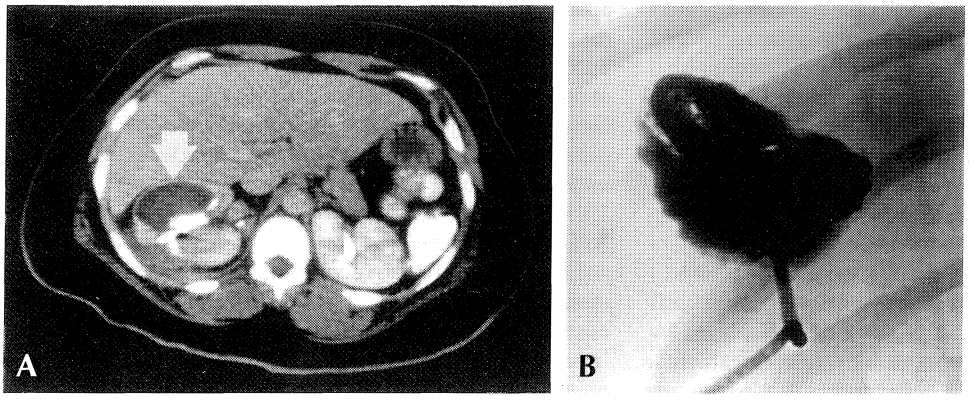


Fig. 98-34. A. Estudio de TC de un gran absceso retroperitoneal (*flecha*) asociado con cálculo coraliforme. **B.** Tubo de drenaje en la cavidad del absceso. Lamentablemente este tubo fue colocado entre la 11ª y la 12ª costilla. En forma ideal el tubo debe colocarse de modo infracostal para que no atraviese el espacio pleural.

diva después de la cirugía son tan altas como del 20% (Salvatierra y col., 1967; Haaga y col., 1977; Elyaderani y Moncman, 1985; Jaques y col., 1986; Edelstein y McCabe, 1988; Haaga, 1990). En contraste, las recurrencias después del drenaje percutáneo son relativamente raras, 1 a 4% (Gerzof y col., 1985). La necesidad de una nefrectomía inicial o diferida después del drenaje quirúrgico es del 25 al 50% y refleja la generalmente insuficiente función renal del riñón homolateral.

Los resultados del drenaje percutáneo de los abscesos retroperitoneales son particularmente buenos. Haaga y col., (1977; 1990) refirieron drenajes exitosos en 39 casos recolectados de abscesos perinéfricos. Esto refleja la tasa de éxito del 86% del drenaje percutáneo de todos los tipos de abscesos intraabdominales (Gerzof y col., 1985; Jaques y col., 1986). La tasa global de éxitos es mayor para los abscesos simples que para los multiloculados: 82 contra 45% (Gerzof y col., 1985).

Factores desfavorables para el abordaje percutáneo son infección micótica, calcificación de la pared de la masa, restos calcificados dentro de la masa, drenaje de material purulento espeso, cavidad multiloculada, riñón no funcionante marcadamente enfermo (indicación para la nefrectomía) y hematoma infectado. Si la fuente del absceso retroperitoneal es un fístula entérica, es necesaria una cirugía de reparación a cielo abierto (Elyaderani y Moncman, 1985); un nivel aire-líquido dentro del absceso se identifica con TC en la mitad de estos casos inusuales (Jaques y col., 1986).

Linfocele

Aunque el linfocele es una complicación observada después de varios procedimientos, el cirujano urólogo es el que maneja con mayor frecuencia estos problemas. Pueden aparecer linfoceles después de una extensa disección de los ganglios retroperitoneales (debidos a cáncer de testículo, riñón, próstata o vejiga) y después del trasplante renal (1,2 a 14%) (Schweizer y col., 1972; Braun y col, 1974; Morin y Baker, 1977; Brockis y col., 1978; Skinner y col., 1982; Mueller y col., 1984; White y col., 1985). Los siguientes síntomas usualmente son resultado de la compresión de las estructuras adyacentes (uréter, colon y vasos ilíacos) por el linfocele: dolor lumbar por hidronefrosis, edema de la extremidad inferior homolateral, constipación, disminución de la capacidad vesical y masa abdominal palpable. En los pacientes trasplantados un linfocele puede provocar la elevación de la concentración de creatinina debido a la obstrucción ureteral (Brockis y col., 1978).

La evaluación inicial de estas masas incluye estudios de TC o ecografía, cualquiera de ellos es adecuado para delimitar la lesión (Spring y col., 1981). El diagnóstico definitivo puede obtenerse mediante aspiración por aguja de la colección. En el líquido drenado de color amarillo pálido usualmente se detectan linfocitos. Los valores de creatinina y otros electrólitos reflejan los valores del suero, en oposición a los altos valores de creatinina y de potasio y los bajos valores de sodio en el líquido de un urinoma. En el líquido de un linfocele de la pelvis los niveles de colesterol y proteínas son a menudo más bajos que los del suero (Braun y col., 1974). Sin embargo, si la ruptura de la cadena linfática de encuentra en el retroperitoneo alto (área del tronco celíaco), se colecciona líquido quiloso. Este material es turbio y tiene un alto contenido de triglicéridos y proteínas.

Técnica

Bajo guía de TC o ecografía se introduce una aguja de calibre 20 o 22 en la colección quística (Mueller y col., 1984). El líquido obtenido se envía a laboratorio para mediciones de electrólitos, creatinina, proteínas, triglicéridos y colesterol, cultivo y citología. Se obtienen muestras de sangre y orina para evaluaciones químicas similares. Si se aspiran más de 150 mL, un catéter de tipo autorretentivo con cola de chancho de 8 o 14 Fr se introduce en la cavidad (White y col., 1985). Entre el día 1 y el 10 se instila material de contraste por medio del catéter con el objeto de evaluar el tamaño de la cavidad. Cuando la cavidad se ha colapsado alrededor del catéter y el drenaje es menor de 10 mL/día puede retirarse el catéter. Si continúa produciéndose más líquido, debe intentarse una escleroterapia con tetraciclinas (<50 mL de una solución de 50 mg de tetraciclinas por mL se deja colocada durante 15 minutos) (White y col., 1985); otros tipos de esclerosantes son la bleomicina, la yodopovidona y el etanol al 95% (Cohan y col., 1987; McDowell y col., 1991; Khorram Y Stern, 1993).

Resultados

La aspiración simple del linfocele parece suficiente para las colecciones pequeñas (<150 mL). Sin embargo, para los linfoceles más grandes este método no es efectivo (<20% de éxito) (Braun y col., 1974). En este caso se requiere un tubo de drenaje. El drenaje puede detenerse en cualquier momento, entre días y semanas. Si continúa, puede intentarse la escleroterapia con tetraciclinas. En algunos casos puede llevar hasta 4 meses antes de que el líquido deje de drenar. Globalmente el abordaje percutáneo, con tratamiento esclerosante o sin él, es casi siempre exitoso en el 70 al 80% de los pacientes (White y col., 1985; Cohan y col., 1987). Este enfoque es mucho menos exitoso en el paciente con un linfocele multiloculado. Otro método seguro y efectivo de obliterar una cavidad persistente de linfocele implica el acceso con un ureteroscopio flexible y fulguración de la cavidad (McDougall y Clayman, 1994). Por último, si los abordajes percutáneo y endoscópico fracasan, el siguiente paso es un drenaje quirúrgico a cielo abierto o por vía laparoscópica con marsupialización. Este último se ha convertido en el método de elección debido a sus excelentes resultados, relación costo-eficiencia y baja mortalidad (Gill y col., 1995).

Hematoma

Un hematoma retroperitoneal es, más a menudo, consecuencia de un traumatismo renal cerrado. Otras causas incluyen un traumatismo renal penetrante, el tratamiento anticoagulante, las lesiones vasculares y las complicacio-

nes quirúrgicas o tumorales (cirugía percutánea, LOCE, biopsia renal). Los síntomas incluyen una masa y molestias en el flanco. A veces aparece una obstrucción ureteral. El diagnóstico se realiza mejor mediante TC, la que puede revelar la extensión del hematoma y diferenciar entre una colección retroperitoneal y una subcapsular (fig. 98-35). Esta última es de mayor importancia porque puede conducir a la disminución de la función renal. Los valores de atenuación para un coágulo de sangre varían entre +18 y +40 UH (±1.000 UH) (Pollack y col., 1981). Afortunadamente es raro que estas lesiones requieran tratamiento.

La evolución natural de un hematoma retroperitoneal es la de una masa de resolución lenta y espontánea. Si el hematoma es excesivamente grande (es decir, compromete la función respiratoria), se expande, deteriora la función renal o se asocia con hipotensión, entonces la embolización o la exploración quirúrgica y el drenaje están indicados. Los procedimientos percutáneos en estos casos son más oficiosos que terapéuticos debido a que el coágulo de sangre es demasiado espeso para ser drenado (Schaner y col., 1977). Además, en pacientes con hematoma renal espontáneo que no tienen antecedentes de terapia anticoagulante, vasculitis o traumatismo debe considerarse la nefrectomía radical quirúrgica porque se encontró que entre el 50 y el 70% de estos riñones contienen pequeños cánceres de células renales (Kendall y col., 1988).

Procedimientos diagnósticos

Prueba de Whitaker

El diagnóstico objetivo de la obstrucción del tracto urinario superior es, a veces, bastante difícil. La pielografía IV con placas retardadas usualmente muestra el punto de obstrucción. Sin embargo, ésta es solo una anormalidad anatómica y no necesariamente una obstrucción funcional. En verdad el sistema colector puede parecer angostado en un punto en particular y el paciente hallarse sin síntomas. Para diferenciar entre las obstrucciones anatómicas y las funcionales las dos pruebas que se realizan desde hace más tiempo son el renograma por diuréticos y el estudio diferencial de las presiones entre la vejiga y la pelvis renal de Whitaker. En los casos en que el renograma diurético es dudoso se puede realizar un estudio de presión de flujo de la perfusión renal (es decir, una prueba de Whitaker) (Whitaker, 1976, 1979; Newhouse y col., 1981) (fig. 98-36).

Técnica

Este estudio invasivo implica la colocación de un aguja (calibre 20 o 22) o un pequeño tubo de nefrostomía (8 Fr) en el sistema colector renal. También se coloca un catéter uretral para drenar la vejiga. Como alternativa se puede introducir una aguja de calibre 18 y un catéter 8 Fr en la pelvis renal para permitir la perfusión de material de contraste por uno y registrar la presión renal por el otro. En el sistema colector se perfunde material de contraste diluido a una velocidad de 10 mL/minuto a través de la aguja o el catéter colocado en forma percutánea. Después de que el sistema colector está totalmente perfundido se registran las presiones separadas de la pelvis renal y la vejiga cada 5 minutos hasta que se alcanza una presión de equilibrio en ambas áreas. Si la diferencia de presiones entre la pelvis renal y la vejiga es de menos de 13 a 15 cm de H_2O, el sistema no está obstruido. Una presión diferencial entre la pelvis renal y la vejiga mayor de 22 cm de H_2O indica obstrucción. Una diferencia de presiones de entre 15 y 22 cm de H_2O se considera dudosa. Para probar aún más la permeabilidad del sistema el ingreso de líquidos puede aumentarse a 15 mL/minuto; en este caso la presión diferencial normal debe ser de 18 cm de H_2O o menor (Newhouse y col., 1981).

Resultados

Los problemas con la prueba de Whitaker usualmente conducen a resultados falsos negativos. Las fuentes de estos resultados falsos son la extravasación durante la prueba y el fracaso en llenar completamente el sistema piélico renal antes de obtener las lecturas de presión. Además, si la obstrucción es posicional, puede no tornarse evidente durante la prueba de Whitaker debido a que el paciente se estudia en decúbito ventral (O'Reilly, 1979).

En general el examen renal diurético y la prueba de Whitaker son complementarios. Aunque un examen renal diurético normal es un indicador confiable de un sistema no obstruido, un resultado anormal debe ser visto con precaución. En tal caso está indicada una prueba de Whitaker porque ayuda a diferenciar entre el examen renal verdadero positivo y el falso positivo (O'Reilly, 1979). En el 9 al 30% de los pacientes un examen renal diuréti-

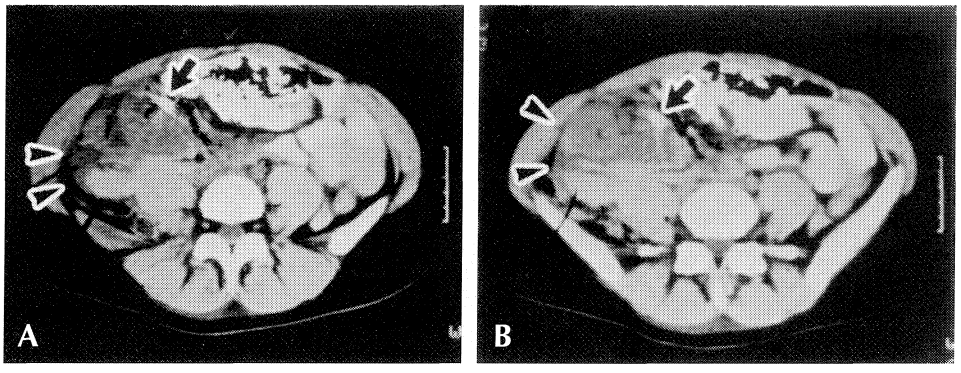
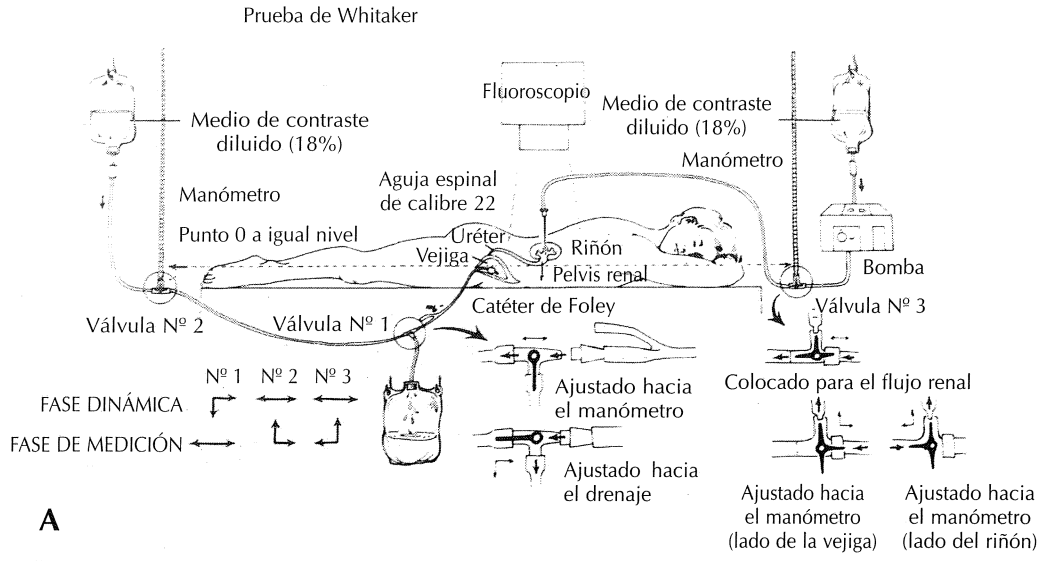
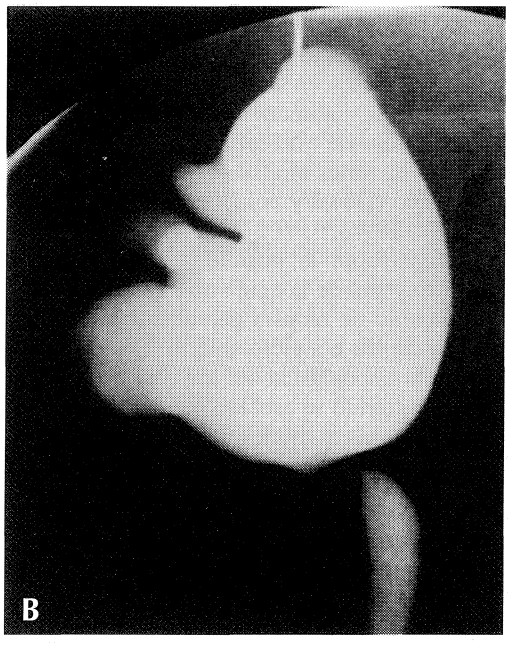


Fig. 98-35. A y **B**. Estudio de TC sin contraste que muestra un masivo hematoma retroperitoneal posterior a una endopielotomía retrógrada. El riñón se ubicaba bajo en el retroperitoneo. Obsérvese el tutor dentro del uréter (*flecha*). El hematoma se delimita mediante las *cabezas de flecha*. Se transfundió un total de 4 unidades de sangre. Finalmente la pieloplastia a cielo abierto fue exitosa.





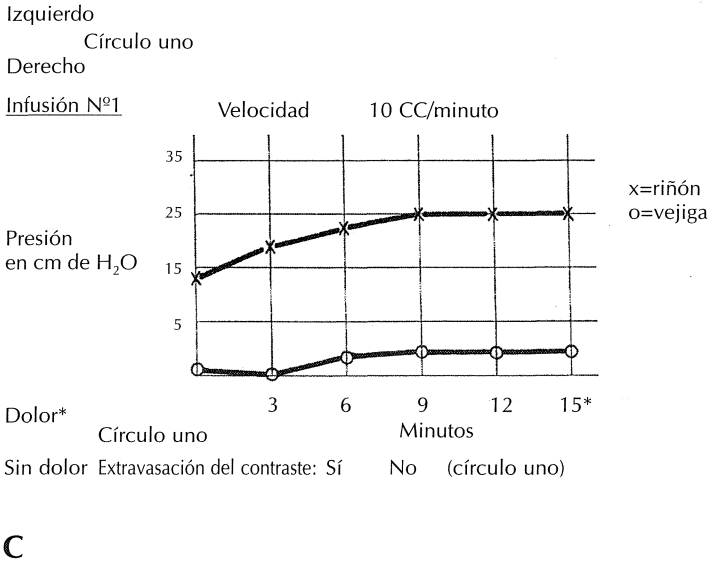


Fig. 98-36. A. Posición y condiciones generales para la prueba de Whitaker. A través de una aguja en la pelvis renal se perfunde líquido a una velocidad constante. Una vez que el sistema colector está completamente distendido se miden en forma simultánea las presiones en la vejiga y en la pelvis. **B.** En esta prueba de Whitaker, el sistema colector se encuentra distendido por completo. La unión pieloureteral está marcadamente angostada. A 10 mL/minuto la presión diferencial es de 22 cm de H_2O, lo que indica una obstrucción significativa. **C.** Gráfico de la prueba de Whitaker que muestra que, después de que se alcanzó un equilibrio a los 9 minutos, la presión diferencial continuó alta (22 cm de H_2O). (**A**, tomado de Clayman RV, Castaneda-Zuniga WR: Techniques en Endourology: A Guide to Percutaneous Removal of Renal and Ureteral Calculi. Chicago, Year Book Medical, 1986.)

co positivo es desvirtuado por un estudio de flujo de presión de perfusión simultáneo normal. Por el contrario, la prueba de Whitaker puede ser clínicamente poco confiable en el 15% de los pacientes, sobre todo debido a un resultado falso negativo (Krueger y col., 1980).

Masa renal

Un abordaje endoscópico raramente es necesario para una masa renal. Las modernas modalidades de estudios por imágenes que incluyen ecografía, TC y RM han suplantado ampliamente la necesidad de obtener un tejido confirmatorio para el diagnóstico,

Todas las masas renales pueden separarse dentro de tres grandes categorías: quística, sólida e indeterminada. La gran mayoría de las masas renales son quistes simples. La ecografía renal puede establecer el diagnóstico definitivo de un quiste renal, una vez que se confirma que la lesión llena por completo los criterios diagnósticos de anecoicidad en ganancia alta y baja y tiene una gruesa pared posterior. En forma similar los criterios de TC para quiste son igualmente confiables: una lesión de pared

fina con interior homogéneo y baja densidad (es decir, 0 UH) es invariablemente un quiste simple. Si no se reúnen estos criterios, la lesión se considera indeterminada y está indicado continuar los estudios. Para las lesiones sólidas no quísticas la TC y la RM son estudios esenciales. Una ventaja de la resonancia magnética se encuentra en el paciente con insuficiencia renal o alergia al material de contraste; en estos pacientes el estudio reforzado con gadolinio es de particular valor (Semelka y col., 1992; Krestin, 1994). El punto clave para el diagnóstico de una lesión sólida es determinar si existe o no grasa dentro de ella. Si se encuentra grasa dentro de la lesión, es probable que sea un angiomiolipoma, mientras que una lesión sólida sin grasa es más probablemente un tumor de células renales. El primero, si es menor a 3,5 o 4 cm y es asintomático, puede seguirse, mientras que el diagnóstico de tumor de células renales conduce a la ablación quirúrgica (Oesterling y col., 1986; Van Baal y col., 1994).

Técnica

Sólo en los casos de lesiones renales sólidas o indeterminadas en pacientes con cánceres renales conocidos (es decir, diagnóstico diferencial entre cáncer primario renal y lesión metastásica) importa al urólogo obtener un diagnóstico de tejido. A este respecto una punción guiada por ecografía o TC o una biopsia de la lesión está indicada. Si el contenido es líquido pueden obtenerse de la muestra un examen citológico, cultivo y niveles de electrólitos; si la lesión es sólida puede realizarse una punción biopsia con aguja o una aspiración.

La biopsia por punción de la lesión renal debe efectuarse en forma percutánea o por abordaje transrenal. El abordaje percutáneo para la biopsia de una masa renal es por mucho el procedimiento más conocido y viene siendo utilizado desde 1950. La aguja de Vim-Silverman y la de Tru-Cut han sido los pilares de la biopsia renal percutánea; sin embargo, los avances con las pistolas de biopsia han proporcionado al médico sistemas mucho más pequeños de calibre 18 controlados por resorte, los que pueden ser guiados con precisión hacia la lesión bajo guía ecográfica o de TC.

Leal (1992) ha descrito un abordaje transuretral transrenal para la biopsia renal. Con un alambre guía con control de torsión y catéteres de 5 y 8 Fr se accede al cáliz más cercano a la lesión parenquimatosa. El alambre guía se empuja dentro de la masa renal y el catéter de 8 Fr se introduce dentro de la masa. El alambre guía y el catéter de 5 Fr se retiran y se aspira el extremo del catéter de 8 Fr durante el estudio fluoroscópico. Luego el catéter de 8 Fr es retirado y el taco de tejido se extrae de la punta de éste mediante lavado y es enviado para evaluación histológica; se coloca un tutor ureteral permanente. Si todos los métodos antes mencionados fracasan para obtener un diagnóstico definitivo, puede requerirse un abordaje retroperitoneal laparoscópico o a cielo abierto; en ese momento se puede realizar la biopsia diagnóstica y el tratamiento definitivo.

Resultados

En forma global la gran mayoría de las masas renales incidentalmente descubiertas son quistes. Un quiste renal simple se identifica durante una TC en el 25% de los pacientes mayores de 40 años. Entre las masas renales incidentalmente descubiertas un cáncer renal se encuentra en alrededor del 5% o menos de los pacientes (Tosaka y col., 1990). Sin embargo, cuando los pacientes se presentan con una masa renal asociada con hematuria macroscópica, dolor lumbar o una masa palpable en el flanco, la probabilidad de que la masa sea un cáncer de células renales se aproxima al 50% (Clayman y col., 1984). Otras masas renales, especialmente angiomiolipoma, tumores de la pelvis renal y otras lesiones benignas son todas relativamente infrecuentes y explican cerca del 5% de todas las masas renales entre pacientes asintomáticos (Tosaka y col., 1990; Van Baal y col., 1994).

Las complicaciones de la biopsia renal percutánea con las antiguas y más largas agujas de calibre 14 ocurrían en el 2 al 11% de los pacientes; sin embargo, la mayoría de estos problemas eran de naturaleza menor. La tasa de nefrectomía por biopsia renal es del 0,06% con una tasa de mortalidad del 0,08%. Con el advenimiento de las agujas de biopsia de calibre 18, en algunas series no hubo complicaciones mayores, nefrectomías o mortalidad; complicaciones menores aparecen en solo el 5% (principalmente hematoma perirrenal sintomático o hematuria). El mejor margen de seguridad de este enfoque han tornado posible que hoy sean factibles biopsias percutáneas aun en casos de riñón único (Dowd y col., 1991; Schow y col., 1992; Doyle y col., 1994).

La preocupación sobre la posible siembra maligna posbiopsia en el trayecto de la aguja no es suficiente para justificar el cambio de biopsia percutánea a exploración renal laparoscópica o a cielo abierto. Los casos informados de siembra neoplásica del trayecto de la aguja son pocos y por lo común se asocian con circunstancias inusuales, como biopsias múltiples de una lesión, uso de agujas de biopsia grandes u otras circunstancias atenuantes (Levine y col., 1963; Von Schreeb y col., 1970; Gibbons y col., 1977).

Biopsia renal

Entre pacientes con síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o disfunción del aloinjerto renal, y en algunos casos de falla renal aguda, está indicada una biopsia renal. Hoy la biopsia percutánea casi ha reemplazado la necesidad de una biopsia a cielo abierto. En verdad, aun entre pacientes con riñón único, una biopsia percutánea es hoy el enfoque preferido. La biopsia quirúrgica se usa solo como un enfoque de salvataje si el abordaje percutáneo fracasa.

Técnica

Antes de una biopsia renal se efectúan estudios de coagulación de rutina y un cultivo de orina. Para los pacientes con un riñón ortotópico se usa el decúbito ventral, mientras que para los pacientes trasplantados se usa el decúbito dorsal. Las biopsias se efectúan más comúnmente bajo ecografía de tiempo real utilizando un sistema ecográfico de 3,5 MHz equipado con una aguja Tru-Cut, una aguja de Vim-Silverman o una controlada por resorte (Dowd y col., 1991; Doyle y col., 1994). La muestra de biopsia usualmente se toma del polo inferior del riñón (Bach y col.,

1999; Radford y col., 1994). Como regla se obtienen dos muestras biópsicas. Las muestras se envían para cortes histológicos estándar en formalina al 10%, para estudios de inmunofluorescencia en nitrógeno líquido y para microscopia electrónica en glutaraldehído al 1% a un pH de 7,2 con agregado de formaldehído al 4%. Las tinciones y los preparados ponen de relieve varios aspectos del riñón: morfología glomerular y células inflamatorias (hematoxilina-eosina), membrana basal (ácido peryódico-tinción de Schiff, tinción metenamina-plata [hezametilenotetramina y plata] y microscopia electrónica), matriz extracelular (ácido peryódico-tinción de Schiff), fibrosis intersticial (tinción tricromo) y complejos inmunes (tinción tricromo y estudios de inmunofluorescencia) (Radford y col., 1994).

Después de la biopsia, el paciente se coloca en reposo en cama usualmente durante medio día. Es dado de alta por la mañana una vez que se evidenció que la orina es clara.

Resultados

La biopsia renal percutánea proporciona un tejido adecuado para el diagnóstico en el 90% de los pacientes (Nass y O'Neill, 1999). Más allá de la perspicacia global de los médicos la biopsia renal proporciona información que es de suma importancia. En verdad, en una revisión la biopsia renal tuvo una influencia en el diagnóstico clínico del 63% de los pacientes y tuvo importancia en el tratamiento en el 34% de los casos. El beneficio más notable de la información de la biopsia renal estuvo en las áreas de síndrome nefrótico y falla aguda renal (Cohen y col., 1989).

Las complicaciones clínicamente significativas de la biopsia renal son inusuales ahora que las agujas de calibre 15 a 18 han reemplazado a las antiguas agujas más largas. Aunque cerca del 90% de los pacientes tiene hematomas detectables por TC después de la biopsia, un sangrado que requiere transfusión u otra intervención clínica solo ocurre en el 1 al 6% de los pacientes (Ralls y col., 1987; Castoldi y col., 1994; Radford y col., 1994). La necesidad de tratamiento quirúrgico a cielo abierto de las complicaciones aparece en solo el 0,3%; la infección, las fístulas vasculares y la muerte también tienen una frecuencia baja: 0,1% (Radford y col., 1994).

Procedimientos terapéuticos

Quistes renales

La incidencia, los estudios diagnósticos y los métodos de drenaje en lo que se refiere a quistes renales ya se han establecido. El tratamiento endoscópico percutáneo de los quistes renales ha venido realizándose desde principios de los años 1990, aunque que en pacientes altamente seleccionados. Específicamente, este enfoque se reserva por lo general para pacientes que tienen una contraindicación absoluta para el drenaje percutáneo y la esclerosis (es decir, quiste peripiélico o comunicante) o en pacientes en quienes la escleroterapia ha fracasado.

Técnica

En el abordaje *directo* se introduce un catéter ureteral retrógrado y se opacifica el sistema colector a través de este catéter mediante la inyección de material de contraste mezclado con índigo carmesí y sorbitol (50 mL de sorbitol, 25 mL de material de contraste y 1 o 2 mL de índigo carmesí). A continuación el quiste es punzado en forma percutánea con una aguja de nefrostomía. Un líquido poco denso amarillo claro debe drenar por la aguja; si el líquido de drenaje es azul, el sistema colector ha sido inadvertidamente punzado y la aguja debe introducirse nuevamente. A continuación se engancha en el quiste un alambre guía de seguridad y operativo (es decir, un alambre Bentson de 2,7 Fr), el trayecto intraquístico se dilata y una funda operativa Amplatz de 30 Fr se coloca dentro del quiste.

Como alternativa, después de que la aguja y el alambre guía se han introducido dentro del quiste es factible un abordaje *indirecto*. En este caso se realiza un trayecto de nefrostomía separado hacia el cáliz, el que proporciona una vía directa al quiste. El trayecto de nefrostomía se dilata hasta un calibre de 30 Fr y se coloca una funda 30 Fr junto al alambre de seguridad. El interior del quiste se opacifica a través de la aguja de nefrostomía intraquística previamente colocada; se instila dentro del quiste una mezcla de material de contraste e índigo carmín con sorbitol. Este paso facilita la identificación de un quiste durante la nefrostomía y ayuda a realizar cualquier posterior maniobra electroquirúrgica dentro del quiste.

El paso siguiente es operar sobre la pared del quiste. La porción fina de pared del quiste apoyada contra el sistema colector puede incidirse desde el interior del quiste y hacia el sistema colector distendido y teñido de azul (es decir, un abordaje directo) o desde el sistema colector hacia el interior del quiste teñido de azul (es decir, un abordaje indirecto) con un electrobisturí (de Collings) o con el ansa de un resectoscopio. A continuación la apertura entre el quiste y el sistema colector es ensanchada y se marsupializa el quiste con el sistema colector (Hulbert y col., 1988b). Esto puede efectuarse electroquirúrgicamente o mediante una dilatación con balón hasta un calibre de 30 Fr. Luego se utiliza un electrodo de rodillo a través de un resectoscopio de 24 o 26 Fr para fulgurar las paredes del quiste que no limitan con el sistema colector con el objetivo de promover la obliteración de la cavidad quística (fig. 98-37).

Siguiendo un abordaje directo al quiste puede colocarse un tubo de nefrostomía transquístico dentro del sistema colector. Con el abordaje indirecto, un tubo de nefrostomía reside dentro de la pelvis renal y no entra en el quiste. El tubo de drenaje puede retirarse cuando una nefrografía revela la obliteración satisfactoria de la cavidad quística; esto puede requerir días o semanas.

Hubner y col., (1990) han descrito un tercer enfoque. En este abordaje solo se ingresa en el quiste a través del área de éste que se apoya en el parénquima renal; no se ingresa en el sistema colector. A continuación, el trayecto intraquístico transparenquimatoso se dilata y se introduce un nefroscopio quirúrgico o un resectoscopio. Se reseca la fina pared periférica del quiste con lo cual se decortica en forma efectiva el quiste y se marsupializa en el retroperitoneo (véase fig. 98-37). La principal ventaja de este abordaje es que, a diferencia de los abordajes directo e indirecto basados en nefrostomías, éste evita la

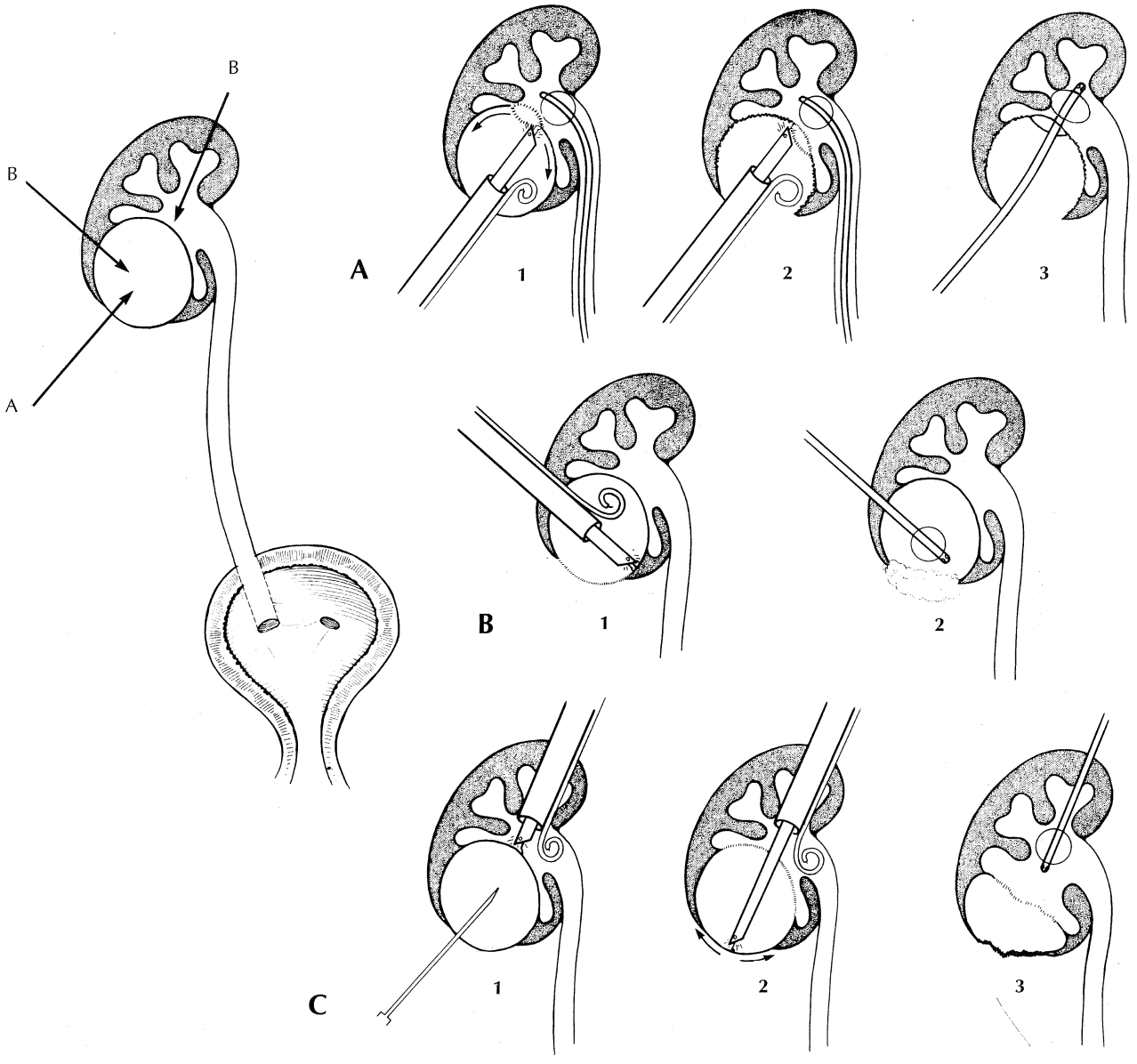


Fig. 98-37. Tres enfoques para el tratamiento endoscópico de un quiste. **A.** Abordaje directo: transquístico. **1.** El quiste se punza directamente y se coloca una funda Amplatz de 30 Fr. La pared del quiste que se apoya sobre la pelvis renal se incide. **2.** La pared quística remanente se fulgura. **3.** El tubo de nefrostomía atraviesa el quiste. **B.** Abordaje directo: transparenquimatoso. **1.** El quiste se punza a través del parénquima renal. Se coloca una funda Amplatz de 30 Fr. La pared del quiste que se apoya en el retroperitoneo se reseca. **2.** Se coloca un tubo en el quiste; no se crea comunicación entre el quiste y el sistema colector. **C.** Abordaje indirecto. **1.** El sistema colector se aborda lejos del quiste. Se coloca una funda Amplatz de 30 Fr. Se introduce una aguja de calibre 18 dentro del quiste para instilar líquidos. Esto distiende el quiste y determina que la pared del quiste que se apoya sobre el sistema colector sea más visible para el endoscopista. El quiste se incide y se marsupializa hacia la pelvis renal. **2.** La pared del quiste más alejada se fulgura. **3.** Se coloca un tubo de nefrostomía.

acumulación de orina estancada en la cavidad remanente. Sin embargo, es importante evitar la resección de la pared del quiste adyacente al parénquima renal para reducir el riesgo de sangrado importante.

Resultados

Han aparecido de manera esporádica en la literatura informes sobre abordajes endoscópicos de quistes renales simples (Eikenberg, 1985; Hulbert y col., 1988b; Wong y col., 1994). Hubner y col., (1990) divulgaron una de las más largas experiencias y registraron una tasa de éxitos tempranos del 93%; sin embargo, cuando el seguimiento se extendió a 46 meses en 10 pacientes, el 50% de los quistes tratados eran nuevamente detectables o tenían un tamaño similar al del preoperatorio (Plas y Hubner, 1993). En este caso, si los síntomas del paciente reaparecían, el paso siguiente debía ser la decorticación del quiste a cielo abierto o por vía laparoscópica.

Bezoar micótico

Tanto la pielonefritis por *Candida* (asociada con abscesos corticales o compromiso difuso de los rayos medulares) como la infección asintomática de la orina por *Candida* pueden asociarse con el desarrollo de concreciones micóticas intrarrenales (Beland y Piette, 1973). Los seudomicelos característicos de *Candida albicans* pueden agregarse hasta formar una masa dentro de la pelvis renal. De manera similar *Torulopsis glabrata* puede formar un conglomerado fúngico, aunque sin seudohifas. En estos pacientes las masas consisten de hongos, tejido necrótico, células inflamatorias y, en ocasiones, matriz de cálculos (Beland y Piette, 1973; Abramowitz y col., 1986).

Los pacientes que están especialmente predispuestos a desarrollar bezoares micóticos son los que tienen diabetes mellitus, los que usan antibióticos en forma crónica, los que tienen catéteres urinarios y los inmunosuprimidos (Schonebeck y Ansehn, 1972). Alrededor de la mitad de los casos comunicados de concreciones micóticas son de pacientes diabéticos (Dembner y Pfister, 1977). Más del 20% de los pacientes trasplantados pueden presentar funguria (Schonebeck y Ansehn, 1972). Estos individuos se presentan con una variedad de síntomas y signos que van desde la obstrucción hasta la sepsis.

El diagnóstico de concreción micótica se sospecha cuando una urografía IV o un ureterograma retrógrado revelan un defecto de relleno no calcificado dentro de la pelvis renal. Las formas de seudomicelos o levaduras características de la infección por *Candida* pueden observarse en un preparado de una muestra de orina reciente. Asimismo, un cultivo de orina revela la presencia de *C. albicans* o *T. glabrata*.

El tratamiento de la concreción micótica es tanto médico como quirúrgico. En los pacientes preoperatorios o seriamente enfermos se inicia una secuencia de anfotericina B o 5-fluorocitocina. Una vez que se obtienen niveles séricos adecuados se puede efectuar una irrigación tópica del sistema colector afectado con anfotericina B (50 mg/L a 25 a 50 mL/hora) a través de dos catéteres ureterales retrógrados (uno para el caudal afluente; uno para la salida) o de un tubo de nefrostomía anterógrado (Blum, 1966; Harrach y col., 1970; Wise, 1990). Luego, una vez que la cobertura antibiótica ha conducido a cultivos de orina estériles, el bezoar puede extraerse en forma percutánea o mediante cirugía a cielo abierto (Karlin y col., 1987).

Técnica

La extracción percutánea de un bezoar micótico requiere una meticulosa atención a los detalles. Inicialmente se coloca un catéter ureteral retrógrado. La pelvis renal es suavemente irrigada con anfotericina B (50 mg/L) para disminuir la hipotética posibilidad de siembra retroperitoneal del hongo. El volumen instilado no debe exceder el volumen extraído de la pelvis renal.

La técnica de la nefrostomía percutánea sigue los mismos principios para su colocación que la de los trayectos de nefrostomía previamente descritos. Se realiza un abordaje **infracostal** al polo inferior y se aseguran un alambre guía y uno operativo. Nunca se usa un abordaje supracostal porque atravesar la cavidad pleural puede dar lugar a la formación de un empiema micótico. Dado que el objetivo es minimizar tanto la manipulación del parénquima renal como la potencial extravasación al retroperitoneo la dilatación del trayecto se realiza con mayor facilidad con un balón para dilatación del trayecto de nefrostomía de 10 mm. En un esfuerzo por limitar la extravasación retroperitoneal de orina y de fragmentos de la concreción micótica se coloca una funda Amplatz de 30 Fr en el sistema colector.

El bezoar micótico tiene una apariencia gris-blanquecina o amarillo-grisácea. La consistencia es similar a la de un coágulo de sangre. Si éste es menor de 1 cm, puede extraerse intacto del sistema colector; sin embargo, para las concreciones más grandes la aspiración mediante una sonda de litotricia ultrasónica es útil para la evacuación del bezoar. El nefroscopio flexible es útil para ingresar a cada cáliz y determinar si todas las concreciones micóticas se han extraído del sistema colector. Al final del procedimiento se asegura un catéter Councill de 22 Fr como tubo de nefrostomía. El catéter ureteral retrógrado se deja colocado. En el primer día posoperatorio se realiza una nefrografía. Si no hay extrasación y no quedan concreciones remanentes se efectúa una irrigación con anfotericina B (50 mg/L a 50 mL/hora) a través del catéter ureteral durante 48 a 72 horas (Wise y col., 1982). Una vez que se ha confirmado que el cultivo de orina está libre de *Candida* el catéter ureteral y el tubo de nefrostomía pueden retirarse en el tercer o cuarto día posoperatorio. Sin embargo, si el nefrograma revela defectos de relleno, el paciente debe repetir la nefroscopia. Nuevamente, el objetivo de la terapia precutánea en estos pacientes consiste en dejar el sistema colector libre de todo bezoar micótico.

Resultados

En general los informes de bezoares micóticos son raros (cuadro 98-4). En una revisión de la literatura Schonebeck y Ansehn (1972) encontraron solo 24 casos de concreciones micóticas en el tracto superior: a esta lista agregaron 5 casos más de su propia experiencia. La presencia de un bezoar micótico del tracto superior asociado con una obstrucción ureteral no resuelta tiene una tasa de mortalidad de alrededor del 80%. La colocación de catéteres ureterales con irrigación de anfotericina B o sin ella así como la extracción quirúrgica de la concreción micótica resultan curativas, aunque en un pequeño número de los casos reseñados (Gillam y Wadelton, 1958; Blum, 1966; Harrach y col., 1970; Beland y Piette, 1973; Keane y col., 1993).

Dada la infrecuente aparición de este problema no es sorprendente que haya escasa experiencia con respecto al manejo percutáneo y extracción de las concreciones micóticas (Dembner y Pfister, 1977; Abramowitz y col., 1986; Karlin y col., 1987; Banner y col., 1988; Doemeny y col, 1988; Keane y col., 1993). Desde principios de los años 1990 se han informado menos de una docena de casos de tratamiento percutáneos por bezoares micóticos renales. En algunos casos (es decir, los agregados micóticos escasos y pequeños) ello solo ha implicado el esta-

Cuadro 98-4. *Extracción percutánea de bezoares micóticos*

Autores	Sexo	Edad (años)	Síntomas: Fiebre	Síntomas: Dolor lumbar	Síntomas: Diabetes mellitus	Trasplante renal	Inmunosupresión	Antecedentes de litiasis o cirugía renal	Método	Cultivo de orina	Seguimiento a largo plazo
Karlin y col., 1987	F	49	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Extracción percutánea/anfotericina B sistémica y por irrigación percutánea	*Candida albicans* *Pseudomonas aeruginosa*	- -
Abramowitz y col., 1986	F	72	Sí	No	Sí	No	No	No	Extracción percutánea	*Torulopsis glabrata*	Cultivo de orina estéril a los 4 meses
Doemeny y col., 1988	F	65	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Extracción percutánea	*T. glabrata*	-
Ireton y col., 1985	F	49	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Extracción percutánea	*C. albicans*	6 meses
Irby y col., 1990	M	28	-	-	Sí	No	No	No	Extracción percutánea	*C. albicans*	-
	M	50	-	-	Sí	No	No	No	Extracción percutánea	*Aspergillus*	Se requirió nefrectomía
Keane y col., 1993	M	67	-	No	No	No	No	No	Extracción percutánea y fluconazol oral	*C. albicans*	-
Patel y col., 1996	M	66	-	No	Sí	No	No	No	Extracción percutánea y anfotericina B IV	*C. albicans*	Extracción percutánea repetida y fluconazol por 6 meses

blecimiento de una nefrostomía percutánea para drenaje. En otros, con grandes masas micóticas, el bezoar ha sido fragmentado (con un alambre guía) o extraído directamente (Blum, 1966; Harrach y col., 1970; Bartone y col., 1988; Irby y col., 1990). En este limitado grupo de pacientes se ha logrado un tratamiento endourológico exitoso en aproximadamente el 80% con mínima morbimortalidad (véase cuadro 98-4).

Divertículo calicinal

El divertículo calicinal es una entidad relativamente rara, diagnosticada en 4,5 de cada 1.000 urogramas IV; surge del fórnix de un cáliz menor y, por lo tanto, está recubierto por un epitelio de células transicionales. Entre un tercio y la mitad de estas lesiones se asocian con dolor, infección, hematuria o cálculos (Timmons y col., 1975). A diferencia de un hidrocáliz, se cree que el divertículo calicinal es congénito más que una lesión adquirida. Estas lesiones se asocian a menudo con un sistema colector pequeño y delgado. Su enfoque quirúrgico implica la excisión o marsupialización del divertículo con oclusión del cuello mediante sutura o electrocauterio. Si el divertículo es grande, puede requerirse una nefrectomía parcial (Abeshouse y Abeshouse, 1963). Desde principios de la década 1990 el tratamiento de los divertículos calicinales ha pasado a ser patrimonio de la endourología (fig. 98-38) (Clayman y col., 1984; Hulbert y col., 1988a).

Técnica

El primer paso en el abordaje percutáneo a un divertículo calicinal es la colocación cistoscópica de un catéter ureteral retrógrado. Un alambre guía de 0,035 pulgadas o 2,7 Fr de punta flexible se introduce en forma retrógrada. Sobre el alambre guía se introduce un balón de oclusión de 7 Fr de 11,5 mm dentro de la pelvis renal; el balón se infla con 1 mL de material de contraste y se tira del catéter hacia la unión pieloureteral hasta que el balón se acomoda. A continuación se infunde con suavidad material de contraste o aire por vía retrógrada por el catéter hasta que el divertículo calicinal queda bien delimitado. Luego, usando una aguja de nefrostomía de calibre 18 se realiza una punción guiada por fluoroscopia directamente dentro del divertículo mismo. El alambre guía se enrolla en el divertículo porque usualmente el cuello del divertículo es muy pequeño para ser canulado. Si el divertículo es particularmente grande puede colocarse un segundo alambre guía, con lo que el cirujano tiene un alambre de seguridad y un alambre operativo. El trayecto hacia el interior del divertículo se dilata con un balón dilatador de 10 mm. La dilatación con fundas es más difícil y puede producir una falsa vía anterior del divertículo. Se coloca una funda Amplatz de 10 mm dentro del divertículo después de lo cual se puede introducir un nefroscopio rígido. Cualquier cálculo presente se extrae intacto o se trata mediante nefrolitotricia ultrasónica (Clayman y col., 1984). A continuación se instila con delicadeza solución salina con índigo carmesí o aire a través del catéter ure-

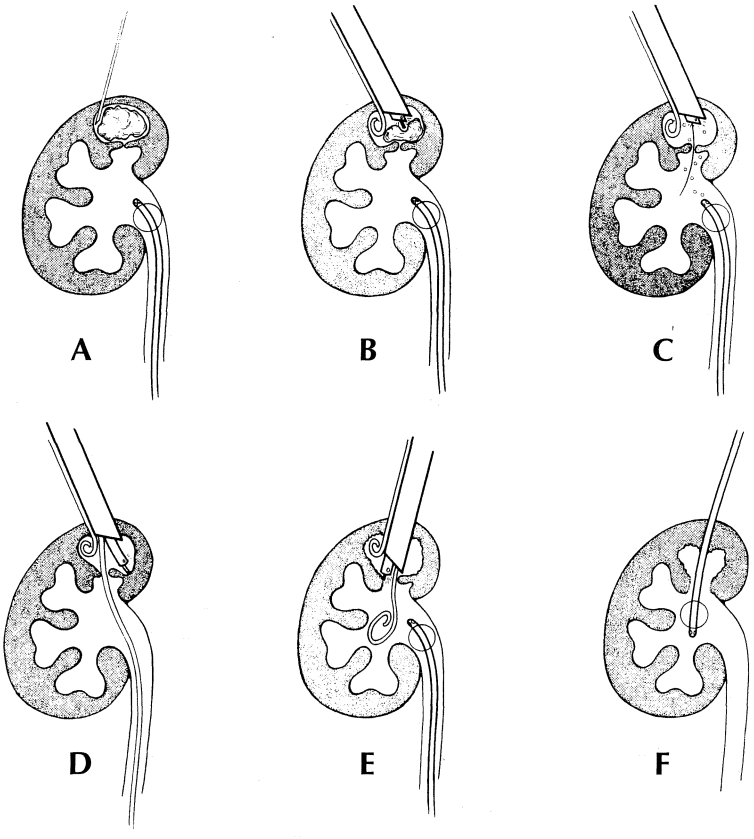


Fig. 98-38. A. Gran divertículo calicinal del polo superior con un cálculo. El divertículo se ha punzado en forma directa. **B.** Se usa nefrolitotricia ultrasónica para extraer el cálculo. **C.** Se inyecta aire en forma retrógrada para identificar el cuello del divertículo. Se introduce a través del cuello diverticular un alambre guía Bentson de 2,7 Fr. **D.** Una sonda electroquirúrgica se utiliza para fulgurar las paredes del divertículo. **E.** La sonda electroquirúrgica se usa para incidir el cuello del divertículo. Obsérvese que se ha introducido un catéter no conductivo sobre el alambre guía (p. ej., un catéter angiográfico de 5 Fr) para evitar que la corriente viaje a lo largo del alambre. **F.** Se coloca un tubo de nefrostomía transdiverticular.

teral retrógrado con el balón de oclusión mientras el cirujano examina el interior del divertículo calicinal con el nefroscopio rígido o flexible. Un líquido azul o burbujas de aire deben verse atravesando el cuello del divertículo. Si no ocurre así, la funda Amplatz puede hallarse demasiado profunda dentro del divertículo. La funda debe retirarse con cuidado 1 o 2 cm bajo control fluoroscópico mientras el ayudante continúa instilando aire (10 mL en bolo) o líquido dentro del catéter ureteral retrógrado. Una vez que se visualiza el cuello del divertículo se introduce un alambre guía de 2,7 Fr de punta flexible o uno con cubierta hidrófila (es decir, Terumo) a través del cuello del divertículo y se enrolla en la pelvis renal. Si se usa un alambre guía de metal, después de colocado éste a través del cuello se introduce un catéter angiográfico sobre el alambre para insuflarlo. En el caso de un divertículo calicinal anterior el cuello probablemente nunca se vea, circunstancia en la que canularlo no será posible y el interior del divertículo debe ser completamente fulgurado.

En este punto se introduce el electrodo de rodillo montado sobre un resectoscopio estándar de 24 o 26 Fr dentro de la cavidad diverticular. Toda la superficie del divertículo se coagula excepto el área inmediata alrededor del cuello diverticular (véase fig. 98-38) (Hulbert y col., 1987).

A continuación se trata el cuello del divertículo. Esto puede realizarse más fácilmente dilatando el cuello con un balón ureteral de 8 mm de cuerpo y 4 cm de largo. Algunos urólogos prefieren cortar el cuello del divertículo bajo visión directa con un bisturí frío (es decir, bajo visión directa con un uretrótomo) o con una sonda electroquirúrgica (electrodo Greenwald de 2 o 3 Fr). Nuevamente, si se debe usar electrocirugía, todo alambre guía de metal en el campo quirúrgico debe ser cubierto con un catéter angiográfico de 5 Fr para que la corriente eléctrica no se transmita al alambre. Varias incisiones superficiales (2 a 4 mm) se realizan en el cuello del divertículo en forma radiada (horas 12, 3, 6 y 9). Debe evitarse un único corte profundo en el cuello del divertículo porque puede producir una hemorragia significativa (Clayman y col., 1984).

Después de que se abre el cuello del divertículo se coloca un tubo de nefrostomía grande (22 Fr) de forma que la funda atraviese el divertículo y la punta del catéter se encuentre en la pelvis renal (véase fig. 98-38). El tubo de nefrostomía puede retirarse a los 3 días del procedimiento (Hulbert y col., 1986). Un drenaje prolongado del riñón y la permanencia de un tutor en el cuello diverticular no parecen mejorar los resultados (Hulbert y col., 1988a; Jones y col., 1991).

Un método alternativo, tal vez más sencillo, es no desperdiciar tiempo tratando de identificar el cuello del divertículo. En su lugar se cauteriza completamente toda la superficie del divertículo, incluida el área del cuello diverticular no identificado, usando el electrodo de rodillo. Se coloca un catéter de drenaje de 22 Fr solo para taponar el trayecto percutáneo; la punta del catéter se deja en el divertículo calicinal. El tubo de "calicinostomía" se retira a la mañana siguiente, una vez que se comprueba que no drena.

Existen otras tres alternativas endoquirúrgicas factibles para el tratamiento de los divertículos calicinales: un abordaje percutáneo indirecto, un abordaje ureteroscópico y la LOCE. Un abordaje percutáneo indirecto puede ser problemático y se menciona solamente que está re-

probado porque torna el procedimiento más difícil y menos exitoso. Primero, porque debe punzarse un sistema colector usualmente no hidronefrótico. Luego el cirujano debe ubicar la diminuta comunicación entre el divertículo calicinal y el sistema colector. Después de este paso debe abrirse el cuello e ingresarse en el divertículo. Sin embargo, incidir el cuello del divertículo con frecuencia produce sangrado, lo que dificulta la visión del cirujano y empeora el tratamiento subsiguiente de la pared diverticular. Además, la extracción de cualquier cálculo dentro del divertículo se vuelve más difícil debido al ángulo de entrada al divertículo y al sangrado que se produce por la dilatación o el corte del cuello. Las técnicas de ureteroscopia y LOCE para el manejo de los divertículos calicinales portadores de cálculos se exponen en los capítulos 96 y 97.

Resultados

Al comparar todos los métodos endoquirúrgicos para el tratamiento de un divertículo calicinal se vuelve bastante claro que el abordaje percutáneo anterógrado (es decir, la punción directa) es seguro y efectivo. En varias series clínicas entre 134 pacientes con divertículo calicinal y cálculo, un abordaje percutáneo condujo a la extracción del cálculo en el 86% y a la obliteración del divertículo en el 80% (cuadro 98-5) (Eshghi y col., 1987; Hulbert y col., 1988a; Janetschek, 1988; Ellis y col., 1991; Jones y col., 1991; Lang, 1991; Schneider y col., 1991; Hendrikx y col., 1992; Bellman y col., 1993; Van Cangh y col., 1994; Grasso y col., 1995; Soble y col., 1995). El método percutáneo indirecto tiene resultados muy pobres. Hulbert y col., (1986) observaron que, en sus tres pacientes abordados con punciones indirectas, los divertículos aún estaban presentes en los tres durante el seguimiento con estudios radiográficos de 4 a 14 meses después.

Las alternativas no percutáneas incluyen ureteroscopia, LOCE o una combinación de ambas. Usando la ureteroscopia Mikkelsen y col., (1989) pudieron tratar con éxito solo dos de seis divertículos calicinales. En uno de los casos exitosos se requirieron dos procedimientos ureteroscópicos debido a sangrado posoperatorio del divertículo. En forma similar, con la LOCE como terapia de primera línea, Psihramis y Dretler (1987) registraron que el 70% de los pacientes se volvieron asintomáticos después del tratamiento. Sin embargo, en el momento del seguimiento el 80% todavía tenía fragmentos de cálculos dentro de los divertículos. En todos los pacientes estudiados el divertículo permaneció intacto. Aun en las circunstancias más favorables la tasa de paciente libre de cálculos después de la LOCE es solo del 40% (Streem y Yost, 1992; Van Cangh y col., 1994) y puede ser tan baja como del 6% (Jones y col., 1991). En ninguno de los casos de LOCE desapareció el divertículo.

Fuchs y David (1989) han combinado la LOCE con la ureteroscopia para la dilatación del cuello calicinal y la extracción de la litiasis en 15 pacientes con divertículos calicinales que contenían cálculos; su tasa de paciente libre de cálculo global del 73% es una mejoría sobre la de la monoterapia LOCE; sin embargo, aunque menos mórbido, no es tan efectivo como un abordaje percutáneo anterógrado. Además, el tratamiento del divertículo se limitaba a la dilatación mediante balón del cuello; en solo el

Cuadro 98-5. *Tratamiento endoquirúrgico para los divertículos calicinales*

Autores	*Pacientes (n)*	*Pacientes con cálculos (%)*	*Método de tratamiento*	*Tamaño del tutor*	*Duración del tutor*	*Resultados*		*Seguimiento (meses)*
						Libre de cálculos (%)	*Divertículo obliterado (%)*	
Abordaje percutáneo								
Hulbert y col., 1988a	17	100	NLP anterógrada (14) NLP retrógrada (3) Dilatación (17) Fulguración (1)	-	2 semanas	100	80 (todos los fracasos fueron por un abordaje indirecto)	9 (3-15)
Ellis y col., 1991	10	80	NLP anterógrada Dilatación por balón	-	2-4 días	100	75	(4-72)
Jones JA. y col., 1991	14	100	NLP anterógrada Dilatación por balón Fulguración	-	3 días	86	100	35 (6-60)
Hendrikx y col., 1992	13	100	NLP anterógrada y dilatación	12 Fr	3-6 semanas	77	-	3-36
Bellman y col., 1993	20	95	NLP anterógrada Dilatación por balón	12 Fr	2 días	95	80	6 (3-30)
Van Cangh y col., 1994	36	100	NLP anterógrada	-	-	72	67	56
Soble y col., 1995	21	100	NLP anterógrada Endoincisión Fulguración	22 Fr	2-7 días	90	86	39 (11-85)
Grasso y col., 1995	3	100	NLP anterógrada Dilatación por balón	24 Fr	2 semanas	100	-	5
Global	134	98		12 a 24 Fr	2 días-6 semanas	86	80	3-85

NLP, nefrolitotomía percutánea.

47% de los casos se registró la obliteración o una disminución del tamaño del divertículo. Con esta técnica solo es posible abordar los divertículos en la porción superior y media del riñón.

Estenosis infundibular

La estenosis infundibular y el hidrocáliz son usualmente una condición adquirida asociada con inflamación, tuberculosis renal, cálculos obstructivos o cirugía renal previa (Abeshouse y Abeshouse, 1963; Hwang y Park, 1994). Raramente la estenosis infundibular es causada por una arteria renal segmentaria que cruza el polo superior (síndrome de Fraley) (Fraley, 1969; Eshghi y col., 1987). Si se sospecha la presencia de una obstrucción por el cruzamiento de una arteria renal segmentaria, debe realizarse una arteriografía antes de cualquier maniobra terapéutica endourológica porque esta condición obliga a efectuar una reparación a cielo abierto (Eshghi y col., 1987). El hidrocáliz debe diferenciarse de un divertículo calicinal porque los tratamientos son distintos. A veces esta distinción puede hacerse solo por medio de una nefroscopia porque la presencia (hidrocáliz) o la ausencia (divertículo calicinal) de una papila renal son diagnósticas.

Técnica

La técnica percutánea anterógrada para la estenosis infundibular es en principio similar al abordaje para tratar un divertículo calicinal (fig. 98-39). Primero se coloca un catéter balón para oclusión ureteral (11,5 mm) en forma retrógrada. El balón se infla en la pelvis renal y se tracciona hasta que se acomoda en la unión pieloureteral. A través del dorso se punza en forma directa el cáliz y un alambre guía de 2,7 o 2,9 Fr de punta flexible se asegura en el cáliz afectado. El trayecto de nefrostomía hacia el hidrocáliz se dilata con un balón de nefrostomía de 10 mm y se coloca una funda Amplatz de 10 mm en el cáliz. Como alternativa, si se va a colocar un gran tutor ureteral permanente (situación que se aplica sólo a los cálices afectados del polo superior o medio) el trayecto de nefrostomía puede dilatarse solo hasta un calibre de 18 Fr, y puede colocarse una funda biliar Amplatz 18 Fr. La cuidadosa inspección con un nefroscopio rígido o flexible o, en el caso de un trayecto de 18 Fr, el ureteroscopio quirúrgico corto de 12,5 Fr, permiten al endoscopista visualizar el infundíbulo estenótico y canularlo con un alambre de punta flexible de 2,7 o 2,9 Fr o un alambre Terumo. Este segundo alambre (es decir, el operativo) se fija en la pelvis renal o, si es posible, se introduce en el uréter. Si se encuentra dificultad en ubicar la boca del infundíbulo, se puede infundir aire (10 a 15 mL en bolo, inyectados suavemente y repetir según necesidad) o solución salina mezclada con una pequeña cantidad de índigo carmesí a través del catéter balón oclusivo. Usualmente puede seguirse en forma endoscópica las burbujas o la salida del líquido azul a través del infundíbulo estenótico, lo que facilita la canulación de éste.

El angostamiento infundibular puede resolverse de varias maneras. El enfoque más sencillo es dilatar el infundíbulo hasta 8 mm con un catéter balón dilatador de 8 mm

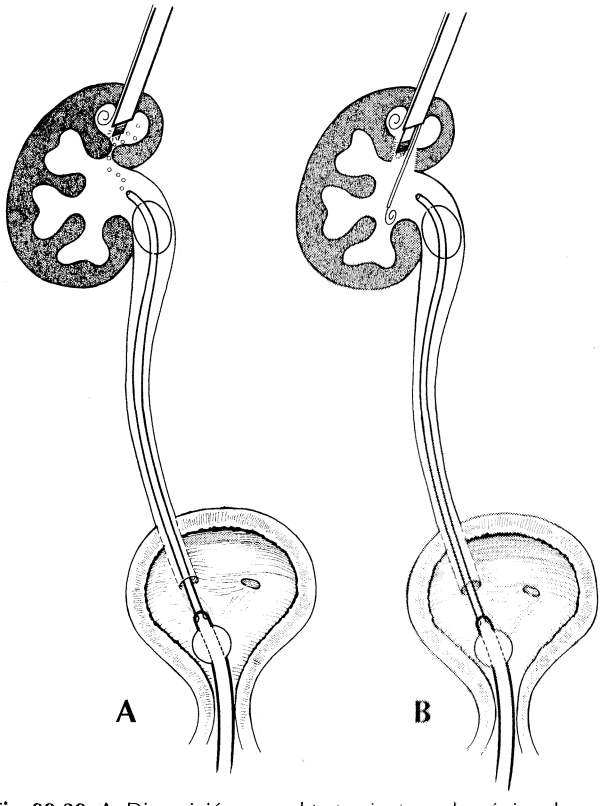


Fig. 98-39. A. Disposición para el tratamiento endoscópico de un infundíbulo estenótico del polo superior. Obsérvese el catéter balón de oclusión retrógrado en el uréter, el alambre de seguridad fijado en el hidrocáliz y el aire proveniente del catéter ureteral burbujeando a través del divertículo estenótico. A través de una funda Amplatz de 30 Fr se introduce in ureteroscopio corto terapéutico de 12,5 Fr con la punta aislada. Se introduce un alambre guía de 2,7 Fr a través del ureteroscopio y se dirige hacia el infundíbulo estrechado. **B.** Se han pasado a través del infundíbulo estenótico un alambre guía y un catéter angiográfico de 5 Fr. Se introduce a través del ureteroscopio terapéutico una sonda electroquirúrgica de 2 Fr con una punta de menos de 400 µm. La sonda electroquirúrgica se ha utilizado para efectuar incisiones de 2 a 4 mm (en horas 3 y 9) (solo corte, 50 a 100 watts) dentro del infundíbulo estenótico, abriendo ampliamente el infundíbulo.

pasado sobre un alambre guía operativo. Como alternativa puede cortarse el infundíbulo bajo control endoscópico con un bisturí frío a través de un uretrótomo de visión directa o con una sonda electroquirúrgica de 2 o 3 Fr pasada a través de un nefroscopio flexible o de un ureteroscopio rígido corto. En este último caso el catéter angiográfico de 5 Fr se introduce sobre el alambre guía operativo para aislarlo o el alambre guía se cambia por un alambre no conductivo de plástico (es decir, un alambre guía Terumo) (véase fig. 98-39). De acuerdo con los estudios anatómicos realizados por Sampaio (1996) la incisión debe efectuarse a lo largo de las caras superior e inferior menos vascularizadas del infundíbulo calicinal medio, o las caras medial y lateral del infundíbulo calicinal superior. Usualmente se efectúa una incisión de 2 mm en las caras superior e inferior del infundíbulo. Un único corte profundo debe evitarse porque éste puede producir un importante sangrado. Antes de efectuar una incisión el área a ser cortada debe ser cuidadosamente inspecciona-

Cuadro 98-6. *Tratamiento endourológico para estenosis infundibular con hidrocáliz asociado*

						Pronóstico		
Autores	*Pacientes (n)*	*Pacientes con cálculos (%)*	*Método de tratamiento*	*Medida del tutor*	*Duración de permanencia del tutor (semanas)*	*Pacientes libres de cálculos (%)*	*Permeabilidad (%)*	*Seguimiento (meses)*
Schneider y col., 1991	9	-	NLP anterógrada; bisturí frío	-	3-6	-	67	15 (7-45)
Lang, 1991	6	100	NLP anterógrada; dilatación con balón	8-10 Fr	4-8	100	60	24-48
Hwang y Park, 1994	10	10	NLP anterógrada; bisturí frío	14 Fr	6-8	No disponible	80	>12
Global	25	-	-	8 a 14 Fr	3-8	-	72	3-48

NLP, nefrolitotomía percutánea.

da en busca de cualquier pulsación arterial. Como alternativa, y algo más simple, la estenosis infundibular puede dilatarse con un catéter balón dilatador de 30 Fr o una funda de nefrostomía de 34 Fr.

Después de que se realizó la incisión la permeabilidad del infundíbulo puede medirse introduciendo un catéter balón dilatador de 8 mm a través del infundíbulo incidido. El balón debe inflarse hasta un diámetro de 24 Fr a baja presión (menos de 1 atmósfera).

A continuación se introduce el endoscopio en el sistema colector; un alambre guía de intercambio de 260 cm se pasa más allá del balón de oclusión y es tomado con una pinza, con lo que se obtiene un alambre guía que va de un lado al otro del sistema colector (through and through). Se consigue un catéter Councill de 22 Fr y se crea un orificio lateral adicional justo al lado del balón de retención del catéter. Entonces un catéter cola de chancho de 7,1 Fr puede introducirse a través de un adaptador con tubuladura dura lateral; un tubo de nefrostomía Councill de 22 Fr se introduce sobre el alambre guía de 260 cm y el catéter cola de chancho se introduce sobre el mismo alambre guía y a través del centro del catéter de Councill hasta que la punta de cola de chancho sale por la punta del catéter de Councill. El catéter cola de chancho se introduce en el interior de la vejiga bajo monitoreo fluoroscópico, mientras que el catéter Councill se introduce hasta que su punta se encuentra en la pelvis renal. El alambre guía puede ser retirado, el adaptador con tubuladura lateral se inserta dentro del empalme del catéter Councill y su capuchón se rosca hasta que el adaptador queda unido sin peligro al cuerpo del catéter de cola de chancho 7,1 Fr. El catéter Councill es cosido a la piel del flanco con hilo de seda 2-0. El catéter ureteral se retira. Los catéteres de nefrostomía y ureteral se dejan colocados por 4 a 6 semanas. Como alternativa se pueden usar un tubo de nefrostomía de reingreso o un tutor para endopielotomía.

Si el procedimiento se realiza en un cáliz del polo superior o medio, se puede colocar un tutor permanente de diámetro variable de 7/14 Fr, de forma que el extremo de cola de chancho se encuentre en el cáliz afectado y la porción de 14 Fr del tutor atraviese el infundíbulo incidido y se fije en el cáliz afectado. En este caso si solo se realizó un trayecto de 18 Fr, un catéter con bucle de autorrentención de 10 Fr sirve como tubo de nefrostomía. El bucle del tubo de nefrostomía se coloca en el cáliz o en la pelvis renal. Se realiza una nefrograma 2 a 3 días después. Si no hay extravasación, el tubo de nefrostomía se retira bajo control fluoroscópico para evitar arrancar el tutor de doble cola de chancho. Este tutor permanente de 7/14 Fr se retira a través de la vejiga 4 a 6 semanas después.

Otro enfoque terapéutico para la estenosis infundibular es un abordaje percutáneo indirecto. Punzar el sistema colector a través de un cáliz no afectado y tratar de abordar el infundíbulo estenótico en forma retrógrada con un nefroscopio es tedioso y puede ser menos eficaz que un abordaje anterógrado directo. Como con el divertículo calicinal, este enfoque debe evitarse.

Resultados

Las series divulgadas sobre estenosis infundibular tratada endourológicamente son pocas. Por lo común los informes sobre divertículos calicinales se mezclan con los casos de hidrocáliz, de manera que las "verdaderas" tasas de éxitos parecen excesivamente entusiastas (cuadro 98-6) (Eshghi y col., 1987; Janetschek, 1988). Lang (1991) presentó una tasa de éxitos del 60% en seis pacientes con un hidrocáliz aislado usando únicamente dilatación con balón de la estenosis diverticular y un período de 4 semanas de drenaje mediante un stent permanente; el seguimiento varió de 2 a 4 semanas. Con respecto a la incisión del infundíbulo Schneider y col., divulgaron una tasa de éxitos del 67% en nueve pacientes con estenosis infundibular durante un seguimiento promedio de 15 meses (Schneider y col., 1991). Más recientemente Hwang y Park (1994) informaron una tasa de éxitos del 80% en 10 pacientes con estrecheces infundibulares tuberculosas en quienes se había realizado incisión con bisturí frío; el seguimiento en esta serie fue mayor de 1 año. Parece que a diferencia del divertículo calicinal, en el que un resultado exitoso puede obtenerse en cerca del 90%, la estenosis infundibular es una entidad más difícil de tratar endourológicamente, con unas tasas de éxito de sólo un 60 a 80% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

Abeshouse BS, Abeshouse GA: Calyceal diverticulum: A report of 16 cases and review of the literature. Urol Int 1963;15:329.

Abramowitz J, Fowler JE Jr, Falhuni K, et al: Percutaneous identification and removal of fungus ball from renal pelvis. J Urol 1986;135:1232.

Albala D, Meretyk S, Clayman RV, et al: Percutaneous procedures for purulent perirenal/renal processes: Pleural precautions. J Urol 1991;145:235a.

Alken P: The telescope dilators. World J Urol 1985;3:7.

Altemeyer WA, Alexander J: Retroperitoneal abscess. Arch Surg 1961; 83:512.

Bach D, Wirth C, Schott G, et al: Percutaneous renal biopsy: Three years experience with the biopsy gun in 761 cases—a survey of results and complications. Int Urol Nephrol 1999;31:15.

Badlani GH: Nephrostomy drainage—use of reentry tubes for nephrostomy drainage. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 71-72.

Banner MP, Pollack HM, Amendola MA, et al: Percutaneous extraction of renal fungus ball. (Letter.) Am J Radiol 1988;152:1342.

Banner MP, Pollack MVI: Percutaneous antegrade renal drainage techniques. In Carson CC, Dunnick NR (eds): Endourology. New York, Churchill Livingstone, 1985, p 127.

Barbaric ZL, Hall T, Cochran ST, et al: Percutaneous nephrostomy: Placement under CT and fluoroscopy guidance. AJR Am J Roentgenol 1997;169:151.

Bartone FF, Hurwitz RS, Rojas EL, et al: The role of percutaneous nephrostomy in the management of obstructing candidiasis of the urinary tract in infants. J Urol 1988;140:338.

Bean WJ: Renal cysts: Treatment with alcohol. Radiology 1981;138:329.

Beaujeux R, Saussine C, Al-Fakir A, et al: Superselective endo-vascular treatment of renal vascular lesions. J Urol 1995;153:14.

Beland G, Piette Y: Urinary tract candidiasis: Report of a case with bilateral ureteral obstruction. Can Med Assoc J 1973;108:472.

Bellman GC, Davidoff R, Candela J, et al: Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol 1997;157:1578.

Bellman GC, Silverstein JI, Blickensderfer S, et al: Technique and follow-up of percutaneous management of caliceal diverticula. Urology 1993;42:21.

Blum JA: Acute monilial pyelohydronephrosis: Report of a case successfully treated with amphotericin B continuous renal pelvis irrigation. J Urol 1966;96:614.

Bowsher WC, Blott P, Whitfield HN: Radiation protection in percutaneous renal surgery. Br J Urol 1992;69:231.

Brateman L: Radiation safety considerations for diagnostic radiology personnel. Radiographics 1999;19:1037.

Braun WE, Banowsky LH, Straffon RA, et al: Lymphoceles associated with renal transplantation: Report of 15 cases and review of the literature. Am J Med 1974;57:714.

Brennan RE, Pollack HM: Nonvisualized ("phantom") renal calyx: Causes and radiological approach to diagnosis. Urol Radiol 1979;1:17.

Brockis JG, Hulbert JC, Patel AS, et al: The diagnosis and treatment of lymphoceles associated with renal transplantation. Br J Urol 1978; 50:307.

Cadeddu JA, Stoianovici D, Chen RN, et al: Stereotactic mechanical percutaneous renal access. J Endourol 1998;12:121.

Caldamone AA, Frank IN: Percutaneous aspiration in the treatment of renal abscess. J Urol 1980;123:92.

Carson CC: Nephrostomy drainage—use of Councill and Foley catheters for nephrostomy drainage. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 65-71.

Castaneda WR: How to protect yourself and others from radiation. In Smith AD, Badlani GH, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St Louis, Quality Medical, 1996, pp 21-28.

Castaneda-Zuniga WR, Coleman CC, Hunter DW, et al: Percutaneous nephrostomy: Basic approach and fluoroscopic techniques. In Smith AD, Castaneda-Zuniga WR, Bronson JG (eds): Endourology: Principles and Practice. New York, Thieme, 1986, pp 35-44.

Castaneda-Zuniga WR, Smith AD, Rusnak B, et al: Single step dilation of the nephrostomy tract. J Urol 1982;127:341.

Castoldi MC, Del Moro RM, D'Urbano ML, et al: Sonography after renal biopsy: Assessment of its role in 230 consecutive cases. Abdom Imaging 1994;19:72.

Chung BH, Kim JH, Hong CH, et al: Comparison of single and multiple sessions of percutaneous sclerotherapy for simple renal cyst. BJU Int 2000;85:626.

Clayman RV, Bub P, Haaff E, et al: Prone flexible cystoscopy: An adjunct to percutaneous stone removal. J Urol 1987a;137:65.

Clayman RV, Elbers J, Miller RP, et al: Percutaneous nephrostomy: Assessment of renal damage associated with semi-rigid (24F) and balloon (36F) dilation. J Urol 1987b;138:203.

Clayman RV, Hunter D, Surya V, et al: Percutaneous intrarenal electrosurgery. J Urol 1984a;131:864.

Clayman RV, Surya V, Miller RP, et al: Pursuit of the renal mass: Is ultrasound enough? Am J Med 1984b;77:218.

Cohan RH, Saeed M, Schwab SJ, et al: Povidone-iodine sclerosis of pelvic lymphoceles: A prospective study. Urol Radiol 1988;10:203.

Cohan RH, Saeed M, Sussman SK, et al: Percutaneous drainage of lymphatic fluid collections in the renal transplant patient. Invest Radiol 1987;11:864.

Cohen AH, Nast CC, Adler SG, et ai: Clinical utility of kidney biopsies in the diagnosis and management of renal disease. Am J Nephrol 1989;9:309.

Cormio L, Talja M, Koivusalo A, et al: Biocompatibility of various indwelling double-J stents. J Urol 1995;153:494.

Cronan JJ, Armiag ES Jr, Dorfman GS: Percutaneous drainage of renal abscesses. Am J Radiol 1984;142:351.

Culkin DJ, Wheeler JS Jr, Canning JR: Nephro-duodenal fistula: A complication of percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1985;134:528.

Curtis R, Thorpe AC, Marsh R: Modification of the technique of percutaneous nephrolithotomy in the morbidly obese patient. Br J Urol 1997;79:138.

Daiton D, Neiman H, Grayhack JT: The natural history of simple renal cysts: A preliminary study. J Urol 1986;135:905.

Davidoff R, Bellman GC: Influence of technique of percutaneous tract creation on incidence of renal hemorrhage. J Urol 1997;157:1229.

Delakas D, Bellman GC. Smith AD: "Endocavoscopy," a complication of percutaneous stone surgery: management. (Abstract.) J Urol 1994; 151:371A.

Delaney VB, Adler S, Bruns FJ, et al: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Presentation, complications, and prognosis. Am J Kidney Dis 1985;5:104.

Dembner AG, Pfister RC: Fungal infection of the renal tract: Demonstration by antegrade pyelography and drainage by percutaneous nephrostomy. AJR Am J Roentgenol 1977;129:415.

Denstedt JD: Dilation of the nephrostomy tract—balloon dilation of the nephrostomy tract. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 49-51.

Desai MR, Jasani A: Percutaneous nephrolithotripsy in ectopic kidneys. J Endourol 2000;14:289.

Doemeny JM, Banner MP, Shapiro MJ, et al: Percutaneous extraction of renal fungus ball. Am J Radiol 1988;150:1331.

Dowd PE, Mata JA, Arden C, et al: Ultrasound guided percutaneous renal biopsy using an automated core biopsy system. J Urol 1991; 135:912.

Doyle AJ, Gregory MC, Terreros DA: Percutaneous native renal biopsy: Comparison of a 1.2 mm spring-driven system with a traditional 2 mm hand-driven system. Am J Kidney Dis 1994;23:498.

Dyer RB, Assimos DG, Regan JD: Update on interventional uroradiology. Urol Clin North Am 1997;24:623.

Edelstein H, McCabe RE: Pennephric abscess: Modern diagnosis and treatment in 47 cases. Medicine 1988;67:118.

Eikenberg HU: Percutaneous surgery of renal cysts. J Urol 1985;133: 200a.

el-Diasty TA, Shokeir AA, Towfeek HA, et al: Ethanol sclerotherapy for symptomatic simple renal cysts. J Endourol 1995;9:273.

Ellis JH, Patterson SK, Sonda LP, et al: Stones and infection in renal caliceal diverticula: Treatment with percutaneous procedures. AJR Am J Roentgenol 1991;156:995.

Elyaderani MK, Moncman J: Value of ultrasonography, fine needle aspiration and percutaneous drainage of perinephric abscesses. South Med J 1985;78:685.

Eshghi M, Tuong W, Fernanadez R, et al: Percutaneous (endo) infundibulotomy. J Endourol 1987;1:107.

Farrell TA, Hicks ME: A review of radiologically guided percutaneous nephrostomies in 303 patients. J Vasc Intervent Radiol 1997;8:769.

Forsyth MJ, Fuchs EE: The supracostal approach for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 1987;137:197.

Fowler JE Jr, Perkins T: Presentation, diagnosis and treatment of renal abscesses: 1972-1988. J Urol 1994;151:847.
Fraley EE: Dismembered infundibulopyelostomy: Improved technique for correcting vascular obstruction of the superior infundibulum. J Urol 1969;101:144.
Fuchs EF, Forsyth MJ: Supracostal approach for percutaneous ultrasonic lithotripsy. Urol Clin North Am 1990;17:99.
Fuchs GJ, David RD: Flexible ureterorenoscopy, dilation of narrow caliceal neck, and ESWL: A new, minimally invasive approach to sone in caliceal diverticula. J Endourol 1989;3:255.
Gallucci M, Fortunato P, Schettini M, Vincenzoni A: Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Endourol 2000; 14:289.
Gerspach JM, Bellman GC, Stoller ML, Fugelso P: Conservative management of colon injury following percutaneous renal surgery. Urology 1997;49:831.
Gerzof SG, Gale ME: Computed tomography and ultrasonography for the diagnosis and treatment of renal and retroperitoneal abscesses. Urol Clin North Am 1982;9:185.
Gerzof SG, Johnson WC, Robbins AH, et al: Expanded critena for percutaneous abscess drainage. Arch Surg 1985;120:227.
Gibbons RP, Bush WH Jr, Burnett LL: Needle tract seeding following aspiration of renal cell carcinoma. J Urol 1977;118:865.
Giblin JG, Lossef S, Pahira JJ: A modification of standard percutaneous nephrolithotripsy technique for the morbidly obese patient. Urology 1995;46:491.
Giblin JG, Rubenstein J, Taylor A, Pahira J: Radiation risk to the urologist during endourologic procedures, and a new shield that reduces exposure. Urology 1996;48:624.
Gill IS, Clayman RV, McDougall EM: Advances in urological laparoscopy. J Urol 1995;154:1275.
Gillam JFE, Wadelton DH: A case of real moniliasis. BMJ 1958;1:985.
Goh M, Wolf JS Jr: Almost totally tubeless percutaneous nephrolithotomy: Further evolution of the technique. J Endourol 1999;13:177.
Goldman SM, Minkin SD, Naraval DC, et al: Renal carbuncle: The use of ultrasound in its diagnosis and management. J Urol 1977;118:525.
Golijanin D, Katz R, Verstandig A, et al: The supracostal percutaneous nephrostomy for treatment of staghorn and complex kidney stones. J Endourol 1998;12:403.
Goodwin WE, Casey WC, Woolfe W: Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. JAMA 1955;157:891.
Grasso M, Lang G, Loisides P, et al: Endoscopic management of the symptomatic caliceal diverticular calculus. J Urol 1995;153:1878.
Gupta M, Bellman GC, Smith AD: Massive hemorrhage from renal vein injury during percutaneous renal surgery: Endourological management. J Urol 1997;157:795.
Gupta M, Smith AD: Retrograde percutaneous nephrostomy. Atlas Urol Clin North Am 1996;4:9.
Gupta S, Gulati M, Suri S: Ultrasound-guided percutaneous nephrostomy in non-dilated pelvicaliceal system. J Clin Ultrasound 1998; 26:177.
Gupta S, Gulati M, Uday Shankar K, et al: Percutaneous nephrostomy with real-time sonographic guidance. Acta Radiol 1997;38 454.
Haaga JR: Imaging intra-abdominal abscesses and nonoperative drainage procedures. World J Surg 1990;14:204.
Haaga JR, Alfidi RJ, Harvilla TR: CT detection and aspiration of abdominal abscess. AJR Am J Roentgenol 1977;128:465.
Hadar H, Gadoth N: Positional relations of colon and kidney determined by perirenal fat. AJR Am J Roentgenol 1984;143:773.
Hanna RM, Dahniya MH: Aspiration and sclerotherapy of symptomatic simple renal cysts: Value of two injections of a sclerosing agent. AJR Am J Roentgenol 1996;167:781.
Harrach LB, Burkholder GV, Goodwin WE: Renal candidiasis—a cause of anuria. Br J Urol 1970;42:258.
Healy ME, Teng SS, Moss AA: Unniferous pseudocyst? Computed tomographic findings. Radiology 1984;153:757.
Hendrikx AJM, Bierkens AF, Bos R, et al: Treatment of stones in calyceal diverticula: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolitholapaxy. Br J Urol 1992;70:478.
Holmberg G, Hietala SO: Treatment of simple renal cysts by percutaneous puncture and instillation of bismuth phosphate. Scand J Urol Nephrol 1989;23:207.
Hopper KD, Yakes WE: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. AJR Am J Roentgenol 1990;154:115.
Hosking DH: Retrograde access. In Smith AD, Badlani GH, Kavoussi LR, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St Louis, Quality Medical, 1996, pp 211.
Hubner W, Pfab R, Porpaczy P, et al: Renal cysts: Percutaneous resection with standard urologic instruments. J Endourol 1990;4:61.
Hulbert JC, Hernandez J, Hunter DW, et al: Current concepts in the management of pyelocaliceal diverticula. J Endourol 1988a;2:11.
Hulbert JC, Hunter D, Young AT, et al: Percutaneous intrarenal marsupialization of a perirenal cystic collection—endocystolysis. J Urol 1988b;139:1039.
Hulbert JC, Lapointe S, Reddy PK, et al: Percutaneous endoscopic fulguration of a large volume caliceal diverticulum. J Urol 1987; 138:116.
Hulbert JC, Reddy PK, Hunter DW, et al: Percutaneous techniques for the management of caliceal diverticula containing calculi. J Urol 1986;135:225.
Hwang T, Park Y: Endoscopic infundibulotomy in tuberculous renal infundibular stricture. J Urol 1994;151:852.
Irby PB, Schwartz BF, Stoller ML: Percutaneous access techniques in renal surgery. Tech Urol 1999;5:29.
Irby PB, Stoller ML, McAnich JW: Fungal bezoars of the upper urinary tract. J Urol 1990;143:447.
Ireton RC, Krieger JN, Rudd TG, Marchioro TL: Percutaneous endoscopic treatment of fungus ball obstruction in a renal allograft. Transplanlation 1985;39:453.
Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, et al: The "mini-perc" technique: A less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 1998;16:371.
Janetschek G: Percutaneous intrarenal surgery for calyceal stones, infundibular stenosis, calyceal diverticula, and obstruction of the ureteropelvic junction. J Urol 1988;139:187a.
Jaques P, Mauro M, Safrit H, et al: CT features of intraabdominal abscesses. AJR Am J Roentgenol 1986;146:1041.
Jones JA, Lingeman JE, Steidle CP: The role of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of pyelocaliceal diverticula. J Urol 1991;146:724.
Kaneti J, Hertzanu Y: Renal abscess owing to Salmonella septicemia: Percutaneous drainage. J Urol 1987;138:395.
Karlin GS, Rich M, Lee W, et al: Endourological management of upper-tract fungal infection. J Endourol 1987;1:49.
Karlin GS, Smith AD: Approaches to the superior calix: Renal displacement technique and review of options. J Urol 1989;142:774.
Kaye KW, Clayman RV: Tamponade nephrostomy catheter for percutaneous nephrostolithotomy. Urology 1986;27:441.
Keane PF, McKenna M, Johnston SR: Fungal bezoar causing ureteric obstruction. Br J Urol 1993;72:247.
Kendall AR, Senay BA, Coll ME: Spontaneous subcapsular renal hematoma: Diagnosis and management. J Urol 1988;139:246.
Kerbl K, Picus DD, Clayman RV: Clinical experience with the Kaye nephrostomy tamponade catheter. Eur Urol 1994;25:94.
Kessaris DN, Bellman GC, Pardalidis NP, Smith AD: Management of hemorrhage after percutaneous renal surgery. J Urol 1995;153:604.
Kessans DN, Smith AD: Fluoroscopic access in prone position with C arm. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 10.
Khorram O, Stem JL: Bleomycin sclerotherapy of an intractable inguinal lymphocyst. Gynecol Oncol 1993;50:244.
Krestin GP: Magnetic resonance imaging of the kidneys: Current status. Magn Reson Q 1994:10:2.
Krueger RP, Ash JM, Silver MM, et al: Primary hydronephrosis: Assessment of diuretic renography, pelvis perfusion pressure, operative findings, and renal and ureteral histology. Urol Clin Am 1980; 7:231.
Kumari-Subaiya S, Phillips G: Ultrasound-guided access to the kidney. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1-9.
Lang EK: Percutaneous infundibuloplasty: Management of calyceal diverticula and infundibular stenosis. Radiology 1991;181:871.
Lang EK, Glorioso LW III: Management of urinomas by percutaneous drainage procedures. Radiol Clin North Am 1986a;24:551.
Lang EK, Glorioso LW: Multiple percutaneous access routes to multiple calculi, calculi in caliceal diverticula, and staghom calculi. Radiology 1986b;158:211.
Lashley DB, Fuchs EF: Urologist-acquired renal access for percutaneous renal surgery. Urology 1998;51:927.

Laucks SP Jr, McLachlan MSF: Aging and simple cysts of the kidney. Br J Radiol 1981;54;12.
Leal JJ: A new procedure for biopsy of a solid renal mass: Transurethral approach under Ruoroscopic control. J Urol 1992;148:98.
Lee W: Nephrostomy drainage: Pigtail nephrostomy drainage. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 60-65.
LeRoy AJ: Dilation and maintenance of the nephrostomy tract. In Smith AD, Badlani GH, Kavoussi LR, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St Louis, Ouality Medical, 1996a, pp 224-232.
LeRoy AJ: Percutaneous access. In Smith AD, Badlani GH, Kavoussi LR. et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St Louis, Quality Medical, 1996b, pp 199-210.
Levine SR, Emmett JL, Woolner LB: Cyst and tumor occurring in the same kidney. (Discussion.) Trans Am Assoc Genitourin Surg 1963; 55:126.
Liatsikos EN, Siablis D, Kamabatidis D, et al: Percutaneous treatment of large symptomatic renal cysts. J Endourol 2000;14:257.
Mardis HK, Kroger RM, Morton JJ, Donovan JM: Comparative evaluation of materials used tor internal ureteral stents. J Endourol 1993, 7:105.
Martin X, Murat FJ, Feitosa LC, et al: Severe bleeding after nephrolithotomy: Results of hyperselective embolization. Eur Urol 2000;37:136.
Martin X, Tajra LC, Gelet A, et al: Complete staghom stones: Percutaneous approach using one or multiple percutaneous accesses. J Endourol 1999;13:367.
McDougall EM, Clayman RV: Endoscopic management of persistent lymphocele following laparoscopic pelvic lymphadenectomy. Urology 1994;43:404.
McDowell GC, Babain RJ, Johnson DE: Management of symptomatic lymphocele via percutaneous drainage and sclerotherapy with tetracycline. Urology 1991;37:237.
Meretyk S, Clayman RV, Kavoussi LR, et al: Caveat emptor: Caliceal stones and the missing calix. J Urol 1992;147:1091.
Mikkelsen DJ, Kavoussi LR, Clayman RV, et al: Advances in flexible deflectable ureteronephroscopy (FDU): Intrarenal surgery. J Urol 1989;141:192a.
Morano JU, Burkhalter JL: Percutaneous catheter drainage of posttraumatic urinoma. J Urol 1985;134:319.
Morin ME, Baker DA: Lymphocele: A complication of surgical staging of carcinoma of the prostate. Am J Radiol 1977;129;333.
Morse RM, Spirnak JP, Resnick MI: Iatrogenic colon and rectal injuries associated with urological intervention: Report of 14 patients. J Urol 1988;140:101.
Mueller PR, van Sonnenberg E, Ferrucci JT Jr: Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collections: II. Current procedural concepts. Radiology 1984;151:343.
Nass K, O'Neill WC: Bedside renal biopsy: Ultrasound guidance by the nephrologist. Am J Kidney Dis 1999;34:955.
Neustein P, Barbaric ZL, Kaufman JJ: Nephrocolic fistula: A complication of percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 1986;135:571.
Newhouse JH, Pfister RC, Hendren WH, et al: Whitaker test after pyeloplasty: Establishment of normal ureteral perfusion pressures. Am J Radiol 1981;137:223.
Niles BS, Smith AD: Techniques of antegrade nephrostomy. Atlas Urol Clin North Am 1996;4:1.
Nolte-Ernsting CC, Bucker A. Neuerburg JM, et al: MR imaging-guided percutaneous nephrostomy and use of MR-compatible catheters in the nondilated porcine urinary tract. J Vasc Interv Radiol 1999;10:1305.
Oesterling JE, Fishman EK, Goldman SM, et al: The management of renal angiomyolipoma. J Urol 1986;135:1121.
Ohkawa M, Tokunaga S, Orito M, et al: Percutaneous injection sclerotherapy with minocycline hydrochloride for simple renal cysts. Int Urol Nephrol 1993;25:37.
Ohta S, Fujishiro Y, Fuse H: Polidocanol sclerotherapy for simple renal cysts. Urol Int 1997;58:145.
O'Reilly PH, Lawson RS, Testa HJ: Idiopathic hydronephrosis: The diuresis renogram: A new non-invasive method of assessing equivocal pelviureteral junction obstruction. J Urol 1979;121:153.
Oshinsky GS, Smith AD: Nephrostomy drainage: Circle loop nephrostomy and nephroureterostomy. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 72-76.
Ozgun S, Cetin S, Ilken Y: Percutaneous renal cyst aspiration and treatment with alcohol. Int Urol Nephrol 1988,20:481.
Pardalidis N, Smith AD: Complications of stone treatment. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 179-185.
Patel B, Khosta A, Chenoweth IL: Bilateral fungal bezoars in the renal pelvis. Br J Urol 1996;78:651.
Patterson DE, Segura JW, LeRoy AJ, et al: The etiology and treatment of delayed bleeding following percutaneous lithotripsy. J Urol 1985;133:447.
Pearle MS, Nakada SY, Womack JS, Kryger JV: Outcomes of contemporary percutaneous nephrostolithotomy in morbidly obese patients. J Urol 1998;160:669.
Perugia EG, Hubner WA: Role of fibrin glue in percutaneous treatment of renal cysts. J Endourol 1991;5:225.
Phelan M, Zajko A, Hrebinko RL: Preliminary results of percutaneous treatment of renal cysts. Urology 1999;53:816.
Picus D, Weyman PJ, Clayman RV, McClennan BL: Intercostal-space nephrostomy for percutaneous stone removal. AJR Am J Roentgenol 1986;147:393.
Plas EG, Hubner WA: Percutaneous resection of renal cysts: A long-term followup. J Urol 1993;149:703.
Pollack HM, Arger, PH, Banner MP, et al: Computed tomography of renal pelvic filling defects. Radiology 1981;138:645.
Ponela LA, Patel SK, Callahan DH: Pararenal pseudocyst (urinoma) as complication of percutaneous nephrostomy. Urology 1979;13:570.
Press SM, Smith AD: Dilation of the nephrostomy tract: Use of plastic malleable dilators—Amplatz system. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 51-59.
Psihramis KE, Dretler SP: Extracorporeal shock wave lithotripsy of caliceal diverticula. J Urol 1987;138:707.
Radford MG Jr, Donadio JV Jr, Holley KE, et al: Renal biopsy in clinical practice. Mayo Clinic Proc 1994,69:983.
Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, et al: Renal biopsy-related hemorrhage: Frequency and comparison of CT and sonography. J Comput Assist Tomogr 1987;11:1031.
Rao PN, Dube DA, Weightman NC, et al: Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:955.
Raskin MM, Poole DO, Roen SA, et al: Percutaneous management of renal cysts: Results of a four year study. Radiology 1975,1150:551.
Reiner I, Donnell S, Jones M, et al: Percutaneous sclerotherapy for simple renal cysts in children. Br J Radiol 1992;65:281.
Richter S, Karbel G, Bechar R, et al: Should a benign renal cyst be treated? Br J Urol 1983;55:457.
Rinder MR: Renal abscess: An illustrative case and review of the literature. Md Med J 1996;45:839.
Rusnak B, Castaneda-Zuniga W, Kotula F, et al: An improved dilator system for percutaneous nephrostomies. Radiology 1982;144:174.
Sadi MV, Nardozza A Jr, Gianotti I: Percutaneous drainage of retroperitoneal abscesses. J Endourol 1988;2:293.
Saiki J, Vaziri ND, Barton C: Perinephric and intranephric abscesses: A review of the literature. West J Med 1982;136:96.
Salvatierra O Jr, Bucklew WB, Morrow JW: Perinephric abscess: A report of 71 cases. J Urol 1967;98:296.
Sampaio FJB: Surgical anatomy of the kidney. In Smith AD, Badlani GH, Kavoussi LR, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St Louis, Quality Medical, 1996, pp 153-184.
Schaner EG, Balow JE, Doppman JL: Computed tomography in the diagnosis of subcapsular and perirenal hematoma. Am J Radiol 1977;128:83.
Schneider AW, Conrad S, Busch R, et al: The cold-knife technique for endourological management of stenoses in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:961.
Schonebeck J, Ansehn S: The occurrence of yeast-like fungi in the urine under normal conditions and in various types of urinary tract pathology. Scand J Urol Nephrol 1972;6:123.
Schow DA, Vinson RK, Morrisseau PM: Percutaneous renal biopsy of the solitary kidney: A contraindication? J Urol 1992;147:1235.
Schweizer RT, Cho S, Korenz SL, et al: Lymphoceles following renal transplantation. Arch Surg 1972;104:42.
Seeman O, Alken P: Dilation of the nephrostomy tract: Use of metal dilators. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 42-49.
Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, et al: Percutaneous removal of kidney stones: Review of 1,000 cases. J Urol 1985;134:1077.

Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, et al: Renal lesions: Controlled comparison between CT and 1.5-t MR imaging with nonenhanced and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and breath-hold FLASH techniques. Radiology 1992;182:425.

Sheinfeld J, Erturk ERF, Cockett ATK: Perinephric abscess: Current concepts. J Urol 1987;137:191.

Siegel JF, Smith A, Moldwin R: Minimally invasive treatment of renal abscess. J Urol 1996;155:52.

Skinner DG, Melamud A, Lieskovsky G: Complications of thoracoabdominal retroperitoneal lymph node dissection. J Urol 1982;127: 1107.

Soble J, Nakada SY, Wolf JS Jr, et al: Long-term outcome of pyelocaliceal diverticula after endosurgical management. J Urol 1995, 153:286a.

Spring DB, Schroeder D, Babu S, et al: Ultrasonic evaluation of lymphocele formation after staging lymphadenectomy for prostate carcinoma. Radiology 1981;141:479.

Stening SG, Bourne S: Supracostal percutaneous nephrolithotomy for upper pole caliceal calculi. J Endourol 1998;12:359.

Stoller ML, Wolf JS Jr, St Lezin MA: Estimated blood loss and transfusion rates associated with percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1994;152:1977.

Streem SB, Yost A: Treatment of caliceal diverticular calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy: Patient selection and extended followup. J Urol 1992,148:1043.

Thompson IM, Ross G Jr, Habib EH, et al: Experiences with 16 cases of pararenal pseudocyst. J Urol 1976; 116:289.

Thorley JD, Jones SR, Sanford JP: Perinephric abscess. Medicine 1974;53:441.

Timmons JW Jr, Malek RS, Hattery RR, et al: Caliceal diverticulum. J Urol 1975; 114:46.

Tosaka A, Ohya K, Yamada K, et al: Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990;144:1097.

Van Baal JG, Smits NJ, Keeman JN, et al: The evolution of renal angiomyolipomas in patients with tuberous sclerosis. J Urol 1994;152:35.

Van Cangh PJ, Lorge PFF, Abi Aad A, et al: Symptomatic caliceal diverticula: Long term follow-up. J Endourol 1994,8:S121.

Vestby GW: Percutaneous needle-puncture of renal cysts: New method in therapeutic management. Invest Radiol 1967,2:449.

Von der Recke P, Nielsen MB, Pedersen JF: Complications of ultrasound-guided nephrostomy: A 5-year experience. Acta Radiol 1994; 35:452.

Von Schreeb T, Arner O, Skovsted G, et al: Renal adenocarcinoma: Is there a risk of spreading tumor cells in diagnostic puncture? Scand J Urol Nephrol 1970;1:270.

Wahlquist L, Grumstedt B: Therapeutic effect of percutaneous puncture of simple renal cyst. Acta Chir Scand 1966;132:340.

Weigert F, Schulz V, Kromer HD: Renal abscess: Report of a case with sonographic, urographic and CT evaluation. Eur J Radiol 1985;5:224.

Whitaker RH: Pathophysiology of ureteric obstruction. In Williams DI (ed): Scientific Foundations of Urology. London, Blackwell Scientific, 1976, p 18.

Whitaker RH: An evaluation of 170 diagnostic pressure flow studies of the upper urinary tract. J Urol 1979;121:602.

White M, Mueller PR, Ferucci JT, et al: Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles. Am J Radiol 1985, 145:1065.

Wise GJ: Amphotericin B in urological practice. J Urol 1990;144:215.

Wise GJ, Kozinn PJ, Goldberg P: Amphotericin B as a urologic irrigant in the management of noninvasive candiduria. J Urol 1982;128:82.

Wong HY, Griffith DP: Retroperitoneal endoscopic excision of renal cysts. Br J Urol 1994;74:674.

Wong MY: Evolving technique of percutaneous nephrolithotomy in a developing country: Singapore General Hospital experience. J Endourol 1998;12:397.

Young AT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al: Percutaneous extraction of urinary calculi: Use of the intercostal approach. Radiology 1985;154:633.

Zachrisson L: Simple renal cysts treated with bismuth phosphate at the diagnostic puncture. Acta Radiol Diagn 1982;23:209.

Zagoria RJ, Dyer RB: Do's and don't's of percutaneous nephrostomy. Acad Radiol 1999,6:370.

Zou SZ, Fan WN, He XH: Percutaneous ultrasound-guided injection of sodium morrhuate in the treatment of cystic renal masses. Br J Urol 1991;68:441.

99
MANEJO QUIRÚRGICO DE LA LITIASIS URINARIA

James E. Lingeman, David A. Lifshitz y Andrew P. Evan

Reseña histórica
Cálculos vesicales
Cálculos renales
Cálculos ureterales
Impacto de la tecnología e introducción de la endourología

Cálculos renales
Evaluación preoperatoria
Historia natural

Factores relativos a los cálculos
Elección del tratamiento según la carga de los cálculos
Elección del tratamiento según la composición de los cálculos
Elección del tratamiento según la anatomía renal
Elección del tratamiento según los factores clínicos
Determinación y destino de los fragmentos residuales
Tratamiento médico adicional

Cálculos ureterales
Historia natural
Factores que afectan la elección del tratamiento
Cálculos ureterales proximales
Cálculos ureterales distales

Cálculos vesicales
Técnica

Cálculos en derivaciones urinarias
Manejo

Cálculos en cistoplastia de ampliación

Cálculos urinarios durante el embarazo

Eliminación de los cálculos: técnicas quirúrgicas y tecnología
Litotritores intracorpóreos
Litotricia con ondas de choque extracorpóreas
Nefrolitotomía percutánea

Manejo ureteroscópico de los cálculos ureterales
***Steinstrasse* o calle litiásica**
Complicaciones en el manejo de los cálculos ureterales

Manejo ureteroscópico de los cálculos intrarrenales
Técnica

Cirugía abierta de los cálculos
Cálculos renales
Cálculos ureterales

El manejo de los cálculos urinarios ha sufrido cambios notables desde comienzos de la década de 1980 con la introducción de la litrotricia con ondas de choque extracorpóreas que utiliza el aparato Dornier HM3 y con la popularización de la nefrolitotomía percutánea. La aparición de ureteroscopios rígidos y flexibles en miniatura combinada con el desarrollo de litotritores intracorpóreos efectivos, así como el avance en la cirugía urológica laparoscópica, han eliminado casi por completo el uso de la cirugía abierta de cálculos a favor de técnicas de eliminación de los cálculos mínimamente invasivas. En este capítulo se hace una reseña histórica de la cirugía para cálculos y de las estrategias y técnicas actuales de cirugía mínimamente invasiva para litiasis urinaria.

RESEÑA HISTÓRICA

Cálculos vesicales

Los cálculos en el sistema urinario han plagado a la humanidad desde el comienzo de la civilización. Antes de la revolución industrial, la vejiga era el sitio más común de litiasis urinaria. Las técnicas de cistolitotomía y de litotri-

cia se practicaban ya en la antigüedad. Ammonio de Alejandría (nacido en 247 a. C.) fue apodado Litotomo debido a que inventó instrumentos para romper un cálculo demasiado grande como para que pudiera atravesar una incisión perineal. Otros litotomistas en Egipto antiguo extraían los cálculos vesicales dilatando la uretra y succionando los cálculos (Riches, 1968). Celesio, un médico que vivió en Roma (c 50 d. C), escribió una de las primeras descripciones de litotomía perineal, y este procedimiento fue practicado con poca o ninguna modificación hasta fines del siglo XVIII (Densos, 1972). Tal vez debido a la alta mortalidad, la litotomía se consideraba un oficio bajo, inferior a la dignidad del médico. Los eruditos han debatido el motivo por el cual el famoso juramento de Hipócrates (nacido en 460 a. C.) contenía una prohibición de realizar cirugía de cálculos. En los *Anales de la Historia Médica* (1925) se explica que debido a que los litotomistas "solían ser personas sin educación, muchas veces charlatanes, posiblemente los profesionales en regla preferían mantenerse lo más alejados posible de toda conexión con este tipo de médicos ilegítimos". Durante siglos, la extracción de los cálculos la practicaban litotomistas viajantes que en realidad eran barberos/cirujanos. Estos primeros aficionados a menudo carecían de todo conocimiento de anatomía y de curación de heridas; se trasladaban de un lugar a otro y realizaban la litotomía en la casa de los pacientes con cálculos vesicales. Algunos se hicieron famosos, como Frère Jacques Beaulieu, nacido en Francia en 1651. Según el informe de un estudio histórico, realizó aproximadamente 5.000 litotomías en 30 años, pero sus pacientes tuvieron una importante morbilidad y mortalidad. Tuvo un porcentaje de mortalidad del 53,5% para 71 pacientes operados en París durante un mes, en comparación con el porcentaje de mortalidad promedio de litotomías del 14% en aquella época. Sin embargo, su nombre será siempre recordado en la conocida canción infantil (Ganem, 1999). A comienzos del siglo XIX, un número de cirujanos comenzó a inventar nuevos instrumentos para el tratamiento de la estrechez uretral y la ruptura de los cálculos vesicales. Hacia fines de ese siglo, se inventó el cistoscopio. La necesidad de cirujanos expertos en técnicas que incluyeran el uso de estos nuevos instrumentos dio origen al surgimiento de la urología como especialidad. En 1878, Henry Bigelow, de Boston, popularizó la litotricia al desarrollar una técnica que permitía la ruptura y la evacuación de los cálculos vesicales en una sola operación. El surgimiento de la anestesia con éter le posibilitó este logro. Sobre la base de sus investigaciones sobre el calibre de la uretra, desarrolló litotritos más grandes y fuertes. Luego de la ruptura del cálculo, evacuaba los restos con catéteres de gran calibre. Llamó litolapaxia a su procedimiento (Densos, 1972).

Cálculos renales

Aunque los cálculos renales eran poco frecuentes antes de la revolución industrial, la existencia de nefrolitiasis era conocida incluso por Hipócrates, quien describió los síntomas con la denominación de "la primera enfermedad de los riñones". Algunos historiadores sugieren que Hipócrates realizó cirugías de riñón. Otros están en desacuerdo y establecen que aconsejó una incisión "hasta, pero no dentro del riñón". Queda claro que propuso una incisión en los flancos para un absceso perinéfrico (Densos, 1972) y que recomendó el abordaje lumbar o por los flancos para la eliminación de los cálculos renales (Kropp, 1983). El primer informe de cirugía de cálculos renales es el de Cardan de Milan quien, en 1550, abrió un absceso lumbar en una niña y extrajo 18 cálculos. Durante los siguientes 300 años, los cirujanos debatieron acerca de la conveniencia de hacer una incisión en el riñón. La mayoría de los médicos creía que "abrir un absceso profundo sería fatal ya que la herida no curaría". Sin embargo, en ocasiones se realizaron nefrolitotomías. Pero justo en el momento en que se estaban derribando algunas de las barreras contra la nefrolitotomía, el avance de la cirugía renal fue interrumpido en 1757 por Prudent Hevin, quien presentó un informe abarcativo y crítico sobre nefrotomía a la Academia Real de Cirugía. En su informe concluyó que la operación debe realizarse únicamente en presencia de "hinchazón fluctuante en la ingle" (Densos, 1972). Fueron necesarios más de un siglo desde el informe de Hevin, así como el descubrimiento de la anestesia y de los rayos X, para terminar con el estigma contra la cirugía renal. Algunos autores creen que la primera nefrolitotomía programada fue realizada por William Ingalls en el Hospital de la ciudad de Boston el 8 de octubre de 1872. La operación, al igual que la realizada por Annandale en 1869, consistió en la extracción de un cálculo percibido con el dedo o con una sonda luego de la ampliación de una fístula urinaria secretora con bisturí a lo largo de una guía. El cálculo fue retirado con pinzas. La paciente de 31 años, a quien se le había drenado previamente un absceso perirrenal, se recuperó luego de un posoperatorio complicado con sepsis y gozaba de buena salud ocho años después (Sprinak and Resnick, 1983). En 1880, Morris extrajo un cálculo de un riñón normal; el cálculo tenía forma de mora, pesaba 31 g y se extendía desde el cáliz medio del riñón derecho (Morris, 1881). En 1889, Morris ya había informado 34 casos de nefrolitotomía con un caso de muerte. En su serie personal, tuvo un porcentaje de mortalidad del 2,9% para nefrolitotomía, 23% para nefrotomía y 29,4% para nefrectomía. Durante los primeros años, al realizar las nefrolitotomías, se hacían las incisiones en el parénquima renal de diversas maneras con la esperanza de encontrar un método para reducir el sangrado. Josef Hyrtl en 1882 y Max Brödel en 1902 describieron un plano relativamente avascular cerca de la línea media (5 mm posterior) del borde convexo del riñón. En Europa esto fue reconocido a Hyrtl, pero en Inglaterra y en los Estados Unidos se llamó la línea sin sangrado de Brödel o la línea blanca de Brödel. Si bien la existencia de este plano fue un importante descubrimiento en lo que respecta a la anatomía de los riñones, el sangrado durante la nefrolitotomía continuó siendo un problema considerable para los cirujanos. Se intentaron distintas incisiones, incluida la pielonefrolitotomía inferior de Zuckerkandl en 1908, que extendió una incisión de pielotomía al polo inferior del riñón. Partner recomendó una incisión en V con dos extremidades irradiando hacia los polos del riñón (Murphy, 1972). Se hicieron otros intentos para controlar el problema persistente del sangrado, entre ellos la com-

presión de los vasos del hilio y nuevos métodos de sutura. Se reconoce a Czerny como el primer cirujano que suturó una incisión de nefrotomía en 1887. En 1889, Kümmell fue el primer cirujano que realizó una nefrectomía parcial para una pionefrosis por cálculos (Redmon, 1983). En 1913, Lower revivió el interés por la pielolitotomía al sugerir que éste puede ser un método más seguro y sencillo de eliminación de los cálculos renales que la nefrolitotomía. Sin embargo, varias series pequeñas de casos indicaron que podría haber mayor incidencia de recurrencias luego de una pielolitotomía, lo que desfavoreció a esta técnica. En estudios posteriores se demostró que la recurrencia después de la pielolitotomía no era más frecuente que luego de la nefrotomía (Murphy, 1972). Este hallazgo, combinado con el rápido desarrollo de la urografía, llevó finalmente a que se prefiriera la pielolitotomía, una operación menos traumática (Gil-Vernet, 1983). El primer informe sobre el uso de coágulos para extirpar cálculos pequeños y fragmentos de cálculos de la pelvis y de los cálices renales fue de Dees y Fox en 1943 (Marshall, 1983). Se utilizaron fibrinógeno y trombina para crear un coágulo que se inyectaba dentro de la pelvis renal y producía un molde flexible de la pelvis y de los cálices. Al comienzo, el uso de esta técnica fue limitado, debido a la escasez de materiales y al riesgo de hepatitis. El interés por la pielolitotomía con coágulos se renovó al descubrir que el crioprecipitado era una excelente fuente de fibrinógeno concentrado (Fischer y col., 1980). Gil-Vernet, en 1965, fue pionero en la pielolitotomía extendida intrasinusal, que significó un importante avance en la cirugía abierta de riñón. Por su aplicabilidad amplia y su morbilidad mínima, este abordaje del sistema colector del riñón se convirtió en el procedimiento de elección para la mayoría de los cálculos de la pelvis renal. La pielolitotomía extendida se combinó con nefrotomías radiales múltiples para el tratamiento de cálculos coraliformes grandes y/o complejos (Wickham y col., 1974). **Si bien en Europa floreció la combinación de la pielolitotomía extendida y las litotomías radiales múltiples, en los Estados Unidos se popularizó la nefrolitotomía intrasegmentaria o nefrolitotomía anatrófica, descrita por Smith y Boyce en 1967, para la eliminación de los cálculos coraliformes.** La nefrolitotomía anatrófica permitió una amplia exposición del sistema colector intrarrenal. Con esta técnica, el cirujano realizaba una nefrotomía longitudinal entre los planos vasculares de las arterias renales segmentarias anterior y posterior. Los porcentajes de estado libre de cálculos de la moderna cirugía abierta de cálculos fueron excelentes, pero la morbilidad fue importante, y por eso continuó la búsqueda de nuevas técnicas y tecnologías.

Cálculos ureterales

Los cálculos ureterales se mencionan por primera vez en 1564. Ambroise Paré se refiere al "cruel dolor [que] atormentaba al paciente en el sitio en el que se alojaba el cálculo". También determinó que la consecuencia del impacto de los cálculos en ambos uréteres era la muerte (Murphy, 1972). Muchos autores describieron la presencia de cálculos en el uréter, pero transcurrieron más de 200 años antes de que pudiera realizarse una operación exitosa para eliminar los cálculos ureterales. En 1788, Desault diseñó un instrumento con un bisturí con filo protegido, el cual utilizó para realizar una incisión en el uréter y extirpar los cálculos. En 1879, Thomás Emmet realizó dos operaciones únicas. En un caso, utilizó pinzas para extraer un cálculo del orificio ureteral, y en el otro caso realizó la primera vaginoureterolitotomía. En los años siguientes se utilizaron numerosos enfoques, entre ellos los abordajes intraperitoneal, perineal, sacro y vaginal. **Se describieron distintas incisiones para diversas ubicaciones de los cálculos: las incisiones de Gibson o de Pfannenstiel para el uréter inferior y una incisión subcostal para el uréter superior.** Antes del desarrollo del cistoscopio, se hicieron muchos intentos para eliminar los cálculos en forma ciega. En 1889, Gustav Kolisher fue el primero que realizó con éxito una manipulación de un cálculo ureteral. Murphy (1972) informó que "localizó el cálculo con un catéter de extremo metálico varios centímetros por encima del orificio ureteral y a través de éste inyectó 30 cm^3 de aceite estéril". El descubrimiento de los rayos X en 1895 y la introducción del cistoscopio prepararon el terreno para el desarrollo de numerosas técnicas ingeniosas que utilizaron cestas, bujías y balones para la manipulación de los cálculos (Silber and Smith, 1986).

Impacto de la tecnología e introducción de la endourología

El desarrollo de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas para la cirugía de los cálculos dependió en gran medida de los avances tecnológicos en diversas áreas, entre ellos las **fibras ópticas**, los **estudios de imágenes** y el desarrollo de **litotritores por ondas de choque, ultrasonido, electrohidráulicos y láser**. La tecnología disponible aceleró el desarrollo de las técnicas modernas para la eliminación de los cálculos, como la **eliminación de cálculos por ureteroscopia**, la **nefrolitotomía percutánea** y, la más importante, la **litotricia con ondas de choque extracorpóreas.** El término *endourología* fue acuñado para abarcar las técnicas anterógradas y retrógradas para la manipulación cerrada del tracto urinario (Smith, 1982).

La era moderna en la endoscopia óptica comenzó cuando Max Nitze de Dresden utilizó un asa de platino incandescente y electrificada como fuente luminosa adosada al extremo distal del cistoscopio. En 1877, su cistoscopio original era enormemente complejo: el alambre incandescente requería un sistema de enfriamiento con agua y el delicado sistema eléctrico debía ser protegido del agua. De todas maneras, con esta invención se logró introducir con éxito una fuente luminosa junto con un telescopio directamente dentro de la vejiga (Reuter, 1964). Luego de su primer esfuerzo, Nitze trabajó con Benech, un óptico de Berlín, y con Leiter, un fabricante de instrumentos de Viena, para desarrollar el primer cistoscopio verdaderamente utilizable. En 1883, David Newman de Glasgow fue el primero en adaptar la nueva lámpara de Edison a un cistoscopio para ser usado en la vejiga de una mujer. El primer cistoscopio en el cual el telescopio y las vainas portadoras de luz eran componentes separados fue producido por Boisseau du Rocher en 1889. Hacia 1891,

el cistoscopio ya había sido equipado con pinzas e irrigación. En 1897, Albarran desarrolló la palanca de manipulación que facilitó la cateterización ureteral. Hacia 1900, Otis había inventado un sistema telescópico mucho más avanzado con una lente fabricada por Wappler. Uno de los cistoscopios más populares fue el cistoscopio combinado de Brown-Burger, que incorporó el principio de Brown de vaina separada.

El desarrollo de las fibras ópticas anunció una nueva era en la endoscopia. La transmisión de luz e imágenes a través de fibras de vidrio tan finas como un cabello trajo cambios revolucionarios a la urología. Si bien la transmisión de luz a través de fibras de vidrio fue presentada en Gran Bretaña en 1928 (Bagley y col., 1985), solo hacia fines de la década de 1950 el concepto comenzó a aplicarse a la endoscopia. Las fibras ópticas se utilizaban para iluminación y para transmisión de imágenes. Pasaron varios años antes de que se pudiera desarrollar un instrumento lo suficientemente pequeño para ser utilizado en urología. En 1963, las compañías ACMI y Richard Wolf presentaron sus cistoscopios de fibra óptica. Las ventajas de una fuente luminosa de fibra óptica eran obvias. La iluminación producida por la fibra óptica daba mejor luz y era "fría". Otra ventaja de las fibras ópticas era que se podía doblar el extremo del telescopio sin que el instrumento se rompiera y sin que se distorsionara la imagen, lo que permitió el desarrollo de instrumentos flexibles.

Ureteroscopia

Transcurrieron décadas hasta la aplicación de la endoscopia a los cálculos ureterales. El primer registro de pasaje de un endoscopio flexible dentro del uréter data de 1961 (Marshall, 1964). Los primeros procedimientos ureteroscópicos se realizaron con instrumentos rígidos o bien con ureteroscopios de fibra óptica flexibles de deflexión pasiva. Al comienzo, los endoscopios flexibles de deflexión pasiva no poseían un canal de trabajo y la irrigación se realizaba insertando un tubo guía (Takayasu y Aso, 1974). Desde entonces, el desarrollo de la óptica y de la mecánica permitió la transformación del ureteroscopio flexible de deflexión pasiva a deflexión activa (Bagley, 1987), la disminución de su calibre (de 13 F a 9 F y 7,5 F) (Grasso y Bagley, 1994; Elashry y col., 1997) y la incorporación de un canal de irrigación y de trabajo de 3,6 F (Grasso y Bagley, 1994). Los primeros ureteroscopios rígidos utilizados en la clínica tenían un canal de trabajo que permitía la extracción de los cálculos con cesta bajo visión y más tarde facilitaron la litotricia por endoscopia con ultrasonido y sondas electrohidráulicas (Grasso, 1999). Los primeros informes de ureteroscopia rígida de rutina pertenecen a Goodman (1977) y a Lyon y col. (1978). La aplicación de la fibra óptica permitió la aparición de un ureteroscopio semirrígido que permitió la miniaturización a 7 F, minimizando o evitando así la necesidad de realizar dilatación ureteral. Más aún, estos ureteroscopios podían doblarse en cierta medida dentro del uréter manteniendo una imagen óptica clara (Abdel-Razzak y Bagley, 1993). Paralelamente a los avances en los ureteroscopios rígidos y flexibles, fueron evolucionando los litotritores intracorpóreos, entre ellos las sondas ultrasónicas, electrohidráulicas, neumáticas y láser. Éstos permitieron la fragmentación efectiva de los cálculos a través del moderno equipamiento ureteroscópico en miniatura (véase la explicación más adelante en la sección de litotritores intracorpóreos). Además, se desarrollaron múltiples instrumentos de recolección de cálculos (p. ej., cestas para cálculos, pinzas de agarre de tres dientes, pinzas de recuperación) capaces de atravesar los canales de trabajo de los ureteroscopios rígidos y flexibles.

Técnicas percutáneas

En 1912, Hugh Hampton introdujo un cistoscopio pediátrico en un uréter muy dilatado y en la pelvis renal de un niño, pero recién en la década de 1940 comenzó la aplicación percutánea de técnicas endoscópicas al riñón. En 1941, Rupel y Brown, de Indianápolis, eliminaron un cálculo a través de un tracto de nefrostomía establecido quirúrgicamente con anterioridad, y en 1948 Trotter utilizó un cistoscopio para examinar el sistema colector del riñón en una cirugía renal abierta (Repel y Brown, 1941; Trotter, 1948). La colocación percutánea de un tubo de nefrostomía para drenar un riñón hidronefrótico fue registrada por primera vez por Goodwin y col. en 1955. En este paciente, el tubo de nefrostomía fue colocado sin el beneficio de la imagen. Solo en 1976 Fernstrom y Johannson establecieron el acceso percutáneo con la intención específica de extirpar un cálculo renal. Hacia fines de la década de 1970 y comienzos de la de 1980, los avances en los endoscopios, en los equipos de imágenes fluoroscópicas y en otros instrumentos como las sondas de litotricia por ultrasonido permitieron a los urólogos y radiólogos refinar las técnicas percutáneas estableciendo métodos de eliminación de los cálculos del tracto urinario superior.

Litotricia con ondas de choque extracorpóreas

Desde hace siglos se sabe que las ondas sonoras pueden ser dirigidas. En la antigua Grecia de Dionisio se utilizó este conocimiento para construir bóvedas que permitieran escuchar las conversaciones de los enemigos prisioneros. En los siglos XVIII y XIX se crearon gabinetes con espejos de sonido o eco que permitían transmitir el tictac de un reloj de bolsillo hasta una distancia mayor de 18 metros.

Las ondas de choque de alta energía han sido reconocidas desde hace años. Un ejemplo de los efectos de las ondas de choque de alta energía es el estruendo sonoro que se crea cuando los aviones atraviesan la barrera del sonido, capaz de romper una ventana. Otro ejemplo es el efecto de la onda de choque producida por una explosión. En los Dornier Medical Systems de la que era entonces Alemania Occidental, un grupo de ingenieros, investigando los efectos de las ondas de choque en el equipamiento militar, demostró que pueden ser reflejadas y, por lo tanto dirigidas. La posibilidad de aplicación de ondas de choque mecánicas a los tejidos humanos fue descubierta cuando, por casualidad, un ingeniero tocó un objeto diana en el mismo momento en que impactaba un proyectil de alta velocidad. El ingeniero sintió una sensación

similar a un choque eléctrico, aunque el punto de contacto en la piel estaba intacto (Hepp, 1984). Esta observación y su posible aplicación militar llevaron a Dornier a buscar técnicas que permitieran generar una onda de choque reproducible.

En 1969, desde el Ministerio de Defensa Alemán, Dornier comenzó a estudiar los efectos de las ondas de choque sobre los tejidos. El estudio trataba de determinar específicamente si las ondas de choque generadas por un proyectil al golpear contra la pared de un tanque podrían dañar los pulmones de uno de los miembros del equipo del tanque apoyado en esa pared. Durante este estudio, los ingenieros de Dornier desarrollaron técnicas para generar ondas de choque reproducibles y descubrieron que las generadas en el agua podían atravesar los tejidos vivos, a excepción de los pulmones, sin provocar daños perceptibles. Sin embargo, los materiales frágiles eran destruidos por las ondas de choque.

Comenzó a pensarse en la posibilidad de una aplicación médica de las ondas de choque. Si podían atravesar los tejidos sin dañarlos y eran capaces de fragmentar sustancias frágiles, tal vez podrían utilizarse para romper los cálculos renales. Más adelante, los ingenieros de Dornier descubrieron que las ondas de choque de baja energía apropiadas para uso médico podían generarse por medio de una descarga eléctrica bajo el agua y reproducirse de manera predecible.

En 1972, basándose en los estudios preliminares realizados por Dornier Medical Systems, se llegó a un acuerdo con Egbert Schmiedt, director de la clínica urológica en la Universidad de Munich, para continuar con las investigaciones acerca del potencial terapéutico de esta tecnología (Chaussy, 1986). El trabajo fue sustentado por el Ministerio Federal de Investigación y Tecnología de Alemania Occidental. Se realizaron varios prototipos del litotritor Dornier que fue evolucionando hasta culminar en el primer tratamiento de litotricia con ondas de choque extracorpóreas de un ser humano en febrero de 1980. La producción y la distribución del litotritor Dornier HM3 comenzó hacia fines de 1983. En 1984 la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue aprobado por la Dirección de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos (FDA). A partir de los trabajos pioneros de Dornier, muchas otras compañías han demostrado que se pueden generar ondas de choque capaces de fragmentar cálculos utilizando inducción electromagnética, microexplosiones, láser dirigido y cristales piezoeléctricos. Hasta la fecha, existen en todo el mundo más de 3.000 litotritores de distintos fabricantes y más de un millón de pacientes son tratados anualmente con litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

CÁLCULOS RENALES

El objetivo del manejo quirúrgico de los cálculos es **lograr la máxima eliminación de los cálculos con mínima morbilidad para el paciente**. La aparición de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas así como los continuos avances técnicos y tecnológicos en endourología han permitido tratar la mayoría de los cálculos renales con tratamientos mínimamente invasivos. Sin embargo, la aparición de modalidades de tratamiento nuevas y efectivas ha planteado el debate y la controversia acerca de las indicaciones para el uso de las diversas técnicas quirúrgicas. El desafío actual del urólogo en el tratamiento de los pacientes con cálculos en el tracto urinario superior es elegir la modalidad óptima de tratamiento sobre la base de las características del paciente y de los cálculos. Existen cuatro modalidades de tratamiento mínimamente invasivas para los cálculos renales, que se explican con detalle más adelante en este capítulo. Ellas son: litotricia con ondas de choque extracorpóreas, nefrolitotomía percutánea, cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada y cirugía laparoscópica de los cálculos. La litotricia con ondas de choque extracorpóreas se utiliza también en combinación con la nefrolitotomía percutánea ("técnica sándwich") y con la litrotricia ureterorrenoscópica. Con las técnicas mencionadas se logra un acceso apropiado y un buen manejo, por lo cual actualmente es raro que se requiera una cirugía abierta para el tratamiento de los cálculos. Ahora nos referiremos a las **estrategias** de tratamiento.

La mayoría (cerca del 80 al 85%) de los cálculos renales "simples" puede ser tratada satisfactoriamente con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Chaussy, 1988; Krings y col., 1992; Wickham, 1993). Grasso y col., (1995c) hicieron un estudio sobre 121 pacientes derivados para su tratamiento luego del fracaso de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, con el objetivo de definir en qué casos el tratamiento de cálculos en el tracto urinario superior con esta técnica tiene mayor probabilidad de fracaso. Los factores asociados con malos resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fueron, entre otros, la presencia de **cálculos renales de gran tamaño** (22,2 mm en promedio), **la ubicación de los cálculos en porciones dependientes u obstruidas del sistema colector, la composición de los cálculos** (mayormente oxalato de calcio monohidratado y brushita), la **obesidad o una contextura física** que inhibe la imagen y un alcance insatisfactorio del cálculo. En este grupo de pacientes en los que fracasó la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, los litotritores de segunda y tercera generación estuvieron más representados que el Dornier HM3. Los autores sugirieron considerar modalidades de tratamiento alternativas en estos pacientes (Grasso y col., 1995c). Por lo tanto, al tratar a un paciente con cálculos renales, la primera pregunta debería ser **"¿Es el paciente un candidato apropiado para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas o deberían utilizarse otras modalidades de tratamiento?"**.

Antes de seleccionar el enfoque quirúrgico más adecuado, se deben considerar los **factores relativos a los cálculos** (tamaño, número, ubicación, composición), la **anatomía renal** y la **clínica del paciente** (cuadro 99-1) en conjunción con la **morbilidad asociada con las diversas modalidades quirúrgicas** y con el **equipamiento disponible**. Si bien las decisiones acerca del tratamiento son el resultado de un análisis integral de múltiples factores, hemos reseñado por separado los factores y las consideraciones en el manejo de los cálculos renales, para una descripción más simplificada del tema.

Cuadro 99-1. *Factores que afectan el manejo de los cálculos renales*

Cálculo	*Anatomía renal*	*Clínica (paciente)*
Tamaño	Obstrucción/estasis	Infección
Número	Hidronefrosis	Obesidad
Composición	Obstrucción en la unión pieloureteral	Deformidad corporal
	Divertículo calicinal	Coagulopatía
	Riñón en herradura y otras anomalías ectópicas/de fusión	Jóvenes
	Polo inferior	Ancianos
		Hipertensión
		Insuficiencia renal

Evaluación preoperatoria

La evaluación del paciente con urolitiasis en la era de la nefrolitotomía percutánea y de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no ha cambiado sustancialmente con respecto a la época previa de la cirugía abierta de cálculos. Se requieren radiografías de buena calidad y estudios de contraste adecuados para documentar la extensión de los cálculos dentro del tracto urinario superior y la función/anatomía de la unidad renal afectada. En ocasiones es necesario realizar estudios adicionales, como nefrotomografías, tomografías computarizadas (CT), estudios con radionúclidos y estudios de contraste retrógrados, además de un urograma intravenoso para evaluar a estos pacientes. En todos los casos es necesaria una evaluación bacteriológica de la orina. Es muy importante determinar la composición de los cálculos eliminados o extraídos previamente. Si los cálculos previos contenían más del 30% de oxalato de calcio monohidratado (whewellita) o brushita, es probable que la fragmentación con litotricia con ondas de choque extracorpóreas sea más dificultosa. Si estos cálculos son de un tamaño límite, el urólogo puede inclinarse a realizar un procedimiento percutáneo en lugar de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La presencia de cistinuria puede revelarse en el análisis de cálculos previos o por la presencia de cristales de cistina característicos en el análisis de orina. En todo paciente con cálculo o cálculos que presenten signos radiográficos sugestivos de cistina (radiodensidad baja, apariencia de vidrio esmerilado, bordes lisos, cálculos bilaterales), se debe investigar la presencia de cistinuria antes de decidir el tratamiento, ya que el tratamiento de este tipo de cálculos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas no suele tener éxito. Muchas veces los cálculos pueden contener bacterias, incluso en aquellos casos de bacteriuria intermitente. Esto es particularmente cierto en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en el pasado. La fragmentación del cálculo, a pesar de la presencia de orina estéril, puede liberar endotoxinas bacterianas formadas previamente y bacterias viables, lo que pone al paciente en riesgo de complicaciones sépticas (Scherz and Parsons, 1987). Por lo tanto, los pacientes con características clínicas y radiológicas que sugieran la presencia de cálculos de estruvita, o aquellos pacientes en los que se sospeche una infección, deben recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro durante dos semanas antes de la operación para reducir el riesgo de sepsis. Se debe administrar antibiótico por vía parenteral antes de la operación en todo paciente en el que se sospeche una infección urinaria.

Historia natural

Cálculos calicinales

Antes de la existencia de las técnicas mínimamente invasivas, los urólogos eran reacios a eliminar cálculos asintomáticos o con mínima sintomatología encontrados incidentalmente en los cálices renales debido a la alta morbilidad asociada con la cirugía abierta de cálculos. Si bien las indicaciones tradicionales para la intervención, como **dolor, infección y obstrucción**, no han variado, la introducción de procedimientos menos invasivos ha permitido que los pacientes con síntomas leves o asintomáticos puedan considerar la posibilidad de tratamientos que se asocian con una importante reducción de la morbilidad. Sin embargo, la disponibilidad de nuevas técnicas debe dictaminar la decisión de realizar una intervención basada en una comprensión detallada de la historia natural de los cálculos calicinales.

Hubner y Porpaczy (1990) hicieron una reseña de la historia natural de los cálculos calicinales en 63 pacientes durante un período promedio de 7,4 años. Según su informe, de 80 cálculos, 6% fueron disueltos con terapia alcalina, 16% fueron eliminados espontáneamente, 40% requirieron intervención quirúrgica y 38% quedaron en el lugar. **Durante el período de observación, 45% de los cálculos aumentaron de tamaño, 68% de los pacientes tuvieron síntomas de infección y 51% de los pacientes tuvieron dolor. Así, la mayor parte de los cálculos calicinales, si se dejan evolucionar naturalmente, es probable que aumenten de tamaño y que provoquen dolor y/o infección.** A largo plazo, disminuyó la probabilidad de eliminación espontánea de los cálculos y aumentó la probabilidad de desarrollo de complicaciones (Hubner y Porpaczy, 1990). Glowacki y col. (1992) examinaron la historia natural de 107 pacientes con cálculos calicinales **asintomáticos** y encontraron que **la probabilidad de ocurrencia de episodios sintomáticos acumulativa en 5 años fue del 48,5%; la mitad de estos episodios requirió una intervención activa**. Se identificó una relación lineal entre el desarrollo de un evento sintomático y el número de cálculos previos, así como el número de cálculos asintomáticos en el momento de presentación. En 1988, en una Conferencia de Consenso de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) se trató el tema de los cálculos calicinales pequeños asintomáticos y se estableció que **el uso de litotricia con ondas de choque extracorpóreas para cálculos renales asintomáticos pequeños (menores de 5 mm) descubiertos de manera casual era controvertido y que era necesario contar con mayor cantidad de datos** (Conferencia de Consenso, 1988). La litotricia con ondas de choque extracorpóreas con su baja morbilidad podría considerarse una buena opción para el tratamiento preventivo de los cálculos

calicinales pequeños y asintomáticos, pero existen problemas de foco, tanto con el litotritor fluoroscópico como con el litotritor guiado por ultrasonido, que pueden dificultar el tratamiento de estos cálculos (menores de 5 mm) (Motola y Smith, 1990). Aún no ha sido determinado el papel del tratamiento preventivo de los cálculos pequeños (menores de 5 mm) no obstructivos y asintomáticos. Sin embargo, **se debe explicar a los pacientes acerca de la necesidad del seguimiento porque un porcentaje importante puede finalmente volverse sintomático y requerir tratamiento**. Las decisiones acerca del tratamiento deben basarse en la evaluación de los factores de riesgo individuales de cada paciente (Conferencia de Consenso, 1988). En varios grupos de pacientes, entre ellos los pacientes pediátricos, los pacientes con un riñón solitario, los pacientes con profesiones de alto riesgo (p. ej., pilotos) y las pacientes que consideran un embarazo, se indica el tratamiento de cálculos calicinales asintomáticos.

Históricamente, se consideraba poco probable que los cálculos calicinales simples inmóviles y no obstructivos pudieran ser la causa de un dolor en los flancos. Sin embargo, se ha comprobado que se logra un excelente alivio del dolor luego de la eliminación de cálculos calicinales pequeños con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, nefrolitotomía percutánea o ureteroscopia (Andersson y Sylvan, 1983; Brannen y col., 1986; Coury y col., 1988; Netto y col., 1989, Fernández y Carson, 1989; Brandt y col., 1993; Andreassen y col., 1997). El dolor inducido por los cálculos calicinales es típicamente un dolor sordo, profundo, diferente del dolor en el cólico renal (Coury y col., 1988). **Por lo tanto, un cálculo calicinal que se sospecha sintomático debe ser tratado.**

Cálculos coraliformes

Los cálculos coraliformes llenan la mayor parte del sistema colector del riñón. Típicamente ocupan la pelvis renal y se ramifican dentro de la mayoría de los cálices, y en su mayoría están compuestos de estruvita (Segura y col., 1994). Hasta comienzos de la década de 1970, algunos médicos creían que era mejor no tratar los cálculos coraliformes (Segura, 1977a). Sin embargo, existe ahora una mejor comprensión de la historia natural de estos cálculos. Blandy y Singh (1976) compararon 60 pacientes no tratados con 125 pacientes sometidos a una cirugía para la eliminación de estos cálculos. **La mortalidad en 10 años en el grupo de pacientes no tratados fue del 28%, en contraposición con una mortalidad del 7,2% entre los pacientes tratados con métodos conservadores o con cirugía.** Koga y col. (1991) informaron acerca de 167 pacientes con cálculos coraliformes, de los cuales 61 fueron tratados con métodos conservadores y seguidos durante un período promedio de 7,8 años. En 36% de los pacientes tratados con métodos conservadores se presentó insuficiencia renal crónica, y los porcentajes de morbilidad y mortalidad en este grupo fueron mayores que entre los pacientes tratados con cirugía. Teichman y col., (1995) examinaron 177 casos consecutivos con un período de seguimiento promedio de 7,7 años. En los tratados quirúrgicamente, notaron un porcentaje general de deterioro renal del 28% y un porcentaje de mortalidad general del 17%. El deterioro renal se asoció con mayor frecuencia con riñón solitario (77 contra 21%), con la presencia de cálculos previos (39 contra 14%), con la carga de los cálculos (cálculo coraliforme parcial: 13% contra coraliforme completo: 34%), con la presencia o la ausencia de derivación (58 contra 18%) y con vejiga neurogénica contra evacuación normal (47 contra 28%). La recurrencia de los cálculos fue un factor predictivo importante de diálisis. Dentro del grupo de pacientes a los que se les eliminó la totalidad de los cálculos, ninguno falleció por causas renales, en contraste con el 3% de los pacientes a los que no se les eliminaron fragmentos y el 67% de los pacientes que se rehusaron al tratamiento (Teichman y col., 1995). **Así, si no son tratados, los cálculos coraliformes de estruvita finalmente destruyen el riñón y representan un gran riesgo para la vida del paciente.** Las pautas clínicas para nefrolitiasis de la Asociación Americana de Urología (AUA) recomendaron que en un individuo sano, **los cálculos coraliformes de estruvita recientemente diagnosticados deben ser tratados quirúrgicamente**. Más aún, deben ser eliminados por completo para minimizar el riesgo de bacteriuria continua por bacterias reductoras de urea (Segura y col., 1994).

FACTORES RELATIVOS A LOS CÁLCULOS

Los factores relativos a los cálculos que deben considerarse en el tratamiento de la litiasis renal incluyen **la carga de los cálculos (tamaño y número) la composición y la ubicación de los cálculos**. El principal problema respecto de la ubicación de un cálculo renal es el tratamiento de un cálculo en el polo inferior y la influencia de la anatomía renal en el resultado de este tratamiento. Por esto el tema de los cálculos en el polo inferior se incluye en la sección referida a los factores relativos a la anatomía renal.

Elección del tratamiento según la carga de los cálculos

La carga de los cálculos (su tamaño y número) es tal vez el factor individual más importante en la determinación de la modalidad de tratamiento adecuada para un paciente con cálculos renales (Motola y Smith, 1990). Sin embargo, aún no se han determinado de manera definitiva los puntos de corte para el tamaño de los cálculos que deberían diferenciar entre aquellos que deben ser tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y aquellos que deben ser tratados con otras modalidades de tratamiento. Los cálculos renales se dividen convenientemente en **cálculos coraliformes y cálculos no coraliformes**, y la mayor controversia existe en el área de los cálculos no coraliformes.

Cálculos no coraliformes

Al referirnos a la eficacia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el tratamiento de los cálculos renales, el principal problema limitante no es

la desintegración del cálculo sino la eliminación de los restos del cálculo (Renner y Rassweiler, 1999). **Existe un acuerdo general acerca de que la definición más rigurosa del éxito de cualquier procedimiento de eliminación de los cálculos y la meta a alcanzar es el estado "libre de cálculos"** (Psihramis y col., 1992). Sin embargo, debido a que el resultado de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas depende totalmente de la eliminación espontánea de los cálculos destruidos, los resultados del tratamiento muchas veces se informan en términos de **porcentajes de éxito**, definiendo pacientes libres de cálculos o pacientes con pequeños fragmentos residuales asintomáticos. Se utilizan en la literatura diversos puntos de corte de entre 2 y 5 mm para definir el tamaño de estos fragmentos (véase más adelante el tema del destino de los fragmentos residuales), lo que hace difícil la comparación entre diferentes estudios. En un análisis prospectivo de 121 pacientes en los cuales la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fracasó, se encontró que en casi la mitad de los pacientes el motivo del fracaso del tratamiento fue la falta de eliminación de los fragmentos del cálculo. El tamaño promedio de los cálculos en estos pacientes, antes del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, era de 22,2 mm. En el 8% de los pacientes que tenían cálculos de un tamaño promedio de 33,7 mm antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se presentó una complicación con importante morbilidad, la calle litiásica o *Steinstrasse* (Grasso y col., 1995 c). **La falta de eliminación de los fragmentos del cálculo lleva a un alto porcentaje de retratamiento y a la utilización de un mayor número de procedimientos auxiliares.** Clayman y col. (1989) sugirieron que al comparar los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con los de la nefrolitotomía percutánea o al comparar distintos litotritores, se deben combinar los parámetros de porcentaje de liberación de los cálculos, porcentaje de retratamiento y el número de procedimientos auxiliares en un cociente de efectividad

$$\%\ \text{liberación de cálculos} \times 100 \div (100\% + \%\ \text{retratamiento} + \%\ \text{procedimientos auxiliares})$$

que podría expresar mejor los resultados y permitiría una comparación entre distintas modalidades de tratamiento. Por ejemplo, Netto y col. (1991), en un estudio comparativo entre nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos en el polo inferior, informaron porcentajes generales de liberación de los cálculos del 93,6% y del 79,2% para nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas, respectivamente; esta diferencia no fue muy significativa. Sin embargo, el cociente de efectividad fue de 93,7% para nefrolitotomía percutánea y de 55,9% para litotricia con ondas de choque extracorpóreas, que es una diferencia más marcada y expresa el porcentaje de retratamiento del 41% en el grupo de litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Netto y col., 1991).

El efecto negativo de una mayor carga de cálculos (tamaño y número) sobre el resultado de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas ha sido registrado en diversos grupos que utilizaron una variedad de litotritores (Drach y col., 1986; Lingeman y col., 1986; Politis y Griffith, 1987; El-Damanhoury y col., 1991, Mobley y col., 1993; Logarakis y col., 2000). **Existe actualmente un principio axiomático de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas según el cual al aumentar la carga de los cálculos, los porcentajes de liberación de los cálculos disminuyen y aumenta la necesidad de procedimientos auxiliares y de retratamiento.** Más aún, grandes cargas litiásicas se asocian con un mayor porcentaje de cálculos residuales, lo que preocupa especialmente en el tratamiento de los cálculos de estruvita (Segura, 1989). **La presencia de cálculos múltiples también afecta adversamente los resultados del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas** (Cass, 1995; Drach y col., 1986).

La figura 99-1 ilustra el efecto del tamaño de los cálculos renales solitarios sobre los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (véase fig. 99-1A) y de la nefrolitotomía percutánea (véase fig. 99-1B). La

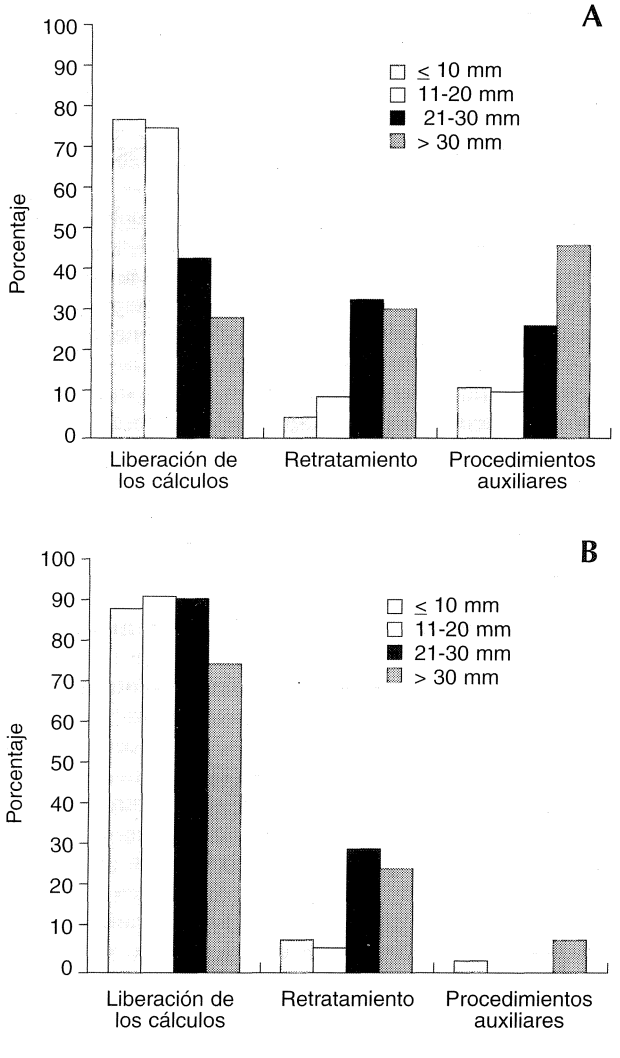


Fig. 99-1. A. Tratamiento de cálculos no coraliformes con litotricia con ondas de choque extracorpóreas estratificados según tamaño. **B.** Tratamiento de cálculos no coraliformes con nefrolitotomía percutánea estratificados según tamaño.

nefrolitotomía percutánea, si bien es más invasiva y suele asociarse con mayor morbilidad, logra mejores porcentajes de liberación de los cálculos y no está afectada por el tamaño del cálculo (Lingeman y col., 1987a). Otro tratamiento alternativo para litiasis renal es la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada, que también se afecta negativamente por una mayor carga de cálculos, pero posiblemente en menor medida que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas pues los fragmentos del cálculo se suelen eliminar o vaporizar al utilizar un láser de holmio. Fabrizio y col., (1998) evaluaron las características de los cálculos residuales luego de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada en un grupo de 100 pacientes y encontraron **que con una mayor carga de cálculos el porcentaje de casos con fragmentos residuales era mayor**. Los pacientes con cálculos de hasta 10 mm tuvieron menos del 20% de fragmentos residuales y los pacientes con cálculos mayores de 16 mm tuvieron más del 50% de fragmentos residuales. Así, al aumentar la carga de cálculos, la nefrolitotomía percutánea es más eficiente que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas o la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada.

Los algoritmos de tratamiento de los cálculos no coraliformes por lo común se dividen según el tamaño del cálculo. Los porcentajes generales promedio de liberación de los cálculos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos solitarios estratificados según su tamaño son de 79,9% (rango, 63-90%) para los cálculos de 10 mm o menores, de 64,1% (rango, 50-82,7%) para los cálculos de 11 a 20 mm, y de 53,7% (rango, 33,3-81,4%) para los cálculos mayores de 20 mm (Clayman y col., 1989; Psihrmis y col., 1992; Lingeman y col., 1994; Cass, 1995; Logarakis y col., 2000).

La incidencia de **cálculos menores de 10 mm de diámetro** es de aproximadamente 50 a 60% del total de cálculos únicos (Cass, 1995; Renner y Rassweiler, 1999; Logarakis y col., 2000). **Los resultados del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para este importante grupo de pacientes son satisfactorios y en general son independientes de la ubicación o la composición del cálculo.** Si bien se pueden lograr mejores resultados con nefrolitotomía percutánea o cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada para los cálculos de hasta 10 mm, estos procedimientos más invasivos, que se asocian con mayor porcentaje de morbilidad, se indican únicamente en circunstancias especiales (p. ej., en malformaciones anatómicas que provocan obstrucción o luego del fracaso de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas).

Los cálculos de entre 10 y 20 mm muchas veces son tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas como primera opción (Clayman, 1998). **Sin embargo, en este rango de tamaño la composición y la ubicación del cálculo influyen en los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y deben ser tomadas en cuenta.** Por ejemplo, el porcentaje de éxito de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos de 10 a 20 mm ubicados en el polo inferior es menor (55%) que para los cálculos del mismo tamaño ubicados en los cálices de los polos medio y superior (71,8 y 76,5%, respectivamente) (Saw y Lingeman, 1999). Havel y col. (1998) compararon los porcentajes de liberación de los cálculos en los pacientes con un cálculo solitario en el polo inferior tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o con nefrolitotomía percutánea. Para los cálculos menores de 10 mm, ambas modalidades terapéuticas fueron igualmente efectivas. Sin embargo, se logró una eliminación de los cálculos mucho más efectiva con la nefrolitotomía percutánea para los cálculos de entre 10 y 20 mm (73% contra 57%). Otro factor a tener en cuenta para el tratamiento de los cálculos mayores de 10 mm es su composición. Los cálculos de cistina tienen mala respuesta al tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, particularmente si son mayores de 15 a 20 mm (Hockley y col., 1989; Kachel y col., 1991). Del mismo modo, los cálculos de brushita han demostrado una resistencia a la fragmentación in vitro e in vivo superada solo por los cálculos de cistina (Dretler, 1988; Klee y col., 1991). En los pacientes con cálculos renales de 10 a 20 mm y factores predictivos de malos resultados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas se deben aconsejar modalidades de tratamiento alternativas. La nefrolitotomía percutánea y la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada están menos influenciadas por la ubicación y la composición del cálculo. Con estas técnicas se logran buenos resultados en el tratamiento de los cálculos renales de entre 10 y 20 mm, y los porcentajes de liberación de los cálculos registrados son del 89 y del 72%, respectivamente (Lingeman y col., 1994; Grasso y Ficazzola, 1999). Más adelante en el presente capítulo analizaremos los problemas de ubicación y composición del cálculo.

El manejo inicial de los **cálculos renales de entre 20 y 30 mm** es controvertido. Lingeman y col. (1987a) demostraron que la frecuencia de tratamientos múltiples aumentaba del 10 al 33% al utilizar litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos de 1 a 2 cm y de 2 a 3 cm respectivamente. Además, el porcentaje de liberación de los cálculos era solo del 34% en comparación con el 90% para los pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea (Lingeman, 1989a). Psihramis y col., (1992) informaron 94 cálculos renales mayores de 2 cm tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, de los cuales solo en 31 casos (33%) se logró un estado de liberación de los cálculos. Los pacientes con cálculos múltiples tuvieron un porcentaje similar de liberación de los cálculos del 32%. **Sobre la base de estos altos porcentajes de retratamiento y de la necesidad de procedimientos auxiliares, la Conferencia de Consenso de los NIH recomendó en 1988 el tratamiento inicial de los pacientes con cálculos mayores de 2 cm, infectados o no, con nefrolitotomía percutánea, seguido de litotricia con ondas de choque extracorpóreas en caso de ser necesario** (Consensus Conference, 1988). Sin embargo, debido a que los porcentajes de liberación de los cálculos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos renales de 2 a 3 cm tienen un amplio rango (33-65%), esta técnica, combinada con la colocación de un tutor ureteral (o endoprótesis), se considera una opción posible siempre y cuando se advierta al paciente acerca del alto índice de retratamiento y de la poca probabilidad de lograr un es-

tado libre de cálculos en comparación con la nefrolitotomía percutánea (Renner y Rassweiler, 1999).

Grasso y col. (1998) presentaron un informe sobre 51 pacientes con 66 cálculos de gran tamaño (2 cm o más) en el tracto urinario superior (45 renales, 21 ureterales) tratados con cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. **Un tercio de los pacientes con cálculos renales requirió una segunda endoscopia.** En tres pacientes con cálculos renales fue necesaria la conversión a nefrolitotomía percutánea. El porcentaje general de éxito luego del segundo procedimiento de cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada fue del 91%, lo cual es comparable a los resultados obtenidos con la nefrolitotomía percutánea. Sin embargo, a los seis meses de seguimiento (posible en 25 pacientes), solo 60% de los pacientes estaban libres de cálculos, 24% tenían restos pequeños en el polo inferior y 16% desarrollaron nuevos cálculos (Grasso y col., 1998). Así, con la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada para el tratamiento de grandes cargas de cálculos renales se obtiene un resultado inferior que con la nefrolitotomía percutánea, y debe utilizarse solo en los pacientes que son malos candidatos para la nefrolitotomía percutánea. Es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados para comparar los resultados de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada con los de la nefrolitotomía percutánea en la litiasis renal de alta carga.

Murray y col., (1995) presentaron un informe sobre 65 tratamientos de cálculos renales mayores de 3 cm utilizando monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. El porcentaje general de éxito de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue solo del 27% a los 3 meses. El mayor porcentaje de liberación de los cálculos (60%) se obtuvo para los cálculos menores de 500 mm^2 ubicados principalmente en la pelvis renal. El índice de liberación de los cálculos para los cálculos con áreas de superficie mayores de 1.000 mm^2 fue un desalentador 8%. En 23% de los pacientes se presentó calle litiásica. Del mismo modo, Lingeman y col., (1989a) informaron sobre 13 cálculos no coraliformes mayores de 3 cm tratados con monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Setenta y siete por ciento de los pacientes requirieron tratamiento posterior, mientras que solo 29% fueron considerados libres de cálculos. Por lo tanto, **el procedimiento de elección para los cálculos renales no coraliformes mayores de 3 cm es la nefrolitotomía percutánea, independientemente del tamaño, la ubicación o la composición del cálculo.**

En resumen, para los cálculos menores de 10 mm, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas suele ser la primera opción de tratamiento. Para los cálculos de entre 10 y 20 mm, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es aún la primera línea de tratamiento a menos que factores como la composición del cálculo, su ubicación o la anatomía renal inclinen la balanza hacia modalidades de tratamiento más invasivas pero definitivas (nefrolitotomía percutánea o cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada). Los cálculos mayores de 20 mm deben ser tratados en primera instancia con nefrolitotomía percutánea, a menos que existan indicaciones específicas para cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada (p. ej., diátesis hemorrágica, obesidad).

Cálculos coraliformes

Los cálculos coraliformes siguen siendo un desafío para los urólogos. **En su mayoría están compuestos por estruvita.** Los factores que predisponen a infecciones urinarias y a la retención de orina aumentan la probabilidad de formación de cálculos de estruvita (Gettman y Segura, 1999). **Otras sustancias que pueden formar cálculos coraliformes con menor frecuencia son la cistina, el oxalato de calcio monohidratado y el ácido úrico** (Segura, 1997). Como se mencionó antes, los tratamientos conservadores para estos cálculos llevan aparejado un alto riesgo de pérdida del riñón y pueden tener un porcentaje de mortalidad de hasta 30% (Blandy y Sing, 1976; Rous y Turner, 1977; Koga y col., 1991). El manejo ideal de los cálculos coraliformes es triple. En primer lugar, es esencial la extirpación quirúrgica completa de toda la carga de cálculos. Si no se elimina todo el material infectado, puede persistir una bacteriuria con bacterias reductoras de urea que puede llevar finalmente a una nueva aparición de cálculos. Se debe elegir el procedimiento o la combinación de procedimientos con los cuales sea posible lograr la liberación de todo el material litiásico con la menor morbilidad. En segundo lugar, se deben identificar y tratar adecuadamente las anomalías metabólicas. Algunos autores sugieren que en pacientes con cálculos infectados éstas son frecuentes (Segura, 1981). Otros han encontrado que luego de la eliminación completa de los cálculos la recurrencia es poco frecuente (Silverman y Stamey, 1983). Los resultados contradictorios de estos informes se pueden explicar por las distintas definiciones del término *cálculo infectado* y en especial por la inclusión de cálculos mixtos de estruvita y oxalato de calcio en estos estudios. En un grupo de pacientes con cálculos infectados, la probabilidad de anomalías metabólicas fue menor entre los pacientes con cálculos de estruvita pura que entre los pacientes con cálculos mixtos de estruvita y oxalato de calcio (Lingeman y col., 1995a, 1995b, 1995c). Por último, se deben tomar en cuenta las anormalidades anatómicas que pueden contribuir a la estasis en el tracto urinario.

Clasificación de los cálculos coraliformes

Según los informes de los estudios realizados a fines de la década de 1980 y comienzos de la 1990, los porcentajes de liberación de los cálculos para el tratamiento de los cálculos coraliformes variaron entre el 31 y el 85% para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y entre el 23 y el 86% para la nefrolitotomía percutánea (con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o sin ella) (Lam y col., 1992b). Una explicación posible para esta variedad en los resultados es la dificultad para determinar con exactitud la carga litiásica. Tradicionalmente se define al cálculo coraliforme como un cálculo en la pelvis renal que se extiende al menos a dos grupos calicinales. En el pasado, estos cálculos se clasificaban como parciales o completos. Los parciales se definían como cálculos en la pelvis renal que se extienden a dos grupos calicinales, y los completos se definían como cálculos en la pelvis renal que se extienden a todos los

grupos calicinales principales, llenando al menos el 80% del sistema colector. Esta clasificación simple era suficiente pues existía una sola opción de tratamiento: la cirugía abierta. Con el advenimiento de nuevas modalidades de tratamiento menos invasivas, como la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, que son muy sensibles a la carga de cálculos, se hizo necesario clasificarlos según criterios cuantitativos reproducibles para permitir a los urólogos comparar adecuadamente los resultados obtenidos con diferentes modos de tratamiento y elegir el método más adecuado. La clasificación morfológica en cálculos parciales o completos es inadecuada, como lo demuestran Lam y col., (1992c), quienes encontraron superposición en las cargas litiásicas de los cálculos clasificados de esta manera. Para los cálculos de entre 501 y 1.500 mm^2, hubo superposición entre los cálculos clasificados como parciales y completos en el 66 y 56,1% de los casos, respectivamente. Se han propuesto diversos esquemas de clasificación de los cálculos renales (Rocco y col., 1984; Griffith y Valiqutte, 1987; Ackerman y col., 1989; DiSilverio y col., 1990). Sin embargo, su uso en la práctica clínica es limitado debido a que son complicados o demasiado subjetivos. El método más exacto utilizado para estimar los cálculos coraliformes según su tamaño es la tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional, que ha demostrado tener correlación con el volumen real del cálculo medido por desplazamiento de agua (fig. 99-2) (Lam y col., 1992 c). Pero debido a que es un estudio costoso y que demanda mucho tiempo, la tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional no es apropiada para uso clínico de rutina. Lam y col. (1992c) propusieron un sistema objetivo simple de clasificación midiendo el área de superficie del cálculo según radiografías estándar de riñón, uréter y vejiga. La técnica utiliza una lapicera electrónica o "mouse" para trazar el contorno del cálculo sobre un pad digitalizado conectado a una terminal de computadora, que luego calcula el área de superficie del cálculo. Se ha demostrado que el área de superficie del cálculo, si bien es una medida bidimensional, se correlaciona muy bien con el volumen de éste (Stolk y Ettershank, 1987; Lam y col., 1992c). Esta técnica facilita la comparación entre distintas modalidades de tratamiento de los cálculos coraliformes (Segura, 1997).

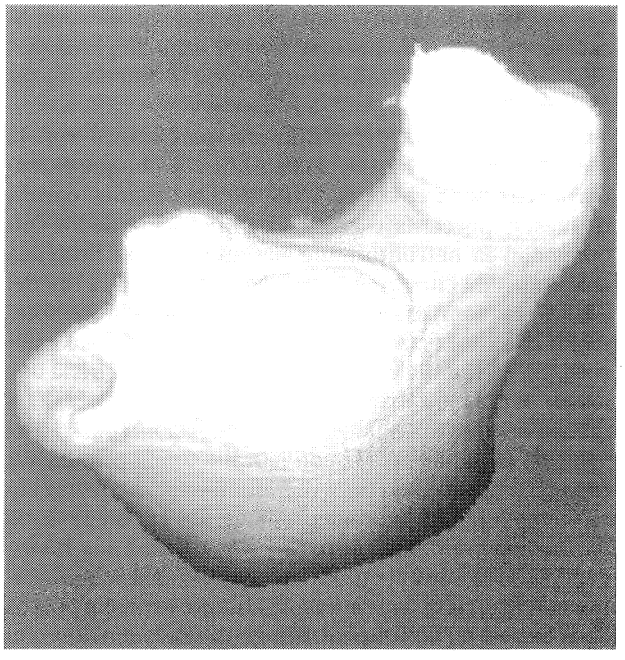


Fig. 99-2. Reconstrucción de un cálculo coraliforme con tomografía computarizada tridimensional.

Manejo quirúrgico de los cálculos coraliformes

El porcentaje general de liberación de los cálculos luego de una cirugía abierta de cálculos de estruvita es de alrededor del 85%, con un porcentaje de recurrencia de cálculos del 30% en 6 años (Griffith y col., 1978). Lingeman y col. (1987) compararon los resultados de una combinación de nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas con los resultados de los informes de nefrolitotomía anatrófica y demostraron que el porcentaje de liberación de los cálculos (191 de 224, u 85% de todos los casos de cálculos coraliformes tratados con terapia combinada) era similar al obtenido con cirugía abierta. Sin embargo, la convalecencia y el tiempo de internación fueron más cortos con la nefrolitotomía percutánea y se redujo la pérdida de sangre. Del mismo modo, Snyder y Smith (1986) compararon la nefrolitotomía percutánea con la nefrolitotomía anatrófica para el tratamiento de los cálculos coraliformes. En su estudio, encontraron un mayor porcentaje de retención de fragmentos de cálculos con la nefrolitotomía percutánea que con la nefrolitotomía anatrófica (13 contra 0%, respectivamente). Sin embargo, la nefrolitotomía percutánea tiene importantes ventajas respecto a la nefrolitotomía anatrófica. Con la nefrolitotomía percutánea el tiempo de la intervención es menor, también es menor la necesidad de transfusiones sanguíneas y de opiáceos y es mucho más rápido el retorno del paciente a su trabajo. Todo esto favorece a la nefrolitotomía percutánea sobre la nefrolitotomía anatrófica (Snyder y Smith, 1986).

Con la creciente experiencia en nefrolitotomía percutánea (con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o sin ella) podrán mejorar en el futuro los resultados del tratamiento de los cálculos coraliformes. Lam y col., (1992b) compararon 252 pacientes tratados desde 1984 hasta 1987 con 91 pacientes tratados desde 1988 hasta 1990. En el primer grupo, el acceso renal lo realizaron los radiólogos, y en el segundo grupo lo hicieron exclusivamente urólogos. Los autores notaron una disminución importante en la proporción de casos manejados con terapia combinada (nefrolitotomía percutánea más litotricia con ondas de choque extracorpóreas) en el segundo grupo (35%) en comparación con el primer grupo (65%). En el segundo grupo fue más frecuente el uso de vías múltiples. Los porcentajes generales de liberación de los cálculos (83,3 y 86,6%) no difirieron entre ambos grupos, a pesar de que en el segundo grupo se trataron cálculos de mayor tamaño. Sin embargo, en el segundo grupo no hubo necesidad de realizar transfusiones sanguíneas, comparado con un porcentaje de transfusiones

del 11,1% en el primer grupo. El porcentaje de complicaciones pulmonares fue mayor en el segundo grupo (8,8 contra 2,8%), lo que refleja un uso más liberal de la punción en el polo superior.

Al comparar la nefrolitotomía percutánea con la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos coraliformes, el porcentaje general de liberación de los cálculos con la nefrolitotomía percutánea con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o sin ella fue del 84,2%, en comparación con el 51,2% con la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. En el 30,5% de los casos tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue necesario realizar procedimientos auxiliares, en comparación con solo el 3,4% en el grupo tratado con nefrolitotomía percutánea. El porcentaje de éxito de la nefrolitotomía percutánea como terapia inicial fue independiente de la composición del cálculo y en todos los casos fue superior a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. **La monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas tuvo éxito solo en un pequeño grupo de pacientes con carga de cálculos de 500 mm² o menor en el sistema colector no dilatado (porcentaje de liberación de los cálculos del 92% en este grupo de pacientes).** Sin embargo, este subgrupo representó solo el 3% del total de pacientes con cálculos coraliformes (Lam y col., 1992a). En un estudio prospectivo aleatorizado, Meretyk y col. (1997) compararon 27 pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y 23 pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea (con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o sin ella). Los porcentajes de liberación de los cálculos fueron del 74% en el grupo de nefrolitotomía percutánea y del 22% en el de litotricia con ondas de choque extracorpóreas. El porcentaje de complicaciones y el número de procedimientos auxiliares fue mucho mayor en el grupo tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas comparado con el de nefrolitotomía percutánea. Los autores concluyeron que la nefrolitotomía percutánea seguida de litotricia con ondas de choque extracorpóreas, si es necesario, es superior a la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos coraliformes. El uso de la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos de estruvita puede ser particularmente problemático debido a que los fragmentos residuales "insignificantes" evitarían la esterilización de la orina, aumentando así el riesgo de reaparición de los cálculos.

El uso de técnicas endourológicas múltiples para el tratamiento de los cálculos coraliformes se considera una terapia combinada. El régimen utilizado con más frecuencia fue descrito por Streem y col., (1987) como terapia sándwich y consiste en una reducción de la masa por vía percutánea en primer lugar, seguida de litotricia con ondas de choque extracorpóreas de los fragmentos o de las extensiones infundíbulo-calicinales residuales inaccesibles del cálculo. Luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se realiza un procedimiento percutáneo secundario (Streem, 1997b). Las distintas etapas están separadas por 1 o 2 días. Los porcentajes de liberación de los cálculos con terapia combinada son similares a los obtenidos con nefrolitotomía percutánea sola o con cirugía abierta (Lam y col., 1992a). **El manejo de los cálculos coraliformes con terapia combinada debe considerarse de naturaleza primariamente percutánea, y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas solo un adyuvante para minimizar el número de accesos requeridos.** Las técnicas mejoradas de nefrolitotomía percutánea, que incorporan el uso intensivo del nefroscopio flexible y permiten una liberación completa o casi completa del material litiásico en el primer procedimiento, disminuyen o eliminan la necesidad de tratamiento adicional con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Newmark y col., 1995; Beaghler y col., 1999).

El Comité de Nefrolitiasis de la Asociación Americana de Urología publicó las recomendaciones para el manejo de los cálculos coraliformes basadas en un metaanálisis de los datos de los resultados de la revisión de 110 artículos publicados (Segura y col., 1994). Según el Comité, se debe informar al paciente acerca de todas las opciones de tratamiento (litotricia con ondas de choque extracorpóreas, nefrolitotomía percutánea, terapia combinada de ambas técnicas, cirugía abierta). Como guía, en la mayoría de los casos de cálculos coraliformes de estruvita debe utilizarse la nefrolitotomía percutánea seguida de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas o de la repetición de la nefrolitotomía percutánea. La nefrolitotomía percutánea debe ser la primera parte del tratamiento combinado. La litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la cirugía abierta no deben utilizarse para la mayoría de los pacientes estándar como primera línea de tratamiento. **La nefrolitotomía percutánea y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas son igualmente efectivas como opciones de tratamiento de los cálculos coraliformes de pequeño volumen cuando la anatomía renal es normal o casi normal. También la cirugía abierta es una opción apropiada en situaciones inusuales en las que se supone que no se podrá eliminar el cálculo con un número razonable de procedimientos de nefrolitotomía percutánea y/o de litotricia con ondas de choque extracorpóreas.** La nefrectomía es una opción razonable cuando se encuentra un cálculo coraliforme en un riñón con mal funcionamiento.

Elección del tratamiento según la composición de los cálculos

El concepto de fragilidad del cálculo fue introducido por primera vez por Dretler (1988). La facilidad con la cual un cálculo puede fragmentarse con litotricia con ondas de choque extracorpóreas varía según la composición del cálculo. Más aún, cálculos de igual composición pueden fragmentarse de manera diferente (Bhata y col., 1989; Sakamoto y col., 1991; Wang y col., 1993; Wu y col., 1993; Pittomvils y col., 1994). La composición del cálculo también puede influir, aunque en menor grado, sobre la eficacia de los litotritores intracorpóreos. Teichman y col., (1998d) informaron que el láser de holmio in vitro era más efectivo para el tratamiento de los cálculos

de estruvita y menos efectivo para los de oxalato de calcio monohidratado. Estos resultados parecen tener correlación con el umbral térmico para los cálculos de distinta composición. Diversos grupos han estudiado el impacto de la fragilidad del cálculo con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas in vitro. En sus informes los resultados se presentan de dos maneras: según el porcentaje de cálculos fragmentados con un número dado de ondas de choque (Dretler, 1988; Bhatta y col., 1989; Sakamoto y col., 1991) o según el número de ondas de choque requeridas para fragmentar los cálculos de distintos tamaños (Wang y col., 1993; Wu y col., 1993; Pittomvils y col., 1994). Los datos comunicados por Saw y col., y por otros autores demostraron que para igual tamaño, **los cálculos de cistina y brushita son los más resistentes a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, seguidos de los cálculos de oxalato de calcio monohidratado. Luego, en orden descendente, están los cálculos de hidroxiapatita, estruvita, oxalato de calcio dihidratado y ácido úrico** (Pittomvils y col., 1994; Saw y Lingeman, 1999). La composición del cálculo puede afectar también el tipo de fragmentos producidos. Los cálculos de cistina y de oxalato de calcio monohidratado no solo son difíciles de romper, sino que también tienden a producir fragmentos relativamente grandes y, por lo tanto, pueden ser difíciles de eliminar del sistema colector (Pittomvils y col., 1994; Rutchnick y Resnick, 1997). **En general, los cálculos que se fragmentan con dificultad (como los de brushita, cistina, oxalato de calcio monohidratado) deben tratarse con litotricia con ondas de choque extracorpóreas solo cuando son pequeños (o sea, menores de 1,5 cm). Para tratar los cálculos de mayor tamaño es preferible utilizar la nefrolitotomía percutánea o la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada.**

Los pacientes con **cistinuria** presentan un desafío terapéutico y suelen ser sometidos a procedimientos múltiples para la eliminación de los cálculos durante el transcurso de sus vidas. Chow y Streem (1998) informaron sobre 31 pacientes con cistinuria sometidos a una intervención selectiva por 61 episodios litiásicos. En su informe, la probabilidad de recurrencia de litiasis en 1 año fue del 27% y en 5 años del 73%. La alta probabilidad de repetición de los procedimientos muestra la necesidad de elegir la modalidad de tratamiento efectiva menos invasiva a fin de reducir la morbilidad. Desafortunadamente, con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas utilizada en forma no selectiva para los cálculos de cistina se obtienen malos resultados. Hockley y col., (1989) informaron acerca de 43 pacientes con cistinuria tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y nefrolitotomía percutánea. El porcentaje de liberación de los cálculos con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos de 20 mm o menores fue del 70,5% y para los cálculos mayores de 20 mm fue del 41%. Los resultados de la nefrolitotomía percutánea en cambio fueron del 100 y del 92%, respectivamente. Kachel y col. (1991) revisaron 18 pacientes con cálculos de cistina y sugirieron un algoritmo de tratamiento basado en su experiencia y en la experiencia registrada de otros autores. Recomendaron **monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos renales de cistina de 15 mm o menores y nefrolitotomía percutánea para los cálculos mayores de 15 mm de diámetro**. En un informe de tratamiento selectivo ajustado según el tamaño del cálculo en 31 pacientes con cistinuria, el porcentaje de liberación de los cálculos fue del 86,9% (Chow y Streem, 1998). Rudnick y col. (1999) informaron un porcentaje de liberación de los cálculos del 83% en seis pacientes con cálculos de 1,5 a 3 cm tratados con cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. Sugirieron **considerar a la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada como una alternativa a la nefrolitotomía percutánea en los pacientes con cistinuria con cálculos de 1,5 a 3 cm. Debido al riesgo de por vida de recurrencia de los cálculos en los pacientes con cistinuria, la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada es una alternativa atrayente para la nefrolitotomía percutánea debido a su menor morbilidad**.

Los cálculos de **brushita** han demostrado una resistencia a la fragmentación in vitro solo superada por los cálculos de cistina (Dretler, 1988). Klee y col. (1991) presentaron un informe sobre 30 pacientes con un total de 46 cálculos de brushita. El porcentaje general de éxito con la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue del 65% (incluso para fragmentos menores de 4 mm), con un promedio de 1,5 sesiones por cálculo. Sin embargo, solo en el 11% de los pacientes se logró un estado libre de cálculos. Por otro lado, tanto con la nefrolitotomía percutánea como con la ureteroscopia se logró un 100% de éxito, y porcentajes de liberación de los cálculos del 100 y del 66%, respectivamente. De 20 riñones con fragmentos residuales menores de 4 mm, en 12 se observó un recrecimiento rápido a un tamaño significativo dentro de los 3 a 12 meses. **Por lo tanto, cuando se sospechan o se confirman cálculos de brushita, se debe aplicar un algoritmo de tratamiento quirúrgico similar al utilizado para los cálculos de cistina.**

Si bien la resistencia a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es típica de los cálculos muy duros, también es característica de los cálculos de matriz muy blandos menos frecuentes compuestos de hasta 65% de materia orgánica (en comparación con el 2 al 3% de materia orgánica en la mayoría de los cálculos urinarios no infectados). Los cálculos de matriz son radiolúcidos y suelen asociarse con bacteriuria reductora de urea. La litotricia con ondas de choque extracorpóreas no es efectiva para el tratamiento de estos cálculos, que en cambio responden mejor a la nefrolitotomía percutánea (O'Connor y col., 1990).

Otro cálculo radiolúcido blando descrito es el compuesto por **indinavir**, un inhibidor de la proteasa utilizado con frecuencia para el tratamiento de los pacientes con SIDA (Daudon y col., 1997). Mahoney y col. (1998) informaron una incidencia de cálculos renales sintomáticos en 13,1% de 183 pacientes tratados con indinavir. Del mismo modo, Reiter y col. (1999) informaron una incidencia de episodios litiásicos sintomáticos en 12,4% de 105 pacientes tratados con indinavir. El tiempo promedio de administración de indinavir antes del episodio litiásico agudo fue de 21,5 semanas. Doce de 16 cálculos fueron eliminados espontáneamente. Kohan y col.,

(1999) informaron sobre 13 pacientes sintomáticos con cálculos de indinavir; el tratamiento conservador tuvo éxito en 11 pacientes, y en 2 pacientes se colocó un tutor. Los cálculos se describieron como extremadamente friables, y por lo tanto, en los casos que requirieron intervención se logró liberar la obstrucción por medio de la manipulación mecánica inducida por la colocación del tutor ureteral y combinada con una mayor hidratación.

La posibilidad de predecir la composición de los cálculos y, en consecuencia, el número de ondas de choque requeridas para su fragmentación completa sería muy beneficiosa para elegir el tratamiento adecuado para el paciente con litiasis. Pero, a excepción de los pacientes con cistinuria y los pacientes con análisis previo de sus cálculos, es muy difícil hacer una predicción exacta de la composición de los cálculos sobre la base de los estudios por imágenes. Dretler fue el primero en sugerir la posibilidad de diferenciar por medio de una radiografía simple entre los distintos subtipos de cálculos de oxalato de calcio y la posible relación con la fragilidad del cálculo (Dretler, 1988; Detler y Polykoff, 1996). Utilizando patrones de radiografías para predecir la fragilidad del cálculo, Wang y col., (1993) encontraron que los cálculos con bordes lisos y con estructura homogénea necesitaban mayor cantidad de ondas de choque para fragmentarse completamente comparados con los cálculos redondos, reticulados en forma radial con bordes espiculados y con los cálculos con margen y estructura irregular. Del mismo modo, en un estudio retrospectivo de 485 pacientes, Bon y col., (1996) encontraron que los cálculos lisos, uniformes, abultados, con densidad mayor que la densidad ósea (de la 12ª costilla o de la apófisis transversa), respondían mal a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas; el porcentaje de liberación de los cálculos para los cálculos lisos radiológicamente densos fue del 34% y para los cálculos con bordes irregulares fue del 79%. **Sin embargo, según el informe de un estudio prospectivo, la exactitud en la predicción de la composición del cálculo en general a partir de radiografías simples fue solo de 39%, lo que resulta insuficiente para el uso clínico** (Ramakumar y col., 1999).

Con el surgimiento de la tomografía computarizada sin contraste para la evaluación del cólico renal ha crecido el interés en comparar las mediciones del coeficiente de atenuación de la tomografía computarizada sin contraste con la composición de los cálculos. Mostafavi y col. (1998b), en un estudio in vitro que utilizó valores absolutos de atenuación de la tomografía computarizada helicoidal en dos niveles de energía, fueron capaces de predecir con exactitud la composición química de los cálculos urinarios puros. De manera similar, Saw y col. (2000b) encontraron que la tomografía computarizada a 1 mm de colimación (120 kV) era capaz de diferenciar in vitro entre distintos grupos de cálculos (cada uno contiene al menos 60% de un mismo material litiásico) sobre la base de los valores absolutos de atenuación. Se notó un efecto definitivo del tamaño del cálculo sobre las medidas de atenuación y un efecto notable del ancho de colimación del rayo sobre la atenuación medida (Saw y col., 2000b). Más aún, los valores de atenuación de la tomografía computarizada in vitro pueden predecir la fragilidad de los cálculos de calcio (Saw y col., 2000a). Si bien es posible predecir la composición de los cálculos cistinúricos, de ácido úrico y de estruvita sobre la base de la clínica del paciente, sería un avance aún mayor poder diferenciar en el preoperatorio entre subgrupos de cálculos de oxalato de calcio y predecir la fragilidad del cálculo para poder elegir entre la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y otras modalidades de tratamiento alternativas. Desafortunadamente, la mayoría de los cálculos no son de composición homogénea. Los datos son insuficientes para determinar la utilidad clínica de la tomografía computarizada sin contraste en la predicción de la composición del cálculo, en especial para los cálculos de oxalato de calcio, ya que la densidad y el tamaño del cálculo pueden variar según la cantidad de cada componente cristalino.

Elección del tratamiento según la anatomía renal

Los factores anatómicos, congénitos o adquiridos, que obstaculizan la liberación de los cálculos afectan en modo adverso el resultado de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Las anomalías congénitas suelen presentarse en el tracto urinario superior, y virtualmente cualquier condición que afecte el drenaje del riñón se asocia con un mayor índice de formación de cálculos. Entre las anomalías congénitas asociadas con mayor riesgo de cálculos renales se incluyen la obstrucción en la unión pieloureteral (Husmann y col., 1996), el riñón en herradura (Jones DJ y col., 1991) y otras anomalías ectópicas o de fusión, así como los divertículos calicinales (Cohen y Preminger, 1997). La naturaleza dependiente de los cálices del polo inferior también puede afectar la liberación de los cálculos luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La litotricia con ondas de choque extracorpóreas tiene malos resultados en presencia de hidronefrosis (Winfield y col., 1988) y de obstrucción (Drach y col., 1986). En un estudio retrospectivo, la hidronefrosis se identificó como la principal causa que impedía la eliminación de los fragmentos residuales luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Shigata y col., 1999). Cualquier obstrucción distal al cálculo continúa siendo una contraindicación para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. En presencia de obstrucción e infección, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede llevar a una urosepsis que puede poner en peligro la vida (Meretyk y col., 1992). Más aún, si no se trata la obstrucción concomitante, es difícil que los fragmentos del cálculo puedan ser eliminados y es probable la recurrencia de la litiasis.

Obstrucción en la unión pieloureteral

La obstrucción en la unión pieloureteral en el adulto se asocia frecuentemente con cálculos urinarios. Sin embargo, puede ser difícil diferenciar entre una obstrucción de la unión pieloureteral primaria y una obstrucción debida a edema por un cálculo impactado en la unión pieloureteral. Más aún, la presencia de cálculos en la unión pieloureteral puede agravar el grado de una obstrucción

preexistente y potencialmente exacerbar una unidad renal ya comprometida (Rutchick y Resnick, 1998). Se ha tratado de examinar si los cálculos asociados con obstrucción en la unión pieloureteral se forman simplemente debido a la obstrucción anatómica y a la estasis urinaria asociada o si existen anormalidades metabólicas como etiología de la formación de los cálculos. Husmann y col., (1995) revisaron registros de 111 pacientes con obstrucción en la unión pieloureteral y cálculos renales simultáneos. Encontraron que 71% de los pacientes con cálculos que no eran de estruvita tenían anormalidades metabólicas importantes. Además, más del 60% de los cálculos recurrentes en este grupo aparecieron en el riñón contralateral. Del mismo modo, 68% de 22 pacientes pediátricos tratados por obstrucción en la unión pieloureteral asociada con cálculos renales tuvieron recurrencia durante un período de seguimiento promedio de 9 años (Husmann y col., 1996). Así, **además de la obstrucción anatómica que contribuye a la formación de los cálculos, es frecuente la presencia de anormalidades metabólicas subyacentes en los pacientes con obstrucción de la unión pieloureteral**. Si bien los pacientes con cálculos y obstrucción de la unión pieloureteral concomitante han sido tratados tradicionalmente con pieloplastia abierta y extracción del cálculo, con nefrolitotomía percutánea y endopielotomía concomitante se pueden obtener buenos resultados con menor morbilidad. La endopielotomía, que es una incisión intraluminal de la obstrucción de la unión pieloureteral, tiene un porcentaje de éxito general del 85% (Goldfisher y col., 1998) y puede combinarse fácilmente con la nefrolitotomía percutánea. Además, el enfoque percutáneo permite una inspección nefroscópica cuidadosa de la unión pieloureteral y la realización de estudios de Whitaker, si es apropiado. Se puede realizar también una endopielotomía retrógrada, pero en presencia de cálculos se prefiere el enfoque anterógrado.

Divertículos calicinales

Los divertículos calicinales son eventraciones congénitas del sistema colector renal revestidas de epitelio de transición. Es típica la presencia de un cuello angosto que comunica con el sistema colector. La incidencia, determinada por un pielograma intravenoso, es de 0,21 a 0,6%. La incidencia de formación de cálculos en un divertículo calicinal es de entre 9,5 y 39% (Middleton y col., 1974; Timmons y col., 1975; Michel y col., 1995). La mayoría de los divertículos no requiere intervención ya que solo un tercio de los pacientes presentan síntomas. Se cree que la estasis de orina en el divertículo es la causa subyacente de formación de los cálculos. Hsu y Streem (1998) presentaron un informe sobre 14 pacientes con cálculos en divertículos calicinales, de los cuales el 50% presentaron anomalías metabólicas. Bell y Lingeman (2000), en cambio, informaron un seguimiento a largo plazo de 44 pacientes con cálculos en divertículos calicinales tratados con nefrolitotomía percutánea (promedio de seguimiento, 47 meses) y encontraron recurrencia solo en el 13% de los pacientes. Liatsikos y col. (2000) encontraron una incidencia baja de anomalías metabólicas en 49 pacientes con cálculos diverticulares calicinales, lo cual también apoya la idea de una base anatómica en la formación de este tipo de cálculos.

Tradicionalmente, los divertículos calicinales se trataban con nefrostomía quirúrgica abierta con cierre del infundíbulo, marsupialización y fulguración de la cavidad diverticular o nefrectomía parcial. Sin embargo, con el advenimiento de la cirugía mínimamente invasiva como la nefrolitotomía percutánea, la ureteroscopia, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la cirugía laparoscópica, es raro que se traten con cirugía abierta. El uso de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos diverticulares es controvertido. La mayoría de los investigadores coinciden en que para prevenir la recurrencia de la litiasis, la eliminación del cálculo debe ser acompañada por la erradicación del divertículo –un objetivo que no se cumple con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Cohen y Preminger, 1997). Una revisión de la literatura relevante muestra que **el porcentaje promedio de liberación de los cálculos para los cálculos diverticulares calicinales tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas es solo del 21%** (rango entre 4-58%). Sin embargo, la mayoría de los pacientes quedan libres de síntomas (aunque con un seguimiento limitado) luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (promedio, 60%; rango, 36-86%) (Renner y Rassweiler, 1999). Streem y Yost (1992) sugirieron que en un número selecto de pacientes la litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede lograr resultados aceptables. Presentaron un informe sobre 19 pacientes con cálculos diverticulares menores de 1,5 cm y un cuello diverticular funcionalmente evidente. Durante un período de seguimiento promedio de 24 meses, el porcentaje de pacientes libres de cálculos fue del 58% y el de pacientes asintomáticos fue del 86%. **La monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos en divertículos calicinales es apropiada solo en pocos casos seleccionados** (Cohen y Preminger, 1997; Shalhav y col., 1998).

La nefrolitotomía percutánea es la opción quirúrgica más utilizada para los cálculos en divertículos calicinales (Shalhav y col., 1998). Revisando la literatura se ve que los resultados obtenidos con el tratamiento con nefrolitotomía percutánea son muy superiores a los obtenidos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Eshghi y col., 1985; Hulbert y col., 1988 a; Ellis y col., 1991; Jones JA y col.; 1991, Lang, 1991; Hendrikx y col., 1992; Bellman y col., 1993; Shalhav y col., 1998; Donnellan y col., 1999; Monga y col., 2000). El porcentaje promedio de liberación de los cálculos es del 93% (rango 77-100%) y el porcentaje de pacientes asintomáticos es del 88% (rango, 75-100%). Además, la nefrolitotomía percutánea permite el tratamiento del divertículo; según los informes, en el 78% de los pacientes (rango, 20-100%) se produce la subsecuente obliteración. Es preferible un abordaje percutáneo directo del divertículo calicinal pues permite el uso del nefroscopio rígido para la extracción del cálculo, dilatación e incisión del cuello diverticular y la fulguración del epitelio diverticular (Jones JA y col., 1991, Shalhav y col., 1998; Donnellan y col., 1999).

Existen también informes del uso de la ureterorrenoscopia en el tratamiento de los cálculos diverticulares ca-

licinales con un porcentaje general de liberación de los cálculos del 80% (Grasso y col., 1995b; Batter y Dretler, 1997; Shalhav y col., 1998). **El éxito de la ureteroscopia como modalidad única se limitó a los divertículos calicinales superiores y medios con carga baja de cálculos (menor de 1 cm) y cuello diverticular corto y accesible.** Para los cálculos diverticulares de mayor tamaño (mayores de 1 cm), se describió un abordaje ureteroscópico y anterógrado combinado para lograr mejores resultados con la nefrolitotomía percutánea (Grasso y col., 1995b). No se realizó fulguración de la pared diverticular y no se informó el porcentaje de obliteración diverticular (Grasso y col., 1995b; Batter y Dretler, 1997). La ureteroscopia, en contraste con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, permite el uso de fibra láser o sonda de electrocauterización para fulgurar el epitelio diverticular (Cohen y Preminger, 1997). Por último, hay informes de diverticulectomía calicinal por laparoscopia en un pequeño número de pacientes con buenos resultados (Curran y col., 1999). Sin embargo, el abordaje por laparoscopia es más invasivo que la nefrolitotomía percutánea y por eso se limita solo a divertículos exofíticos de gran tamaño, ubicados en la periferia en cálices anteriores, que son de difícil acceso por vía percutánea.

Riñón en herradura y ectopia renal

El **riñón en herradura** es la anomalía renal congénita más común y con frecuencia es afectado por urolitiasis (Evans y Resnick, 1981). Se considera que esta anomalía es el resultado de la fusión medial de tejido metanéfrico durante las primeras etapas de la gestación. El atrapamiento del istmo del polo inferior fusionado bajo la arteria mesentérica inferior produce una migración cefálica incompleta y una malrotación del riñón (Hohenfellner y col., 1992). La unión pieloureteral suele deformarse debido a la inserción alta del uréter dentro de una pelvis renal típicamente elongada, provocando una alteración del drenaje urinario. Por eso hasta dos tercios de los pacientes experimentan estasis urinaria/hidronefrosis, infección o urolitiasis (Lampel y col., 1996). Si bien la litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede utilizarse para el tratamiento de los cálculos calicinales en un riñón en herradura, la orientación anormal de los cálices dificulta la localización del cálculo, en especial en los casos de cálculos ubicados en los cálices anteromediales. La ubicación del paciente en decúbito ventral suele ayudar a la localización del cálculo (Jenkins y col., 1988). Alternativamente, se puede utilizar la técnica *blast path* que utiliza altas presiones producidas a cierta distancia de F2 (Lock y col., 1990). Los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en los cálculos de un riñón en herradura varían ampliamente. Se han informado porcentajes de liberación de los cálculos de entre 28 y 78% (Esuvaranathan y col., 1991; Van Deursen y col., 1992; Theiss y col., 1993; Kirkali y col., 1996; Lampel y col., 1996; Kupeli y col., 1999). Este amplio rango de resultados puede explicarse debido a la variabilidad en el tamaño de los cálculos y a la localización. Estratificando los cálculos según su localización, Theiss y col., (1993) informaron, como era esperable, peores resultados para los cálculos ubicados en los cálices inferiores que para los cálculos ubicados en los cálices medios y superiores (porcentaje de liberación de los cálculos del 100% contra 53,8%). En el informe de Kirkali y col. (1996), el porcentaje de liberación de los cálculos fue solo de 28% en 18 pacientes. Sin embargo, ningún paciente en estas series presentó cálculos menores de 11 mm de diámetro. Los cálculos renales en los riñones en herradura tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas requirieron un mayor número de ondas de choque por tratamiento y tuvieron un mayor porcentaje de retratamiento (30% contra 10%) que los cálculos similares en unidades renales de ubicación normal (Chaussy y col., 1984; Drach y col., 1986; Lingeman y col., 1986). Además, Lampel y col. (1996) destacaron el alto porcentaje de recurrencia, que era del 86% (6 de 7 riñones) en los pacientes con persistencia de los fragmentos desintegrados, en comparación con el 14% de recurrencia en los pacientes libres de cálculos, lo cual subraya el alto riesgo de recurrencia en los pacientes con fragmentos retenidos. Teniendo en cuenta las advertencias mencionadas, **con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas se pueden obtener resultados satisfactorios en los pacientes correctamente seleccionados (es decir, aquellos con cálculos menores de 1,5 cm) en presencia de drenaje urinario normal. Para los cálculos de mayor tamaño, o si hay evidencia de mal drenaje urinario, se debe utilizar la nefrolitotomía percutánea como tratamiento primario**. Los resultados de la nefrolitotomía percutánea en los cálculos del riñón en herradura suelen ser superiores a los de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, con un porcentaje promedio de liberación de los cálculos del 84% (rango, 75-100%) (Lingeman, 1989c; Esuvaranathan y col., 1991; Jones DJ y col., 1991; Al-Otaibi y Hosking, 1999). La anatomía anormal del sistema colector del riñón en herradura con los polos superiores en ubicación más lateral y posterior permite una ruta de acceso percutáneo conveniente y relativamente segura. Durante la nefrolitotomía percutánea, el nefroscopio flexible suele ayudar a acceder a los cálculos ubicados en los cálices anteromediales, que son difíciles de abordar con el nefroscopio rígido.

Un **riñón ectópico** puede encontrarse en posición pelviana, ilíaca, abdominal, torácica o cruzada. La variedad de ectopia más frecuente es la pelviana. En series de autopsias, la incidencia de **riñón pelviano** se ha estimado de 1 en 2.200 a 1 en 3.000 (Bauer y col., 1992). Si bien la ubicación retroperitoneal del riñón en la pelvis puede crear problemas de posición durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, los cálculos en los riñones pelvianos deben abordarse inicialmente con litotricia con ondas de choque extracorpóreas cuando sea posible (Harmon y col., 1996; Zafar y Lingeman, 1996). En caso de que la pelvis ósea esconda al cálculo del alcance de las ondas de choque, se puede utilizar la posición de decúbito ventral. Kupeli y col. (1999) informaron sobre siete pacientes con cálculos en riñón pelviano tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Si bien en la mayoría de los pacientes se logró con éxito la fragmentación, el porcentaje de liberación de los cálculos a los 3 meses fue de solo el 54%. Si la litotricia con ondas de choque extracorpóreas falla o está presente una

gran carga de cálculos, se deben utilizar modalidades de tratamiento alternativas. Varios autores describieron técnicas de nefrolitotomía transperitoneal percutánea asistida por laparoscopia (Eshghi y col., 1985; Figgem, 1988; Lee y Smith, 1992, Toth y col., 1993). Holman y Toth (1998) informaron sobre 15 pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea asistida por laparoscopia con buenos resultados y sin complicaciones importantes. De manera alternativa, se ha informado una pielolitotomía retroperitoneal laparoscópica en un riñón pelviano (Harmon y col., 1996). Una alternativa atractiva para el tratamiento de este problema inusual es la eliminación de los cálculos por ureteroscopia flexible.

Cálculos en el polo inferior

Existe mucha controversia respecto del manejo de los cálculos en el polo renal inferior (Tolly y Downey, 1999), principalmente debido al éxito limitado de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en su tratamiento. Varios autores, utilizando una variedad de litotritores, documentaron que la eliminación de fragmentos litiásicos de las áreas dependientes (es decir, polo inferior) del riñón luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede ser problemática (Graff y col., 1989; Psihramis y col., 1992; Lingeman y col., 1994). Lingeman y col. (1994) informaron los resultados de un metaanálisis que mostró un **porcentaje general de liberación de los cálculos en el tratamiento de los cálculos en el polo inferior con litotricia con ondas de choque extracorpóreas del 60%. En cambio, los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálices del polo superior y medio varían entre 70 y 90%** (Renner y Rassweiler, 1999). Además, el tamaño del cálculo afecta los resultados del tratamiento con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en los cálculos en el polo inferior mucho más que en cálculos en otras localizaciones calicinales. Estratificando los cálculos según su tamaño, los resultados del metaanálisis mostraron porcentajes de liberación de los cálculos de **74%, 56% y 33% para los cálculos de 10 mm o menores, para los cálculos de 11 a 20 mm y para los cálculos mayores de 20 mm, respectivamente** (Lingeman y col., 1994). En informes más recientes los resultados fueron similares, con porcentajes de liberación de los cálculos de 67,8%, 54,6% y 28,8%, respectivamente (Havel y col., 1998; Kupeli y col., 1998; May y Chandhoke, 1998; Talic y El Faqih, 1998; Keeley y col., 1999a, 1999b, 1999c). A partir de mediados de la década de 1980 se notó un cambio significativo en la distribución de los cálculos renales, con un aumento en el porcentaje de los tratamientos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas de los cálculos renales en el polo inferior (2% en 1984 a 48% en 1991) (Lingeman y col., 1994). Este cambio en la distribución de los cálculos puede explicarse por la tendencia que tienen los fragmentos pequeños, no detectables radiográficamente, a gravitar en cálices dependientes luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos en distintas ubicaciones y a actuar como nidos de crecimiento de nuevos cálculos (Carr y col., 1996).

Los motivos de la baja eliminación de los fragmentos del polo inferior luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas no están claros. Una explicación posible es que la posición dependiente de la gravedad del cáliz del polo inferior evita que los cálculos sean eliminados en forma eficaz (Elbahnasy y col., 1998 a). Se han sugerido varias intervenciones para mejorar la eliminación de los cálculos en el polo inferior. En un estudio se encontró que la terapia de inversión controlada puede ayudar a aumentar la eliminación de los fragmentos del polo inferior luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Brownlee y col., 1990), pero ésta no tuvo un efecto positivo en otro estudio que en realidad mostró un porcentaje inferior de liberación de los cálculos en el grupo tratado (Netto y col., 1991a). En un estudio prospectivo aleatorizado se demostró que la percusión mecánica y la inversión aumentan el porcentaje de liberación de los cálculos en los pacientes con fragmentos de cálculos en el polo inferior luego del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Honey y col., 2000). También se ha informado que la irrigación a través de la nefrostomía percutánea (Graham y Nelson, 1994) o de un catéter Cobra retrógrado (Nicely y col., 1992) mejora la eliminación de los cálculos en el polo inferior. Sin embargo, ninguno de estos métodos ha sido ampliamente aceptado. Algunos informes sugieren que el tratamiento repetido con litotricia con ondas de choque extracorpóreas piezoeléctrica mejora los porcentajes de liberación de los cálculos para los cálculos residuales calicinales del polo inferior (Krings y col., 1992; Moon y Kim, 1993). Sin embargo, otros autores han demostrado que el tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas piezoeléctrica denominado *stir-up* es relativamente inefectivo, en especial en los pacientes con cálices distorsionados (Parr y col., 1991; Keeley y col., 1999a, 1999b, 1999c).

La anatomía del sistema colector puede influir en la eliminación de los fragmentos litiásicos del polo inferior luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Sampaio y col., describieron por primera vez la anatomía espacial del polo inferior como un posible factor en el pasaje del cálculo (Sampaio y Aragao, 1992; Sampaio y col., 1992). Utilizando moldes internos de riñones de cadáveres para estudiar la anatomía del sistema colector renal, se describieron tres características anatómicas que pueden influir en la eliminación de los cálculos: **el ángulo formado entre el infundíbulo del polo inferior y la pelvis renal, el diámetro del infundíbulo del polo inferior y la distribución espacial de los cálices**. Sampaio y Aragao (1994) sugirieron que un ángulo infundíbulo-pelviano del polo inferior menor de 90 grados, un diámetro del infundíbulo del polo inferior menor de 4 mm y cálices múltiples en el polo inferior pueden disminuir la eliminación de los cálculos. En un estudio prospectivo, Sampaio y col. (1997) encontraron un porcentaje de liberación de los cálculos del 72% (39 de 52 pacientes) en los pacientes con un ángulo infundíbulo-pelviano del polo inferior mayor de 90 grados, y de solo el 23% (5 de 22 pacientes) en pacientes con un ángulo menor de 90 grados. En estudios retrospectivos posteriores se investigó la influencia de la anatomía del polo inferior en la

eliminación de los cálculos. Utilizando los parámetros descritos por Sampaio, Sabins y col., (1997), informaron un porcentaje de eliminación poslitotricia con ondas de choque extracorpóreas del 70% o mayor en los pacientes con factores favorables, mientras que el porcentaje de eliminación en los pacientes con factores desfavorables fue menor del 20%. Tanto Sampaio como Sabins midieron el ángulo infundíbulo-pelviano como el ángulo creado entre el borde inferior de la pelvis y el borde medial del infundíbulo del polo inferior. Utilizando el mismo método, Keeley y col., (1999a, 1999b, 1999c) presentaron un informe sobre 116 pacientes sometidos a litotricia con ondas de choque extracorpóreas por cálculos en el polo inferior. El único factor significativo para predecir la liberación de los cálculos fue el ángulo infundíbulo-pelviano. Los porcentajes de liberación de los cálculos fueron de 34% en los pacientes con ángulos menores de 100 grados y de 66% en los pacientes con ángulos mayores de 100 grados. Combinando los tres factores negativos (ángulo agudo, cáliz distorsionado e infundíbulo angosto), el porcentaje de liberación de los cálculos bajó a 9%. Con tres factores positivos, el porcentaje de liberación de los cálculos fue del 71% (Keeley y col., 1999a, 1999b, 1999c). Elbahanasy y col., (1998b) siguieron la misma línea de investigación en un estudio retrospectivo de 159 pacientes y consideraron el impacto de la anatomía espacial radiográfica sobre los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la nefrolitotomía percutánea y la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. Sugirieron un método alternativo para medir el ángulo infundíbulo-pelviano (en un pielograma intravenoso preoperatorio). Se mide el ángulo entre dos líneas –el punto central de la pelvis renal y el punto central del uréter proximal– para determinar el eje ureteropelviano y el eje central del infundíbulo del polo inferior. Notaron también que el ángulo infundíbulo-pelviano y el ancho del infundíbulo desempeñan un papel importante en la eliminación de los cálculos luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos en el polo inferior, y agregaron la longitud del infundíbulo como un significativo factor predictivo adicional. En todos los pacientes con tres factores favorables (ángulo infundíbulo-pelviano del polo inferior mayor de 70 grados, longitud infundibular menor de 3 cm y ancho infundibular mayor de 5 mm) se logró un estado libre de cálculos. Por el contrario, en los pacientes con una combinación de tres factores desfavorables (5% de todos los pacientes) (es decir, ángulo infundíbulo-pelviano de 40 grados, longitud infundibular mayor de 3 cm y ancho infundibular de 5 mm), solo en el 16% se logró un estado libre de cálculos (Elbahanasy y col., 1998 b). Gupta y col. (2000) informaron resultados de 88 pacientes sometidos a litotricia con ondas de choque extracorpóreas por cálculos en el polo inferior. Según su informe, el ángulo infundíbulo-pelviano fue el factor más significativo, seguido del ancho infundibular. La longitud infundibular, sin embargo, no fue un factor estadísticamente significativo para la eliminación de los cálculos. Pace y col., (2000a, 2000b) informaron que existe una amplia variabilidad en el ancho infundibular de los cálices inferiores entre diferentes fases de un pielograma intravenoso. El ancho fue mayor en la placa de compresión y mínimo en la placa posevacuación. Por lo tanto, sugirieron la utilización de tiempos estandarizados para la medición del ancho infundibular en un pielograma intravenoso. Del mismo modo, Keeley y col. (1999) sugirieron que debido a que los movimientos peristálticos modifican el diámetro del infundíbulo, la medición del ancho infundibular en una radiografía simple única es imprecisa. Además, sugirieron que, a la luz de los pequeños fragmentos producidos en la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, es poco probable que el ancho infundibular sea un factor importante en la eliminación de los cálculos.

Si bien los datos de los estudios retrospectivos mencionados sugieren que la anatomía del polo renal inferior cumple un papel en la predicción de la eliminación de los cálculos, los resultados de un pequeño estudio prospectivo aleatorizado no pudieron demostrar que los diferentes parámetros de la anatomía intrarrenal tengan un efecto sobre la eliminación de los cálculos luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Lower Pole Study Group, 2000).

En la actualidad, la mayoría de los autores creen que un ángulo infundíbulo-pelviano obtuso (en contraposición a un ángulo agudo) en los cálculos en el polo inferior es importante para la eliminación de los fragmentos luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados en el futuro para determinar con claridad el papel de la anatomía intrarrenal. Además, aún no se ha determinado cuál sería el método más apropiado para medir el ángulo infundíbulo-pelviano y sus valores de corte relevantes, así como la importancia de otras características anatómicas del polo inferior como factores predictivos de la eliminación de los cálculos (p. ej., longitud y ancho infundibular, distorsión del cáliz).

Como se mostró con anterioridad, los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para cálculos en el polo inferior son mucho peores que para otro tipo de cálculos renales calicinales o pelvianos de tamaño y composición similares. Por lo tanto, las modalidades de tratamiento alternativas, como la nefrolitotomía percutánea y la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada, podrían ser más eficientes, en especial para los cálculos en el polo inferior mayores de 1 cm. En un metaanálisis que comparó la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con la nefrolitotomía percutánea para los cálculos en el polo inferior, **se demostró que la eficacia de la nefrolitotomía percutánea fue independiente del tamaño del cálculo (porcentaje de liberación de los cálculos de aproximadamente 90%), mientras que la eficacia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas disminuyó rápidamente al aumentar el tamaño del cálculo (de 74 a 56 a 33% para los cálculos de 10 mm o menores, de 11 a 20 mm y mayores de 20 mm, respectivamente)**. En términos generales, entre los pacientes con cálculos en el polo inferior, la probabilidad de quedar libres de cálculos de los pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea fue 6,27 veces mayor comparada con los pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Los autores concluyeron que

si bien para los cálculos en el polo inferior menores de 10 mm los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas son satisfactorios, para los cálculos en el polo inferior de mayor tamaño se debe considerar un enfoque inicial con nefrolitotomía percutánea (Lingeman y col., 1994). **La mayoría de los autores coinciden en que los cálculos del polo inferior mayores de 20 mm deben ser tratados con nefrolitotomía percutánea. Por lo tanto, gran parte de la controversia acerca del tratamiento de los cálculos en el polo inferior se limita a los cálculos de entre 10 y 20 mm de diámetro.** En un estudio retrospectivo que comparó la eficacia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (587 pacientes) con la de la nefrolitotomía percutánea (73 pacientes) para los cálculos en el polo inferior, no se encontró ninguna diferencia significativa entre ambas modalidades de tratamiento para los cálculos menores de 10 mm (porcentajes de liberación de los cálculos de 84% y 69% para nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas, respectivamente). Sin embargo, la nefrolitotomía percutánea fue superior a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el tratamiento de los cálculos de entre 10 y 20 mm de diámetro (72,5% contra 44%, respectivamente). Como era de esperar, el índice de morbilidad fue mayor con la nefrolitotomía percutánea que con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (7% contra 0,5% y 20% contra 15% para los cálculos en el polo inferior menores de 10 mm y para los cálculos en el polo inferior de entre 10 y 20 mm, respectivamente). La conclusión de los autores fue que si bien la nefrolitotomía percutánea es superior a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el tratamiento de los cálculos de tamaño medio (10 a 20 mm) en el polo inferior, la mayor morbilidad asociada a la nefrolitotomía percutánea podría favorecer el uso de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas como enfoque inicial, aceptando la alta probabilidad de realizar sesiones repetidas (Havel y col., 1998). Del mismo modo, May y Chandhoke (1998) utilizaron un modelo de análisis de decisiones para determinar el costo-efectividad de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y de la nefrolitotomía percutánea para los cálculos en el polo inferior, suponiendo que cuando falla el tratamiento primario (ya sea con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o con nefrolitotomía percutánea), el paciente debe someterse a nefrolitotomía percutánea como terapia de salvataje. Sugirieron que el tratamiento de los cálculos en el polo inferior menores de 20 mm es más costo-efectivo con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas como terapia inicial, mientras que para los cálculos mayores de 20 mm es más costo-efectivo el tratamiento inicial con nefrolitotomía percutánea.

Los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico que comparó la nefrolitotomía percutánea con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos en el polo inferior menores de 30 mm definieron más claramente las eficacias relativas de ambas técnicas para los cálculos en el polo inferior. Ciento veintiocho pacientes con cálculos en el polo inferior fueron designados al azar para someterse a la nefrolitotomía percutánea (60) o a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (68). **Los porcentajes generales de pacientes libres de cálculos a los tres meses fueron del 95% para la nefrolitotomía percutánea y del 37% para la litotricia con ondas de choque** ($P < 0{,}001$). Al estratificarlos según el tamaño del cálculo, los porcentajes de pacientes libres de cálculos tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas fueron de 63%, 23% y 14% para los cálculos de 10 mm o menores, de 11 a 20 mm y de 21 a 30 mm, respectivamente. Sin embargo, los resultados de la nefrolitotomía percutánea fueron en su mayoría independientes del tamaño del cálculo (100% y 91% para los cálculos menores de 10 mm y para los cálculos de entre 10 y 30 mm, respectivamente). Los índices de retratamiento y de métodos auxiliares fueron del 31% con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y del 11% con la nefrolitotomía percutánea. La morbilidad general fue baja. Los índices de complicaciones fueron del 12% para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y del 23% para la nefrolitotomía percutánea ($P = 0{,}087$). Un análisis de costo reveló que mientras que la nefrolitotomía percutánea y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fueron igualmente efectivas para los cálculos menores de 10 mm, la nefrolitotomía percutánea fue más costo-efectiva para cálculos de mayor tamaño (Riddell y col., 1999). **Los resultados del Grupo de Estudio del Polo Inferior sugieren que se debe considerar a la nefrolitotomía percutánea como tratamiento primario para los cálculos en el polo inferior mayores de 10 mm.**

Para evitar la morbilidad asociada con la nefrolitotomía percutánea, se ha propuesto la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada como alternativa de tratamiento primario o como modalidad de tratamiento con menor morbilidad para los pacientes con cálculos en el polo inferior en los que haya fracasado el tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Grasso y col., 1995c). Sin embargo, si bien el porcentaje inicial de éxito (incluidos los fragmentos residuales "insignificantes") de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada para los cálculos en el polo inferior es relativamente alto, con un promedio de 86% (véase cuadro 99-20), disminuye significativamente para los cálculos en el polo inferior mayores de 20 mm (Grasso y Ficazzola, 1999). Más aún, las características anatómicas del polo inferior pueden afectar los resultados de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada para los cálculos en el polo inferior, aunque en menor grado que en la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Elbahnasy y col., (1998) determinaron el efecto de la anatomía de los cálices inferiores en los resultados del tratamiento luego de litotricia con ondas de choque y cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. Encontraron que si bien el ángulo infundíbulo-pelviano, el ancho y la longitud infundibulares no eran factores predictivos independientes de la eliminación del cálculo, la combinación de estos tres factores negativos (longitud infundibular mayor de 3 cm, ángulo infundíbulo-pelviano menor de 90 grados y ancho infundibular de 5 mm) se asoció con un porcentaje de liberación de los cálculos de solo el 50% después de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. De igual manera, Grasso y Ficazzola (1999) informaron que una longitud infundibular mayor de 3 cm y una estrechez infundibular fueron im-

portantes factores predictivos negativos del éxito de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada en el tratamiento de los cálculos en el polo inferior. Por último, Kumar y col. (2000) presentaron un informe sobre 30 pacientes sometidos a cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada por cálculos en el polo inferior. Se encontró que el ángulo infundíbulo-pelviano y el número de fragmentos del polo inferior fueron estadísticamente significativos en la predicción de las tasas de liberación de los cálculos. Los autores sugirieron considerar una modalidad alternativa de tratamiento en los pacientes con ángulos infundíbulo-pelvianos menores de 25 grados y/o fragmentos múltiples.

En conclusión, **la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es el tratamiento inicial de preferencia para la mayoría de los pacientes con cálculos en el polo inferior menores de 1 cm, mientras que la nefrolitotomía percutánea es la terapia de primera línea para los cálculos mayores de 2 cm. Para los pacientes con cálculos de entre 1 y 2 cm, existe aún mucha controversia. La nefrolitotomía percutánea, la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas son todas opciones aceptables. Para los cálculos de entre 1 y 2 cm, se debe considerar la composición del cálculo y la anatomía espacial del polo inferior antes de elegir el enfoque de tratamiento. Los pacientes con un ángulo infundíbulo-pelviano agudo con otras características anatómicas desfavorables o sin ellas, los pacientes en los que fracasó la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y los pacientes con cálculos resistentes a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas deben tratarse con nefrolitotomía percutánea o cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. En contraste con los resultados de la litotricia ureteroscópica, los resultados de la nefrolitotomía percutánea son independientes del tamaño del cálculo y de la anatomía renal. Por lo tanto, al aumentar la carga de cálculos y/o la presencia de una anatomía del polo inferior anormal o desfavorable, es preferible la nefrolitotomía percutánea para el tratamiento de los cálculos en el polo inferior.**

Elección del tratamiento según los factores clínicos

El tratamiento de los cálculos del tracto urinario no puede estar aislado del tratamiento del paciente en su conjunto. Es importante tener en cuenta todos los factores clínicos coexistentes que puedan afectar los resultados del tratamiento y la seguridad del paciente al elegir la modalidad de tratamiento.

Las **infecciones urinarias** en presencia de cálculos pueden ser difíciles de erradicar a menos que se eliminen completamente los cálculos. Por lo tanto, en estos pacientes, será preferible la nefrolitotomía percutánea o la ureteroscopia, que permiten la eliminación completa de los fragmentos litiásicos infectados, lo que no se logra con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La incidencia general registrada de sepsis luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas es menor del 1%, aunque para los cálculos coraliformes el índice es del 2,7% (Lam y col., 1992a). El riesgo de sepsis aumenta si el cultivo de orina es positivo antes de realizar la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Zink y col., 1988). Además, el riesgo de sepsis aumenta en presencia de obstrucción (Meretyk y col., 1992). Por lo tanto, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas debe realizarse solo en presencia de orina estéril y sin obstrucción distal. En general, no se requiere tratamiento antibiótico profiláctico antes de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas, salvo en pacientes de alto riesgo (Dejeter y col., 1989; Petterson y Tiselius, 1990; Kattan y col., 1993; Bierkens y col., 1997). Más adelante nos referiremos al tratamiento antibiótico profiláctico para la nefrolitotomía percutánea.

La **obesidad mórbida** representa un problema para el tratamiento exitoso de los cálculos renales. Se consideran obesos mórbidos a los pacientes que tienen más de 45 kilos de sobrepeso o que superan en más del 100% su peso corporal ideal (Giblin y col., 1995). Los efectos fisiológicos de la obesidad mórbida aumentan en gran medida los riesgos perioperatorios. Puede ocurrir que el caballete o mesa sobre la que se realiza la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no pueda soportar el peso del paciente (p. ej., el Dornier HM3 tiene un peso límite de 130 kilos). Además, el aumento de la distancia desde la superficie de la piel hasta el cálculo podría imposibilitar el posicionamiento del cálculo en el foco de la onda de choque. Puede ser necesario utilizar el *blast path* para superar este problema (Whelan y col., 1988). Se han informado casos de éxito en el tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas en los pacientes obesos (con un peso de 136 a 182 kilos) con un índice promedio de liberación de los cálculos a los tres meses del 68% (Thomas y Cass, 1993), pero se requieren equipos de alta energía. Cuando se pueda elegir entre diferentes equipos de litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se debe utilizar un equipo con longitud focal mayor y altas presiones pico (Hofmann y Stoller, 1992). En un análisis multivariado, Ackerman y col., (1994) encontraron que el índice de masa corporal era un factor que influía en los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. De igual modo, la nefrolitotomía percutánea es afectada por el aumento de la distancia del cálculo a la superficie de la piel en los individuos obesos, que puede exceder la longitud de la vaina de trabajo y/o la longitud del nefroscopio rígido. Este problema se puede evitar utilizando una vaina muy larga y un nefroscopio rígido muy largo o nefroscopios flexibles e instrumentos un poco más largos (véase más adelante la técnica de nefrolitotomía percutánea). Pearle y col. (1998a) presentaron un informe sobre 57 pacientes obesos (índice de masa corporal mayor de 30) sometidos a nefrolitotomía percutánea. El índice general de liberación de los cálculos (88,3%) y los índices de complicaciones y transfusiones (12,8% y 5%, respectivamente) fueron comparables a los resultados de la nefrolitotomía percutánea en la población general de pacientes.

El abordaje ureteroscópico del sistema colector renal no se afecta por la presencia de tejido adiposo, por eso la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada **puede ser el tratamiento de elección para los pacientes mórbida-**

mente obesos siempre que la carga de cálculos no sea excesivamente grande (Fabrizio y col., 1998; Neguyen y Belis, 1998). Por último, la cirugía abierta de cálculos en el paciente obeso también es más dificultosa debido al hábito corporal y a la limitación en la exposición quirúrgica. Sin embargo, en un pequeño número de pacientes en los que se cree que la carga de cálculos impedirá el éxito de la nefrolitotomía percutánea, o si se requieren procedimientos múltiples, o en un paciente de alto riesgo, la cirugía abierta de cálculos podría ser preferible por el beneficio de eliminar los cálculos en un solo procedimiento (Paik y col., 1998).

También puede ser difícil posicionar en el litotritor a los pacientes con **deformidad espinal o contracturas de los miembros**. En estos casos son preferibles otras modalidades de tratamiento, como la nefrolitotomía percutánea y la ureteroscopia con instrumentos flexibles. Debido a que en estos pacientes suele haber una anatomía inusual, la realización de una tomografía computarizada preoperatoria puede ayudar a planificar el acceso percutáneo.

En los pacientes con **coagulopatías no corregidas**, una litotricia con ondas de choque extracorpóreas o una nefrolitotomía percutánea pueden provocar una hemorragia peligrosa, por eso se debe corregir la diátesis hemorrágica antes de realizar el tratamiento (Streem y Yost, 1990). **Sin embargo, en los casos en que no se pueda discontinuar temporariamente la anticoagulación, es preferible utilizar el ureteroscopio combinado con litotricia con láser de holmio: itrio-aluminio-granate (holmio:YAG). Según Grasso y Chalik (1998), aun en casos en que no se corrija completamente la coagulopatía del paciente, se puede tratar con éxito la litiasis sin mayores complicaciones de sangrado.**

En el capítulo 72 nos referimos al manejo de los cálculos renales en los niños. Sin embargo, **el urólogo debe saber que es mayor la probabilidad de efectos adversos de las ondas de choque al aplicar litotricia con ondas de choque extracorpóreas en los niños, así como en los pacientes ancianos, los pacientes con hipertensión y los pacientes con alteraciones de la función renal**. En estos casos se debe tener la precaución de limitar el número y la energía de las ondas de choque aplicadas (Janetschek y col., 1997; Evan y col., 1998; Lifshitz y col., 1998).

Determinación y destino de los fragmentos residuales

En la era de la cirugía abierta de cálculos, la presencia de fragmentos residuales de cualquier tamaño sugería un fracaso del procedimiento. Sin embargo, con la introducción de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas como tratamiento de elección en la mayoría de los cálculos del tracto urinario superior ha cambiado la definición del tratamiento exitoso y se ha introducido el concepto de **fragmentos residuales clínicamente insignificantes** (Newman y col., 1988). Se observó que si bien en muchos pacientes la fragmentación del cálculo era exitosa, no en todos los casos había una eliminación espontánea de todos los fragmentos litiásicos. Esto hizo que fueran necesarias nuevas definiciones del éxito del tratamiento. Además, la eliminación de los fragmentos litiásicos producidos por las ondas de choque no es inmediata, ya que en el 85% de los pacientes hay evidencias radiológicas de fragmentos residuales en el riñón pocos días después de realizada la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Drach y col., 1986). **La mayoría de los fragmentos son eliminados espontáneamente durante los tres primeros meses después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas** (Chaussy y col., 1982; Graff y col., 1988; Kohrmann y col., 1993), pero se ha demostrado eliminación continua de fragmentos hasta más de 24 meses después del tratamiento (Streem y col., 1996). Por lo tanto, desde la introducción de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, los resultados del tratamiento de los cálculos renales se informan en la literatura médica utilizando dos términos distintos, el **índice de libres de cálculos** y el **índice de éxito** que incluye pacientes libres de cálculos y pacientes con fragmentos residuales clínicamente insignificantes a los tres meses de seguimiento. La existencia de distintos métodos de registro de los resultados del tratamiento, la falta de consenso acerca de la definición de los fragmentos residuales clínicamente insignificantes y las distintas modalidades utilizadas para determinar el índice de libres de cálculos posprocedimiento hace difícil la comparación entre los distintos procedimientos de eliminación de los cálculos endourológicos y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Al comienzo se definió como fragmentos residuales clínicamente insignificantes a los fragmentos residuales que no correspondían a estruvita menores de 5 mm de diámetro asociados con orina estéril en un paciente asintomático (Newman y col., 1988). Pero no existe consenso acerca del tamaño máximo o de las características de los fragmentos litiásicos considerados fragmentos residuales clínicamente insignificantes (Delvecchio y Preminger, 2000b). **Con frecuencia, cálculos residuales pequeños (menores de 4 mm), que suelen considerarse fragmentos residuales clínicamente insignificantes, pueden volverse clínicamente sintomáticos** (Streem y col., 1996; Zanetti y col., 1997; Candau y col., 2000). Streem y col., (1996) presentaron un informe de un estudio prospectivo de seguimiento a largo plazo (promedio 23 meses) de 160 pacientes sometidos a litotricia con ondas de choque extracorpóreas con cálculos residuales pequeños asintomáticos de oxalato de calcio o de fosfato de calcio (de 4 mm o menores). **Durante el período de seguimiento (1,6 a 85,4 meses), 43% de los pacientes tuvieron algún episodio sintomático importante o requirieron intervención.** Del mismo modo, Zanetti y col. (1997) hicieron un seguimiento en 129 pacientes con cálculos residuales menores de 4 mm luego de la litotricia con ondas de choque y notaron que 22% presentaron síntomas o requirieron intervención.

Los fragmentos residuales no solo pueden volverse sintomáticos, sino que también pueden ser nidos de crecimiento de nuevos cálculos. Los primeros informes sugirieron que ya sea con cirugía abierta, nefrolitotomía percutánea o litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la eliminación completa del cálculo disminuyó el riesgo de recurrencia y recrecimiento (Singh y col., 1975; Patterson y col., 1987; Newman y col., 1988). Según los informes, los índices de recurrencia de litiasis en

los pacientes que quedaron libres de cálculos luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas fueron del 6 al 15%, en comparación con los índices del 17 al 80% en los casos con fragmentos residuales (Graf y col., 1988; Newman y col., 1988; Nijman y col., 1989; Beck y Riehle, 1991; Fuchs y col., 1991; Zanetti y col., 1991; Nakamoto y col., 1993). En un estudio prospectivo a largo plazo, se encontró que los fragmentos residuales (menores de 4 mm) luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas eran eliminados espontáneamente en el 24% de los pacientes, mientras que en el resto de los casos se encontraron cantidades aumentadas (18%), disminuidas (16%) y estables (42%) de fragmentos residuales (Streem y col., 1996). De manera similar, en un estudio retrospectivo de 83 pacientes con fragmentos residuales (menores de 4 mm) luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas, en un período de seguimiento promedio de 40 meses se encontró una eliminación completa de los cálculos en el 33% de los casos, una disminución en el 1%, cantidad estable en el 29% y un aumento en el 37%. El tamaño de los fragmentos residuales (2 mm o menores contra 2 a 4 mm) influye en el riesgo de aparición de síntomas (Candau y col., 2000).

Muchos grupos han informado la presencia de gran cantidad de fragmentos residuales en el polo inferior luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Drach y col., 1986; Graff y col., 1988; Liedle y col., 1988; Zanetti y col., 1991; Kohrmann y col., 1993). La incidencia de litiasis recurrente es mayor en el polo inferior (Zanetti y col., 1991; Kohrmann y col., 1993). Además, al comparar la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con la nefrolitotomía percutánea sin fragmentación ultrasónica, se notó un índice significativamente mayor de formación de nuevos cálculos (al año de seguimiento) en el grupo de litotricia con ondas de choque extracorpóreas comparado con el de nefrolitotomía percutánea. En el grupo tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas se notó un cambio en la ubicación del cálculo recurrente. Antes del tratamiento, la mayoría de los cálculos se ubicaban en la zona de la base, pero la recurrencia apareció con mayor frecuencia en los cálices inferiores y medios (Carr y col., 1996). Una posible explicación a estos resultados es la presencia de restos finos no detectables radiológicamente luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas que tienden a gravitar hacia los cálices dependientes y actúan como nido para la formación de nuevos cálculos.

En los pacientes con cálculos infectados, el impacto de los cálculos residuales es particularmente dañino. Los fragmentos residuales contienen bacterias patógenas, y así se perpetúa la bacteriuria posoperatoria y la infección persistente. Además, se ha informado el recrecimiento de los cálculos en cerca del 75% de los pacientes con cálculos residuales luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, en comparación con el 10% en los casos de eliminación completa de los cálculos (Beck y Riehle, 1991; Zanetti, 1991).

En la enfermedad litiásica metabólica (cistina), si bien la eliminación completa de los cálculos no evita una eventual recurrencia, prolonga los intervalos de tratamiento (Chow y Streem, 1998). Así, los cálculos residuales, incluidos los cálculos pequeños, pueden no tener una relevancia clínica inmediata pero es probable que tengan un impacto en el bienestar del paciente a largo plazo. Esto destaca la importancia de elegir un tratamiento con el cual sea mayor la probabilidad de dejar al paciente libre de cálculos.

La incidencia y el tamaño de los fragmentos residuales encontrados después de un procedimiento de eliminación depende también de la sensibilidad del método utilizado para su detección. En los primeros estudios, la mayoría de los autores utilizaban radiografías simples para evaluar el estado libre de cálculos luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. En una radiografía simple se pueden detectar fragmentos litiásicos opacos tan pequeños como de 2 mm (Thornbury y Parker, 1982). Sin embargo, Denstedt y col., (1991) informaron que en 29 pacientes con cálculos renales de gran tamaño tratados con nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas combinadas, la radiografía simple y la tomografía renal sobrestimaron los porcentajes de liberación de los cálculos en 35 y 17%, respectivamente, en comparación con el nefroscopio flexible. Los autores concluyeron que la radiografía simple es insuficiente para determinar con exactitud los índices de estado libre de cálculos luego de la litotricia con ondas de choque y que para mejorar los índices de liberación de los cálculos debe utilizarse el nefroscopio durante la nefrolitotomía percutánea para los cálculos renales de mayor tamaño. Varios autores han demostrado que los nefrotomogramas son superiores a las radiografías simples en la evaluación del estado libre de cálculos; detectan fragmentos litiásicos residuales adicionales en 12 a 47% de los pacientes (Hjollund, 1972; Schwartz y col., 1984; Goldwasser y col., 1989). En diversos estudios se ha demostrado también que la ecografía es inferior a la radiografía simple (Older y Jenkins, 2000). El ultrasonido es inadecuado para el escaneo de los cálculos ureterales y muestra una sensibilidad de solo el 19%, comparada con el 94% de la tomografía computarizada sin contraste en la detección de los cálculos ureterales (Yilmaz y col., 1998). Por eso no debe utilizarse el ultrasonido como modalidad única para la detección de los cálculos residuales. En cambio, el ultrasonido es muy eficaz para el diagnóstico de hidronefrosis. En un estudio prospectivo se comparó la eficacia relativa de la radiografía abdominal y de la ecografía renal con el urograma excretor para la evaluación de los pacientes asintomáticos al mes de realizada la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y se vio que la combinación del ultrasonido y la radiografía abdominal era tan buena como el urograma intravenoso o superior a éste en la identificación de fragmentos litiásicos residuales y de anomalías renales como la hidronefrosis. Los autores sugirieron que **la evaluación radiológica de rutina luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el paciente asintomático podría limitarse a una radiografía abdominal y una ecografía** (Coughlin y col., 1989). Se ha comprobado que la tomografía computarizada sin contraste es superior a la radiografía simple y a la ecografía en la detección de fragmentos litásicos luego de la nefrolitotomía percutánea (Lehtoranta y col., 1995) y está surgiendo co-

mo modalidad diagnóstica superior al urograma intravenoso para los pacientes que se presentan con cólico renal. Sin embargo, el uso de tomografía computarizada sin contraste como práctica de rutina para evaluar el estado libre de cálculos luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas posiblemente no sea necesario y además es muy costoso.

La radiografía simple de abdomen y el nefrotomograma fueron comúnmente utilizados para identificar fragmentos retenidos luego de la nefrolitotomía percutánea; luego se utilizaron el nefrostograma anterógrado y una segunda nefroscopia para determinar mejor el estado libre de cálculos luego del procedimiento (Waldman y col., 1999). Si bien el nefroscopio flexible se considera el "patrón de referencia" en la determinación de cálculos residuales luego de la nefrolitotomía percutánea, el uso de rutina del nefroscopio flexible ha sido desafiado por los estudios que muestran la alta sensibilidad de la tomografía computarizada sin contraste para detectar los cálculos residuales. Pearle y col., (1999) **notaron que la tomografía computarizada sin contraste tenía una sensibilidad del 100% en la detección de los cálculos residuales luego de la nefrolitotomía percutánea en 36 pacientes evaluados con tomografía computarizada y nefroscopio flexible**. Utilizando el nefroscopio flexible de manera selectiva a partir de los resultados positivos de la tomografía computarizada, se podría haber evitado una nefroscopia innecesaria en el 20% de los pacientes. Del mismo modo, en un estudio retrospectivo de 121 pacientes sometidos a tomografía computarizada sin contraste luego de una nefrolitotomía percutánea (entre ellos 59% libres de cálculos y 16% con fragmentos de 1 a 3 mm), la nefroscopia de rutina no hubiera sido necesaria en el 75% de los casos (Waldman y col., 1999). **Dada la amplia disponibilidad y la alta sensibilidad de la tomografía computarizada sin contraste en la detección de los cálculos residuales, es probable que ésta se convierta en el método primario para la evaluación de los pacientes luego de la nefrolitotomía percutánea.**

Tratamiento médico adicional

El urólogo que trata al paciente con cálculos en el tracto urinario superior debe considerar medidas médicas adicionales para reducir el riesgo de recurrencia luego de la eliminación de los cálculos. Se debe hacer una evaluación metabólica y un análisis del cálculo en todo paciente que requiera la eliminación de cálculos. Se ha demostrado que un tratamiento médico apropiado puede disminuir el riesgo de recurrencia y recrecimiento de la litiasis (Lifshitz y col., 1999a). En una revisión retrospectiva, Fine y col. (1995) examinaron el efecto del manejo médico sobre los fragmentos residuales y la recurrencia de la litiasis luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Informaron que la terapia médica selectiva luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas disminuía el índice de formación de cálculos más que la sola observación (en 91% contra 35%, respectivamente, en pacientes libres de cálculos y en 81% contra 17%, respectivamente, en presencia de fragmentos residuales). Del mismo modo, Lee y col., (1999) presentaron un informe sobre un estudio retrospectivo de pacientes con cálculos en el tracto urinario superior seguidos durante 24 a 60 meses. Se notó una importante disminución en el índice de recurrencia de los cálculos en los pacientes que recibieron medicación preventiva contra simple observación (7,8% contra 46,2%, respectivamente). En un estudio prospectivo, Cicerello y col., (1994) encontraron que el citrato sódico potásico mejoraba la eliminación de los cálculos a los 6 y a los 12 meses y disminuía también el recrecimiento y la reagregación luego de una litotricia con ondas de choque para cálculos de oxalato de calcio y de estruvita. Según el informe, el uso de antibióticos a largo plazo (por más de tres meses) disminuyó el riesgo de recurrencia de los cálculos de 90 a 15% luego de una cirugía abierta para cálculos de estruvita (Husmann y col., 1995). Esto sugiere que un curso prolongado de antibióticos también puede ser beneficioso luego de una nefrolitotomía percutánea, de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas y de la eliminación de los cálculos por ureteroscopia. En un estudio prospectivo aleatorizado se demostró que el uso no selectivo de citrato alcalino disminuye la recurrencia de los cálculos en una población heterogénea de pacientes litiásicos. Pacientes con nefrolitiasis cálcica tratados con citrato de potasio y magnesio, un agente en investigación, por hasta 3 años tuvieron una reducción del 85% en el riesgo de recurrencia de litiasis (Ettinger y col., 1997). Es necesario realizar nuevos estudios prospectivos para evaluar el papel del citrato de potasio en el manejo de los fragmentos residuales luego de una litotricia. **Sin embargo, en el paciente con cálculos renales, cualquier manejo médico posterior al procedimiento no debe reemplazar al esfuerzo por elegir el enfoque de tratamiento que permita alcanzar un estado libre de cálculos con morbilidad aceptable.**

CÁLCULOS URETERALES

El objetivo del manejo quirúrgico de los cálculos ureterales es lograr una eliminación completa de los cálculos con mínima morbilidad para el paciente. La litotricia con ondas de choque, los ureteroscopios rígido y flexible, los litotritos compactos de alta energía y los nuevos instrumentos de recuperación de cálculos han permitido al urólogo mejorar las posibilidades de tratamiento de los cálculos ureterales, independientemente de su tamaño y ubicación dentro del uréter. Si bien ha aumentado la cantidad de técnicas avanzadas para remover cálculos ureterales, la mayoría de ellos no requieren intervención. El tamaño de la mayoría de los cálculos ureterales es de 4 mm o menor, y son eliminados espontáneamente, aunque provocan molestias al paciente. Los cálculos ureterales de cualquier tamaño se asocian a menudo con obstrucción renal, y se deben tomar precauciones para evitar un daño irreversible al riñón al elegir un tratamiento expectante o activo. Como hemos mencionado antes, el desafío del urólogo al tratar los cálculos del tracto urinario superior es seleccionar la modalidad de tratamiento óptima sobre la base de las características de la litiasis del paciente. Tal vez el mayor dilema que enfrenta el urólogo

actualmente es "destruir o no destruir" (es decir, elegir entre las dos modalidades que se utilizan con mayor frecuencia para el tratamiento de los cálculos ureterales –litotricia con ondas de choque extracorpóreas y ureteroscopia). La nefrolitotomía percutánea es una opción de tratamiento menos utilizada que suele reservarse para los cálculos ureterales proximales en casos seleccionados. La ureterolitotomía abierta se indica raramente en la actualidad, pero debe considerarse una opción como procedimiento de salvataje. La ureterolitotomía laparoscópica es una opción mínimamente invasiva que puede utilizarse en casos en que podría haberse indicado una cirugía abierta de cálculos. Al decidir cuál es la modalidad de tratamiento preferible, se deben considerar los factores que afectan el manejo de los cálculos ureterales, que pueden agruparse en tres categorías: **factores relativos al cálculo** (ubicación, tamaño, composición, duración y grado de obstrucción), **factores clínicos** (tolerancia del paciente a eventos sintomáticos, expectativas del paciente, infección asociada, riñón único, anatomía ureteral anormal y factores clínicos mencionados previamente para el tratamiento de los cálculos renales) y **factores técnicos** (disponibilidad de equipos de tratamiento, costos) (cuadro 99-2). Estos factores pueden denominarse modificadores del tratamiento ya que la presencia de uno o más de ellos puede inclinar la balanza hacia una determinada modalidad de tratamiento. Luego de considerar los modificadores del tratamiento, se considerarán las estrategias de tratamiento para los cálculos ureterales proximales y distales. Más adelante se describirán los aspectos técnicos de la litotricia ureteroscópica.

Historia natural

Gracias a las nuevas modalidades de tratamiento mínimamente invasivas que tienen mayor eficacia y menor morbilidad se han modificado las indicaciones de intervención en el manejo de los cálculos ureterales. Si bien las indicaciones tradicionales de **síntomas intolerables/intratables, infección, obstrucción y de un cálculo con poca probabilidad de ser eliminado espontáneamente** no han variado, las tecnologías disponibles permiten que cualquier paciente con síntomas suficientes para justificar su admisión hospitalaria sea considerado candidato para la eliminación de los cálculos. Pero muchos pacientes eliminan espontáneamente sus cálculos, y por lo tanto es importante conocer la historia natural de los cálculos ureterales para poder evaluar cuándo están indicadas medidas conservadoras (es decir, observación). Además, estos datos ayudan al paciente a considerar las opciones y a decidir si desea esperar e intenta soportar los síntomas o si opta por extraer los cálculos en forma inmediata.

Cuadro 99-2. *Factores que afectan el manejo de los cálculos ureterales*

Cálculo	*Clínica*	*Técnicos*
Ubicación	Gravedad de los síntomas	Equipamiento disponible
Tamaño	Expectativas del paciente	Costos
Composición	Infección asociada	
Grado de obstrucción	Riñón solitario	
	Anatomía ureteral anormal	

En ausencia de compresión ureteral externa o estrechez interna, **el ancho del cálculo es el factor principal que afecta su pasaje** (Ueno y col., 1977). Sin embargo, la medición del tamaño del cálculo en una radiografía simple puede ser errónea. Según el informe de Otnes y Sanders (1978), el tamaño del cálculo fue sobrestimado en el 59% de los casos, subestimado en el 15% y solo en el 26% de los casos coincidió exactamente con el tamaño real. En un informe de Ueno y col., (1977) sobre una serie de 520 pacientes con cálculos ureterales se demostró que **para los cálculos menores de 4 mm, de 4 a 6 mm y mayores de 6 mm, los índices de eliminación espontánea fueron de 80%, 59% y 21%, respectivamente**. Mores y Resnick (1991) demostraron que el índice de eliminación espontánea depende en gran medida de la ubicación del cálculo. **El índice de eliminación del uréter proximal es de 22%, del uréter medio de 46% y del uréter distal de 71%.** Del mismo modo, Hubner y col. (1993) informaron que el índice de eliminación espontánea de cálculos tenía relación directa con el tamaño y la ubicación del cálculo en el momento de presentación. Para los cálculos mayores de 6 mm, el índice de pasaje espontáneo fue de solo el 8%. Según la literatura médica, para los cálculos menores de 5 mm el índice de pasaje espontáneo en el uréter distal fue de entre 71 y 98%, y en el uréter proximal de entre 29 y 98%. El índice de eliminación espontánea en los cálculos mayores de 5 mm fue menor, entre 10 y 53% para los cálculos en el uréter proximal, y de 25 a 53% para los cálculos en el uréter distal (Segura y col., 1997). Por lo tanto, **en los pacientes con cálculos de 5 mm o de menor tamaño se recomienda el tratamiento conservador**, mientras que en los pacientes con cálculos mayores se debe considerar una intervención, ya que la probabilidad de eliminación espontánea disminuye al aumentar el tamaño del cálculo (Segura y col., 1997). Dos estudios describen los métodos para predecir la posibilidad de pasaje del cálculo. **Miller y Kane (1999) analizaron 75 pacientes con cálculos ureterales y encontraron que el intervalo de tiempo de eliminación del cálculo era muy variable y dependía del tamaño, la ubicación y el lado del cuerpo de donde proviene el cálculo. El pasaje del 95% de los cálculos en cálculos menores de 2 mm requirió 31 días, y en cálculos de 2 a 6 mm, 40 días. Los cálculos más pequeños, distales y del lado derecho tuvieron mayor probabilidad de ser eliminados espontáneamente.** Solo 4,8% de los pacientes con cálculos menores de 2 mm requirieron intervención, en comparación con el 50% de los pacientes con cálculos de entre 4 y 6 mm. Cummings y col., (2000) describieron una red neural artificial que podía predecir el resultado en los pacientes con cálculos ureterales con el 76% de exactitud y el pasaje de los cálculos con el 100% de exactitud. **La duración de los síntomas antes de la presentación fue el factor más influyente, seguido del grado de hidronefrosis.** Varios autores re-

marcaron la importancia de la duración de los síntomas y concluyeron que **si no hubo un progreso importante luego de un mes, casi siempre se requiere una intervención** (Ibrahim y col., 1991; Hubner y col., 1993; Singal y Denstedt, 1997). Cuando no se puede hacer un tratamiento definitivo, se ha demostrado que la colocación de un tutor en forma temporaria (2 semanas) facilita el pasaje espontáneo de los cálculos del uréter distal una vez retirado el tutor (Leventhal y col., 1995).

Factores que afectan la elección del tratamiento

La **ubicación** en la cual se detiene el pasaje de un cálculo ureteral es un factor importante para determinar la probabilidad de pasaje espontáneo, así como las opciones de tratamiento y su éxito relativo. Como se ha mencionado antes, **la probabilidad estadística de pasaje espontáneo de un cálculo ureteral es inversamente proporcional al tamaño del cálculo y directamente proporcional a la distancia que éste ha atravesado en el uréter** (Ueno y col., 1977; Mores y Resnick, 1991). Los cálculos ureterales se suelen alojar en tres áreas del uréter que tienen calibre angosto: la unión pieloureteral (alrededor de 6 Fr), la zona en la que el uréter se entrecruza con los vasos ilíacos (aproximadamente 12 Fr), y la unión ureterovesical (aproximadamente 3 a 15 Fr). Tradicionalmente, el uréter se ha dividido en tres partes: una sección superior, que va desde la unión pieloureteral hasta el borde superior del sacro; el uréter medio, que va desde el margen superior al margen inferior de la unión sacroilíaca, y una parte distal, que va desde el margen inferior del sacro hasta la unión ureterovesical. Esta división en tres partes coincidía con los distintos abordajes de la cirugía abierta de los cálculos ureterales. Sin embargo, luego del surgimiento de las técnicas mínimamente invasivas, la cirugía abierta es muy poco frecuente, y el uréter se divide solo en dos segmentos: **proximal y distal, con el punto de división en la parte más angosta del uréter, sobre los vasos ilíacos,** lo que refleja el **impedimento técnico con el ureteroscopio rígido** (Segura y col., 1997). La ubicación anatómica tiene un efecto importante sobre la modalidad de tratamiento que tendrá mayor índice de liberación de los cálculos. En la década de 1980, los cálculos ureterales proximales se trataban en su mayoría con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, y los distales con ureteroscopia (Sosa y col., 1987). Sin embargo, los paradigmas de tratamiento para los cálculos ureterales han evolucionado; nos ocuparemos de ello más adelante al referirnos al tratamiento de los cálculos ureterales proximales y distales.

El **tamaño y** el **número** de los cálculos ureterales puede determinar cuál terapia será la más eficaz y tendrá mayor índice de liberación de los cálculos. La gran mayoría de los cálculos ureterales se eliminan espontáneamente, en especial los cálculos menores de 5 mm de diámetro, por eso el tratamiento puede ser expectante (Kinder y col., 1987; Segura y col., 1997). Sin embargo, los cálculos mayores de 8 mm tienen poca probabilidad de pasar en forma espontánea con el tiempo sin causar síntomas importantes y posible daño renal por obstrucción (Ueno y col., 1977). Según la experiencia con diversas modalidades de tratamiento, hay diferencias en la efectividad para los cálculos ureterales de mayor tamaño. El índice de liberación de los cálculos publicado con el tratamiento in situ de los cálculos ureterales de gran tamaño (mayores de 1 cm) con litotricia con ondas de choque extracorpóreas es del 76%, independientemente de la ubicación inicial del cálculo (Segura y col., 1997). Si se hace una manipulación de los cálculos dentro de la pelvis renal antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, el índice de liberación de los cálculos aumenta al 82% (Drach y col., 1986). Para los cálculos mayores de 50 mm^2 es probable que sea necesaria más de una sesión de tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Mattelaer y col., 1994; Birkens y col., 1998). Sin embargo, la ureteroscopia, en especial con endoscopios flexibles con deflexión activa tiene un índice de liberación de los cálculos de 90 a 97% (Erhard y col., 1996; Grasso y Bagley, 1988) y es menos afectada que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas por el tamaño y la ubicación del cálculo. Por esto, para los cálculos ureterales de gran tamaño, la ureteroscopia puede ser más eficaz. La eficacia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas disminuye también para los cálculos muy pequeños, pues éstos son muy difíciles de localizar con técnicas radiológicas. Por fortuna, estos cálculos pequeños suelen eliminarse en forma espontánea (Birkens y col., 1998).

La **composición de los cálculos**, si se conoce, ayuda a distinguir entre los pacientes que se beneficiarán con un tratamiento menos invasivo (como la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos de oxalato de calcio dihidratado) y los pacientes que requerirán ureteroscopia y litotricia intracorpórea para los cálculos que son algo resistentes a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (brushita, cistina y oxalato de calcio monohidratado). Como la tomografía computarizada helicoidal sin contraste suele utilizarse para detectar cálculos ureterales (Older y Jenkins, 2000) y para predecir la composición de los cálculos junto con estudios que utilizan valores de atenuación observados en la tomografía computarizada (Mostafavi y col., 1998b), la tomografía computarizada sin contraste puede ser útil para ayudar a determinar la composición de los cálculos ureterales antes del tratamiento. La mayoría de los cálculos ureterales son resistentes al tratamiento médico. Sin embargo, en un paciente asintomático o con síntomas moderados, con una obstrucción incompleta causada por un cálculo de ácido úrico, se puede intentar la alcalinización urinaria como parte de un tratamiento conservador. También se puede considerar la alcalinización cuando se sospecha un cálculo de ácido úrico en un paciente que no desea o que no puede tolerar por razones médicas la anestesia para una litotricia o una ureteroscopia.

El manejo de los cálculos ureterales puede modificarse según **la duración de la presencia del cálculo y/o de los síntomas del paciente**. El tiempo de permanencia del cálculo en el uréter es importante cuando hay pérdida irreversible de la función renal. **Incluso en casos de obstrucción ureteral completa, la pérdida irreversible de la función renal no ocurre antes de las 2 semanas, pero puede progresar hasta la pérdida total de las unidades renales en menos de 6 semanas** (Vaughan y Gi-

llenwater, 1971). La recuperación completa de la función renal luego de la liberación de la obstrucción puede llevar hasta 3 meses (Jones y col., 1988). Luego del cólico renal inicial inducido por prostaglandinas, se produce la dilatación ureteral y renal, que reduce el dolor, y el paciente puede volverse asintomático, y no percibir el problema. **El peligro de la obstrucción ureteral a largo plazo es su naturaleza silenciosa e insidiosa.** Algunos autores sugieren que si se continúa con el tratamiento conservador se debe evaluar la función renal con renografía para evitar el riesgo de daño irreversible del riñón. Andren-Sandberg (1983) evaluó 358 pacientes con cálculos ureterales utilizando renografía con radioisótopos. Según su informe, en 27% de los pacientes hubo alteración de la función renal y requirieron intervención en ausencia de síntomas y 7% presentaron deterioro renal hasta 17 meses después de la eliminación de los cálculos. **En un estudio de 134 pacientes con cálculos ureterales unilaterales, un tercio de los pacientes con obstrucción durante más de 4 semanas desarrolló daño renal irreversible** (Holm-Nielsen y col., 1981). Del mismo modo, una centellografía renal secuencial en 76 pacientes con cálculos ureterales obstructivos (Kelleher y col., 1991) reveló una incidencia de reducción de la función renal del 18% (una caída de la función relativa mayor del 7%). Sin embargo, solo 2 de los 14 pacientes tuvieron alguna pérdida sostenida de la función renal luego del tratamiento. En estos dos pacientes habían fracasado previamente los intentos de eliminación de los cálculos, lo que destaca la importancia de lograr un estado libre de cálculos. En un estudio de 54 pacientes con cálculos ureterales, 28% de los pacientes tenían pérdida silenciosa de la función renal en el momento de la presentación. Es interesante destacar que **la disminución de la función renal fue causada en igual medida por los cálculos pequeños como por los de mayor tamaño**. Los pacientes que fueron sometidos a una intervención temprana (en menos de 7 días) por disminución de la función renal tuvieron mejores resultados que los pacientes en los que se demoró el tratamiento (Irving y col., 2000). Como los síntomas del paciente y el tamaño del cálculo no predicen la pérdida de la función renal, y como no hay un límite de tiempo claro para el daño irreversible, por lo tanto en todo paciente con obstrucción ureteral se debe considerar seriamente una intervención, a menos que se pueda monitorear de cerca la función renal (Whitfield, 1999; Irving y col., 2000).

Factores clínicos

La morbilidad y la patología asociadas a los cálculos ureterales se derivan en primer lugar de la obstrucción causada por el cálculo, las secuelas del dolor y las alteraciones de la función renal. El **dolor** (cólico renal o ureteral) es el síntoma de presentación en los pacientes con obstrucción ureteral y es causa de considerable morbilidad. El dolor del cólico ureteral es mediado por prostaglandinas liberadas por el uréter como respuesta a la obstrucción. Las prostaglandinas actúan aumentando el peristaltismo ureteral para ayudar al pasaje del cálculo (Selmy y col., 1994) y sensibilizan a los nociceptores a estímulos como las bradicininas que inducen el dolor y las respuestas viscerales a las prostaglandinas (náuseas, vómitos) (Campbell y Halushka, 1996). Por estas razones, los inhibidores de las prostaglandinas como la indometacina y, más recientemente, el ketorolac son efectivos para aliviar el dolor y las náuseas causados por la obstrucción ureteral con igual o mayor eficacia que los narcóticos por vía parenteral (Cordell y col., 1996). Sin embargo, **los inhibidores de las prostaglandinas deben utilizarse con precaución o evitarse en los pacientes con compromiso de la función renal pues pueden empeorarla aún más.** La infusión de ketorolac en un modelo de obstrucción ureteral unilateral aguda disminuyó el flujo sanguíneo renal ipsolateral en el 35% (Perlmutter y col., 1993).

El manejo de la obstrucción ureteral sobre la base de la duración de los síntomas debe amoldarse al tiempo de persistencia de los mismos. Los pacientes que se presentan con síntomas de cólico renal reciente (menos de 24 horas de evolución) pueden ser manejados en forma expectante esperando el pasaje del cálculo siempre que los síntomas puedan controlarse con medicación oral. Los pacientes con síntomas de más de 1 semana de evolución pueden ser candidatos a la liberación de la obstrucción ureteral y de los síntomas por medio de un tutor o a un tratamiento definitivo de sus cálculos. **Los cálculos ureterales que provocan síntomas graves (cólico renal, náuseas, anorexia) refractarios a la terapia conservadora y a la medicación requieren tratamiento inmediato.**

La **infección asociada** con cálculos ureterales o con pielonefritis obstructiva es una emergencia urológica relativamente frecuente y potencialmente fatal. El paciente está febril y puede presentar hipotensión o shock séptico. Debe realizarse con urgencia el drenaje de la porción del tracto urinario obstruida por medio de un catéter ureteral o de una nefrostomía percutánea. Un cultivo de orina extraída del segmento obstruido puede ayudar a orientar el tratamiento antibiótico. El tratamiento definitivo de los cálculos debe postergarse hasta lograr la negativización de los cultivos y la recuperación completa del paciente.

Se deben tener en cuenta las **expectativas del paciente** con respecto a los resultados del tratamiento al elegir la modalidad de tratamiento apropiada. Para los cálculos ureterales con poca probabilidad de pasaje espontáneo, se debe informar al paciente de las modalidades de tratamiento activas existentes, incluidos los beneficios y riesgos relativos asociados con cada una de ellas (Segura y col., 1997). La ureteroscopia es más invasiva que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, pero el paciente puede quedar libre de cálculos en forma inmediata o casi inmediata con un procedimiento único. Si bien la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es menos invasiva, la necesidad de un seguimiento prolongado hasta la eliminación de los fragmentos o el riesgo de tener que realizar procedimientos invasivos adicionales no planificados y retratamientos asociados a la litotricia con ondas de choque extracorpóreos pueden ser una desventaja desde el punto de vista del paciente (Wolf y col., 1995; Peschel y col., 1999). Por el contrario, algunos pacientes pueden preferir la litotricia con ondas de choque extracorpóreas por temor a la anestesia asociada con la ureteroscopia y a la posibilidad de un tutor ureteral temporario.

Los cálculos uretrales en los pacientes con **riñón solitario**, ya sea quirúrgico o funcional, o con **anormalidades anatómicas del uréter** obligan a modificar los algoritmos de tratamiento establecidos. **Los cálculos ureterales que obstruyen un riñón solitario requieren atención inmediata con drenaje interno a través de un tutor y tratamiento definitivo del cálculo (con litotricia con ondas de choque extracorpóreas o con eliminación de los cálculos por ureteroscopia).**

Los cálculos ureterales en los pacientes con anormalidades anatómicas (ectopia ureteral, ureteroceles o megauréteres) presentan alteraciones en la salida por razones obstructivas o funcionales (Kajikawa y col., 1985; Diamond y col., 1994; Dretler, 1995). Estos cálculos pueden no responder a tratamientos como la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con el mismo nivel de éxito que en los pacientes con anatomía ureteral normal. Puede ser necesario corregir o evitar la anormalidad anatómica para poder completar con éxito el tratamiento de los cálculos ureterales. Por ejemplo, en los pacientes con cálculos recurrentes que se alojan en el uréter y provocan obstrucción en un ureterocele se debe tratar el ureterocele (por medio de una incisión endoscópica o una escisión abierta con reimplantación) simultáneamente con la eliminación del cálculo ureteral.

Factores técnicos

La **disponibilidad de equipos** puede determinar las opciones de tratamiento a elegir, ya que el manejo de los cálculos ureterales es de naturaleza esencialmente tecnológica. No todos los medios quirúrgicos cuentan con todos los tipos posibles de litotritores, ureteroscopios, litotritos o dispositivos de uso inmediato para la recuperación de los cálculos. Además, la técnica elegida dependerá también de la preferencia y la experiencia del cirujano con la tecnología. La gran mayoría de los urólogos y pacientes con cálculos en los Estados Unidos no tienen acceso directo a un litotritor fijo de manera ilimitada. Por lo tanto, las decisiones acerca del tratamiento deberán ser modificadas según la disponibilidad del litotritor. Los pacientes con cálculos ureterales sintomáticos que no tengan acceso inmediato a un litotritor tienen varias opciones: observación clínica con control del dolor y de la emesis, tutor para aliviar el cólico (con el riesgo de sufrir síntomas relativos al tutor) o eliminación primaria del cálculo con ureteroscopia si hay endoscopios rígidos o flexibles disponibles.

Los **costos** son un tema importante en el ambiente médico. La economía médica ha inclinado la balanza hacia terapias menos invasivas y más costo-efectivas para el tratamiento de los cálculos ureterales. Grasso y col., (1995a) compararon los costos de la ureteroscopia y de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para el tratamiento de los cálculos ureterales (proximales y distales) en 112 pacientes. Comparando el tratamiento ambulatorio con litotricia ureteroscópica con la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, los costos de tratamiento fueron similares. Sin embargo, la adición de retratamientos y procedimientos auxiliares luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas aumentó a más del doble los costos y fue un importante factor en contra de la costo-efectividad de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. De manera similar, haciendo una comparación de probabilidades basada en la literatura médica para determinar la terapia más efectiva y costo-eficaz para los cálculos ureterales distales, se encontró que si bien la litotricia con ondas de choque extracorpóreas inicial era solo un poco más cara que la ureteroscopia, las diferencias en el costo se incrementaban al calcular los costos adicionales de las complicaciones y retratamientos (Wolf y col., 1995). Por otro lado, Bierkens y col. (1998) informaron que para los cálculos ureterales mediales y distales, la ureteroscopia (procedimiento que requiere internación) era más onerosa que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (procedimiento ambulatorio). Sin embargo, para los cálculos de mayor tamaño, los costos de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y de la ureteroscopia fueron equivalentes. Si la ureteroscopia se hubiese realizado en forma ambulatoria, el costo promedio habría sido menor que el de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Yip y col., (1998) compararon la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con la ureteroscopia realizada en forma ambulatoria. Si bien no se informaron comparaciones de costos, los cocientes de eficacia para la ureteroscopia fueron significativamente mayores que para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (97% contra 58%). Es necesario realizar más estudios prospectivos basados en los resultados en esta área tan importante antes de arribar a conclusiones finales acerca de cuál sería la terapia para los cálculos ureterales preferible para el paciente y más costo-efectiva.

Cálculos ureterales proximales

Las opciones de tratamiento quirúrgico para los cálculos ureterales proximales son la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con manipulación del cálculo o sin ella, la ureteroscopia y, con mucha menos frecuencia, la cirugía abierta o por laparoscopia. El Panel de Pautas Clínicas para Cálculos Ureterales de la Asociación Americana de Urología llevó a cabo un metaanálisis de todos los artículos sobre cálculos ureterales publicados durante el período de 30 años comprendido entre 1966 y 1996. Se analizaron los resultados para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas in situ, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas luego de realizar una maniobra de empuje hacia atrás (*push-back*), litotricia con ondas de choque extracorpóreas luego de la inserción de un tutor, la nefrolitotomía percutánea, la ureteroscopia y la cirugía abierta. **Para los cálculos menores de 1 cm, los índices de liberación de los cálculos para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y para la ureteroscopia fueron del 84 y 56%,** respectivamente, y para los cálculos mayores de 1 cm, fueron de 72 y 44%, respectivamente. El riesgo de complicaciones importantes luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue del 4% y luego de la ureteroscopia fue del 11%. La cirugía abierta, a pesar de tener un índice de liberación de los cálculos del 97% en promedio, se asoció con mayor tiempo de hospitalización y mayor morbilidad posopera-

toria y, por lo tanto, no se recomendó como primera línea de tratamiento. Como pauta, el panel sugirió que **para los cálculos menores de 1 cm en el uréter proximal el primer enfoque de tratamiento sea la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, con cualquier técnica (*push back* o in situ)** debido a su alta eficacia y a su baja morbilidad. **Para los cálculos mayores de 1 cm de diámetro, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la nefrolitotomía percutánea y la ureteroscopia son todas opciones aceptables** (Segura y col., 1997). **Si bien los primeros informes apoyaron el uso de rutina del tutor ureteral para la derivación de los cálculos ureterales antes de realizar la litotricia con ondas de choque extracorpóreas** (Liong y col., 1989), **los datos analizados por el panel de la AUA no demostraron ninguna mejora en la fragmentación con el uso de tutor y, por lo tanto, la colocación de rutina del tutor ureteral antes de realizar una litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue desaconsejada** (Mobley y col., 1994; Segura y col., 1997). Sin embargo, el tutor ureteral es apropiado para otras indicaciones, como el manejo del dolor, el alivio de la obstrucción y los cálculos difíciles de visualizar, y es obligatorio en los pacientes con un riñón solitario obstruido.

Desde la publicación de las pautas de la AUA, se ha progresado mucho en el desarrollo de litotritos y ureteroscopios flexibles de menor tamaño. Actualmente se comercializan en el mercado ureteroscopios flexibles desde 6,9 a 7,5 Fr con canales de trabajo de 3,6 Fr de distintos fabricantes. Debido a que la mayoría de los orificios ureterales en los que se coloca un tutor por primera vez se acomodan a un tutor de 6 a 7 Fr, en la actualidad el acceso inmediato a los cálculos ureterales con ureteroscopios flexibles pequeños es práctico casi en cualquier ubicación. Más aún, la capacidad de fragmentar *cualquier* cálculo con láser de holmio permite el tratamiento inmediato de los cálculos ureterales de diversos tamaños y composición. **Una revisión de la literatura médica muestra que se obtienen excelentes resultados con litotricia por ureteroscopia utilizando láser de holmio para los cálculos ureterales proximales y distales, con un índice de liberación de los cálculos promedio de 95% asociado con un bajo porcentaje de perforación y estrechez de alrededor del 1%** (cuadro 99-3). Estos resultados son equivalentes o superiores a los alcanzados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para cálculos ureterales proximales. Park y col. (1998) compararon los resultados de litotricia con ondas de choque extracorpóreas y ureteroscopia para cálculos ureterales (proximales y distales) y demostraron que, mientras que la eficacia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas cayó considerablemente para los cálculos mayores de 1 cm (83,6% contra 42,1%), el índice de liberación de cálculos con manipulación ureteroscópica no fue afectado por el tamaño del cálculo (88,9% contra 86,6%).

Un cálculo impactado se define como un cálculo que no permite el pasaje de un alambre o de un catéter (Morgentaler y col., 1990) o que queda en el mismo sitio en el uréter por más de dos meses (Roberts y col., 1998). **Los cálculos impactados tienden a ser más resistentes a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas** (Green y col., 1985; Farsi y col., 1994). Los estudios in vitro sugieren que esto puede explicarse por la falta de interfase líquida alrededor del cálculo incrustado. El confinamiento de un cálculo modelo se asoció con una reducción sustancial en la fragmentación (Mueller y col., 1986; Park y col., 1992). Varios informes sugirieron que la ureteroscopia debe ser el enfoque primario para los cálculos ureterales impactados. Mugiya y col., (2000) demostraron la eficacia de los ureteroscopios flexibles pequeños (6,9 a 7,5 Fr) en combinación con litotricia con láser de holmio en 104 pacientes con cálculos ureterales impactados, entre los cuales había 83 cálculos en el uréter proximal. De los 104 cálculos, 100 (96,2%) fueron fragmentados completamente con un procedimiento endoscópico único. Al mes, el índice de estado libre de cálculos fue del 100% y no hubo complicaciones importantes. Yagisawa y col. (2000) compararon los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la ureteroscopia (utilizando litotricia neumática) para los cálculos ureterales impactados. El índice de estado libre de cálculos al mes fue del 100% para los pacientes tratados con ureteroscopia, pero todos los cálculos tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas requirieron una manipulación endoscópica auxiliar.

A pesar de los mejores resultados con la ureteroscopia en el tratamiento de los cálculos ureterales proximales, la mayoría de los urólogos aún prefieren la litotricia con ondas de choque extracorpóreas como enfoque inicial para los cálculos menores de 1 cm en el uréter proximal. El ureteroscopio flexible podría ser el tratamiento de elección en los pacientes en los que fracasó la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, en

Cuadro 99-3. *Litotricia electrohidráulica para los cálculos ureterales: resultados y complicaciones*

Autor	*Pacientes*	*Tamaño de la sonda*	*Perforación (%)*	*Fragmentación exitosa (%)*	*Libres de cálculos (%)*
Hofbauer y col., 1995	34	2,4 F	17,6	85,3	89,5
Basar y col., 1996	198	3; 4,5 F	39	90,3	57,5
Elashry y col., 1996	45	1,9 F	0	98	92
Young y col., 1996	43	3 F	9	84	N/D
See y col., 1997	89	N/D	4,5	91,5	N/D
Teichman y col., 1997	23	1,9 F	13	N/D	87
Kupeli y col., 1998	33	5 F	12,1	N/D	90,9
Total	465		8,5	90	84

N/D; no disponible.

los pacientes con antecedentes de cálculos de cistina, en los pacientes con obstrucción distal, en los pacientes obesos, en los pacientes con diátesis hemorrágicas (Tawfiek y Bagley, 1998) **y cuando la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no esté disponible.** En los casos en que sea necesario colocar un tutor ureteral antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se ha demostrado que con la técnica de *push back* es mayor la probabilidad de fragmentación del cálculo (Muller y col., 1986; Riehle y Naslund, 1987; Lingeman, 1989d; Bolton y col., 1991). Más recientemente, Gross y col., (1998) compararon 105 pacientes con cálculos ureterales tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas con previa manipulación de los cálculos con 93 pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas in situ. En 91,4% de los pacientes la manipulación de los cálculos dentro de la pelvis renal fue exitosa. El número promedio de tratamientos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el grupo tratado con *push back* fue 1,4 y en el grupo con tratamiento in situ fue 2,1. Sin embargo, en otros estudios prospectivos no se pudo demostrar un mayor índice de estado libre de cálculos con la técnica de *push back* comparada con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas in situ, aunque los cálculos tratados in situ requirieron mayor número de ondas de choque a mayores voltajes que los tratados con manipulación previa (Rassweiler y col., 1986; Hendrikx y col., 1990; Danuser y col., 1993). **En los casos en que se planifica la manipulación de los cálculos bajo anestesia regional o general o cuando está indicado un tutor ureteral antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se debe considerar el uso del ureteroscopio flexible pues es más definitivo y tiene un alto índice de éxito** (Grasso, 1999). **Para los cálculos ureterales proximales mayores de 1 cm, se pueden lograr mejores resultados con el tratamiento primario con litotricia con ureteroscopio flexible.** De manera alternativa, la nefrolitotomía percutánea es una opción para los cálculos ureterales proximales de gran tamaño, con un porcentaje promedio de estado libre de cálculos del 86% (Segura y col., 1997). El uréter proximal dilatado permite abordar la mayoría de estos cálculos con un nefroscopio rígido (Srivastava y col., 1992) o con instrumentos flexibles de gran calibre que pueden fragmentar y eliminar eficazmente grandes cargas litiásicas. Si bien la nefrolitotomía percutánea tiene la ventaja de eliminar los cálculos con rapidez, requiere anestesia general y se asocia con mayor tiempo de convalecencia y posiblemente porcentajes más altos de complicaciones. Por eso, la nefrolitotomía percutánea se suele reservar para los cálculos ureterales proximales complejos: casos de cálculos impactados en los que otras formas de tratamiento hayan fallado, sistemas colectores marcadamente dilatados, grandes cargas litiásicas, estrechez ureteral distal, así como también diversas formas de derivación urinaria (Preminger, 1992).

Cálculos ureterales distales

Las opciones de tratamiento quirúrgico para los cálculos ureterales distales son la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con tutor o sin él, la ureteroscopia con extracción o litotricia intracorpórea y, con menos frecuencia la cirugía abierta y laparoscópica. En un metaanálisis realizado por el panel de la Asociación Americana de Urología se demostró que para los cálculos menores de 1 cm los índices de estado libre de cálculos promedio para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y para la ureteroscopia fueron del 85 y 89%, respectivamente, y para los cálculos mayores de 1 cm fueron del 74 y 73%, respectivamente. Si bien la extracción con cesta a ciegas (sin fluoroscopia y sin un alambre guía de seguridad) tuvo un índice general de éxito de 73%, la opinión de los expertos del panel fue que "la manipulación de cálculos guiada (uso concomitante de fluoroscopio y alambre guía de seguridad) o la extracción con cesta ureteroscópica serían opciones de tratamiento más seguras y eficaces". Por lo tanto, el panel recomendó **no alentar la extracción de cálculos ureterales con el uso de cesta a ciegas como opción de tratamiento**. Al igual que para los cálculos ureterales proximales, el panel de la AUA recomendó (como norma) **no utilizar la cirugía abierta como tratamiento primario para los cálculos ureterales distales. Como pauta, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la ureteroscopia fueron consideradas opciones de tratamiento aceptables, debido a su eficacia equivalente** (Segura y col., 1997). Desde la publicación de estas pautas, la litotricia ureteroscópica ha progresado de manera significativa, y tiene en la actualidad mayor eficacia y menor morbilidad. Al mismo tiempo, se han popularizado instrumentos de litotricia con ondas de choque extracorpóreas de segunda y tercera generación con puntos focales más pequeños y energía total más baja (Mobley y col., 1993). Ambas modalidades de tratamiento tienen un alto índice de éxito general con baja morbilidad; por lo tanto, la selección del tratamiento quirúrgico óptimo para los cálculos ureterales distales sigue siendo hoy uno de los temas más controvertidos en endourología. Los que están a favor de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas argumentan que es una técnica efectiva y no invasiva que puede realizarse en forma ambulatoria con sedación intravenosa. Rara vez es necesario colocar un tutor interno después de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Los que apoyan la ureteroscopia citan la alta probabilidad de dejar al paciente libre de cálculos con un procedimiento único, en comparación con el alto índice de retratamiento de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y el mayor tiempo requerido para alcanzar un estado libre de cálculos con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Según la literatura, los índices promedio de estado libre de cálculos para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la ureteroscopia son de 81% (50 a 99%) y de 94% (86,4 a 100%), respectivamente, mientras que los índices de retratamiento son de 27% (7,1 a 50%) y de 8% (0,8 a 19,8%), respectivamente (Bierkens y col., 1998; Kupeli y col., 1998; Park y col., 1998; Pardalidis y col., 1999; Peschel y col., 1999; Turk y Jenkins, 1999). Distintos autores han demostrado que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es equivalente a la ureteroscopia para los cálculos pequeños (menores de 1 cm), pero para los cálculos de mayor tamaño es mucho menos eficaz. Recomiendan realizar litotricia con ondas de choque

extracorpóreas para los cálculos pequeños únicos y ureteroscopia para los cálculos grandes o múltiples (Eden y col., 1998; Park y col., 1998; Pardalidis y col., 1999). Dos estudios aleatorizados prospectivos que compararon la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con la ureteroscopia obtuvieron resultados contradictorios. Pearl y col. (1998b) informaron sobre 40 pacientes con cálculos ureterales distales (menores de 8 mm) a los que se les realizó litotricia con ondas de choque extracorpóreas o ureteroscopia. A las 3 semanas de seguimiento, todos los pacientes estaban libres de cálculos, con mínima morbilidad. El nivel de satisfacción fue levemente mayor en el grupo tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (96,2%) que en el grupo tratado con ureteroscopia (86,5%). Peschel y col., (1999) informaron sobre 80 pacientes con cálculos ureterales distales estratificados según su tamaño (40 menores de 5 mm y 40 mayores de 5 mm) y tratados en forma aleatoria con una de las dos modalidades de tratamiento. La ureteroscopia fue significativamente mejor en términos de tiempo de operación, tiempo de fluoroscopia y tiempo necesario para alcanzar un estado libre de cálculos. Finalmente todos los pacientes estaban libres de cálculos, pero el índice de retratamiento en el grupo tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue de 15% para los cálculos mayores de 5 mm y de 10% para los cálculos menores de 5 mm, mientras que en el grupo tratado con ureteroscopia no fue necesario el retratamiento. Todos los pacientes tratados con ureteroscopia estuvieron completamente satisfechos con el éxito del tratamiento, pero 25% de los pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos menores de 5 mm y que requirieron retratamiento o cuyos cálculos pasaron solo después de 6 semanas hubieran elegido ureteroscopia en caso de recurrencia. Como era de esperar, los cálculos más pequeños (menores de 5 mm) que no habían pasado espontáneamente en 3 semanas fueron tratados con mayor eficacia con ureteroscopia, porque son más difíciles de visualizar y focalizar con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y pueden asociarse también con una estrechez relativa del uréter intramural (Van Cangh, 1999). La literatura médica sugiere una menor preferencia por la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no invasiva en favor de la ureteroscopia, ya que la tecnología de los ureteroscopios ha avanzado y los urólogos se sienten más cómodos con esta técnica (Clayman, 1999). Sin embargo, es necesario realizar estudios aleatorizados en el futuro para determinar con claridad cuál es el tratamiento óptimo para los cálculos ureterales distales. Mientras tanto, se debe ofrecer al paciente la posibilidad de optar entre litotricia con ondas de choque extracorpóreas y ureteroscopia, conociendo toda la información disponible hasta el momento. También deben tomarse en cuenta factores como la costo-efectividad, la experiencia del médico y el equipamiento disponible.

Ureterolitotomía laparoscópica

En los casos en que la única opción es la cirugía abierta, la laparoscopia puede ser una alternativa mínimamente invasiva (Singal y Denstedt, 1997). Se han descrito técnicas de abordaje retroperitoneal (Gaur y col., 1994) y transperitoneal (Lipsky y Wuernschimmel, 1993) para ureterolitotomía laparoscópica. Keeley y col., (1999a, 1999b, 1999c) informaron sobre 14 pacientes sometidos a ureterolitotomía laparoscópica transperitoneal que representan el 1,1% de 1.240 pacientes con cálculos tratados durante un período de 5 años. Las indicaciones incluyeron cálculos que no podían abordarse con ureteroscopia o que no podían fragmentarse con otras modalidades de tratamiento. Los autores también consideraron a los cálculos ureterales proximales grandes (mayores de 1,5 cm) como una indicación relativa. Todos los pacientes de esta serie quedaron libres de cálculos luego de un único procedimiento. Es interesante destacar que en los últimos nueve pacientes la ureterotomía se dejó abierta. En tres pacientes con estrechez ureteral asociada se realizó una incisión laparoscópica de la estrechez en el momento de la ureterotomía; dos de ellos requirieron posteriormente una dilatación pero finalmente tuvieron un resultado exitoso. Turk y col., (1999) informaron sobre 26 pacientes a los que se les realizó una ureterolitotomía laparoscópica para los cálculos de tamaños variables entre 20 y 45 mm. En 21 pacientes el abordaje fue transperitoneal, y en 5 pacientes fue retroperitoneal. En dos casos, no se pudo localizar el cálculo por laparoscopia, y fue necesario realizar una cirugía abierta. No hubo complicaciones intraoperatorias y los pacientes fueron dados de alta 2 a 5 días después de la operación.

CÁLCULOS VESICALES

Los cálculos vesicales afectan predominantemente a los hombres y representan el **5% de los cálculos urinarios en el mundo occidental** (Schwartz y Stoller, 2000). En los Estados Unidos, los cálculos vesicales se presentan con mayor frecuencia en los hombres mayores de 50 años y a menudo se asocian con obstrucción en la salida de la vejiga. La prevalencia en los hombres operados de hiperplasia prostática benigna es de alrededor del 1 al 2% (McConnell y col., 1994). **Los factores de riesgo de cálculos vesicales incluyen obstrucción de la salida de la vejiga, vejiga neurogénica, bacteriuria crónica (organismos reductores de urea), cuerpos extraños, divertículos vesicales y, menos frecuentemente, cálculos en las vías urinarias superiores.** Antes de la revolución industrial, los cálculos vesicales eran frecuentes en los niños. En la actualidad, los niños aún corren riesgo de tener cálculos vesicales de urato de amonio en los países subdesarrollados donde la dieta baja en proteínas y con alto contenido de carbohidratos y la deshidratación crónica predisponen a la formación endémica de cálculos (Razvi y col., 1996; Schwartz y Stoller, 2000). **La mayoría de los cálculos vesicales son de estruvita, pero también se encuentran con frecuencia cálculos de oxalato de calcio y de ácido úrico** (Menon, 1998; Schwartz y Stoller, 2000).

Los cálculos vesicales suelen encontrarse de manera incidental durante una evaluación de los pacientes con síntomas evacuatorios obstructivos o irritativos. Son frecuentes las infecciones urinarias recurrentes, que

constituyen un factor de riesgo identificado. Los cálculos vesicales pueden ser evacuados en forma espontánea, y los cálculos de gran tamaño pueden precipitar una retención urinaria aguda. Puede haber disuria, hematuria macroscópica y dolor suprapúbico. Puede haber interrupción del chorro urinario por impacto de un cálculo en el cuello vesical o en la uretra (Razvi y col., 1996; Menon y col., 1998).

Los cálculos vesicales suelen ser radiolúcidos, pueden ser únicos o múltiples. Pueden diagnosticarse en un urograma intravenoso como defectos de llenado en la fase de cistograma o como hallazgo incidental en una tomografía computarizada. En una ecografía, **una masa vesical hiperecogénica móvil con sombra acústica es sospechosa. La cistoscopia es esencial para evaluar la vejiga y su vaciado, tanto para determinar la etiología del cálculo como para planificar el enfoque de tratamiento más apropiado.**

Técnica

Al igual que para todos los cálculos del tracto urinario, la prioridad en el tratamiento es dejar al paciente libre de cálculos. Sin embargo, el alivio de la obstrucción vesical, la eliminación de la infección urinaria y la corrección de la estasis urinaria también deben considerarse como parte del plan de tratamiento.

El manejo conservador –intento de disolución de los cálculos con solución Suby G o M– es prolongado y pocas veces apropiado (Menon, 1998). Sin embargo, se puede implementar la irrigación de la vejiga con Renacidin para prevenir la formación de cálculos en los pacientes con catéter crónico suprapúbico o uretral. Otra alternativa es la irrigación con solución de ácido acético (0,25 a 0,5%) dos o tres veces al día en forma preventiva (Menon, 1998).

Existen varias modalidades para el tratamiento de los cálculos vesicales, entre ellas la cistolitolapaxia, la cistolitotricia con láser ultrasónico electrohidráulico o litotricia neumática, la cistolitotomía percutánea y la cistolitotomía abierta. La litotricia con ondas de choque puede ser otra opción. Múltiples factores influyen en la toma de decisión, entre ellos el tamaño, la composición y la localización del cálculo; los tratamientos previos de los cálculos, la etiología y los factores de riesgo de formación de cálculos y su recurrencia, las cirugías previas del tracto urinario inferior, la morfología del paciente, su edad y las condiciones médicas comórbidas, el costo y la disponibilidad de los equipos, la experiencia del cirujano y los riesgos y complicaciones.

La **cistolitolapaxia** con pinzas que desintegran los cálculos o el litotrito óptico ha sido utilizada para romper los cálculos desde fines del siglo XIX. Las contraindicaciones de este procedimiento son una vejiga con poca capacidad, cálculos múltiples, cálculos mayores de 2 cm que no pueden ser atrapados, cálculos duros, cálculos vesicales en niños y uretras inadecuadas (Bhatia y col., 1994; Mebust y col., 1998). Durante el procedimiento, se debe llenar la vejiga al menos con 150 mL de líquido. Al apretar el cálculo, se debe tener cuidado para evitar comprometer la mucosa vesical. Luego se rompe el cálculo manualmente y se repite el procedimiento varias veces hasta obtener fragmentos pequeños. En manos expertas, el porcentaje de éxito de la litotricia mecánica es alto (Razvi y col., 1996). Sin embargo, **la cistolitolapaxia puede ser técnicamente dificultosa y se asocia con un índice de complicaciones de entre 9 y 25%** (Smith y O'Flynn, 1977; Bhatia y Biyani, 1994; Asci y col., 1999). El uso de una vaina de Amplatz en la uretra luego de la dilatación inicial puede ayudar a reducir la morbilidad y el tiempo de operación durante la cistolitolapaxia (Maheshwari, 1998). Razvi y col., (1996) informaron que una combinación de cistolitolapaxia y prostatectomía transuretral no aumentó el índice de complicaciones comparado con la monoterapia con cistolitolapaxia. Otros autores, en cambio, sugirieron que la combinación de prostatectomía transuretral y cistolitolapaxia puede asociarse con un índice de complicaciones de hasta 21% y por lo tanto debe evitarse (Nseyo y col., 1987; Asci y col., 1999). Con el surgimiento de nuevos instrumentos endourológicos seguros y efectivos, el uso de la cistolitolapaxia ha sido suplantado en muchos casos.

Desde su primera descripción en la década de 1960, la **litotricia electrohidráulica** ha sido ampliamente utilizada por los urólogos. Si bien es potente y eficaz para la mayoría de los cálculos vesicales, **la litotricia electrohidráulica puede propulsar múltiples fragmentos del cálculo original, y los cálculos grandes suelen consumir gran número de sondas de litotricia electrohidráulica. Los cálculos duros son problemáticos, requieren procedimientos más prolongados y la fragmentación es incompleta** (Razvi y col., 1996). Bulow y Frohmuller (1981) informaron un índice de éxito del 92% en 302 pacientes tratados con litotricia electrohidráulica con un tiempo de operación promedio breve (26 minutos) y mínimas complicaciones. En el 83% de estos pacientes se realizó prostatectomía transuretral bajo la misma anestesia, con una mortalidad del 1,5%. En el grupo tratado solo con litotricia electrohidráulica, en cambio, no hubo ninguna muerte. **En 1,9% de todos los casos hubo ruptura vesical,** pero solo un paciente requirió laparotomía por perforación intraperitoneal. En contraste, Razvi y col., (1996) trataron 16 pacientes, con fragmentación exitosa solo en el 63% y con mayor necesidad de procedimientos de salvataje en comparación con la litotricia neumática, mecánica o ultrasónica. Al agregar prostatectomía transuretral (4 casos de 16), las complicaciones fueron mínimas (8%) sin aumento en el índice de complicaciones. **Así, la litotricia electrohidráulica sigue siendo una opción efectiva a pesar de tener complicaciones raras aunque serias. Sin embargo, para los cálculos más duros y de mayor tamaño, otras modalidades de tratamiento pueden ser más efectivas.**

Razvi y col., (1996) confirmaron la efectividad de la **litotricia ultrasónica** en el tratamiento de los cálculos vesicales. De 17 pacientes tratados con cálculos de 12 a 50 mm (29 mm en promedio), 88% quedaron libres de cálculos con un tiempo breve de anestesia en promedio (56 minutos). Sin embargo, en dos casos, los cálculos duros requirieron conversión a cistolitotomía abierta. Las ventajas de esta modalidad son su seguridad, la capacidad para

eliminar grandes cargas de cálculos con evacuación simultánea de los mismos, la evitabilidad de instrumentación uretral repetida y su costo relativamente bajo. La **litotricia neumática** es casi siempre exitosa en la fragmentación y produce múltiples fragmentos pequeños (Denstedt y col., 1992; Schulze y col., 1993). Razvi y col., (1996) trataron a 20 pacientes con el litoclasto Swiss, y el tratamiento fue seguro y efectivo, con un tiempo de operación promedio breve (57 minutos), un alto índice de éxito (85%) y sin complicaciones. **El litoclasto resultó más efectivo que la litotricia por ultrasonido o la litotricia electrohidráulica para los cálculos grandes o particularmente duros.** Otros autores encontraron que la combinación de litotricia neumática y prostatectomía transuretral es segura y efectiva, con un tiempo general de operación apenas mayor (Sinik y col., 1998).

El uso de la **litotricia con láser de holmio: YAG** para el tratamiento de los cálculos vesicales de gran tamaño es una práctica segura, fácil de utilizar y efectiva. Se puede utilizar una fibra de disparo lateral o terminal. Se mantiene la fibra láser a un mínimo de 0,5 mm del urotelio para prevenir daños. Teichman y col. (1997b) informaron sobre 14 pacientes consecutivos con cálculos vesicales mayores de 4 cm tratados con fibra de disparo terminal de 365 µm o con fibra de disparo lateral de 550 µm. Todos los pacientes quedaron libres de cálculos independientemente de la composición o el tamaño del cálculo, con un tiempo breve de anestesia promedio (57 minutos), mínimo tiempo de internación y sin complicaciones. La migración de fragmentos fue mínima. En el estudio de Teichman y col. (1997b), la fibra de disparo lateral de 550 µm fue casi dos veces más rápida en la evaporación del cálculo que la fibra de disparo terminal de 365 µm. Del mismo modo, Gould (1998) informó 100% de éxito en 15 casos de cálculos vesicales tratados de manera similar con mínima morbilidad. También se ha informado éxito con la litotricia con láser de holmio en combinación con enucleación de la próstata (Smith, 2000).

La **cistolitotomía percutánea** ha sido propuesta como alternativa de la cirugía abierta en los **pacientes pediátricos con uretra estrecha y en los pacientes con ablación quirúrgica de la uretra y del cuello vesical o uretra impasable, con grandes cargas litiásicas o cálculos múltiples en los que se anticipan tiempos quirúrgicos prolongados** (Badlani y col., 1990). Las contraindicaciones a este tratamiento son **antecedentes de malignidad vesical, cirugía abdominal o pelviana previa, radioterapia pelviana previa, infección urinaria activa o infección activa de la pared abdominal y prótesis pelvianas** (Badlani, 1990). La mayoría de los autores utilizan las mismas técnicas empleadas en la nefrolitotomía percutánea. Se realiza una punción percutánea, dilatación del tracto y acceso a la vejiga para instrumentos rígidos y flexibles a través de una vaina de Amplatz. Cuando se utilizan dilatadores de fascia Amplatz, se recomienda una guía cistoscópica directa a través de la uretra o del estoma cutáneo para guiar el acceso y la dilatación del tracto. El sitio de punción se ubica por encima de la sínfisis o en un sitio de salida previo por un tubo suprapúbico para evitar un daño accidental intestinal o vascular. Las vainas de trabajo grandes (26 a 36 Fr) permiten una litotricia rápida y la extracción de fragmentos intactos de gran tamaño con la capacidad de utilizar el cuello vesical acanalado para atrapar eficazmente los fragmentos. Ikari y col., (1993) informaron sobre 36 pacientes a los que se les realizó cistolitotomía percutánea con una vaina de Amplatz de 26 Fr, pinzas de agarre y litotricia ultrasónica con un índice de éxito del 85% y mínimas complicaciones. De igual manera, Maheshwari y col., (1999) informaron sobre 38 pacientes (15 niños y 23 adultos) con grandes cargas litiásicas tratados con litotricia percutánea ultrasónica o neumática. Según su informe, el tiempo de operación fue breve (40 a 100 minutos), hubo 100% de éxito, no se presentaron complicaciones ni hubo recurrencias durante un período de seguimiento promedio de 18 meses. Los autores sugirieron el uso de este tratamiento para los niños con cálculos vesicales y para los adultos con cálculos mayores de 4 cm o con más de tres cálculos. Otros autores confirmaron estos altos índices de éxito (Agrawal y col., 1999; Franzoni y Decter, 1999). Wollin y Denstedt (1999) revisaron su experiencia con 15 pacientes (14 hombres y 1 mujer) tratados con cistolitotricia neumática suprapúbica percutánea. La prostatectomía transuretral no se realizó en la misma operación por preferencia del paciente. Las indicaciones para este tratamiento fueron cálculos mayores de 3 cm, cálculos múltiples mayores de 1 cm con una carga de cálculos total mayor de 3 cm e incapacidad de realizar cistolitotricia transuretral por causas anatómicas del paciente. Los tiempos operatorios fueron de 35 a 170 minutos (promedio, 86 minutos) con 100% de éxito y sin complicaciones.

La **cistolitotomía abierta** ha sido históricamente utilizada para el tratamiento de los cálculos vesicales, con un alto porcentaje de éxito, pero en la actualidad su uso es muy poco frecuente (Bhatia y Biyani, 1994). Puede indicarse en casos de grandes cargas litiásicas o de cálculos duros refractarios al tratamiento endoscópico, en casos de una anatomía anormal que impida el acceso seguro o en casos de prostatectomía abierta concomitante o diverticulectomía (Bulow y Frohmuller, 1981; Bhatia y Biyani, 1994).

La **litotricia con ondas de choque extracorpóreas** se ha utilizado con éxito para el tratamiento de los cálculos vesicales (Delakis y col., 1998; Franboni y col., 1998). La fluoroscopia o, más frecuentemente, el ultrasonido es utilizado a menudo con requerimientos mínimos de anestesia. La vejiga se llena a un volumen de 100 a 150 mL con carga de líquidos por vía oral, diuréticos o irrigación vesical a través de un catéter uretral para mejorar la visualización. La cateterización puede introducir aire y oscurecer la localización del cálculo. Luego se coloca al paciente en decúbito ventral y se comienza el tratamiento. La migración del cálculo en la vejiga espaciosa puede ser problemática, y es muy importante el monitoreo continuo para lograr el éxito. El seguimiento luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas se realiza con radiografías simples y ecografías y la mayoría de los pacientes están libres de cálculos en una semana (Vandereusen y Baert, 1990). Frabboni y col., (1998) utilizaron el Dornier MPL 9000 en 61 pacientes sin anestesia regional o general. El índice de éxito con un promedio de 1,28 sesiones fue del 66% en los pacientes con obstrucción

y del 96% en pacientes sin obstrucción; no se registraron complicaciones y hubo una incidencia de extracción de cálculos por endoscopia auxiliar del 10%. Los autores concluyeron que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas guiada por ultrasonido es segura y efectiva en los pacientes no obstruidos. Sin embargo, su uso en pacientes obstruidos debe limitarse a los pacientes que se rehúsan o prefieren postergar un tratamiento invasivo más definitivo. De manera similar, Bhatia y Biyani (1994) informaron una fragmentación completa con una única sesión de litotricia con ondas de choque extracorpóreas en 39 de 43 pacientes. Sin embargo, la mayoría de sus pacientes con cálculos mayores de 25 mm requirieron irrigación vesical de fragmentos residuales luego de la operación. Vallancien y col., (1988), utilizando un litotritor piezoeléctrico, informaron malos resultados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas en los cálculos vesicales, con un índice de éxito de solo el 50%. La mayoría de los estudios **informan fragmentos retenidos que requieren procedimientos auxiliares. La presencia de obstrucción de la salida vesical y de un alto volumen urinario residual posevacuación puede disminuir la probabilidad de pasaje espontáneo de los fragmentos residuales. En general, cuando se utiliza la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos vesicales pueden ser necesarios múltiples tratamientos para lograr un estado libre de cálculos** (Delakis y col., 1998; Frabboni y col., 1998; Kojima y col., 1998). **Se deben considerar para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas solo a los pacientes que no pueden ser operados por condiciones médicas comórbidas y a aquellos que se rehúsan a la cirugía. La causa subyacente de los cálculos vesicales (casi siempre obstrucción de la salida vesical) no es tratada en forma definitiva y es necesaria una segunda operación para prevenir la recurrencia de los cálculos.**

En resumen, existen múltiples opciones endoscópicas para el tratamiento de los cálculos vesicales. La cistolitolapaxia tiene gran demanda técnica y un alto porcentaje de complicaciones y su uso debe ser limitado. Para la mayoría de los cálculos pequeños, la litotricia electrohidráulica es adecuada pero no siempre costo-efectiva. La litotricia neumática o con láser de holmio puede dar mejores resultados con un bajo porcentaje de complicaciones. La cistolitotomía percutánea es altamente efectiva pero debe reservarse para los procedimientos de salvataje.

CÁLCULOS EN DERIVACIONES URINARIAS

Los cálculos son una complicación conocida de la derivación urinaria. En la mayoría de los casos estos cálculos están compuestos por estruvita o carbonato/apatita (Ginsberg y col., 1991; Terai y col., 1995; Kaefer y col., 1998). **Entre los factores de riesgo de cálculos en estos pacientes se incluyen la acidosis metabólica hiperclorémica con la resultante hipercalciuria e hipocitruria, la infección urinaria con organismos reductores de urea, el vaciado incompleto de la derivación, los cuerpos extraños como las grapas y las suturas no absorbibles y la producción de mucus en la derivación** (Dretler, 1973; McLean y col., 1990; Blyth y col., 1992; McDougal, 1992). Además, se han estudiado en detalle otros factores metabólicos. Terai y col. (1995) estudiaron colecciones de orina de 24 horas en 41 pacientes con bolsa de Kock, 22 pacientes con una bolsa de Indiana y 33 pacientes con un conducto ileal. No hubo diferencias significativas en el volumen urinario promedio de 24 horas ni en la excreción urinaria de oxalato entre ambos grupos. Sin embargo, la excreción urinaria promedio de calcio, fosfato y magnesio fue mucho más alta en los grupos con reservorio continente que en el grupo con conducto ileal. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con bolsas de Kock e Indiana en estos parámetros, pero en el grupo con bolsa de Indiana fue más frecuente la hipocitruria (56%) que en el grupo con bolsa de Kock (38%) o conducto ileal (39%). **La conclusión de los autores fue que las alteraciones metabólicas fueron el resultado de la reabsorción de solutos urinarios (en particular, sulfato y amonio) a través del segmento intestinal debido al aumento del área de superficie y del tiempo de exposición en las derivaciones continentes.** De manera similar, McDougal y Koch (1989) informaron que en pacientes con derivaciones colónicas (en especial reservorios cecales) y conductos ileales, la excreción urinaria de calcio, fosfato, sulfato y magnesio es significativamente mayor que en un grupo control, con excreción de soluto urinario más pronunciada en las derivaciones colónicas que en los conductos ileales.

La ocurrencia de cálculos en derivaciones es variable. **En conductos colónicos sin reflujo es del 3%** (Althausen y col., 1978; Hagen-Cook y Althausen, 1979), **en conductos sigmoideos es del 4%** (McDougal, 1998), **en conductos ileocecales es del 5%** (McDougal, 1998), **en conductos del colon transverso del 11%** (McDougal, 1998), **y en series de conductos ileales es del 4 al 20%** (Middleton y Hendren, 1976; Althausen y col., 1978; Hagen-Cook y Althausen, 1979; Brenner y Johnson, 1985; McDougal, 1998). **Las derivaciones continentes parecen ser particularmente riesgosas. La bolsa de Indiana tiene un índice del 3 al 13%** (Arai y col., 1993; Terai y col., 1996; Benson y Olsson, 1998; Turk y col., 1999), **la bolsa de Kock del 4 al 43%** (Arai y col., 1993; Terai y col., 1996; Benson y Olsson, 1998; Turk y col., 1999), **la bolsa ortotópica del tipo hemi-Kock del 3%** (Benson y Olsson, 1998), **la bolsa de Mainz del 8%** (Benson y Mitchell, 1998) **y el reservorio cecal del 20%** (Ashken, 1987). **La bolsa de Kock ha sido considerada particularmente litogénica debido a que está construida con grapas no absorbibles y collares de malla de Marlex previamente utilizados para la válvula aferente en forma de tetilla** (Arai y col., 1993). En estos pacientes, los cálculos se ubican predominantemente a lo largo de las líneas de grapas del lado de la bolsa de la válvula aferente. En un estudio realizado, la sustitución de mallas de ácido poliglicólico por mallas de Marlex en la construcción del collar y la limitación del número de grapas redujo la incidencia de cálculos en la bolsa al 10% (Ginsberg y col., 1991). De manera similar, una comparación de las bolsas de Indiana y de Kock reveló una alta incidencia de formación de cálculos en ambos grupos (13 y 43%, respectivamente), que los autores

atribuyeron a las grapas en la bolsa de Kock y a la falta de irrigación a largo plazo de la bolsa para eliminarse mucus y cristales en ambos grupos (Terai y col., 1996).

Los cálculos en las derivaciones suelen ser hallazgos incidentales en estudios por imágenes. Sin embargo, en los casos sintomáticos puede haber hematuria macroscópica, sensación de presión en la derivación, cateterización dificultosa, mayor frecuencia de cateterización, incontinencia leve, molestias en el abdomen inferior o infecciones recurrentes del tracto urinario (Ginsberg y col., 1991). Puede haber piuria y hematuria microscópica. La insuficiencia renal debe ser investigada inmediatamente pues puede haber un deterioro del drenaje de la derivación o del tracto superior. En casos de infecciones urinarias recurrentes, en especial con organismos reductores de urea, se debe investigar la presencia de anormalidades anatómicas o de cálculos. En una radiografía simple se pueden ver cálculos calcificados de gran tamaño, pero la verdadera carga de cálculos puede ser subestimada debido a los componentes radiolúcidos de los cálculos, a la superposición de gas intestinal o a sombras de tejidos blandos. Los defectos de llenado en los estudios de imágenes de bolsas y asas son sospechosos de cálculos. En estos casos, el diagnóstico con ecografía puede ser dificultoso debido a la superposición de gas intestinal. El examen endoscópico de la derivación confirma el diagnóstico y es esencial para planificar el tratamiento y prevenir recurrencias.

Manejo

Existen múltiples opciones para el tratamiento de los cálculos en derivaciones, entre ellas la litolapaxia transestomal o transuretral, las cestas para cálculos o litotricia, la cistolitotomía percutánea, la cistolitotomía abierta y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La irrigación con Renacidin no suele ser útil y no se utiliza con frecuencia como tratamiento primario (Blyth y col., 1992). En conductos de derivación, los cálculos suelen pasar espontáneamente, sin necesidad de intervención (Shapiro y col., 1975; Middleton y Hendren, 1976; Brenner y Johnson, 1985; Ginsberg y col., 1991).

El acceso transestomal o transuretral ha sido utilizado tradicionalmente con un alto índice de éxito. Se puede tener acceso incluso a la bolsa de Kock con un nefroscopio rígido introducido con visión directa dentro de la válvula eferente sin dilatación y sin daño aparente al mecanismo de continencia (Ginsberg y col., 1991; Huffman, 1992). Terai y col. (1996) informaron el éxito en 9 de 10 cálculos en la bolsa de Indiana y en 29 de 31 cálculos en las bolsas de Kock tratados en forma transestomal. Del mismo modo, Huffman (1992) informó sobre 64 pacientes con cálculos en la bolsa de Kock de los cuales 45 fueron tratados luego con endourología bajo sedación intravenosa y anestesia local. El tamaño promedio de los cálculos fue de 5 cm y el tiempo promedio de operación fue de 2,5 horas. En todos los casos se pudo atravesar la válvula eferente en forma de tetilla. En 19 de 64 casos se requirió una operación abierta para la reconstrucción de la válvula aferente, por cálculos en el brazo aferente o por imposibilidad de canular de manera segura la válvula aferente debido a su posición o a estenosis. Sin embargo, a pesar del éxito en estos informes, la visualización endoscópica y el tratamiento a través del brazo eferente pueden ser dificultosas debido a la localización, el tamaño y la composición de los cálculos y al tamaño pequeño de los instrumentos utilizados, incluso con los endoscopios flexibles actualmente disponibles (Thomas y col., 1993). La litotricia endoscópica en las neovejigas puede ser difícil, pues pueden no visualizarse múltiples fragmentos pequeños escondidos en los pliegues mucosos. El acceso de instrumentos más grandes a través del estoma de Mitrofanoff puede provocar la disrupción del mecanismo de continencia y debe evitarse debido a que su luz es particularmente estrecha (Roth y col., 1994).

El uso de instrumentos rígidos y endoscopios flexibles de pequeño diámetro puede ser ineficiente e ineficaz para remover grandes cargas de cálculos y puede dañar el mecanismo de continencia del brazo eferente, por esto muchos autores sugirieron el tratamiento percutáneo de los cálculos en bolsas (Hollensbe y col., 1993; Thomas y col., 1993; Roth y col., 1994; Seaman y col., 1994; Ramen y col., 1997). Esta técnica incluye la visualización preoperatoria con tomografía computarizada de la bolsa para guiar el acceso y evitar dañar la irrigación sanguínea mesentérica del reservorio o del intestino adyacente. **Según estos informes, no hubo fragmentos litiásicos retenidos ni recurrencia temprana de los cálculos** en los tratamientos de punción de la bolsa guiada por tomografía computarizada o por fluoroscopia, dilatación del tracto y litotricia intracorpórea (electrohidráulica, ultrasónica, neumática o láser) con nefroscopios rígidos o flexibles. Para ayudar a evitar los fragmentos residuales, Jarret y col., (1999) describieron el uso de un saco de atrapamiento laparoscópico que se pasa debajo de un puerto laparoscópico de 10 mm dentro de la bolsa de Indiana para atrapar los cálculos y el uso posterior de un nefroscopio rígido con litotricia ultrasónica y litotricia electrohidráulica dentro del saco.

La **cirugía abierta para eliminar los cálculos** se considera cuando las técnicas anteriores no pueden realizarse en forma segura o expeditiva. Otras indicaciones pueden ser una cirugía abierta planificada de la derivación concomitante, grandes cargas litiásicas y cálculos múltiples en los que se anticipa un tiempo de operación prolongado.

La litotricia con ondas de choque extracorpóreas se ha usado con aparente éxito pero puede dar lugar a la formación de múltiples fragmentos pequeños que sean mal eliminados de la derivación y lleven a una litiasis recurrente. Esta modalidad no invasiva se reserva mejor para los pacientes con cálculos de difícil acceso, como los del brazo aferente de una bolsa de Kock (Boyd y col., 1988).

Para prevenir la formación de cálculos en derivaciones urinarias se toman medidas similares a las utilizadas para prevenir los cálculos de estruvita en el tracto urinario superior. **Estas medidas incluyen asegurarse la evacuación regular completa del reservorio, la irrigación diaria de la bolsa con solución fisiológica o agua de la canilla para eliminar mucus y cristales y la erradicación de microorganismos reductores de urea. Se debe considerar la investigación de rutina con endoscopia,**

en especial en los pacientes con formación activa de cálculos (Seaman y col., 1994; Terai y col., 1996; Turk y col., 1999).

En resumen, la mayoría de los cálculos en derivaciones que tienen poca probabilidad de pasaje espontáneo pueden ser tratados con éxito con tratamiento transestomal o transuretral con mínimo riesgo. En casos refractarios se puede utilizar un abordaje percutáneo antes de realizar una cirugía abierta.

CÁLCULOS EN CISTOPLASTIA DE AMPLIACIÓN

Los cálculos en ampliaciones vesicales comenzaron a notarse con mayor frecuencia al aumentar el número de ampliaciones vesicales realizadas tanto en niños como en adultos. **La incidencia varía entre 8 y 53%** (Palmer y col., 1993; Rink y col., 1995). La mayoría de los pacientes se presentan en el primer año luego de la reconstrucción vesical (Blyth y col., 1992). **Los factores de riesgo identificados son infección urinaria crónica con organismos reductores de urea, producción de mucus, cuerpos extraños e hipocitruria** (Palmer y col., 1993; Bertschy y col., 2000). El mucus es particularmente problemático pues actúa como nido de formación de cálculos, impide el drenaje adecuado de la vejiga con la evacuación o con cateterización y aloja organismos reductores de urea (Khoury y col., 1997; Bertschy y col., 2000). La gastrocistoplastia tiene una incidencia mucho menor de cálculos que las ampliaciones que incorporan otros segmentos intestinales (Kaefer y col., 1998; Kronner y col., 1998). Las ventajas de los segmentos gástricos son la secreción ácida que disminuye el pH urinario, la mínima producción de mucus y la inhibición del crecimiento bacteriano. Los casos raros de ampliaciones gástricas en los que se desarrollan cálculos, invariablemente se deben a una orina excesivamente ácida con la formación de cálculos de ácido úrico (Palmer y col., 1998). Se han registrado cálculos con mayor frecuencia también en ampliaciones con procedimientos con resistencia a la salida vesical o estomas en la pared abdominal cateterizables, en los que se sospecha un vaciado incompleto a pesar de realizarse cateterizaciones intermitentes (Kronner y col., 1998). La incorporación de un segmento gástrico al crear un estoma abdominal puede disminuir el riesgo de formación de cálculos (Kaefer y col., 1998).

La gran mayoría de los cálculos en ampliaciones vesicales pueden tratarse con endoscopia con una sola sesión de litotricia o extracción de cálculos. La cirugía abierta (o cistolitotomía percutánea) se reserva para grandes cargas litiásicas (Palmer y col., 1994). En los pacientes con reconstrucción del cuello vesical o de la uretra, se puede lograr un acceso seguro sin afectar aparentemente la continencia urinaria por medio de una dilatación uretral adecuada, alambres guía de seguridad que aseguren el acceso y cubiertas con sistema *peel-away* (Palmer y col., 1994). Palmer y col., (1994) informaron 100% de éxito inicial en 19 pacientes, con una recurrencia de litiasis en 16,7% de los casos. Solo tres pacientes en esta serie requirieron vesicolitotomía abierta, que fue exitosa en todos los casos.

La cistolitotomía percutánea es una opción segura, efectiva y eficiente para los cálculos en ampliaciones vesicales (Roth y col., 1994; Docimo y col., 1998; Franco y Levitt, 1998). **El abordaje percutáneo se recomienda en los pacientes con cuello vesical o uretra obliterados o impasables, brazos eferentes estrechos (p. ej., los procedimientos de Mitrofanoff o Monti) o grandes cargas litiásicas.** Se puede realizar con rapidez la punción de la ampliación, dilatación del tracto y el pasaje de instrumentos rígidos o flexibles a través de una vaina de Amplatz. El sitio de entrada ideal es dos a cuatro dedos por encima de la sínfisis pubiana o en el sitio de un tubo suprapúbico previo. Con la excelente visualización que esto permite, los cálculos pueden ser captados y extraídos intactos o fragmentados con litotricia intracorpórea. Las únicas complicaciones de este tratamiento pueden ser el daño al intestino, la ruptura de la ampliación con peritonitis y el daño mesentérico a la ampliación (Roth y col., 1994; Franco y Levitt, 1998). Docimo y col. (1998) compararon seis cistolitotomías abiertas y seis cistolitotomías percutáneas en pacientes pediátricos con grandes cargas de cálculos. En el grupo tratado con cistolitotomía percutánea, el tiempo de operación promedio fue más largo (175 contra 124 minutos) y hubo un procedimiento secundario adicional en un caso de gran carga de cálculos; pero el tiempo de hospitalización promedio (1,1 contra 3,7 días) y la necesidad de narcóticos posoperatorios (1,8 contra 50 mg) fueron significativamente menores. En ambos grupos la extracción de cálculos fue completa. En el grupo tratado con cistolitotomía abierta hubo dos complicaciones, mientras que en el grupo tratado en forma percutánea no hubo complicaciones. En dos tercios de los pacientes en ambos grupos hubo recurrencia de litiasis en un tiempo promedio de 30 meses. Los autores sugirieron la cistolitotomía percutánea como tratamiento primario en los pacientes pediátricos con grandes cargas de cálculos.

La cistolitotomía abierta ha tenido tradicionalmente gran aceptación por su alto índice de éxito (Bertschy y col., 2000). **Las indicaciones incluyen una gran carga de cálculos, cálculos múltiples con tiempos de operación anticipadamente largos, anormalidades anatómicas, reconstrucción programada de la ampliación y fracaso del manejo endourológico** (Palmer y col., 1994; Kroner y col., 1998). La cistolitotomía minilap (Franco y Levitt, 1998) combina las ventajas de la cistolitotomía abierta y de la cistolitotomía percutánea y permite eliminar cálculos múltiples o de gran tamaño de manera segura y eficaz. Este procedimiento requiere una incisión de 2 o 3 cm, casi siempre cerca del sitio del tubo suprapúbico previo. Se coloca una sutura en jareta en la ampliación, se hace una incisión en la ampliación y se coloca la lámina Amplatz. Luego se hace una inspección de la vejiga con cistoscopia. Los cálculos más pequeños se extraen intactos y los más grandes se fragmentan antes de extraerlos o se amplía la incisión y se eliminan intactos. Se retira cualquier grapa que sobresalga o sutura no absorbible que hubiera y no se hace ningún intento de manipulación digital o pasaje ciego. Se cierra la cistostomía en capas dejando un catéter de gran calibre a través del estoma cateterizable, con un drenaje por 48 horas.

Hay informes de litotricia con ondas de choque extracorpóreas para los cálculos en ampliaciones vesicales pero se limitan más bien a cálculos solitarios en niños y adultos del sexo masculino (Franco and Levitt, 1998). La vejiga suele requerir irrigación luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas para ayudar a eliminar los fragmentos.

Se han podido prevenir cálculos haciendo **de por vida una irrigación diaria de la vejiga con solución fisiológica o incluso agua de la canilla para eliminar el mucus** (Palmer y col., 1993; Kronner y col., 1998). Es esencial erradicar los organismos reductores de urea y asegurarse un vaciado completo de la vejiga.

CÁLCULOS URINARIOS DURANTE EL EMBARAZO

La urolitiasis es una complicación poco frecuente en el embarazo. Pero el dolor de un cólico renal es sin embargo la causa no obstétrica más frecuente de admisión hospitalaria durante el embarazo (Rodríguez and Klein, 1988). Además, los cálculos urinarios durante el embarazo representan un riesgo no solo para la madre sino también para el feto, porque el cólico renal, la infección y la obstrucción pueden asociarse con un parto prematuro (Maikranz y col., 1987; Hendricks, 1991). La incidencia de cálculos urinarios sintomáticos durante el embarazo varía ampliamente desde 1 en 200 embarazos hasta 1 en 2500, lo que posiblemente refleja el pequeño número de pacientes en cada serie (Gorton and Whitfield, 1997). **El índice de enfermedad litiásica en las mujeres embarazadas no es diferente del de su contrapartida en la población de mujeres en general** (Hendricks, 1991). Coe y asociados (1978) hicieron un seguimiento de 78 pacientes con antecedentes de cálculos que luego quedaron embarazadas y no encontraron que el embarazo tuviera algún efecto en la frecuencia de los episodios de litiasis. Según algunos informes, las mujeres multíparas parecen ser afectadas con mayor frecuencia que las primíparas en una relación de 3:1 (Horovitz and Schmidt, 1985; Rodríguez and Klein, 1988); sin embargo, la incidencia en pacientes multíparas no es mayor cuando esta se ajusta según la edad (Swanson y col., 1995). Los cálculos sintomáticos tienden a presentarse con igual frecuencia (Stothers and Lee, 1992; Parulkar y col., 1998); sin embargo la frecuencia de los cálculos ureterales es cerca del doble de la de los cálculos renales. **La mayoría de las pacientes (80 a 90%) se presentan en el segundo o tercer trimestre** (Denstedt and Razvi, 1992; Stothers and Lee, 1992; Swanson y col., 1995).

El embarazo induce alteraciones fisiológicas sustanciales, algunas de las cuales afectan el sistema urinario. El cambio anatómico más remarcable es la dilatación de los cálices renales, la pelvis renal y los uréteres, que comienza en el primer trimestre. **La hidronefrosis inducida por el embarazo es la causa más frecuente de dilatación del tracto urinario durante el embarazo y puede causar molestias en los flancos o incluso asemejarse a un cólico renal. La dilatación del tracto superior se ve en hasta el 90% de las mujeres embarazadas hacia el tercer trimestre** y puede persistir hasta 12 semanas después del parto (Boridy y col., 1996). El uréter derecho tiende a estar más dilatado que el izquierdo (Schulman and Herlinger, 1975). **La dilatación no suele aparecer debajo del borde de la pelvis.** Rara vez puede ocurrir una ruptura espontánea del riñón, que es más común del lado derecho (MacNeily y col., 1991; Louglin, 1997). Tanto factores mecánicos como humorales han sido implicados como causantes de hidronefrosis en la mujer embarazada. La teoría humoral atribuye la dilatación a los altos niveles de progesterona circulante, que causan relajación del músculo liso ureteral y reducción del peristaltismo. La dilatación del sistema colector urinario puede reproducirse en animales administrándoles estrógenos y progesterona (Paller y Ferris, 1996). La teoría mecánica atribuye la dilatación ureteral a la compresión de los uréteres provocada por el útero aumentado de tamaño. Las mujeres con conductos ileales o con riñones ectópicos, así como las pacientes cuadripléjicas en las que los uréteres no son comprimidos por el útero, no presentan hidronefrosis durante el embarazo, lo que apoya la teoría mecánica (Rasmussen y Neilson, 1988; Dafnis y Sabatini, 1992; Swanson y col., 1995). Aunque el debate acerca de la etiología de la hidronefrosis continúa, la mayoría de los autores cree que participan tanto factores mecánicos como humorales. A nivel funcional, el embarazo induce un aumento de la velocidad de la filtración glomerular y del flujo plasmático renal del 30 al 50%. Por lo tanto, **los valores normales de creatinina en suero y de nitrógeno ureico en sangre son alrededor de 25% menores durante la gestación** (valor promedio de niveles de creatinina en suero 0,46 $\pm$ 0,13 mg/dL). Así, un nivel normal de creatinina en suero puede en realidad representar una disminución de la función renal (Paller y Ferris, 1996). **El embarazo induce un estado de hipercalciuria absortiva e hiperuricosuria leve** (Boyle y col., 1966; Howarth y col., 1977; Gartner y col., 1986) **que se compensa con un aumento en la excreción de inhibidores urinarios como el citrato y el magnesio y con un aumento en la excreción de orina. Los cambios metabólicos que se producen durante el embarazo no influyen en el índice de formación de nuevos cálculos. Sin embargo, paradójicamente, se ha sugerido que las alteraciones metabólicas en la orina pueden contribuir a acelerar la incrustación de tutores durante el embarazo** (Denstedt y Razvi, 1992; Loughlin, 1994).

Como se ha mencionado antes, el cólico renal es la causa no obstétrica más frecuente de dolor abdominal en las mujeres embarazadas hospitalizadas (Parulkar y col., 1998). Sin embargo, el diagnóstico de urolitiasis en el embarazo puede ser difícil porque muchos de los signos y síntomas pueden estar enmascarados por la situación fisiológica de la paciente. A medida que progresa el embarazo, la percepción y la localización del dolor pueden alterarse. **El síntoma de presentación más frecuente es el dolor en los flancos, en 84 a 100% de las pacientes,** casi siempre con hematuria macroscópica o microscópica. En una gran serie de 57 mujeres embarazadas con diagnóstico de cólico renal y presencia de cálculos confirmada, 37% presentaron hematuria macroscópica y 79% hematuria microscópica. En 31% de las pacientes hubo infección urinaria (Sthothers y Lee, 1992). En ausencia de

eritrocitos en un análisis de orina único, muestras repetidas pueden aumentar la probabilidad de detectar una hematuria microscópica (Sthothers y Lee, 1992; Gorton y Whitfield, 1997). En ocasiones puede haber hematuria durante el embarazo en condiciones normales; pero en un paciente con cálculos es raro que la hematuria no se acompañe de molestias (Swanson, 1995). El cultivo de orina es particularmente importante, ya que la presencia de leucocituria es un hallazgo frecuente en el embarazo normal y en estos casos no sería un buen indicador de infección (Hendricks y col., 1991; Houshiar y Ercole, 1996; Parulkar y col., 1998). **En cualquier caso de infección urinaria persistente durante el embarazo o en presencia de microorganismos reductores de urea, se debe considerar la posibilidad de urolitiasis.** Otros síntomas de presentación pueden ser síntomas irritativos al evacuar, escalofríos, náuseas y vómitos. Estos síntomas pueden presentarse en otras afecciones intraabdominales y requieren una investigación detallada y un alto índice de sospecha para establecer o descartar la presencia de cálculos urinarios.

Tradicionalmente, el diagnóstico de urolitiasis se centra en la radiografía abdominal simple seguida de un urograma excretor. Sin embargo, el riesgo de posibles reacciones adversas de la paciente al material de contraste intravenoso y de radiación al feto requiere una consideración especial. Al referirnos a los riesgos de la radiación, se debe considerar la dosis de radiación en relación con la edad gestacional del feto. Swartz y Reichlin (1978) notaron que **el mayor riesgo de irradiación para el feto es durante el primer trimestre**, que es un período de rápida división celular. No se conoce la dosis de radiación por debajo de la cual no hay efectos deletéreos para el feto (particularmente en el primer trimestre), pero se ha estimado entre 5 y 15 rad (0,05 a 0,15 Gy). En comparación, un estudio radiográfico del riñón, del uréter y de la vejiga expone a los ovarios de la mujer y a las gónadas del feto a solo alrededor de 0,2 rad, mientras que un urograma intravenoso expone a la paciente a cerca de 0,4 a 1,2 rad. La evaluación del rol de la irradiación es problemática, ya que 5 al 10% de todos los niños tienen defectos congénitos detectables sin haber sido expuestos a radiaciones. Sin embargo, **parece ser que dosis bajas de radiación representan un riesgo mínimo, que puede ser sopesado contra el riesgo de un diagnóstico tardío de una obstrucción renal en casos en que otros estudios por imágenes sean insuficientes** (Hendricks y col., 1991; Swanson y col., 1995; Berlin, 1996; Boridy y col., 1996; Houshiar y Ercole, 1996; Gorton y Whitfield, 1997).

Para evitar el mínimo riesgo de las radiaciones, la ecografía se ha convertido en el estudio diagnóstico de primera línea para la urolitiasis en el embarazo. Se sabe que la ecografía es operador-dependiente, lo que tal vez explica los informes contradictorios acerca de su eficacia. Stothers y Lee (1992) informaron que la ecografía renal para la detección de cálculos tiene una sensibilidad de solo el 34% y una especificidad del 86%. En un informe más reciente se demostró una sensibilidad del 95,2% y una especificidad del 87% (Parulkar y col., 1998). Los signos específicos que sugieren una obstrucción patológica son la dilatación del uréter infrailíaco y un alto grado de hidronefrosis izquierda (MacNeily, 1991). El uso de Doppler color puede aumentar la sensibilidad ayudando a diferenciar la arteria y la vena ilíacas del uréter dilatado y demostrando jets ureterales asimétricos. También puede calcularse el índice de resistencia, que no es afectado en el embarazo normal. La ecografía transvaginal puede mejorar la detección de cálculos en la unión ureterovesical (Boridy y col., 1996; Gorton y Whitfield, 1997; Murthy, 1997). Cuando la ecografía no es definitiva, puede utilizarse la pielografía intravenosa. La mayoría de los radiólogos concuerdan en que para reducir el riesgo de radiación se debe utilizar un protocolo de pielografía intravenosa modificado, como una placa exploratoria seguida de una segunda exposición a los 15 minutos o a los 30 a 60 minutos (Swanson y col., 1995). La tomografía computarizada no es adecuada para su uso en las mujeres embarazadas, ya que la dosis de radiación, en especial con la tomografía computarizada abdominal, puede ser alta. El urograma por resonancia magnética (RM) puede identificar una obstrucción patológica pero no es bueno para identificar cálculos, que solo pueden inferirse por la presencia de un vacío de señal superpuesto sobre la señal de orina de alto contraste (Swanson, 1995; Boridy y col., 1996; Murthy, 1997).

Con medidas conservadoras, en el 50 al 80% de las mujeres embarazadas con cólico renal se produce el pasaje espontáneo de los cálculos (Stothers and Lee, 1992; Denstedt and Razvi, 1992; Gorton y Whitfield, 1997; Parulkar y col., 1998). Cerca de un tercio de las pacientes requiere intervención por dolor que no puede ser controlado con analgésicos o por signos de obstrucción e infección persistentes. Una vez que se decide la intervención, una estrategia consiste en tomar medidas temporarias, como la colocación de un tutor ureteral o una nefrostomía percutánea, y planificar el manejo definitivo luego del parto. Los tutores ureterales pueden colocarse con anestesia local bajo ecografía o monitoreo radiográfico mínimo (Jerrard y col., 1993; Loughlin, 1994; Swanson y col., 1995). Durante el embarazo, puede ser necesario reemplazar el tutor con frecuencia debido a que puede haber incrustación acelerada y taponamiento. El tiempo óptimo durante el cual se debe dejar el catéter permanente se desconoce y es probable que sea muy variable. Kavoussi y col. (1992) recomendaron cambiar los tutores por lo menos cada 6 a 8 semanas. Debido a que las pacientes con un tutor insertado durante una etapa temprana del embarazo requieren múltiples cambios de tutor, Denstedt y Razvi (1992) sugirieron limitar la colocación de tutores ureterales a etapas más tardías del embarazo (luego de las 22 semanas) y colocar un tubo de nefrostomía al comienzo del embarazo. Pero también existe el riesgo de obstrucción del tubo de nefrostomía, que requiere irrigación y cambios frecuentes (Kavoussi y col., 1992).

La ureteroscopia es un tratamiento opcional para la urolitiasis durante el embarazo. En la literatura se han registrado 58 casos, y los datos sugieren que ésta es una práctica segura (Shokeir y Mutabagani, 1998). Scarpa y col., (1996) informaron sobre 15 pacientes tratadas con ureteroscopio rígido (7 o 9,5 Fr). En 5 pacientes no fue necesario el uso de anestesia y en 10 pacientes se utilizó analgesia neurolépica. Con los ureteroscopios 7 Fr se pueden

realizar los procedimientos con mínima anestesia. Rara vez es necesario dilatar el orificio ureteral. La ureteroscopia puede realizarse incluso durante las últimas semanas de gestación. Aunque hay informes sobre el uso del ureteroscopio rígido en las últimas etapas de la gestación, el ureteroscopio flexible es de más fácil manipulación en un uréter tortuoso y tiene menor riesgo de perforación. La mayoría de los cálculos pueden ser extraídos con pinzas. La litotricia, si es necesaria, es segura si se realiza con instrumentos láser o neumáticos. Estos últimos requieren un ureteroscopio rígido (Ulvik y col., 1995; Scarpa y col., 1996; Gorton y Whitfield, 1997; Shokeir y Mutabagani, 1998). Ulvik y col., (1995) aconsejaron evitar la litotricia ultrasónica hasta tanto se cuente con datos que prueben que es segura para el feto, ya que es posible que los sonidos audibles de alta frecuencia producidos por el sonotrodo puedan causar daño al oído del feto. Si bien la inserción de un tutor ureteral o de un tubo de nefrostomía se considera un procedimiento menor, los cambios repetidos pueden ser un riesgo potencial comparados con la ureteroscopia como procedimiento único. Por lo tanto, Kavoussi y col. (1998) sugirieron que en pacientes seleccionados es preferible realizar un tratamiento definitivo por ureteroscopia en lugar de colocar un tutor, en especial en las primeras etapas del embarazo.

Finalmente, **el embarazo es la única contraindicación absoluta para la litotricia con ondas de choque** (Streem, 1997a).

Si se diagnostican cálculos renales asintomáticos en pacientes no embarazadas pero que consideran la posibilidad de un embarazo, se debe considerar un tratamiento preventivo para evitar las dificultades del tratamiento de la urolitiasis durante el embarazo (Denstedt y Razvi, 1992).

ELIMINACIÓN DE LOS CÁLCULOS: TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y TECNOLOGÍA

Litotritores intracorpóreos

A pesar del desarrollo de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la ureteroscopia y la nefrolitotomía percutánea siguen teniendo un lugar esencial en el tratamiento de los cálculos urinarios. La miniaturización creciente de los ureteroscopios permite un más fácil acceso a los cálculos en el riñón y el uréter, a menudo sin necesidad de dilatación ureteral. Los avances en los equipos de ureteroscopia han subrayado la necesidad de instrumentos efectivos de litotricia intracorpórea en miniatura. Los cálculos ureterales más pequeños pueden ser extraídos intactos utilizando cestas e instrumentos de agarre endoscópicos luego de una dilatación ureteral apropiada. Los cálculos ureterales más grandes, sin embargo, requieren la fragmentación en piezas posibles de extraer o la vaporización. La fragmentación de los cálculos renales durante la nefrolitotomía percutánea presenta una situación distinta de la litotricia ureteral intracorpórea. Los litotritos endoscópicos flexibles pequeños son esenciales para los cálculos renales ocasionales difíciles de abordar, pero en la mayoría de los casos los cálculos renales se pueden visualizar con el nefroscopio rígido. Cuando nos encontramos ante una gran carga de cálculos renales, lo más importante es la eficacia del litotrito, en tanto que el tamaño y la flexibilidad tienen importancia secundaria. Por lo tanto, para el tratamiento endourológico de los cálculos, el cirujano debe contar idealmente con un equipo de instrumentos de litotricia intracorpórea de distintas características (tamaño, flexibilidad, aspiración simultánea, etc.).

Existen cuatro técnicas para la litotricia intracorpórea: 1) litotricia electrohidráulica, 2) litotricia láser, 3) litotricia balística y 4) litotricia electrohidráulica. Estas técnicas pueden dividirse en litotritos flexibles (litotricia electrohidráulica y litotricia láser) y litotritos rígidos (litotricia balística y litotricia ultrasónica). Nos referiremos aquí al mecanismo, las ventajas, las desventajas y las técnicas quirúrgicas de los diversos litotritores intracorpóreos flexibles y rígidos.

Litotritores flexibles

Litotricia electrohidráulica

La litotricia electrohidráulica fue inventada en 1955 por Yutkin, un ingeniero de la Universidad de Kiev, y fue la primera técnica desarrollada para litotricia intracorpórea (Grocela y Dretler, 1997). El primer informe sobre el uso de la litotricia electrohidráulica fuera del bloque soviético data de 1960, cuando se utilizó una versión modificada del invento original, la Urat-1, para la fragmentación de cálculos vesicales (Rouvalis, 1970). La litotricia electrohidráulica se aplicó por primera vez en forma clínica a cálculos renales durante una litotomía quirúrgica abierta en 1975 (Raney y Handler, 1975). En 1985, Lytton y col., informaron su primera experiencia en el tratamiento de los cálculos ureterales utilizando un ureteroscopio rígido y una sonda de litotricia electrohidráulica 5 Fr sin complicaciones inmediatas ni a largo plazo. El primer informe del uso de sondas de litotricia electrohidráulica más pequeñas a través de un ureteroscopio flexible data de 1988 (Begun y col., 1988).

Al igual que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la litotricia electrohidráulica fragmenta el cálculo con ondas de choque generadas por medio de una descarga eléctrica bajo agua (fig. 99-3). La sonda de litotricia electrohidráulica es en esencia una bujía colocada bajo el agua, compuesta por dos electrodos concéntricos de polaridades de distinto voltaje separados por aislación. Una vez que se aplica una corriente suficiente para superar el espacio aislante, se produce una chispa. La descarga de la chispa provoca la formación explosiva de un canal de plasma y la evaporación del agua que rodea al electrodo. El plasma de expansión rápida provoca una onda de choque hidráulica seguida de la formación de una burbuja de cavitación. Según la proximidad de la sonda a la superficie del cálculo, el colapso de la burbuja de cavitación puede ser simétrico (a una distancia de alrededor de 1 mm del cálculo), provocando una fuerte onda de choque secundaria, o asimétrico (a una distancia equivalente a un radio máximo de burbuja de cerca de 3 mm), que lleva a la formación de microjets de alta velocidad (fig. 99-4) (Vorreuther y col., 1995; Zhong y col., 1997). A diferencia de la litotricia con ondas de choque

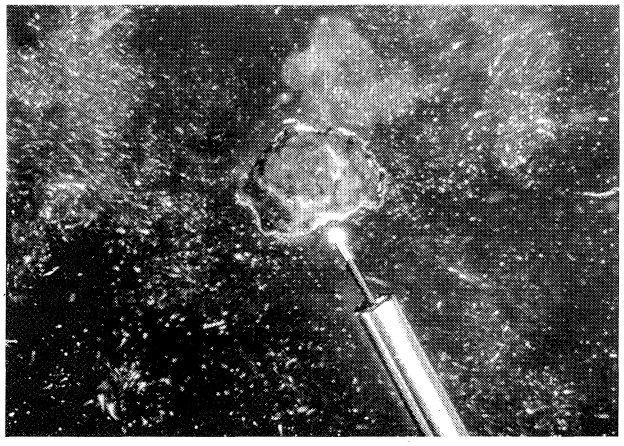


Fig. 99-3. La sonda de litotricia electrohidráulica es en esencia un emisor de chispas bajo el agua. La descarga de la chispa crea una burbuja de cavitación y una onda de choque secundaria.

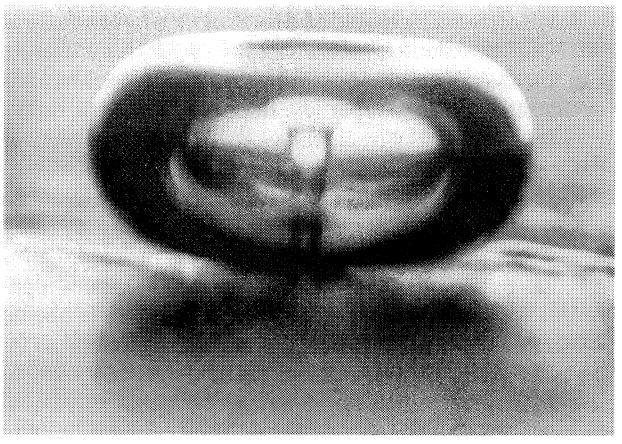


Fig. 99-4. Fotografía de microjets líquidos producidos por una burbuja de cavitación que se colapsa en forma asimétrica. (Cortesía del doctor Larry Crum.)

extracorpóreas, la onda de choque no es focalizada. Por lo tanto, el cálculo debe ubicarse en el lugar en que esta se genera. Las primeras sondas de litotricia electrohidráulica desarrolladas fueron de grandes diámetros (9 Fr), con poco margen de seguridad. Los avances en la tecnología permitieron el desarrollo de sondas de 1,6 a 5 Fr, con mayores márgenes de seguridad y con la posibilidad de ser utilizadas a través de ureteroscopios flexibles de diámetros más pequeños. El uso de sondas más pequeñas también mejora la irrigación. Hay poca diferencia en la capacidad de fragmentación entre las sondas de distintos tamaños. Pero las sondas más grandes son más durables (Segura, 1999). El generador de litotricia electrohidráulica también ha sido modificado para permitir al cirujano mayor control sobre la descarga energética, el pulso y la duración. Si bien originariamente fue diseñado para trabajar mejor en solución fisiológica 1/6 a 1/7, **se ha demostrado que la litotricia electrohidráulica puede trabajar igualmente bien en solución salina normal**, y así se elimina el riesgo de utilizar solución hipotónica en el tracto urinario (Denstedt y Clayman, 1990).

Ventajas y desventajas

La principal desventaja de la litotricia electrohidráulica es el escaso margen de seguridad y el riesgo de daño a la mucosa ureteral y de perforación del uréter. En un primer informe de tratamiento de cálculos en el uréter distal con litotricia electrohidráulica utilizando una sonda 9 Fr, se fragmentaron con éxito el 90% de los cálculos. Sin embargo, se notó un porcentaje de extravasación ureteral del 40% (Raney, 1978). La perforación ureteral continuó siendo una preocupación en el uso de litotricia electrohidráulica en el uréter, a pesar de los avances tecnológicos y técnicos. En un estudio prospectivo sobre 72 pacientes, Hofbauer y col., (1995) informaron un porcentaje de perforaciones del 17,6% con litotricia electrohidráulica contra 2,6% con litotricia neumática. Sin embargo, según los informes de otros autores, el índice de perforaciones es menor, con un promedio de 8,5% (véase cuadro 99-3). Vorreuther y col. (1995) sugirieron que el mecanismo del daño se debe a la expansión de la burbuja de cavitación y por lo tanto puede ocurrir incluso aunque la sonda no esté en contacto directo con la mucosa. El diámetro de la burbuja de cavitación depende de la energía utilizada y puede expandirse a más de 1,5 cm a energías mayores de 1.300 mJ. **Por lo tanto, el riesgo de perforación es mayor cuando se trata un cálculo duro que requiere mayores niveles de energía.** Incluso con sondas más pequeñas y equipos de menor energía, si se aplican pulsos repetidos cerca de la mucosa puede producirse una perforación. Santa Cruz y col., (1998) informaron, en un estudio comparativo in vitro, que el láser de holmio y la litotricia electrohidráulica se asociaron con mayor riesgo de perforación, comparados con el láser de colorante de cumarina en pulsos y el litotritor neumático. Utilizando una sonda 3 Fr a 0,5 mm de la pared ureteral, se indujo una perforación con un promedio de 24 pulsos. **El riesgo de perforación puede ser mayor para los cálculos impactados en presencia de edema mucoso importante o si una hemorragia menor, que es frecuente en la litotricia electrohidráulica, dificulta la visión** (Hofbauer y col., 1995).

Al igual que con otros litotritos, puede ocurrir una propulsión retrógrada de cálculos y fragmentos durante la litotricia electrohidráulica, que es más pronunciada que con la litotricia con holmio:YAG (Teichman y col., 1997a). En una serie de 43 pacientes tratados por cálculos ureterales proximales, 14% requirieron litotricia con ondas de choque extracorpóreas por cálculos que migraron al riñón (Yang y Hong, 1996). La colocación de una cesta sobre el cálculo puede prevenir la propulsión. Sin embargo, se debe tener cuidado de no disparar directamente sobre los alambres de la cesta o el alambre guía. Otra desventaja de la litotricia electrohidráulica comparada con la litotricia con holmio:YAG es el mayor número y tamaño de los fragmentos producidos, en especial con cálculos mayores de 15 mm. Durante la litotricia electrohidráulica se producen múltiples fragmentos litiásicos y es necesario realizar encestamiento en forma repetida, lo que puede contribuir a la irritación mucosa (Teichman y col., 1997a, 1998c).

La litotricia electrohidráulica fragmenta con éxito el 90% de los cálculos (véase cuadro 99-3). Sin embargo, con diversas composiciones litiásicas puede fracasar. Las características de la superficie del cálculo pueden influir en la eficacia de la fragmentación; los cálculos rugosos parecen romperse con mayor facilidad que los cálculos lisos (Basar y col., 1997). La litotricia electrohidráulica fragmenta con éxito la mayoría de los cálculos ureterales, pero el índice de estado libre de cálculos promedio a los 3 meses es de solo el 84% (véase cuadro 99-3) pues algunos de los fragmentos creados durante la litotricia que no son eliminados pueden quedar retenidos en el uréter. Los índices de estado libre de cálculos disminuyen con los cálculos ureterales mayores de 15 mm y son significativamente menores que los obtenidos con litotricia con holmio: YAG (67 contra 100%) (Teichman y col., 1997a).

Las ventajas de la litotricia electrohidráulica incluyen la flexibilidad de las sondas, en especial las más pequeñas como la de 1,9 Fr, que permite realizar litotricia intracorpórea en todo el tracto urinario superior a través de un ureteroscopio flexible o rígido. Solo el láser de holmio: YAG con fibras de 200 µm es comparable en flexibilidad y permite el acceso a cálculos renales en los cálices medios e inferiores (Elashry y col., 1996). La sonda electrohidráulica de1,6 Fr puede ser incluso más flexible que la fibra láser de 200 micrones (Poon y col., 1997).

La litotricia electrohidráulica es el instrumento intracorpóreo menos costoso, ya que el costo del generador es de aproximadamente 12.000 dólares y las sondas descartables cuestan alrededor de 180 dólares (véase cuadro 99-7). En cada caso se utiliza un promedio de 1 a 1,3 sondas, excepto en casos de cálculos duros (p. ej., cálculos de oxalato de calcio monohidratado) en los que son necesarias dos o más sondas (Elashry y col., 1996; Huang y col., 1998).

Técnica

Para la litotricia intraureteral se deben utilizar las sondas pequeñas de 1,6 y 1,9. **Se coloca el extremo de la fibra a 2 a 5 mm del extremo del ureteroscopio** para proteger al sistema de lentes del daño que puede causar la descarga de la sonda. Antes de activar el generador de litotricia electrohidráulica, el cálculo debe ser claramente visible. **Se coloca la sonda alrededor de 1 mm de la superficie del cálculo,** una distancia que permite la emisión máxima de ondas de choque (Zhong y col., 1997). Al comienzo se utilizan voltajes bajos (50 a 60 V) y pulsos cortos intermitentes y únicos para aumentar la seguridad. Se va aumentando el voltaje del generador según sea necesario para fragmentar el cálculo. Sin embargo, la mayoría de las compañías recomiendan limitar el voltaje máximo utilizado para el tratamiento de cálculos ureterales a fin de minimizar el riesgo de perforación. El objetivo del tratamiento es producir fragmentos que puedan ser extraídos con pinza de agarre o cestas o fragmentos que sean capaces de pasar de manera espontánea. No se recomienda tratar de reducir el cálculo a fragmentos menores de 2 mm, pues puede provocar daño al urotelio (Denstedt y Clayman, 1990). Luego de 50 a 60 segundos de disparos, puede ocurrir que se despegue la aislación del extremo de la sonda. En este caso debe utilizarse una sonda nueva (Segura, 1999).

Litotricia láser

Láser es el acrónimo en inglés de "*l*ight *a*mplification by *s*timulated *e*mission of *r*adiation" (amplificación de luz mediante emisión inducida de radiación). El principio básico de la tecnología láser es la emisión de fotones que se produce al estimular un átomo por una fuente de energía externa. Los electrones pueden cambiar su órbita a un estado de excitación; la vuelta al estado de reposo se acompaña de la emisión de energía en forma de fotones. La luz láser difiere de la luz natural porque es coherente (todos los fotones están en fase entre sí), colimada (los fotones viajan paralelos entre sí) y monocromática (todos los fotones tienen la misma longitud de onda) (Floratos y Rosette, 1999). Las características especiales de la luz láser permiten la transmisión de una cantidad considerable de energía en forma muy concentrada. Los rayos láser se denominan según el medio láser que genera una longitud de onda específica. El láser se desarrolló en 1960 y el primer medio utilizado fue el rubí. En 1968, Mulvaney y Beck describieron el uso del láser rubí para la fragmentación de cálculos urinarios. Si bien eran capaces de extraer el cálculo, el láser rubí de onda continua generaba demasiado calor y, por lo tanto, no era adecuado para el uso clínico (Mulvaney y Beck, 1968). El láser de onda continua simplemente calienta el cálculo hasta que éste se evapora. Por lo tanto, debe alcanzarse el punto de fusión del cálculo. El desarrollo de los pulsos láser trajo una solución para el problema del sobrecalentamiento. La aplicación de energía en pulsos permite alcanzar una densidad de energía muy alta en la superficie del cálculo, pero poca disipación de calor. Al disminuir la duración del pulso, la densidad de la energía aumenta en forma proporcional.

Al ser aplicado a la superficie del cálculo, el pulso láser provoca la liberación de electrones y la formación de una burbuja de "plasma" (Floratos y Rosette, 1999). **La expansión seguida del colapso de la burbuja de plasma genera una onda de choque que es la responsable de la fragmentación del cálculo en la mayoría de los láseres por pulsos (excepto el láser de holmio del que hablaremos más adelante)** –un mecanismo definido como fotoacústico (Watson, 1996). El primer litotrito láser disponible en el comercio fue ampliamente aceptado fue el **láser de colorante en pulsos** (Watson y Wickham, 1986), que utilizó un colorante de cumarina verde como el medio líquido del láser. Al excitar el colorante cumarina con una lámpara de flash, se emiten pulsos de luz verde de 1 µseg de duración con una longitud de onda de 504 nm que son enviados a través de fibras ópticas de cuarzo. **Se eligió la longitud de onda de la cumarina porque es absorbida por todos los materiales de los cálculos excepto por la cistina pero no por los tejidos circundantes,** lo que crea un amplio margen de seguridad (Grocela y Dretler, 1997). La perforación ureteral inducida por el láser de colorante de cumarina en pulsos se produjo solo luego de la aplicación múltiple de pulsos de alta energía en forma directa sobre la pared ureteral (Santa Cruz y col., 1998). El láser de colorante de cumarina en pulsos representó un importante avance en litotricia intracorpórea. La fibra de 200 µm permitió el

uso de ureteroscopios flexibles y semirrígidos de diámetro pequeño flexibles, aunque a través de las fibras de pequeño diámetro solo se puede transmitir una cantidad limitada de energía (60 mJ). Los porcentajes de éxito en la fragmentación de los cálculos en todo el sistema urinario han sido del 80 al 95% (Floratos y Rosette, 1999). Sin embargo, **el grado de fragmentación de los cálculos con láser de cumarina depende de la composición de éstos**. Los cálculos de oxalato de calcio monohidratado son más difíciles de tratar y dan origen a fragmentos más grandes que suelen tener bordes afilados (Coptcoat y col., 1988a; Grasso y Chalik, 1998). Los cálculos de cistina no absorben la luz láser de 504 nm y, por lo tanto, no se fragmentan con láser de colorante de cumarina en pulsos (Bhatta, 1995). Otras limitaciones del láser de colorante de cumarina en pulsos son el alto costo inicial y el costo de los desechos tóxicos (colorante de cumarina) y del mantenimiento. Además, el láser de cumarina requiere cerca de 20 minutos antes de comenzar a funcionar, y la protección ocular requerida (vidrio ámbar) dificulta la visualización del cálculo y de la fibra láser (Segura, 1999).

El progreso en el uso de la energía láser en litotricia llevó al desarrollo del **láser de holmio:YAG**. El láser de holmio es un sistema de láser sólido que opera en una longitud de onda de 2.140 nm en forma de pulsos. La duración del pulso del láser de holmio varía entre 250 y 350 µseg y es mucho mayor que la duración del pulso en los láseres de colorante en pulsos. La absorción del láser de holmio en agua es alta. Los tejidos están compuestos principalmente por agua, por eso la mayor parte de la energía del láser de holmio se absorbe en la superficie y provoca cortes o ablaciones superficiales. **El tamaño de la zona de daño termal que se asocia con la ablación láser es de entre 0,5 y 1 mm** (Wollin y Denstedt, 1998). Como se ha explicado antes, el láser de colorante en pulsos fragmenta los cálculos por medio de un mecanismo de ondas de choque inducido por láser. Sin embargo, la investigación demostró que el mecanismo para la litotricia con holmio:YAG es diferente. La duración prolongada del pulso de holmio:YAG produce una burbuja de cavitación elongada que genera solo una onda de choque débil comparada con la onda de choque fuerte producida por el láser de pulso corto. Vassar y col. (1999) demostraron que la litotricia con holmio comienza antes del colapso de la burbuja y produce una onda de choque. Además, no se producía litotricia al descargar la fibra en un ángulo de incidencia de 90 grados. La litotricia fue más efectiva para los cálculos secos en aire, lo que indica que el láser de holmio:YAG requiere la absorción directa de la energía láser. Estos datos, así como la presencia de productos termales luego de la irradiación con holmio y de fragmentos litiásicos brillantes y calientes, indican que **la litotricia con láser de holmio se produce principalmente a través de un mecanismo fototérmico que provoca la vaporización del cálculo** (Dushinski y Lingeman, 1998; Wollin y Denstedt, 1998; Vassar y col., 1999). Se está investigando un nuevo láser, el de erbio:YAG. Los estudios preliminares han demostrado que este nuevo láser fragmenta también cálculos por medio de un mecanismo fototérmico y que puede ser más efectivo que la litotricia con láser de holmio (Teichman y col., 2000).

Ventajas y desventajas

El láser de holmio:YAG, al igual que la litotricia electrohidráulica, permite el uso de instrumentos flexibles a lo largo de todo el sistema colector. Pero comparado con la litotricia electrohidráulica, el láser de holmio es más seguro y eficaz. La litotricia electrohidráulica puede causar daño al uréter incluso cuando la sonda se activa a algunos milímetros de la pared ureteral. En cambio, el láser de holmio puede activarse en forma segura a una distancia de 0,5 a 1 mm de la pared ureteral (Santa Cruz y col., 1998). **La capacidad del láser de holmio de fragmentar cálculos de cualquier composición es una clara ventaja sobre el láser de colorante de cumarina en pulsos.** En el 91 al 100% de los casos se logra fragmentar con éxito cálculos ureterales de cualquier composición, con un índice de liberación de los cálculos promedio del 95%. Los fracasos se deben en general a la migración de los cálculos. Los índices promedio de perforación y estrechez son de 1,1 y 1,2%, respectivamente (cuadro 99-4). Durante la ne-

Cuadro 99-4. *Litotricia ureteral con láser del holmio:YAG*

Autor	*Pacientes*	*Perforación (%)*	*Estenosis (%)*	*Fragmentación exitosa (%)*	*Libres de cálculos (%)*
Shroff y col., 1996	100	3	3	100	87
Biyani y col., 1997	48	2	-	100	98
Gould, 1998	127	0	0	N/D	97
Devarajan y col., 1998	265	4	3	100	93
Yip y col., 1998	69	0	1,4	91†	N/D
Biyani y col., 1998	48	2	N/D	100	98
Grasso y Chalik, 1998	109	0	0	100	100
Scarpa y col., 1999	150	0	0	92,6†	92,6
Sofer y col., 2000*	598	0,1	1,1	97†	97
Total	1.466	1,1	1,2	97,2	95

* Incluidos 56 pacientes con cálculos renales.
† Fracasos debidos en su mayoría a migración de cálculos.
YAG, itrio-aluminio-granate.
N/D, no disponible.

frolitotomía percutánea, el láser de holmio es más apropiado para eliminar cálculos pequeños (es decir, menores de 2 cm) en los casos en que se requiere el uso de instrumentos flexibles para acceder a los cálculos ubicados en un cáliz muy alejado del tracto de nefrostomía (Wollin y Denstedt, 1998). Se han informado excelentes resultados con litotricia con láser de holmio en cálculos vesicales (Teichman y col., 1997b). **En la actualidad, el láser de holmio es el litotritor intracorpóreo más efectivo y versátil, con un buen margen de seguridad.** Otra ventaja del láser de holmio es la formación de **fragmentos bastante más pequeños** que los que se obtienen con otros litotritos. La litotricia con láser de holmio produce restos litiásicos pequeños, que pueden ser irrigados con facilidad y así se reduce la necesidad de encestamiento (Teichman y col., 1998c). **La onda de choque inducida durante la litotricia con láser de holmio es débil, por eso el láser de holmio se asocia con una menor probabilidad de causar retropulsión** (Teichman, 1998c; Vassar y col., 1999; Sofer y col., 2000). In vitro, las fibras láser de 365 µm y 550 µm causan mucha más retropulsión que las fibras de 200 µm (White y col., 1998). El láser de holmio tiene varias ventajas de operación comparado con el láser de cumarina. La protección ocular que requiere el láser de holmio no compromete la visión ureteroscópica del cálculo o de la fibra (Segura, 1999). En realidad, el láser de holmio tiene propiedades tales que al utilizar niveles de energía aplicados a los cálculos (es decir, menores de 15 vatios), la retina del operador solo podría dañarse si ésta fuera ubicada a una distancia de 10 cm o menos de la fibra (Scarpa y col., 1999). El aparato del láser de holmio es más compacto que el del láser de cumarina (fig. 99-5), requiere un mantenimiento mínimo y está listo para ser utilizado un minuto después de su encendido.

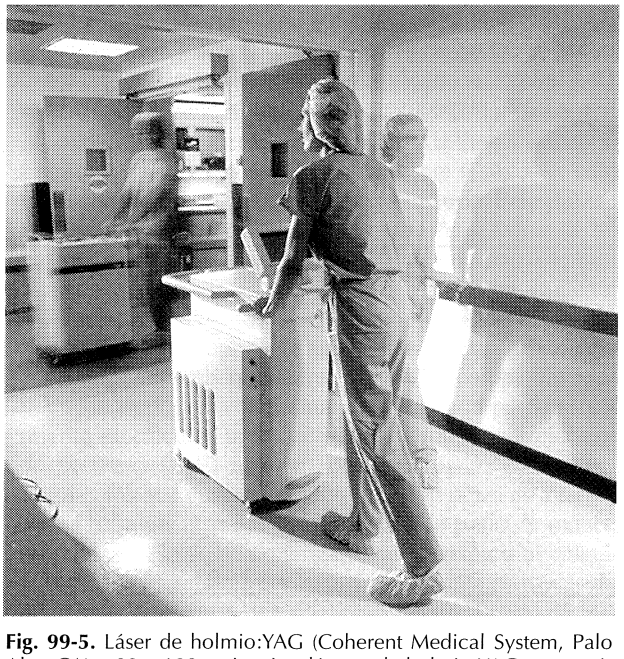


Fig. 99-5. Láser de holmio:YAG (Coherent Medical System, Palo Alto, CA) a 80 a 100 vatios. Los láseres de holmio:YAG son equipos compactos y fáciles de transportar.

La principal desventaja del láser de holmio es el alto costo inicial del equipo y el costo de las fibras láser. Elashry y col., (1996) notaron que la litotricia electrohidráulica es más ventajosa que la litoricia con láser de holmio en el costo del capital inicial y del contrato de servicio y en el costo del litotritor por paciente. Pero el láser de holmio tiene múltiples aplicaciones en tejidos blandos y puede utilizarse para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata, de estrechez y de tumores uroteliales. Además, las fibras láser son reutilizables, y el costo efectivo del equipo de láser de holmio y de las sondas puede ser menor que el de la litotricia electrohidráulica (Teichman y col., 1998c).

Un posible efecto adverso de la litotricia con láser de holmio es la producción de cianuro cuando se tratan cálculos de ácido úrico, lo que ha sido registrado in vitro. **Sin embargo, la experiencia clínica sugiere que el cianuro producido en una litotricia con láser de holmio no tiene toxicidad significativa** (Teichman y col., 1998a).

Técnica

La técnica de litotricia con láser de holmio es relativamente directa; se debe colocar la fibra sobre la superficie del cálculo antes de activar el láser (cuadro 99-5). Es esencial tener una buena visión en todo momento, para evitar una perforación. Luego de iniciada la litotricia con láser de holmio, suele ser necesaria una breve pausa debido al efecto "tormenta de nieve" creado por la dispersión de fragmentos litiásicos diminutos que pueden ser eliminados con irrigación endoscópica (Scarpa, 1999). Se debe tener cuidado al operar el láser de holmio cerca de un alambre guía o de una cesta ya que **el láser de holmio es capaz de cortar el metal** (Freiha y col., 1997). Además, la fibra láser debe extenderse por lo menos 2 mm por encima del extremo del endoscopio para evitar dañar el sistema de lentes o el canal de trabajo del endoscopio. Las cestas utilizadas para estabilizar los cálculos durante la litotricia con láser deben ser del tipo preformado y no del tipo fabricado plegando el alambre, para que en caso de ser traspasadas accidentalmente por el láser de holmio

Cuadro 99-5. *Indicaciones para la técnica de litotricia con láser de holmio*

Lo que se debe hacer
Mantener el extremo de la fibra a la vista durante todo el tiempo
Comenzar con valores bajos y aumentar únicamente si es necesario
Trabajar desde el interior de cálculo hacia fuera
Mantener el extremo de la fibra como mínimo a 2 mm del urotelio
Lo que no se debe hacer
Que un operador controle la fibra y otro el pedal
Descargar la fibra láser dentro del canal de trabajo o sobre el alambre guía, las cestas, etc.
Hacer pasar el extremo de la fibra a través de la pared posterior del cálculo
Impacientarse: la litotricia con láser de holmio no es necesariamente rápida (en especial con cálculos de oxalato de calcio monohidratado)

mantengan la forma de cesta sin crear un efecto de púa afilada (Grasso y Chalick, 1998). Las fibras del láser de holmio se presentan en diámetros de 200, 365, 550 y 1.000 µm y también como fibras de disparo terminal o lateral. Sin embargo, solo las fibras de 200 y 365 µm de diámetro se utilizan para litotricia intracorpórea flexible. Teichman y col., (1998b) informaron que la fibra de disparo lateral de 550 µm es más efectiva durante la nefrolitotomía percutánea que la fibra de disparo terminal, lo que sugiere que el ángulo de incidencia láser-cálculo más cercano al normal (perpendicular) que proporciona la fibra de disparo lateral aumenta la litotricia con láser. Sin embargo, en el tratamiento de los cálculos ureterales, la fibra de disparo terminal puede producir un mejor ángulo de ataque. **La litotricia con láser de holmio depende de la energía del pulso de salida y del diámetro de la fibra óptica de salida, lo que implica que la eficacia de la litotricia se correlaciona con la densidad de energía** (Vassar y col., 1998). La densidad de energía aumenta al disminuir el diámetro de la fibra. Sin embargo, Calvano y col. (1998) demostraron que el pico de litotricia in vitro se produjo con las fibras de 365 y 550 µm, mientras que la fibra de 200 µm actuó como una perforadora fina y fue menos efectiva. Comparada con algunas de las aplicaciones del láser de holmio en tejidos blandos, la energía utilizada para la fragmentación de los cálculos es mucho más baja. En general se utilizan energías de pulso de 0,6 a 1,2 J y frecuencias de pulso de 5 a 15 Hz (Wollin y Denstedt, 1998; Spore y col., 1999). Una alta energía de pulso disminuye el margen de seguridad y puede aumentar la retropulsión de los cálculos y el daño a las fibras, por eso **se recomienda comenzar el tratamiento utilizando energías de pulso bajas (p. ej., 0,6 J) con una frecuencia de pulso de 6 Hz e ir aumentando la frecuencia (en lugar de aumentar la energía del pulso) según sea necesario para acelerar la fragmentación** (Spore y col., 1999). La fragmentación de los cálculos con láser de holmio se produce en forma de "perforaciones". El operador debe mover la fibra láser por sobre la superficie del cálculo, vaporizar el cálculo en lugar de fragmentarlo y evitar perforar más allá del cálculo pues puede dañar al urotelio (fig. 99-6) (Segura, 1999). La fibra láser debe mantenerse por lo menos a 1 mm del uréter. La litotricia continúa hasta formar fragmentos litiásicos lo suficientemente pequeños como para pasar de manera espontánea o como para ser rescatados en forma segura con cestas o pinzas de agarre.

Litotritores rígidos

Litotricia balística

La energía balística es una forma de energía generada por el movimiento de un proyectil. El movimiento inicial del proyectil puede ser inducido por diversos estímulos. Al ponerse en contacto el proyectil con otro objeto, la energía balística se transmite a ese objeto. Los objetos flexibles preservan el momento de la onda, pero los objetos inflexibles, como los cálculos, se fragmentan con el impacto (efecto "perforadora"). El litoclasto Swiss, introducido a comienzos de la década de 1990, fue el primer litotritor balístico. El proyectil metálico de la pieza manual del litoclasto es propelido por explosiones medidas de aire comprimido contra la cabeza de una sonda metálica a una frecuencia de 12 ciclos por segundo. El extremo de la sonda se coloca frente al cálculo (fig. 99-7). El litoclasto se activa con un pedal de pie (Denstedt y col., 1992). A mediados de la década de 1990 se introdujo el litotritor electrocinético (Menezes y col., 2000). El litotritor electrocinético consiste en un reostato y un equipo de mano que contienen una bobina eléctrica que genera un campo electromagnético, el cual luego hace vibrar la sonda a 15 a 30 ciclos por segundo. El litoclasto se conecta al suministro de aire central del hospital o a un tanque de aire comprimido, mientras que el litotritor electrocinético requiere energía eléctrica. En ambos instrumentos, la sonda descargada vuelve a su posición inicial simplemente utilizando un manguito de goma alrededor de la base de sonda (Vorreuther y col., 1998). En estudios comparativos entre el litoclasto y el litotritor electrocinético en los que se utilizó el mismo mecanismo de fragmentación de cálculos, no se encontraron diferencias significativas en la fragmentación, la migración proximal del cálculo y los márgenes de seguridad. Sin embargo, la cabeza del litotritor electrocinético es más pesada que la del litoclasto (Menezes y col., 2000; Vorreuther y col., 1998). Los tamaños de las sondas para litotricia balística varían entre 0,8 mm y 2,5 mm. Se han introducido dos mejoras potenciales al litotritor balístico. Un instrumento de succión conectado a la sonda del litoclasto permite la evacuación de las partículas del cálculo (Delvecchio y col., 2000a), y una sonda flexible de níquel-titanio (Nitinol) permite el uso del litoclasto a través de un ureteroscopio flexible (Tawfiek y col., 1997).

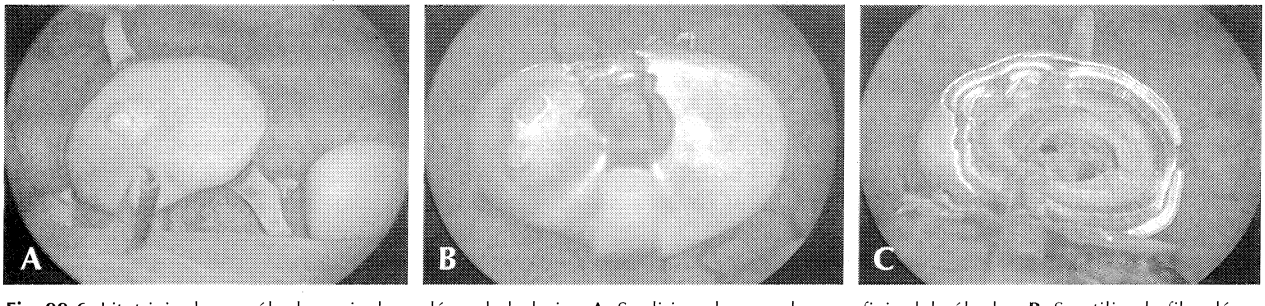


Fig. 99-6. Litotricia de un cálculo vesical con láser de holmio. **A.** Se dirige el rayo a la superficie del cálculo. **B.** Se utiliza la fibra láser para sujetar el cálculo cuando se activa. **C.** El mecanismo fototérmico del láser de holmio evapora el material litiásico.

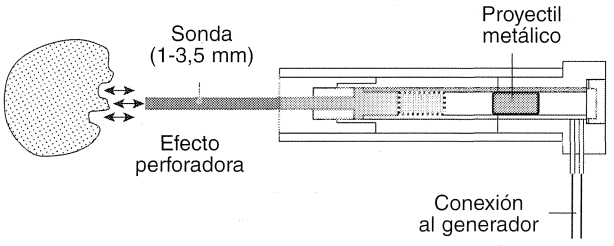


Fig. 99-7. Ilustración esquemática del mecanismo manual del Lithoclast (Electromedical Systems, Kaufering, Germany). Un perdigón oscilante proporciona energía balística a la sonda y provoca un efecto símil perforadora sobre el cálculo. (Cortesía del doctor John Denstedt.)

Ventajas y desventajas

Los litotritos balísticos proporcionan un medio efectivo de fragmentación de los cálculos en todo el tracto urinario con un amplio margen de seguridad. Según los informes, en el 73 al 96% de los casos se logró fragmentar con éxito cálculos ureterales de cualquier composición (cuadro 99-6), un índice de éxito similar al de la litotricia electrohidráulica. El menor índice de éxito del 73,7% en el informe de Knispel y col. (1998) sugiere una menor eficacia del litoclasto cuando es aplicado a través del canal de trabajo desviado (30 grados) del miniureteroscopio semirrígido de 6,9 Fr. Se produce una disminución importante en el desplazamiento máximo del extremo y en la velocidad de la sonda flexible del litoclasto de 0,89 mm cuando se utiliza a través de un ureteroscopio flexible desviado más de 24 grados (Zhu y col., 2000). **Así, con los instrumentos de balística actuales, la curvatura de la sonda durante la litotricia provoca una importante pérdida de energía** (Grocela y Dretler, 1997). Los instrumentos de balística pueden ser especialmente ventajosos cuando se encuentran cálculos grandes y/o duros durante una nefrolitotomía percutánea o litotricia endoscópica de cálculos vesicales. A diferencia de los cálculos ureterales, los cálculos renales son fácilmente "sujetados" al urotelio durante una litotricia balística, lo que permite un método de fragmentación rápido y más efectivo que la litotricia ultrasónica. Una vez fragmentada la masa del cálculo, se puede completar la litotricia utilizando el litotritor ultrasónico, que también puede aspirar fragmentos litiásicos diminutos (Denstedt, 1993; Teh y col., 1998; Yavascaoglu, 1999). **Los instrumentos de balística tienen mucho menor riesgo de perforación ureteral que los de litotricia electrohidráulica, litotricia ultrasónica o litotricia con láser** (Piergiovanni y col., 1994). En un modelo animal, un litotritor balístico no fue capaz de provocar perforación luego de 6 minutos de activación en contacto directo con la pared ureteral (Santa Cruz y col., 1998). El riesgo promedio de perforación ureteral durante una litotricia balística por ureteroscopia es menor del 1% (véase cuadro 99-6). Además, como no se produce calor durante la litotricia, se elimina el riesgo de daño térmico al urotelio.

Una de las ventajas de los litotritos balísticos es su costo relativamente bajo y su poca necesidad de mantenimiento. Si bien son más costosos que los de litotricia electrohidráulica, no hay costo de elementos descartables y las sondas tienen una vida útil extremadamente larga (Hofbauer y col., 1995).

Las desventajas de los instrumentos de balística son su naturaleza rígida, que requiere ureteroscopios o nefroscopios con canales de trabajo rectos. **La litotricia balística se acompaña también de un porcentaje de propulsión de cálculos relativamente alto de entre 2 y 17% en el tratamiento de los cálculos ureterales** (véase cuadro 99-6). Muchas veces, el fracaso en la fragmentación de un cálculo se relaciona con la incapacidad de atrapar un cálculo ureteral en un uréter espacioso (Denstedt y col., 1992). El índice de migración depende de la ubicación inicial del cálculo: los cálculos ureterales proximales tienen mayor probabilidad de migración que los cálculos ureterales distales (Knispel y col., 1998). Existen pocos datos disponibles acerca de los efectos benéficos de los aparatos de aspiración como la sonda de aspiración Lithovac en la limitación de la migración de los cálculos. Delvecchio y col., (2000a) informaron el uso de una sonda de litotricia neumática de 0,8 mm colocada a través de una sonda de aspiración Lithovac hueca de 4,8 Fr en 21 pacientes con cálculos ureterales. El índice de estado libre de cálculos global a los tres meses fue del 95%, y el instrumento de aspiración facilitó la litotricia previniendo la migración de los cálculos y manteniendo una visión endoscópica clara.

Cuadro 99-6. *Litotricia balística ureteroscópica*

Autor	*Pacientes*	*Migración de cálculos (%)*	*Perforación ureteral durante la litotricia (%)*	*Fragmentación exitosa con instrumentos balísticos únicamente (%)*
Hofbauer y col., 1995	38	14,7	2,6	89,5
Oktay y col., 1996	92	2,1	0	95
Murthy y col., 1997	122	1,6	0	93,4
Leidi y col., 1997	49	9,3	0	90,7
Knispel y col., 1998	143	12,5	3,5	73,7
Kok y col., 1998	74	2,7	0	89,7
Keeley y col., 1999	121	12	1,6	96,5
Menezes y col., 2000	46	17,3	0	8
Total	685	9	0,9	88,6

Teichman y col. (1998c) demostraron que todos los tipos de litotritos endoscópicos, salvo el láser de holmio:YAG, producen fragmentos mayores de 4 mm. Es difícil obtener fragmentos menores con un litotritor balístico, en especial cuando se tratan cálculos duros en un uréter dilatado. **Los fragmentos mayores de 4 mm se asocian con un alto índice de repetición de la ureteroscopia y, por lo tanto, deben ser extraídos utilizando cestas o dispositivos de agarre durante el procedimiento inicial** (Keeley y col., 1999a, 1999b, 1999c).

Técnica

Al igual que los demás litotritos, el litotritor balístico debe ser activado solo cuando se tiene una visión clara del cálculo y de la posición de la sonda. La fijación del cálculo no suele ser difícil en el riñón o en la vejiga, pero puede serlo en el uréter. Algunas veces es necesario fijar los cálculos ureterales con una cesta o ubicando un balón de oclusión ureteral en posición proximal. El objetivo de la litotricia balística en el uréter es generar fragmentos lo suficientemente pequeños como para que puedan pasar en forma espontánea (menores de 2 mm). Sin embargo, muchas veces los fragmentos más grandes deben ser extraídos con cestas o instrumentos de agarre. Debido a la naturaleza relativamente poco traumática de la litotricia balística, se puede evitar la colocación de un tutor luego de la ureteroscopia. Kok y col., (1998) informaron el uso de tutor solo en 9 de 68 pacientes sometidos a litotricia balística. Las indicaciones para la colocación del tutor fueron un difícil acceso ureteral y trauma y edema graves en el sitio de impacto del cálculo.

Litotricia ultrasónica

En 1953, Mulvaney informó por primera vez el uso de vibraciones ultrasónicas para romper cálculos renales. Desde entonces, la litotricia ultrasónica se ha convertido en la principal modalidad de tratamiento de cálculos renales durante la nefrolitotomía percutánea y se utiliza también para fragmentar cálculos ureterales y vesicales. La sonda ultrasónica funciona aplicando energía eléctrica para excitar una placa piezocerámica ubicada en el transductor de ultrasonido. La placa entra en resonancia a una frecuencia específica y genera ondas ultrasónicas a una frecuencia aproximada de 23.000 a 25.000 Hz (fig. 99-8). A las frecuencias de operación no hay sonidos audibles. Sin embargo, se han medido niveles de ruido ultrasónico inaudible de 98 decibeles (Segura, 1984). La energía ultrasónica se transforma en vibraciones longitudinales y transversales de la sonda de acero hueca, la cual transmite la energía al cálculo. El extremo de la sonda provoca en el cálculo una resonancia a alta frecuencia y lo rompe. Sin embargo, cuando se coloca la sonda en tejidos complacientes como el urotelio, el daño es mínimo pues este tejido no entra en resonancia con la energía vibracional (Grocela y Dretler, 1997). Aunque en el extremo de la sonda puede desarrollarse cierto calor durante la litotricia a una velocidad de irrigación de 30 mL por minuto, el aumento máximo de la temperatura es de 1,4°C (Marberger, 1983). Durante la ureteroscopia puede haber una limitación en la irrigación, por eso la litotricia ultrasónica es más efectiva durante la nefrolitotomía percutánea, ya que se pueden utilizar sondas ultrasónicas de mayor diámetro que permiten mayor flujo de irrigación. El sistema de litotritor ultrasónico se conecta a una bomba de aspiración de modo que los restos del cálculo son eliminados continuamente con fluido de irrigación durante la litotricia. Además, el flujo de fluido a través de la sonda hueca sirve para enfriar el instrumento. El calentamiento del transductor de ultrasonido debe alertar al cirujano sobre una posible obstrucción de la luz de la sonda, que es más frecuente con el uso de sondas de diámetro pequeño en el uréter. Muchos fabricantes proveen un pedal que integra la unidad de energía y la bomba de aspiración con el equipo de ultrasonido. Una alternativa más simple es el uso del tubo de aspiración conectado a la pared, manejado por un asistente, que debe realizar un pinzamiento intermitente del tubo. En general, la aspiración se aplica solo al activar el litotritor ultrasónico. Las presiones de aspiración de entre 60 a 80 cm H_2O son suficientes para mantener un flujo adecuado de irrigación durante la litotricia. Presiones de aspiración más elevadas provocan la entrada de burbujas de aire en el sistema, lo que impide la visión. Los tamaños de sondas ultrasónicas varían de 2,5 a 12 Fr. La sonda de 2,5 Fr es sólida y no contiene un tubo hueco de aspiración en su centro. Por lo tanto, al ser utilizada en el uréter la disipación de calor es más lenta. **La curvatura de la sonda provoca una pérdida de energía en la parte convexa; esta energía se transforma en calor** (Marberger, 1983; Denstedt, 1996). La susceptibilidad de los cálculos a ser destruidos con ultrasonido es variable. Si bien la composición química de los cálculos influye en el tiempo requerido para su desintegración completa (los cálculos de cistina, de oxalato de calcio monohidratado y de ácido úrico son los más duros), el tamaño, la densidad y la estructura superficial del cálculo son más importantes. Los cálculos más pequeños se destruyen más rápido, al igual que los cálculos de superficie rugosa. Los cálculos de mayor tamaño y de superficie lisa, como los cálculos de ácido úrico, pueden ser más difíciles de fragmentar (Marberger, 1983; Segura, 1984).

Ventajas y desventajas

La principal ventaja de la litotricia ultrasónica es la combinación eficiente de la fragmentación de los cálculos y la eliminación de fragmentos simultánea. Los fragmentos menores de 2 mm son aspirados a través del litotrito hueco junto con el fluido de irrigación. Los fragmentos de mayor tamaño pueden ser extraídos con pinzas o cestas. Este método se ha popularizado por la posibilidad que ofrece de realizar una litotricia eficaz con mínimo daño a los tejidos y es casi siempre la primera modalidad de tratamiento utilizada para la fragmentación de los cálculos durante una nefrolitotomía percutánea.

Esta técnica es menos atractiva para el tratamiento de los cálculos ureterales debido a la naturaleza rígida de las sondas ultrasónicas y a su pequeño diámetro. En estos casos se requiere un ureteroscopio con un canal de trabajo recto. Además, para acomodar la sonda hueca de 4,5 Fr

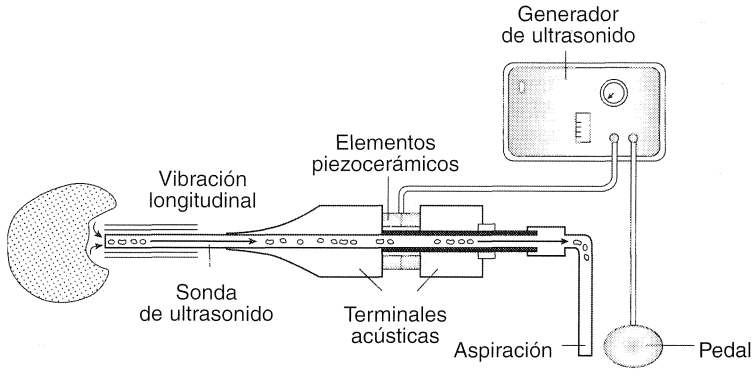


Fig. 99-8. Generador de litotricia por ultrasonido y pieza manual.

se necesita un canal de trabajo relativamente largo, de 5 Fr. Sin embargo, se han informado índices de éxito de 69 a 100% (Denstedt, 1996). La técnica puede ser útil en particular para los cálculos ureterales de gran tamaño y para la calle litiásica, pues facilita la eliminación de los restos del cálculo. También se han informado excelentes resultados en el tratamiento de cálculos ureterales distales de fácil acceso para el ureteroscopio rígido (Grocela y Dretler, 1997; Segura, 1999). Chaussy y col., (1987) informaron un porcentaje de fragmentación completa del 96,6% en 118 pacientes con una sonda sólida de 2,5 Fr que puede ser utilizada con ureteroscopios más pequeños. Fuchs (1988) informó resultados similares. En un informe más reciente, Murthy y col. (1997) compararon un grupo de 25 pacientes tratados con un ureteroscopio rígido y una sonda ultrasónica sólida de 3 Fr con un grupo de 122 pacientes tratados con un litoclasto. El índice general de éxito fue mucho mayor en el grupo tratado con litoclasto que en el grupo tratado con ultrasonido (97,3 contra 84%, respectivamente).

Técnica

Al aplicar litotricia ultrasónica durante la nefrolitotomía percutánea, primero se debe atrapar el cálculo entre la sonda y el urotelio. La aplicación de una suave presión al cálculo mejora la fragmentación. Se debe evitar la tentación de presionar demasiado fuerte pues los cálculos pueden ser empujados con facilidad a través del urotelio. El riesgo de perforación aumenta con cálculos más pequeños y/o de superficie más rugosa, pues en estos casos la fuerza aplicada al cálculo se transfiere a un área de superficie más pequeña en el urotelio. El riesgo de perforación es particularmente alto en la pelvis renal o en el uréter, cuyas paredes son delgadas, en comparación con el cáliz que está soportado por parénquima renal.

Cuando se tratan los cálculos ureterales, puede ser necesario dilatar el uréter para permitir el pasaje del ureteroscopio rígido. Se hace pasar la sonda ultrasónica a través del canal de trabajo y se coloca directamente sobre el cálculo. Se puede sostener el cálculo en una cesta para evitar que migre en dirección proximal. Al igual que con otros instrumentos de litotricia intracorpórea, el objetivo del tratamiento es la fragmentación completa del cálculo o la generación de fragmentos lo suficientemente pequeños como para que puedan ser extraídos o pasen de manera espontánea.

Conclusión

La tecnología actual de la litotricia intracorpórea proporciona al urólogo diversas opciones efectivas, que dependen del tipo de endoscopio utilizado (rígido o flexible) y de la ubicación del cálculo. El láser de holmio se ha convertido en el soporte principal de la litotricia ureterorrenoscópica por su capacidad de fragmentar todos los cálculos. El uso de fibras de diámetro pequeño permite el acceso a todas las zonas del uréter y del sistema colector intrarrenal. Sin embargo, comparando el precio de compra y el costo de los elementos descartables y de mantenimiento con el volumen de pacientes esperable (cuadro 99-7), la litotricia electrohidráulica aún representa una solución costo-efectiva para una institución que realiza un número relativamente pequeño de procedimientos (Segura, 1999).

Cuadro 99-7. *Comparación de costos de equipos de litotricia intracorpórea*

Equipo	*Tamaño de fibra/sonda*	*Costo*	*Material descartable*
Ultrasonido	1,5 - 4 mm	$13.600*	Sondas reutilizables
Neumático	2,4 - 9,6 Fr	$26.000*	Sondas reutilizables
Electrocinético	2,4 - 6 Fr	$24.500*	Sondas reutilizables
Electrohidráulico	1,6 - 9 Fr	$12.300*	Sondas descartables: $180
Láser de holmio (100 W)	200 - 1.000 µm	$125.000	Fibras reutilizables con tiempo de vida limitado:
Láser de holmio (20 W)	200 - 1.000 µm	$62.000	365 µm-$355; 200 µm $1.095

* Costo promedio para los principales fabricantes

Litotricia con ondas de choque extracorpóreas

Métodos y principios físicos de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas

En la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, las ondas de choque son generadas por una fuente externa al cuerpo del paciente y luego se propagan hacia el cuerpo y se focalizan en el cálculo. **Lo que caracteriza a estos instrumentos es la focalización de las ondas de choque. Las ondas generadas son relativamente débiles y no invasivas, se transmiten a través del cuerpo y llegan a adquirir fuerza suficiente solo en el sitio blanco para romper el cálculo.**

Al depositar energía de manera rápida en un fluido, invariablemente se genera una onda de choque. **Las ondas de choque son superficies que dividen entre la sustancia de adelante, aún no afectada por el disturbio en la fuente, y la sustancia de atrás, que ha sido comprimida como consecuencia de la energía recibida** (Sturtevant, 1996). Estas ondas se mueven más rápido que la velocidad del sonido, y su velocidad aumenta al aumentar la fuerza de choque. Las ondas de choque tienen las características de propagación de las ondas no lineales. Si bien las ondas de choque en los litotritores generan grandes presiones, éstas son relativamente débiles, pues inducen solo una leve compresión y deformación de un material.

Tipo de generador

Existen tres tipos primarios de generadores de ondas de choque: electrohidráulico (chispas), electromagnético y piezoeléctrico.

Generador electrohidráulico (chispas)

En el litotritor de ondas de choque electrohidráulico (cuadros 99-8 y 99-9), **una descarga de chispas bajo el agua genera una onda de choque que se expande en forma esférica** (Cleveland y col., 2000). Se aplica alto voltaje a dos electrodos opuestos ubicados a 1 mm de distancia entre sí. La descarga de chispas de alto voltaje provoca una evaporación explosiva de agua en el extremo del electrodo. **Para focalizar la onda de choque de expansión esférica sobre un cálculo, se coloca el electrodo en un foco (denominado F1) de un elipsoide y el blanco (el cálculo renal) en el otro foco (F2).** La figura 99-9 muestra un reflector semielipsoide y un generador de chispas típico utilizado en máquinas electrohidráulicas antiguas. Esta disposición permite la proyección de la mayor parte de la energía original de la onda de choque desde el extremo del electrodo hacia el cálculo, considerando que el extremo del electrodo se encuentra en F1. La orientación del cuerpo del electrodo varía en las distintas máquinas. Se ubica dentro del elipsoide para facilitar su reemplazo en caso de deterioro. **La clara ventaja de este generador es su capacidad de romper cálculos renales con efectividad** (Lingeman, 1997). **Las desventajas son las fluctuaciones de presión importantes entre choque y choque y la vida útil relativamente breve del electrodo.** Para superar esta desventaja se han desarrollado nuevos electrodos con mayor vida útil (como el NewTrode de HTM). Otro problema del deterioro del electrodo es que si el extremo del electrodo se desplaza solo 1 mm del punto F1, los rayos se desplazan lateralmente alrededor de 1 cm de F2.

Generador electromagnético

El litotritor electrohidráulico (véanse cuadros 99-8 y 99-9) **produce ondas de choque focalizadas por rebotes de choques de expansión esférica de un reflector elipsoidal. Los generadores electromagnéticos, en cambio, producen una onda de choque plana o cilíndrica.** Las ondas planas son focalizadas por una lente acústica (fig. 99-10), mientras que las ondas cilíndricas son reflejadas por un reflector parabólico (fig. 99-11) y transformadas en ondas esféricas. El diseño básico de un generador electromagnético es muy simple. En la figura 99-10 se muestra un sistema que utiliza un tubo de choque lleno de agua que contiene dos placas cilíndricas conductoras separadas por una delgada lámina aislante. Cuando se envía una corriente eléctrica a través de uno o de ambos conductores, se produce un fuerte campo magnético entre los conductores, que mueve la placa contra el agua y genera así una onda de presión. La fuerza electromagnética generada se denomina *presión magnética* y provoca una presión correspondiente (onda de choque) en el agua. El frente de choque producido es una onda plana del mismo diámetro que las placas transmisoras de corriente. **La energía en la onda de choque se concentra sobre el blanco focalizando con una lente acústica.** El sistema electromagnético que utiliza una fuente cilíndrica (véase fig. 99-11) también tiene una bobina (de forma cilíndrica) rodeada de una membrana cilíndrica que se separa de la bobina por la inducción de un campo magnético entre los dos componentes. En ambos sistemas, el pulso de presión tiene un solo punto focal (F1), que se coloca sobre el blanco. **Los generadores electromagnéticos son más controlables y repetibles que los generadores electrohidráulicos porque no incorporan una variable en su diseño como la descarga de chispas bajo agua. Otra ventaja es que la energía se introduce dentro del cuerpo del paciente sobre una mayor superficie de piel, lo que provoca menos dolor. Según el diseño, algunos generadores electromagnéticos pueden producir un punto focal pequeño con densidades de alta energía.** Los generadores electromagnéticos envían varios cientos de miles de ondas de choque antes de ser reparados. Esto elimina la necesidad de reemplazo frecuente del electrodo como ocurre en las máquinas electrohidráulicas. **La pequeña zona focal de alta energía provoca un mayor índice de formación de hematoma subcapsular; esto puede ser una desventaja.** El porcentaje de formación de hematoma subcapsular con el Storz Modulith SL 20 es de 3,1% (Kohrmann y col., 1995); en cambio, con el Dornier HM3 modificado es de 0,6% (Chaussy y Schmidt, 1984; Knapp y col., 1987) y con otros litotritores electromagnéticos es de 0,03% (Wilbert y col., 1987a).

Cuadro 99-8. *Aspectos mecánicos*

Compañía	*Máquina*	*Método de foco de la onda de choque*	*Apertura (cm)*	*Distancia focal (cm)*	*Presión pico en el punto de foco (bar)*	*Zona focal (A x L, mm)*	*Vida útil del electrodo (ondas de choque)*	*Acoplamiento de la onda de choque*
			Litotritores electrohidráulicos					
Medispec Ltd.	Econolith	Reflector elipsoide	17,6‡	13,5	N/D	13 x 60	3.000	Amortiguación de agua
Medispec Ltd.	Econolith 2000	Reflector elipsoide	17,1; 17,6; 22	13,5-17	N/D	13 x 60 o 6 x 26	3.000	Amortiguación de agua
Healthtronics	Litho Tron	Reflector elipsoide	20	15	530**	8 x 38	8.000	Amortiguación de agua
Healthtronics	Litho Tron Ultra	Reflector elipsoide	20	15	530**	8 x 38	8.000	Amortiguación de agua
Comair AB	Lithocut C-3000S†	Reflector elipsoide	23	13	1.200	3,5 x 12	Aprox. 5 sesiones	Amortiguación de agua
Medirex Systems Corp.	Tripter X-1 Compact	Reflector elipsoide	18,1§	13,5	400-1.100††	13 x 48	3.000	Amortiguación de agua
Direx Medical Systems	Compact†	Reflectores elipsoide	18,1; 13; 24	13,5	400-1.100††	13 x 48	3-12.000	Amortiguación de agua
Direx Medical Systems	Nova†	Reflectores elipsoides intercambiables	18,1; 13; 24	13,5	400-1.100††	13 x 48	3-12.000	Amortiguación de agua
Direx Medical Systems	Nova Ultima†	Reflectores elipsoides intercambiables	18,1	13,5	400-1.100††	13 x 48	3-12.000	Amortiguación de agua
EDAP Technomed	Sonolith Praktis†	Reflector elipsoide	28	13	N/D	12 x 23	12.000	Amortiguación de agua
EDAP Technomed	Sonolith 3000*	Reflector elipsoide	26	13,5	N/D	15 x 55	200.000	Amortiguación de agua
EDAP Technomed	Sonolith 4000*	Reflector elipsoide	28	13	N/D	12 x 23	12.000	Amortiguación de agua
Medstone International	STS	Reflector elipsoide	15	15	N/D	13 x 50	3.600	Amortiguación de agua
Medstone International	STS-T	Reflector elipsoide	15	15	N/D	13 x 50	3.600	Amortiguación de agua
Dornier Medical Systems	HM3*	Reflector elipsoide	15,6; 17,2	13	220-360 320-390**	15 x 90 10 x 40	2.000	Baño de agua
Dornier Medical Systems	MFL 5000*	Reflector elipsoide	17,2	13	290-390**	10 x 40	2.500	Amortiguación de agua
PCK Co., Ltd.	Stonelith†	Reflector elipsoide	17; 17,6; 22	13	N/D	7,7 x 30	150.000	Amortiguación de agua
PCK Co., Ltd.	Stonelith Smart†	Reflectores elipsoides intercambiables	17; 17,6; 22	13	N/D	7,7 x 30	150.000	Amortiguación de agua
ELMED Lithotripsy Systems	Multimed 2001†	Reflectores elipsoides intercambiables	17,6	13,5	N/D	7,5 x 22	4.500	Amortiguación de agua
ELMED Lithotripsy Systems	Complit†	Reflector elipsoide móvil isocéntrico	17,6	13,5	N/D	7,5 x 22	4.500	Amortiguación de agua
			Litotritores electromagnéticos					
Siemens Medical Systems	Lithostar Modularis	Lente acústica	14,4	12	500**	6 x 80	750.000	Amortiguación de agua
Siemens Medical Systems	Lithostar Multi-line	Lente acústica	17	12	800**	5 x 80	2 millones	Amortiguación de agua
Karl Storz Lithotripsy	Modulith SL20*	Reflector parabólico	30	16,5	1056**	3 x 37	6 millones	Amortiguación de agua
Karl Storz Lithotripsy	Modulith SLX	Reflector parabólico	30	16,5	1056**	3 x 37	8 millones	Amortiguación de agua
Karl Storz Lithotripsy	Modulith SLX-T	Reflector parabólico	30	16,5	1056**	3 x 37	8 millones	Amortiguación de agua
Dornier Medical Systems	Compact-S*	Lente acústica	14	13	460**	6,4 x 70	600.000	Amortiguación de agua
Dornier Medical Systems	DoLi/50*	Lente acústica	14	13	460**	6,4 x 70	600.000	Amortiguación de agua
Dornier Medical Systems	DoLi S	Lente acústica	22	15	166-715**	5 x 45	600.000	Amortiguación de agua
Dornier Medical Systems	Compact Delta	Lente acústica	14	15	210-556**	7,7 x 81	600.000	Amortiguación de agua
			Litotritores piezoeléctricos					
EDAP Technomed	LT.02*	Plato esférico	29	15,5	1.400	1,8 x 29	Cristal individual reemplazado según necesidad	Amortiguación de agua

* Fuera de fabricación.
** Mediciones PVDF.
†† Mediciones piezoeléctricas.
N/D, no disponible.
† No aprobado por la FDA.
‡ No intercambiable con elipsoides Econolith 2000.
§ Diseñado para intercambio con elipsoides Direx con aprobación de la FDA.

Cuadro 99-9. *Aspectos financieros*

Compañía	*Máquina*	*Entrada para ECG*	*Capacidad endouroló-gica*	*Localización del cálculo*	*Portabili-dad*	*Precio de com-pra (en miles de dólares)*	*Contrato de servicio (en miles de dólares)*	*Posibilidad de mejoras*	*Costo de las mejoras (en miles de dólares)*
				Litotritores electrohidráulicos					
Medispec Ltd.	Econolith	No	Sí	Rayos X, brazo en C portátil, US opcional	Sí	350	21-24	Monitor de ECG, endou-rología, bra-zo en C	N/D
Medispec Ltd.	Econolith 2000	No	Sí	Rayos X, brazo en C portátil, US opcional	Sí	390	21-24	Monitor de ECG, endou-rología, bra-zo en C	N/D
Healthtronics	Litho Tron	Opcional	Sí	Rayos X, brazo en C portátil	Sí	595	48	No	N/D
Healthtronics	Litho Tron Ultra	Opcional	Sí	Rayos X	No	800	65	Diversas, se-gún la apli-cación	N/D
Comair AB	Lithocut C-3000S**	Sí	Sí	Rayos X, US opcional	Sí	250	Sistema de sub-unidades in-tercambiables	N/D	N/D
Medirex Sys-tems Corp.	Tripter X-1 Compact	Opcional	Sí	Rayos X, brazo en C portátil, fluoroscopio (propietario)	Sí	395	27-32	Sin entrada para ECG	Sin cargo
Direx Medical Systems	Compact**	Sí	Sí	Rayos X, brazo en C portátil, fluoroscopio, US opcional	Sí	350	N/D	Triple genera-dor	N/D
Direx Medical Systems	Nova**	Sí	Sí	Rayos X, brazo en C portátil, fluoroscopio, US opcional	Sí	400	N/D	Triple genera-dor	N/D
Direx Medical Systems	Nova Ultima**	Sí	Si	Rayos X, brazo en C portátil, fluoroscopio, US opcional	Sí	400	N/D	Triple genera-dor	N/D
EDAP Techno-med	Sonolith Prak-tis**	Sí	Sí	Rayos X, US	Sí	No disponible en los Estados Unidos; aún sin precio establecido			
EDAP Techno-med	Sonolith 3000*	Sí	No	US	Sí	No disponible en los Estados Unidos; aún sin precio establecido			
EDAP Techno-med	Sonolith 4000*	Sí	No	Rayos X, US	Sí	No disponible en los Estados Unidos; aún sin precio establecido			
Medstone In-ternational	STS	Sí	Sí	Rayos X, US	No	500	25-85	Sí	Variable
Medstone In-ternational	STS-T	Sí	Sí	Rayos X	Sí	375	40-55	N/D	N/D
Dornier Medi-cal Systems	HM3*	Si	No	Rayos X	Semitrailer	25 usado†	85	Generador de 40 nF	25-30
Dornier Medi-cal Systems	MFL 5000*	Opcional	Sí	Rayos X, US opcional	Semitrailer	550 nuevo, 250 usado†	136	Sin entrada para ECG	3
PCK Co., Ltd	Stonelith*	Opcional	Sí	Rayos X, US opcional	Sí	80-130	No ofrecido	Rayos X y US lo-cal controla-dos por comp.	60-110
PCK Co., Ltd	Stonelith Smart*	Opcional	Sí	Rayos X, US opcional	Sí	N/D	25	Unidad de ra-yos X móvil motorizada	15
ELMED Litho-tripsy Systems	Multimed 2001**	Sí	Sí	Rayos X, US	Sí	55-125	25	Localización de US controlada por comp.	15
ELMED Litho-tripsy Systems	Complit**	Sí	Sí	Rayos X, US	Sí	65-135			
				Litotritores electromagnéticos					
Siemens Medi-cal Systems	Lithostar Mo-dularis	Opcional	Sí	Rayos X	Sí	N/D	N/D	N/D	
Siemens Medi-cal Systems	Lithostar Multi-line	Opcional	Sí	Rayos X, US coaxial	No	N/D	N/D	N/D	
Karl Storz Lit-hotripsy	Modulith SL20	Sí	Sí	Rayos X, US coaxial	No	295, usado§	69	No	
Karl Storz Lit-hotripsy	Modulith SLX	Sí	Sí	Rayos X, US coaxial	No	695	69	Imagen, US coaxial	39-79

(Continúa)

Cuadro 99-9. *Aspectos financieros (cont.)*

Compañía	*Máquina*	*Entrada para ECG*	*Capacidad endouroló-gica*	*Localización del cálculo*	*Portabili-dad*	*Precio de com-pra (en miles de dólares)*	*Contrato de servicio (en miles de dólares)*	*Posibilidad de mejoras*	*Costo de las mejoras (en miles de dólares)*
Karl Storz Lit-hotripsy	Modulith SLX-T	Sí	Sí	Brazo en C movible de rayos X, US coaxial	Sí	525	48	Imagen, US coaxial	39-79
Dornier Medi-cal Systems	Compact-S*	Opcional	Limitada	Rayos X, US opcional	Sí	250 usado	55	US	50
Dornier Medi-cal Systems	DoLi/50*	Opcional	Sí	Rayos X	Semitrailer	400 usado‡	115	US	50
Dornier Medi-cal Systems	DoLI/50	Opcional	Sí	Rayos X, US ocional	Semitrailer	695	115	US, impreso-ra láser, DIACOM3	55 9,9 26
Dornier Medi-cal Systems	Compact Delta	Opcional	Sí	Rayos X, US opcional	Sí	495	55	US, impreso-ra láser, DIACOM3	55 9,9 26
				Litotritores piezoeléctricos					
EDAP Techno-med	LT.02*	No	No	Rayos X y US coaxiales	No	600	Cuota por unidad		

* Fuera de fabricación.
** No aprobado por la FDA.
† Desmontaje y reinstalación, agregar $55K.
‡ Desmontaje y reinstalación, agregar $53K.
§ (5) Desmontaje y reinstalación, agregar $20K.
US, ultrasonido.
N/D, no disponible.

Generador piezoeléctrico

El litotritor piezoeléctrico (véanse cuadros 99-8 y 99-9) **también produce ondas de choque planas con frentes de choque directamente convergentes.** Estos generadores están compuestos por un mosaico de elementos cerámicos policristalinos polarizados relativamente pequeños. En cada uno de ellos se puede provocar una rápida expansión aplicándoles un pulso de alto voltaje (fig. 99-12). Debido a la energía limitada de un solo elemento piezoeléctrico, se necesitan 300 a 3.000 cristales para generar una presión de choque lo suficientemen-

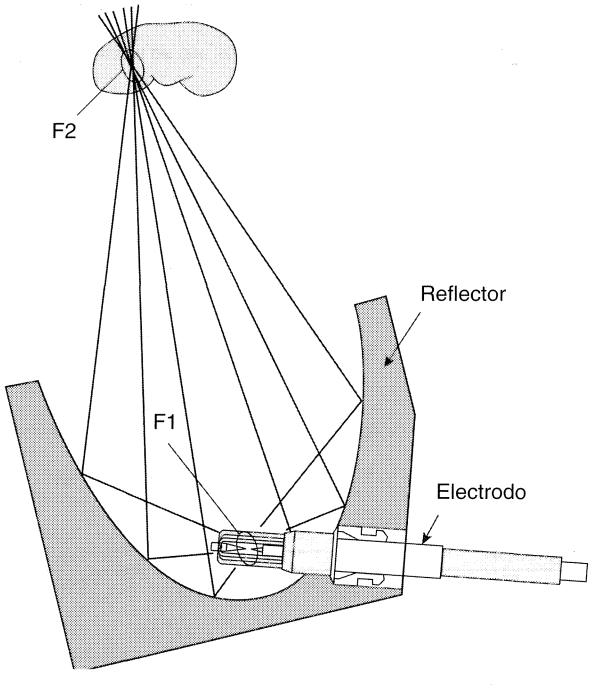


Fig. 99-9. Vista esquemática de un generador de ondas de choque electrohidráulico. Se utiliza un electrodo para generar la onda de choque.

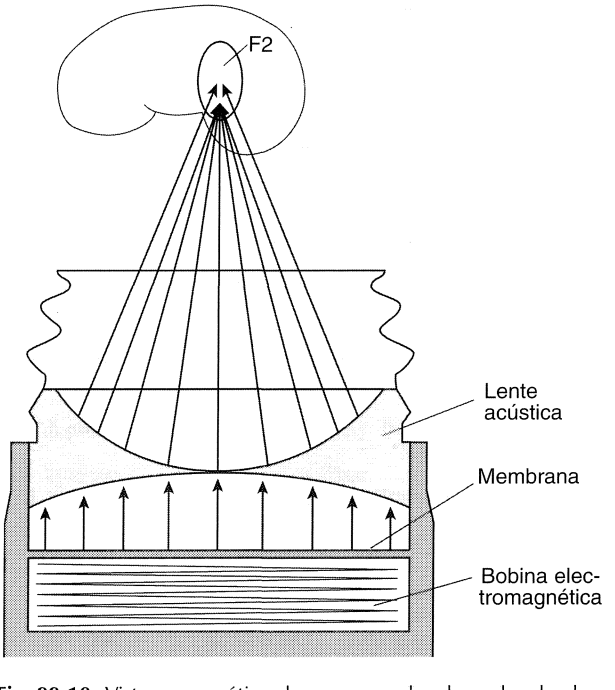


Fig. 99-10. Vista esquemática de un generador de ondas de choque electromagnético que utiliza una lente acústica para focalizar la onda de choque. Se utiliza una bobina electromagnética para generar la onda de choque.

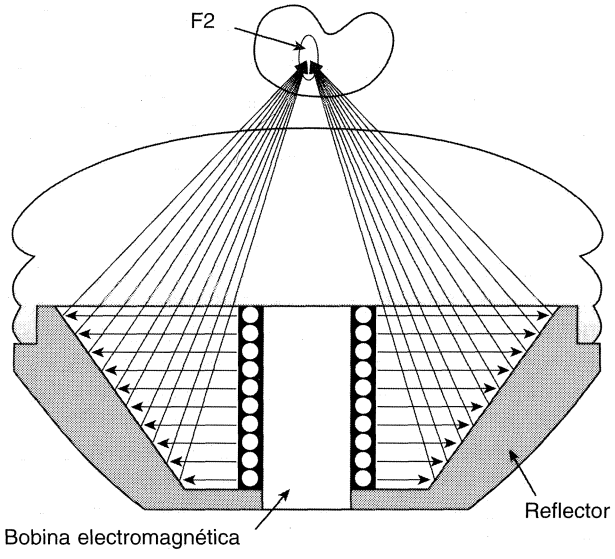


Fig. 99-11. Vista esquemática de un generador de ondas de choque electromagnético que utiliza un reflector parabólico para focalizar la onda de choque. Se utiliza una bobina electromagnética para generar la onda de choque.

te grande. Los elementos piezoeléctricos se suelen colocar en la parte interna de un plato esférico para permitir la convergencia del frente de choque. El foco del sistema es el centro geométrico del plato esférico. **Las ventajas de este generador son la exactitud del foco, su larga vida útil y la posibilidad de realizar el tratamiento sin anestesia ya que la densidad de energía en el punto de entrada de la onda de choque en la piel es relativamente baja. Por este motivo, los litotritores piezoeléctricos en general tienden a producir menos molestias que los litotritores que utilizan otras fuentes de energía. La principal desventaja de este sistema es que la energía enviada es insuficiente para romper con eficacia los cálculos renales.** Las fuentes de energía piezoeléctrica producen algunos de los mayores picos de presión de cualquier litotritor, pero la energía efectiva enviada al cálculo por cada pulso de onda de choque es de un orden de magnitud varias veces menor que la enviada por la máquina electrohidráulica debido al volumen extremadamente pequeño de F2.

Otros generadores

Se han producido también generadores microexplosivos pero no han sido aceptados para uso corriente. La explosión de perdigones de azida de plomo minúsculos dentro del reflector parabólico genera una onda de choque (Kuwahara y Orikesa, 1987). A pesar de la efectividad de este tipo de generadores en la producción de las ondas de choque, esta tecnología no alcanzó éxito comercial debido a la dificultad en el almacenamiento y la manipulación de los perdigones de azida de plomo volátiles. Otros métodos han utilizado un rayo láser o una pistola de gas en varias etapas.

Sistemas de imágenes

Existen tres diseños básicos utilizados por los fabricantes de litotritores para la localización del cálculo (véase cuadro 99-9). Ellos son: **ultrasonido solo, fluoroscopia sola y ultrasonido y fluoroscopia combinados**.

Fluoroscopia

El litotritor Dornier HM3 original utilizaba dos unidades de rayos X dispuestas en ángulos oblicuos al paciente y a 90 grados entre sí para localizar el cálculo en F2 con efectividad. Para reducir los costos de los litotritores, se utilizó un brazo en C ajustable. Los sistemas fluoroscópicos de distintos fabricantes son bastante similares. Es común el desarrollo de mesas multifuncionales alrededor de la máquina. El sistema fluoroscópico consiste en un sistema de imágenes de rayos X digitalizado de alta calidad montado sobre un brazo giratorio en C con una

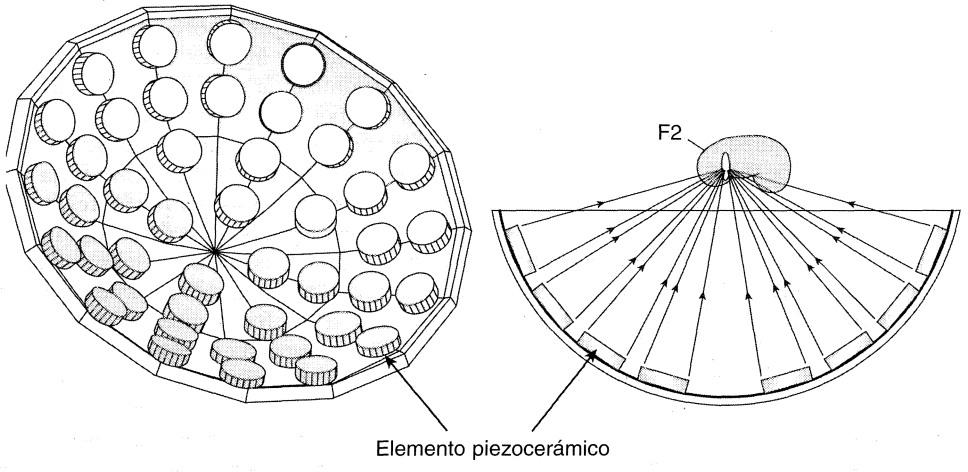


Fig. 99-12. Vista esquemática de un generador de ondas de choque piezoeléctrico. Se colocan numerosos elementos cerámicos policristalinos polarizados en el interior de un plato esférico.

fuente de ondas de choque integrada en forma isocéntrica. Como la cabeza de la onda de choque puede girar fuera del campo del sistema fluoroscópico, la mesa puede ser utilizada para procedimientos fluoroscópicos urológicos de rutina. **Una de las principales ventajas del fluoroscopio consiste en que la mayoría de los urólogos están familiarizados con él. Otras ventajas importantes son la posibilidad de visualizar cálculos radioopacos en todo el tracto urinario y la capacidad de utilizar material de contraste para facilitar la localización del cálculo y la visualización de los detalles anatómicos.** Entre las desventajas de la fluoroscopia se encuentran la exposición del personal médico y del paciente a la radiación ionizante, el alto costo inicial y de mantenimiento y la imposibilidad de visualizar cálculos radiolúcidos sin el uso de material de contraste radiográfico.

Ultrasonido

La localización por ultrasonido fue desarrollada inicialmente como complemento de los litotritores multifuncionales diseñados para el tratamiento de los cálculos urinarios y biliares. **En la actualidad se utiliza en diversos equipos de bajo costo pues su fabricación y su mantenimiento son menos onerosos que los de los sistemas fluoroscópicos. Esta tecnología es ventajosa para el tratamiento en lactantes y niños debido a que la dosis de radiación ionizante puede ser minimizada.** Además, los cálculos levemente opacos o no opacos pueden ser visualizados con ultrasonido. Pero, a pesar de esta larga lista de ventajas, existen algunas desventajas importantes. **Se requiere un operador muy bien entrenado para localizar un cálculo renal en una ecografía. Por otra parte, es muy difícil o imposible localizar cálculos en el uréter. Por último, es problemático monitorear la fragmentación completa del cálculo con ultrasonido.** Desafortunadamente, las desventajas superan a las ventajas en la aplicación de imágenes por ultrasonido en urología.

Anestesia

El método de anestesia para litotricia ha variado considerablemente desde que comenzó a utilizarse en forma clínica la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en 1980. En esa época se utilizaba anestesia regional o general en todos los casos pues el equipo HM3 no modificado (elipsoide de 15,6 cm, generador de 80 nF) utiliza una onda de choque potente y el tratamiento a los niveles de kV recomendados produce un dolor intolerable. **Más adelante, los urólogos y los fabricantes de litotritores se dieron cuenta de que el HM3 utilizado en el nivel de kV recomendado es mucho más potente de lo necesario para fragmentar la mayor parte de los cálculos renales. Esta observación los llevó a interesarse en litotritores menos potentes que requieren menos anestesia** (Wilbert y col., 1987b; Marberger y col., 1988; Vallancien y col., 1988). Luego, varios investigadores notaron que el litotritor HM3 original sin modificaciones produce excelentes resultados clínicos al ser utilizado a kV menores (Newman y col., 1989; Pettersson y col., 1989; Tiselius y col., 1991; Tolley y col., 1991) y una lesión más pequeña en F2 en animales de experimentación (Connors y col., 2000).

Las molestias que experimenta el paciente durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas se relacionan en forma directa con la densidad de energía de la onda de choque al atravesar la piel y con el tamaño del punto focal. En la década de 1990 se produjeron nuevas técnicas anestésicas más útiles que pueden adaptarse a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, que no existían cuando ésta fue introducida (Richards y col., 1990; Bailey y Stanley, 1994; Reves y col., 1994). Entre los sedantes/narcóticos parenterales de acción breve se encuentran el alfentanilo, el midazolam y el propofol. Entre los agentes tópicos se encuentra la crema EMLA.

Los agentes de acción breve como el narcótico anfentanilo y los sedantes hipnóticos midazolam y propofol se utilizan en distintas combinaciones en la mayoría de los tratamientos de litotricia con ondas de choque extracorpóreas con cualquier litotritor (incluido el Dornier HM3 no modificado) y permiten que puedan realizarse con comodidad sin la necesidad de anestesia general o regional cuando el paciente así lo desea. Por este motivo no se incluyen consideraciones anestésicas en los datos técnicos de los litotritores en los cuadros 99-8 y 99-9. Monk y col. (1991) compararon dos técnicas de sedación analgésica (midazolam-alfentanilo contra fentanilo-propofol) y encontraron que ambas técnicas permiten una anestesia adecuada para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas con el aparato Dornier HM3 no modificado. Los tiempos de anestesia y de recuperación fueron mucho más breves que con técnicas de anestesia epidural.

El uso de agentes tópicos es otro enfoque que permitió minimizar la necesidad de anestesia durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. El uso de crema EMLA, una mezcla eutéctica de lidocaína y prilocaína, ha demostrado reducir de modo significativo los requerimientos anestésicos durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Pettersson y col., 1989; Tiselius, 1989). La crema EMLA, un agente tópico, debe aplicarse al menos 45 minutos antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. El uso combinado de agentes tópicos y agentes intravenosos de acción breve podría minimizar la cantidad necesaria de ambos y acortar los tiempos de recuperación (Monk y col., 1991).

El tratamiento con la técnica de litotricia con ondas de choque extracorpóreas con baja energía no es apropiado para todos los pacientes, por eso se deben tomar en cuenta diversos factores al elegir el enfoque más adecuado. Los cálculos compuestos de cistina, oxalato de calcio monohidratado (whewellita) o brushita son resitutores a la fragmentación (Dretler, 1988; Klee, 1991). Si se sospecha su presencia, se debe anticipar la necesidad de tratamiento con ondas de choque de mayor nivel de energía que requerirán más anestesia. **Los pacientes delgados experimentan más dolor durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas porque la onda de choque convergente se concentra más en el punto de penetración de la piel.** Los niños y los pacientes muy ansiosos pueden ser tratados mejor bajo aneste-

sia general. En los casos en los que se anticipa una sesión de tratamiento muy prolongada (p. ej., litotricia con ondas de choque extracorpóreas bilateral, tratamiento de cálculos ureterales y renales), es menos atrayente el uso de agentes tópicos e intravenosos debido a que se requieren grandes cantidades.

Diseños modulares

Ha habido una tendencia a reconfigurar los litotritores en disposición modular. La configuración modular incluye la unidad del litotritor y una mesa de exploración acoplada a un brazo en C portátil. Todos los componentes son portátiles, lo que permite gran flexibilidad en el transporte, el uso y/o el almacenamiento del equipo. Cuando no está en uso, la porción litotritora del sistema puede guardarse en la sala de operaciones en un lugar apartado, permitiendo que la mesa de exploración y el brazo en C portátil puedan ser utilizados para otros procedimientos endourológicos o incluso para cirugía abierta. Este equipo portátil facilita el uso en espacios compartidos, mucho más que los equipos litotritores móviles más antiguos de mayor tamaño como el Dornier HM3, el MFL5000, el Medstone STS y el equipo Siemens Lithostar. Estos liotritores requerían grandes carros para su ubicación. Los hospitales que brindaban este servicio realizaban la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en un ambiente externo a la sala de operaciones y a sus instalaciones de mantenimiento. Las configuraciones modulares facilitan el uso del litotritor y sus componentes en la sala de operaciones, permitiendo un fácil acceso al equipo y a los elementos auxiliares de endoscopia. Una desventaja de los sistemas modulares es que utilizan brazos en C portátiles, que no pueden igualar la calidad de la imagen y la flexibilidad que tienen las unidades de rayos X fijas más elaboradas. Los sistemas de litotricia modular vendidos en los Estados Unidos (donde se adoptó este concepto) incluyen el Healthtronics Litho Tron, el Siemens Modularis, el Medstone STS transportable (STS-T), el Medispec Econolith, el Medirex Tripter X-1 Compact, el Dornier Compact Delta y el Storz Modulith. Otra ventaja de los sistemas de litotricia modular es que son mucho menos onerosos que sus antecesores de mayor tamaño, ya que su costo varía entre 300.000 y 600.000 dólares. No hay publicaciones que documenten la eficacia de las combinaciones de litotritores modulares que permitan una comparación significativa con los sistemas de litotricia grandes más antiguos. Sin embargo, algunas de las configuraciones modulares, como el Medstone STS-T, el Siemens Modularis y el Dornier Compact Delta, utilizan sistemas de ondas de choque idénticos a los de sus antecesores más grandes.

Comparación entre litotritores

El concepto de que la generación de ondas de choque extracorpóreas puede utilizarse para fragmentar con éxito los cálculos urinarios in vivo de manera no invasiva revolucionó el manejo de la urolitiasis y relegó virtualmente a la historia a la litotomía quirúrgica abierta (Chaussy y col., 1980, 1984). En la actualidad la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es una técnica urológica de rutina bien establecida. La gran mayoría de los pacientes con urolitiasis sintomática se manejan muy bien inicialmente con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Lingeman, 1989b; Lingeman y col., 1986). Debido a su éxito, la litotricia con ondas de choque extracorpóreas fue rápidamente aceptada en todo el mundo (Power, 1987; Bloom y col., 1991) y estimuló también el interés de muchos fabricantes en desarrollar equipos alternativos de litotricia extracorpórea.

En los cuadros 99-8 y 99-9 se presenta la información referente a 28 litotritores por ondas de choque extracorpóreas comercializados por 12 fabricantes. No se han incluido los litotritores que no se comercializan y que no se producen más. Tampoco se han incluido los litotritores chinos, aunque hay gran cantidad, pues no se ha podido obtener información técnica o clínica confiable acerca de ellos.

En la literatura urológica hubo una oleada de publicaciones referidas a litotricia a mediados de la década de 1980, pero se han publicado muy pocas o ninguna acerca de pruebas comparativas entre litotritores adecuadamente diseñadas. Además, **no existen criterios unificados entre los fabricantes de litotritores acerca de cómo cuantificar su energía y su eficacia, un problema que se complica por la falta de conocimiento acerca del número de ondas de choque que se pueden administrar al riñón de manera segura durante una sesión única de litotricia con ondas de choque extracorpóreas.** Si bien hay un consenso general de que los índices de retratamiento son un buen indicador de la efectividad del litotritor, la falta de acuerdo clínico acerca de los resultados adecuados de la litotricia (es decir, estado libre de cálculos contra fragmentos residuales de diversos tamaños) dificulta una adecuada comparación entre los distintos litotritores (Tolley y col., 1991). Solo una pequeñísima parte de la literatura publicada hasta la fecha sobre los resultados de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas contiene datos estratificados que permiten un análisis comparativo (Lingeman y col., 1994).

Se han publicado gran cantidad de datos estratificados de manera razonable para dos litotritores que aún están en uso en el mundo entero, el Dornier HM3 no modificado y el Siemens Lithostar (Lingeman y col., 1989a, 1994; Tolley y col., 1991). En los cuadros 99-10 y 99-11, los datos han sido estratificados según tamaño y ubicación de la manera más completa posible. Se compararon el HM3 y el Lithostar integrando los índices de estado libre de cálculos estratificados según tamaño en un modelo de regresión (figura 99-13). El índice de estado libre de cálculos alcanzado con el litotritor HM3 no modificado es mucho mejor que el del Lithostar de menor potencia. **A pesar de la proliferación de litotritores y de la variedad de soluciones diseñadas para alcanzar el cálculo y enviar la onda de choque, ningún otro sistema de litotritor ha podido igualar o superar los resultados obtenidos con el dispositivo Dornier HM3 no modificado.** El hecho de que el primer litotritor inventado sea el más efectivo es un gran logro para Dornier. **A pesar de que algunos afirmen lo contrario, el HM3 no modificado sigue siendo el patrón de referencia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas.**

Cuadro 99-10. *Índices de estado libre de cálculos con Dornier HM3 (%) estratificados según tamaño y ubicación*

	0-10 mm				*11-20 mm*				*21-30 mm*				*Total*			
Series	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*
Lingeman y col., (1989)	90	77	80	80	83	75	71	58	81	67	50	32	85	73	67	57
Cass (1991)	51	52	58	44	49	38	45	47	42	41	40	17	48	46	52	42
Estudio en U.S. (1986)													84	64	73	73
Graff y col., (1988)													84	78	76	58
	0-15 mm				*15-25 mm*											
Politis and Griffith (1987)	87	88	73	69	72	70	64	53					81	82	72	65
Total													76	69	68	59

PR, pelvis renal; CS, cáliz superior; CM, cáliz medio; CI, cáliz inferior.

Se han publicado algunos pocos datos parcialmente estratificados sobre otros litotritores además del Dornier HM3 y el Siemens Lithostar (cuadro 99-12). En general, con los litotritores de menor potencia con puntos de foco más pequeños se obtienen índices menores de estado libre de cálculos y/o índices mayores de retratamiento.

Se han publicado varios estudios comparativos entre litotritores; la mayoría de ellos incluyen estudios de equipos de segunda generación (el HM3 modificado se considera un equipo de segunda generación). Tan y col., (1991) de Singapur presentaron un informe sobre una pequeña serie no aleatorizada en la que se comparó un Dornier HM3 no modificado con un EDAP LT.01 y un Sonolith 2000 (una antigua versión del Sonolith 3000). En esta serie, los índices de estado libre de cálculos a los tres meses fueron de 66, 67 y 58% respectivamente, y el índice de retratamiento fue de 4, 42 y 26%, respectivamente. **Éste es el único estudio directo (aunque no aleatorizado) registrado en la literatura en el que se obtuvieron índices de estado libre de cálculos equivalentes entre el Dornier HM3 no modificado y los litotritores de segunda generación.** En el otro estudio en el que se compararon litotritores de primera y segunda generación, Sofras y col., (1991) encontraron que con el Dornier HM3 no modificado se alcanzaron índices totales de estado libre de cálculos mucho mayores que con el EDAP LT.01. Sin embargo, para los cálculos renales menores de 1 cm, ambos equipos alcanzaron índices de estado libre de cálculos equivalentes. Los índices de retratamiento y los costos de operación fueron mayores para el EDAP LT.01. No hay informes de otros estudios comparativos que incluyan al equipo HM3 no modificado.

Rassweiler y col. (1987) compararon un Dornier HM3 modificado (con generador de baja presión y F2 pequeño) con un Wolf Piezolith 2200 (predecesor del Piezolith 2300). No se informaron los índices de estado libre de cálculos, pero los índices de fragmentación de los cálculos fueron equivalentes. En el 12% de los pacientes tratados con el Dornier HM3 modificado y en el 54% de los casos tratados con el Wolf Piezolith fue necesario hacer retratamiento. Además, éste fue uno de los primeros informes en el que se registraron problemas en la localización de cálculos ureterales con ultrasonido; en 5% de los casos de cálculos ureterales no se logró localizarlos con ultrasonido. Siebold y col., (1988) compararon también un Dornier HM_3 modificado con otro aparato Dornier, el

Cuadro 99-11. *Índices de estado libre de cálculos con Siemens Lithostar estratificados según tamaño y ubicación*

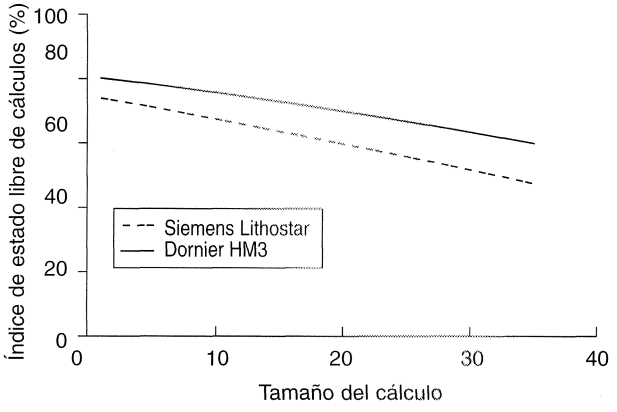
	0-15 mm				*15-25 mm*				*> 25 mm*				*Total*			
Series	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*	*PR*	*CS*	*CM*	*CI*
Mobley y col., (1993)	78	70	74	71	65	53	58	53	44	37	40	49	62	54	57	57
El-Damanhoury y col., (1991)	89	83	72	48	73	74	69	45	67	NR	NR	45	76	79	71	46
	0-10 mm				*11-20 mm*				*21-30 mm*				*Total*			
Psihramis y col., (1992)	63	51	49	61	57	40	42	48	33	42	14	33	55	46	43	53
Netto y col., (1992)	76	88	83	75	81	88	75	74	81	100	100	50	80	90	82	73
Clayman y col., (1989)	77	68	63	75	50	68	NR	68	NR	NR	NR	NR	73	68	63	72
Total													69	67	63	60

PR, pelvis renal; CS, cáliz superior; CM, cáliz medio; CI, cáliz inferior; NR, no registrado.

MPL 9000 y nuevamente notaron problemas con el ultrasonido para localizar cálculos y para determinar la fragmentación de los cálculos. Los índices de fragmentación fueron menores con el MPL 9000 que con el HM3 modificado (73 contra 95% de fragmentación exitosa). Además, el 18% de los pacientes que comenzaron el tratamiento con MPL 9000 a la larga lo completaron con el aparato HM3 modificado, mientras que solo el 3% de los pacientes tratados con el HM3 modificado completaron luego el tratamiento con el MPL 9000. En un estudio realizado por Tailly (1990), se comparó el litotritor Dornier HM4 con generador de baja presión con el Dornier MPL 9000. Tailly notó que el aparato MPL 9000 fue más eficaz, con un índice de retratamiento algo menor que el Dornier HM4 modificado (1,11 contra 1,17%), pero también encontró dificultades con el ultrasonido para localizar cálculos ureterales y para localizar cálculos en pacientes obesos. Inicialmente el aparato MPL 9000 fue producido solo con imagen ultrasónica (al comienzo fue utilizado para aplicaciones biliares), pero en la actualidad posee un sistema de rayos X integrado.

En un estudio multicéntrico con más de 1.800 pacientes, Bierkens y col., (1992) examinaron cinco litotritores de segunda generación (Siemens Lithostar, Dornier HM4, Wolf Piezolith 2300, Direx Tripter X-1 y Breakstone). El índice de estado libre de cálculos total fue solo de 45% y el índice de retratamiento fue del 20%. No hubo diferencias significativas en los índices de estado libre de cálculos entre los distintos aparatos (Siemens Lithostar, 49%; Dornier HM4, 53%; Wolf Piezolith 2300, 45%; Direx Triper X-1, 50%; Breakstone, 60%). Los índices de retratamiento con el Wolf Piezolith 2300 fueron mayores que con el resto de los litotritores. Chan y col. (1995) presentaron un informe sobre un estudio prospectivo aleatorizado en el que compararon el equipo Dornier HM3 modificado con el Dornier MFL 5000. Aunque con el equipo HM3 fueron tratados más pacientes con cálculos de gran tamaño, los índices de estado libre de cálculos con ambos aparatos fueron equivalentes. Más interesante aún, notaron que el índice de estado libre de cálculos alcanzado en el polo inferior con el HM3 modificado fue mucho mejor que el alcanzado con el MFL 5000 (80 contra 56%, $P = 0,05$). Ambos litotritores utilizan el mismo elipsoide y el mismo generador de ondas de choque, por eso este estudio confirma que el mecanismo ideal de transmisión de energía de ondas de choque en el organismo es bajo agua, lo que ya había sido observado por otros autores (Rassweiler y col., 1992). Chan y col. (1995) notaron también que los tiempos de tratamiento con el aparato HM3 no modificado fueron mucho más breves y concluyeron que el litotritor MFL 5000 no ofrecía ventajas clínicas significativas respecto del HM3 modificado en términos de eficacia en la litotricia, aunque la mesa multifuncional posibilitaba mayores variaciones en el tratamiento de los cálculos (p. ej., para los cálculos ureterales).

En la actualidad se reconoce que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es una forma de trauma similar a una contusión renal, que en ocasiones puede dejar secuelas clínicas indeseables. La preocupación por los efectos a largo plazo de la litotricia con



NOTA: Calculado utilizando métodos de regresión logística.

Fig. 99-13. Comparación entre índices de estado libre de cálculos estratificados según tamaño del cálculo para los dos litotritores con la menor cantidad de resultados publicados, el Dornier HM3 y el Siemens Lithostar.

el aparato Dornier HM3 modificado fue uno de los factores que motivó la tendencia de la industria a desarrollar litotritores de menor potencia y con puntos de foco más pequeños, que puedan mantener la eficacia en la litotricia pero que produzcan menos efectos deletéreos en el tejido renal. **Desafortunadamente, los nuevos litotritores son menos eficaces que el aparato Dornier original y no hay información publicada que sugiera que los nuevos litotritores produzcan menos efectos adversos para grados de eficacia equivalentes. Por fortuna, si bien se requieren nuevos estudios acerca de los efectos biológicos de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, no se justifican las preocupaciones iniciales acerca de la posibilidad de un efecto adverso importante a largo plazo en todos los pacientes con esta forma de tratamiento** (Lingeman y col., 1987b; Williams y col., 1988). Esto elimina todo motivo para apartarse del concepto de un litotritor potente con un F2 grande, como el Dornier HM3 no modificado. La cantidad de litotricia que puede tolerar un riñón en forma segura durante una sesión única de litotricia con ondas de choque extracorpóreas aún no ha sido determinada para los distintos litotritores actualmente disponibles. Esto es lamentable y es imperativo desarrollar modelos animales apropiados que permitan establecer la dosis de litotricia adecuada para cada aparato (Evan y McAteer, 1996a, 1996b; Evan y col., 1991, 1998).

Mecanismos de fragmentación de los cálculos

De acuerdo con los conocimientos que se tienen hasta el momento en el campo de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se cree que la fragmentación de un cálculo renal en el campo del litotritor se produce como consecuencia del deterioro del material litiásico a causa de la presión mecánica producida ya sea en forma directa por la incidencia de la onda de choque o en forma indirecta por el colapso de las burbujas de cavitación. Estos eventos pueden ocu-

Cuadro 99-12. *Comparación entre litotritores: resultados clínicos*

Litotritor y series	*Número de pacientes*	*% de retratamiento**	*Datos estratificados del tamaño promedio de los cálculos*	*Índice de estado libre de cálculos a los 3 meses (datos estratificados según tamaño)*		*% de procedimientos auxiliares antes y después de la litotricia con ondas de choque†*
Medstone STS						
Thomas y col.,‡ (1993)	81	11§	Sí	72	Sí	3
Lipson y col., (1990)	50	8§	Sí	46§	No	8
Cass (1991)	1.212	5,4	Sí	68	Sí	2,7
Modulith SL20						
Liston y col., (1992)	500	31,8	Sí	78§	No	2,8
Sonolith 2000						
Benson y col., (1988)	142	10,4§	No	59§	No	ND
Martin y col., (1989)	245	14,2	No	62	No	27
Tan y col., (1991)	104	54	No	42	No	9
MFL 5000						
Lingeman y col., (1995)	46	ND	Sí	64§	Sí	ND
Ehreth y col., (1994)	658	ND	Sí	66	Sí	13
Direx Tripter X-1						
Frang y col., (1992)	169	11§	Sí	NA	ND	14,1
Servadio y col., (1988)	37	7,5§	No	54§	No	8,1
Bierkens y col., (1992)	355	8,5	No	46	No	40
EDAP LT.01						
Tan y col., (1990)	180	40§	No	64	Sí	15
Vallancien y col., (1988)	374	11,2§	Sí	NA	ND	7
Kiely y col., (1990)	872	ND	Sí	64§	Si	ND
Miller y col., (1989)	461	24	Sí	51	No	ND
Kim y col., (1989)	398	30	No	ND	ND	4,5
MPL 9000						
Talati y col., (1991)	464	42,1	Sí	72,8§	No	9,1
Oshima y col., (1994)	336	16,4	No	64,9	No	11, 4
Wolf 2200						
Bowsher y col., (1989)	367	62	No	53§**	No	26
Marberget y col., (1988)	426	35	No	81	Si	28
Wolf 2300						
Cope y col., (1991)	220	43‡‡	No	82‡‡	No	29
Bierkens y col., (1992)	438	34	No	50	No	ND
Fegan y col., (1993)	100	21	Sí	43‡‡	No	

* Todos los cálculos, porcentaje total de retratamiento.
† Procedimientos auxiliares, antes y después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, que incluyen 1) manipulación del cálculo (*push back*); 2) colocación de tutor; 3) ureteroscopia; 4) nefrolitotomía percutánea; 5) nefrostomía de drenaje; 6) ureterolitotomía, pielolitotomía y cirugía abierta.
‡ Pacientes con obesidad mórbida (peso promedio 326 lb; rango 300-402 lb).
§ Incluyendo cálculos ureterales y cálculos grandes.
** Seguimiento de 2 meses.
†† Cálculos < 2 cm.
‡‡ Seguimiento de 2 semanas.
ND, no disponible.

rrir de manera simultánea o separadamente en la superficie del cálculo o en su interior (fig. 99-14). **Se han descrito cuatro mecanismos posibles de ruptura de los cálculos con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas: 1) fractura por compresión, 2) astillamiento, 3) cavitación acústica y 4) fatiga dinámica.**

Antes de referirnos a estos cuatro mecanismos, es necesario hacer algunas consideraciones acerca del perfil de una onda de choque típica. En la figura 99-15 se muestra un **pulso de presión típico** generado por un litotritor de ondas de choque electrohidráulico. Este pulso de presión comprende un **breve frente compresivo inicial bajo agua con presiones de alrededor de 40 MPa, seguido de una presión de 10 MPa negativa (de tensión) más prolongada, de amplitud más baja. El pulso completo dura 4 μseg.** La proporción entre presiones pico positivas y negativas es aproximadamente 5. Las mediciones de presión (Muller, 1990; Cleveland y col., 2000) cerca de la región focal de un Dornier HM3 no modificado indican un rayo de 6 dB de un ancho aproximado de 15 mm. Como ésa suele ser también la dimensión de los cálculos renales, el frente de la onda que incide sobre el cálculo se puede considerar una onda plana.

Chaussy y col. (1982) propusieron por primera vez que la fragmentación del cálculo causada por el impacto de la onda de choque se debe a dos mecanismos: **1) grandes presiones positivas generadas por la onda de choque sobre la cara frontal del cálculo que provocan su fractura por compresión y 2) grandes presiones negativas (de fase inversa) derivadas de las ondas que se reflejan de la parte posterior del cálculo (luego de haber penetrado por su frente) que ponen al cálculo bajo fuerza de tensión, la cual provoca su ruptura por astillamiento en su superficie posterior.**

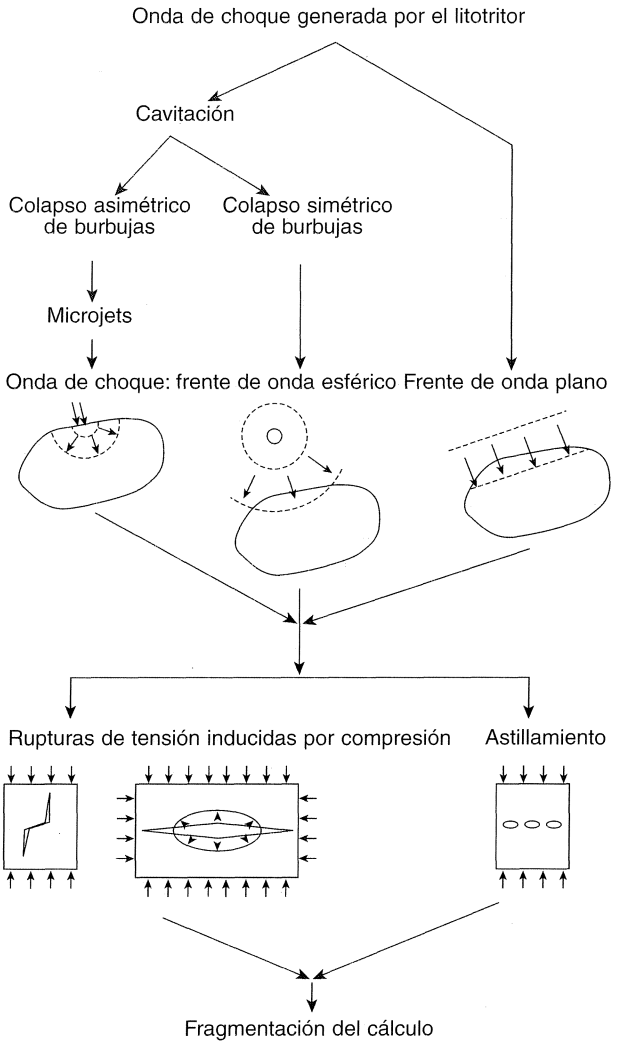


Fig. 99-14. Resumen de cómo las diversas fuerzas mecánicas generadas por una onda de choque de litotricia podrían provocar la fractura de un cálculo renal. (Reproducido con autorización del doctor Bradford Sturtevant.)

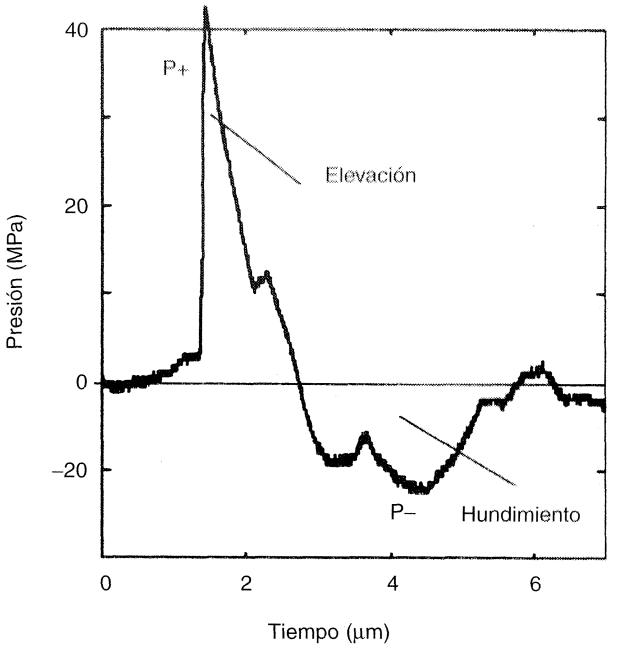


Fig. 99-15. Pulso de presión típico en el foco del litotritor (F2) medido por un hidrofono de membrana PVDF. En primer lugar hay un frente de presión positiva en agua de alrededor de 40 MPa seguido de una presión negativa de 10 MPa, con una duración total del pulso de 4 μm (Coleman y col., 1987b).

A medida que el frente compresivo atraviesa el cálculo (de adelante hacia atrás), se generan campos de tensión locales alrededor de las imperfecciones preexistentes en el cálculo, como bordes granulares, cavidades, inclusiones y otros defectos similares, que así provocan una fractura por compresión (fig. 99-16). Estas tensiones locales aplicadas a un material frágil como los cálculos renales podrían provocar microrrupturas y rupturas en ubicación paralela a la dirección de la presión positiva (compresiva). Lokhandwalla y Sturtevant (2000) denominaron a este proceso *ruptura por tensión inducida por compresión* (véanse figs. 99-14 y 99-16). Este tipo de ruptura es la que se produce en las rocas y ha sido documentada en la literatura sobre mecánica de las fracturas por Brace y Bombolakis (1963) y por Bombolakis (1968). Eisenmenger (1998) sugirió otra hipótesis, en la cual la desintegración de un cálculo renal en un plano pa-

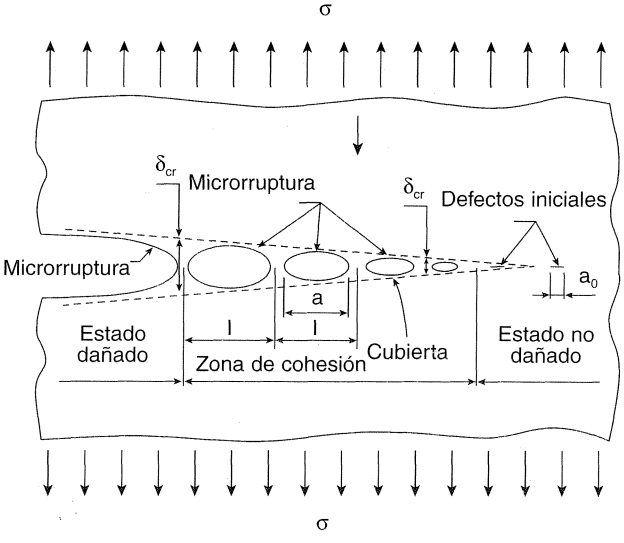


Fig. 99-16. Coalescencia de microrrupturas con una ruptura principal. El cálculo no dañado tiene algunos defectos iniciales o microrrupturas de longitud conocida. Estos defectos aparecen en los cálculos renales en una estructura cristalina laminar unida por una sustancia de matriz orgánica o en un aglomerado de sustancia cristalina y no cristalina. Al ser presionadas, estas microrrupturas crecen hasta unirse con la ruptura principal. Este proceso se repite en todo el cálculo, que finalmente se fragmenta. (Reproducido con autorización del doctor Bradford Sturtevant.)

ralelo a la dirección de propagación de la onda de choque es causada por una presión circunferencial. Según su razonamiento, como la onda de choque se propaga más lentamente en el líquido (orina) que rodea al cálculo que en el cálculo mismo, el frente de presión positiva concentrará sobre el cálculo una presión circunferencial cuando el diámetro de F2 exceda el diámetro del cálculo. Las fuerzas de presión resultantes podrían desintegrar el cálculo en un plano paralelo a la dirección de propagación de la onda de choque o bien, dependiendo de las propiedades elásticas del cálculo, en un plano paralelo al frente de la onda de choque.

Un segundo mecanismo por el cual la onda compresiva puede participar de la rotura del cálculo es por astillamiento. Una vez que la onda compresiva penetra en el cálculo, puede reflejarse en sitios de impedancia despareja. Uno de estos sitios es la superficie distal del cálculo en la interfase cálculo-fluido (orina), pero puede haber otros sitios internos –por ejemplo, cavidades dentro del cálculo y en la interfase de sustancias cristalinas y la matriz. A medida que se refleja la onda compresiva, se invierte su fase a una onda de tensión (negativa). Si la onda de tensión excede la fuerza de tensión del cálculo, se produce una inducción de nucleación y un aumento de microrrupturas que a la larga se unen, provocando la fragmentación del cálculo denominada astillamiento. El plano de ruptura se ubica perpendicular a la fuerza de tensión aplicada. **Este mecanismo se considera muy importante, ya que los cálculos renales, al igual que la mayoría de los materiales frágiles, se quiebran con mayor facilidad bajo fuerzas de tensión que bajo fuerzas de compresión** (Johrde y Cocks, 1985). Lokhandwalla y Sturtevant (2000) sugirieron que la presión negativa de arrastre del pulso del litotritor también ejerce fueras de tensión de un orden de magnitud similar que en el mecanismo de astillamiento. Los factores que contribuyen a la eficacia del astillamiento para romper el cálculo son el tamaño y la forma de éste, así como también sus propiedades físicas (como la firmeza de la fractura, la velocidad acústica, la densidad, la cantidad de orina). Los cálculos de forma esférica pueden focalizar la onda de tensión luego de su reflexión y así aumentar la fuerza de tensión. Los cálculos de diámetros grandes pueden permitir la generación de una fuerza de tensión suficiente de modo que pueda exceder con más facilidad la fuerza de tensión del cálculo. Si estos factores son importantes, es posible que el mecanismo de fractura de los cálculos más pequeños de forma irregular no sea por astillamiento.

El tercer mecanismo potencial de ruptura de los cálculos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas es la cavitación (Coleman y col., 1987a; Crum, 1988; Delius y col., 1990a; Sass y col., 1992; Vakil y Everbach, 1993; Zhong y Chuong, 1993; Zhong y col., 1993). **La cavitación se define como la formación de burbujas y su posterior comportamiento dinámico.** En estudios in vitro e in vivo se ha encontrado que el campo de presión generado por el litotritor induce cavitación. **La presión negativa en la parte de arrastre del pulso provoca el crecimiento de las burbujas en los sitios de nucleación debido a que el fluido está en tensión.** Un sitio de nucleación es una zona no homogénea en el fluido que lleva a la formación preferencial de gas libre bajo presión. Durante la onda de presión negativa, la presión dentro de la burbuja cae por debajo de la presión de vapor del fluido y la burbuja se llena con vapor y aumenta rápidamente de tamaño (casi en tres órdenes de magnitud). Al aumentar estas burbujas, su tamaño oscila durante cerca de 200 μseg y luego colapsan violentamente, generando presiones y temperaturas altas. En ausencia de bordes, la burbuja de cavitación se mantiene esférica durante el colapso y libera energía principalmente por radiación de sonido, en su mayoría en forma de onda de choque (véase fig. 99-15). Esta onda de choque genera ondas positivas y negativas y por lo tanto puede inducir todos los mecanismos de fragmentación descritos. Sin embargo, en presencia de bordes, se forma dentro de la burbuja durante el colapso un chorro líquido o "jet", también llamado microjet de cavitación (véase fig. 99-4) (Crum, 1979, 1988). Este jet puede acelerar a velocidades extremadamente altas pues convierte la mayor parte de su energía cinética a causa del colapso desde la interfase de la cavidad hasta el jet mismo. Los radios típicos de las burbujas encontrados en la litotricia con ondas de choque extracorpóreas varían entre 1 μseg y 1 mm y las velocidades del jet de la burbuja van desde 22 m/seg hasta 800 m/seg. En los casos de impacto del jet, la duración del pulso de presión es de solo unos pocos microsegundos y en la mayoría de los casos la presión pico dura solo 1 μseg. Si el jet líquido está cerca de la superficie de un cálculo, forma en él un campo de presión compresivo que se propaga en forma esférica al interior del cálculo.

Varios investigadores expusieron una lámina de aluminio o una placa de latón a la onda de choque focalizada generada por el Dornier HM3 y observaron un importante daño por microjets (picado) en la superficie de estos metales (Averkiou y Crum, 1996). Si tal hecho ocurre en la superficie de un cálculo renal, es esperable ver una erosión superficial y esto es lo que se ha informado en los cálculos de yeso de París (sulfato de calcio) tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Averkiou y Crum, 1996). Para determinar si la cavitación es el mecanismo principal de fragmentación de los cálculos, los investigadores han desarrollado sistemas in vitro que eliminan o disminuyen los efectos de cavitación. Estos sistemas incluyen un medio viscoso que posee un número de sitios de nucleación mucho menor (Delius y Gambihler, 1991; Vakil y col., 1991) y una cámara que permite aumentar la presión ambiental que rodea a las burbujas de cavitación crecientes (Delius, 1997; Stonehill y col., 1998). En estos sistemas in vitro se demostró que una actividad de cavitación menor provocaba menor daño al cálculo. En el trabajo de Bailey y col., (1998, 1999), en el que se invirtieron las presiones positiva y negativa con un reflector liberador de presión, también se demostró una reducción en la fragmentación del cálculo. Todos estos estudios sugieren que la cavitación tiene un enorme potencial para producir daño, en especial a objetos frágiles.

Por último nos referiremos a otro mecanismo de fragmentación de los cálculos que define la ruptura del cálculo en términos de un proceso dinámico de fractura en el cual el daño inducido por la litotricia con ondas de choque extracorpóreas se acumula du-

rante el curso del tratamiento y a la larga lleva a la larga a la destrucción del cálculo (Lokhandwalla y Sturtevant, 2000). La nucleación, el crecimiento y la coalescencia de las imperfecciones del cálculo provocadas por fuerzas de tensión o tensión cortante son esenciales para este proceso. Como se ha señalado, los cálculos renales no son homogéneos, sino que están compuestos por una estructura cristalina laminar unida por un material de matriz orgánica o bien por un aglomerado de sustancias cristalinas y no cristalinas, los sitios de imperfecciones preexistentes (microrrupturas). Todos los mecanismos de fractura descritos con anterioridad, que se sintetizan en la figura 99-14, tienen la capacidad de generar daño progresivo en el interior del cálculo. Utilizando el modelo de zonas de cohesión, un modelo matemático que permite predecir las características cualitativas de acumulación de microrrupturas transitorias, Lokhandwalla y Sturtevant (2000) fueron capaces de calcular el número de onda de choque necesario para provocar una ruptura por astillamiento en un cálculo de oxalato de calcio monohidratado típico. El número calculado por ellos tiene un rango de dos órdenes de magnitud (30 a 3.000 shocks), valores que están dentro de la dosis clínica utilizada en los tratamientos. Estos investigadores sugirieron luego que existirían otros mecanismos además del astillamiento que serían importantes para infligir daño al cálculo y que el astillamiento sería operativo solo en una pequeña porción del cálculo. Para comprender completamente los mecanismos responsables de la fragmentación de los cálculos durante la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, será necesario realizar muchos más trabajos de investigación.

Bioefectos: estudios clínicos

Agresión extrarrenal aguda

La litotricia con ondas de choque extracorpóreas induce una agresión aguda en una variedad de tejidos extrarrenales (Lingeman y col., 1989b; Evan y col., 1991; Evan y McAteer, 1996a, 1996b). Los pacientes que reciben más de 200 shocks presentan hematuria macroscópica que en general se resuelve dentro de las 12 horas (Chaussy, 1982; Kaude y col., 1985). **La hematuria se presenta independientemente del tipo de litotritor utilizado.** En el modelo animal con cerdos se notaron cambios similares, ya que la lesión inducida por litotricia con ondas de choque extracorpóreas se extiende desde la cápsula del riñón hasta el extremo de la médula (Evan y col., 1989). **Esta observación sugiere que la hematuria es el resultado del daño directo al parénquima renal.** Los pacientes tratados con el aparato HM3 no modificado a 18-24 kV suelen quejarse de cólico renal y dolor localizado en la pared posterior del cuerpo (flancos), cerca del sitio de entrada de la onda de choque (Lingeman y col., 1986). El equipo HM3 no modificado se asocia con trauma importante en órganos como el hígado y en el músculo esquelético, según se detectó por la elevación de los niveles de bilirrubina, deshidrogenasa láctica, transaminasa glutámica sérica y creatinina fosfocinasa dentro de las 24 horas de realizado el tratamiento (Lingeman y col., 1986; Ruiz-Marcellan y Ibarz-Servio, 1986; Parr y col., 1988). Estos parámetros comienzan a disminuir dentro de los 3 a 7 días posteriores al tratamiento y se normalizan a los 3 meses.

En el tracto gastrointestinal superior se han identificado cambios como erosión gástrica o duodenal; se cree que son algunas de las complicaciones extrarrenales más frecuentes del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Karawi y col., 1987). Durante una litotricia con ondas de choque extracorpóreas pueden dañarse otros sistemas orgánicos, con una incidencia del 1% o menor. El parénquima pulmonar puede dañarse si se expone en forma directa a las ondas de choque (Chaussy, 1986). Se han observado varios casos de pancreatitis aguda clínica típica asociados con un marcado aumento en los niveles de amilasa y lipasa en suero. También se ha registrado un aumento en los niveles de amilasa en ausencia de pancreatitis manifiesta (Drach y col., 1986; Lingeman y col., 1986). Hay casos documentados de hematoquezia inmediatamente después de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas secundaria a un daño de la mucosa colónica (Cass, 1988). Hay informes sobre infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y parálisis del plexo braquial luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Littleton y col., 1989). Además, en los primeros estudios clínicos se notó que las ondas de choque pueden inducir extrasístoles que llevan a una sincronización electrocardiográfica con desencadenantes de ondas R en el aparato Dornier HM3 (Chaussy, 1982). Sin embargo, estudios clínicos más recientes han concluido que el *ungating* es seguro y efectivo para el tratamiento de los pacientes con ritmo cardíaco irregular con el mismo tiempo de choque que para los pacientes con ritmo cardíaco normal (Lingeman y col., 1995b; Cass, 1996).

Agresión renal aguda: cambios estructurales/funcionales

Se sabe que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas induce cambios estructurales agudos en el riñón tratado en todos o casi todos los pacientes. Los estudios morfológicos que utilizan imágenes de resonancia magnética y radiorrenograma cuantitativo han sugerido que 63 a 85% de todos los pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas con el litotritor HM3 no modificado muestran una o más formas de agresión renal dentro de las 24 horas del tratamiento (Kaude y col., 1985; Knapp y col., 1987, 1988; Parr y col., 1988; Wilson y col., 1989). Estos valores son mucho mayores que los del informe de Chaussy y Schmidt (1984) para la aparición de hematomas clínicos con la utilización del ultrasonido (0,6%). Si bien pocos informes han documentado bioefectos renales inducidos por litotritores de segunda generación, es claro que estos instrumentos se asocian también con cambios estructurales (Karlin y col., 1989; Preminger, 1989).

Los dos efectos colaterales renales más frecuentes que se presentan luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas son la hemorragia y el edema dentro del riñón y a su alrededor. Es frecuente un au-

mento de tamaño del riñón (aproximadamente 84%) y una pérdida de demarcación corticomedular, que sugieren la presencia de edema intrarrenal agudo (Kaude y col., 1985; Grantham y col., 1986; Rubin y col., 1987; Knapp y col., 1988; Dyer y col., 1989). Hasta en el 32% de los pacientes tratados con el litotritor HM3 se presenta acumulación de fluido perirrenal y subcapsular (sangre, orina) (Kaude y col., 1985; Grantham y col., 1986; Knapp y col., 1988; Preminger, 1989). Estos cambios varían desde contusiones leves localizadas dentro del parénquima renal hasta grandes hematomas (fig. 99-17) asociados con una hemorragia grave que puede requerir transfusión. Esta hemorragia puede producir un estado de insuficiencia renal aguda y puede provocar la muerte del paciente si no es identificada a tiempo (Littleton y col., 1989; Stoller y col., 1989). Rubin y col. (1987), utilizando tomografía computarizada, notaron cambios en los tejidos blandos perirrenales consistentes en un aumento en el número de filamentos septales y un engrosamiento de la fascia de Gerota, lo que sugiere regiones focales de edema. En general el fluido perirrenal desaparece en pocos días, mientras que el fluido subcapsular o la sangre puede tardar 6 semanas o 6 meses (o más) en resolverse (Knapp y col., 1988). Desde un punto de vista diagnóstico, la resonancia magnética o la tomografía computarizada son mucho más sensibles en la detección de estos cambios renales que el ultrasonido (Dyer y col., 1987; Kaude y col., 1987).

Solo en un estudio histopatológico se han documentado cambios agudos en el riñón y en los tejidos adyacentes de un humano con un antiguo cálculo tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Rigatti y col., 1989). **Las biopsias renales obtenidas dentro de la primera semana de realizada la litotricia con ondas de choque extracorpóreas revelaron cambios tubulares, vasculares e intersticiales marcados que se focalizaron en el plano de la onda de presión** (Rigati y col., 1989). Se encontró una disrupción de la mayoría de los corpúsculos renales en esta zona, mientras que el resto de la nefrona mostró cambios degenerativos leves y una acumulación de gránulos de hemosiderina y cilindros. **Las alteraciones en la microvasculatura incluyeron dilatación de las venas, con evidencia de daño endotelial y formación de trombos.** Otro enfoque utilizado para determinar el tipo y el grado del daño inducido por la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el riñón humano ha sido el tratamiento de un riñón cadavérico humano con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Brewer y col., 1988; Rossler y col., 1993, 1996). Estos estudios mostraron claramente que una dosis clínica siempre induce un daño a las nefronas y a los vasos sanguíneos pequeños y medianos ubicados en F2. Al aumentar el número de ondas de choque, aumentó también el daño detectado. Además, Rossler y col. (1996) determinaron el tamaño de la lesión inducida por un litotritor electromagnético en comparación con un litotritor electrohidráulico. **La lesión provocada por las máquinas electrohidráulicas fue mucho mayor; sin embargo, la máquina electromagnética produjo destrucción celular completa en F2, lo que puede explicar el alto índice de hemorragia subcapsular con los litotritores electromagnéticos.**

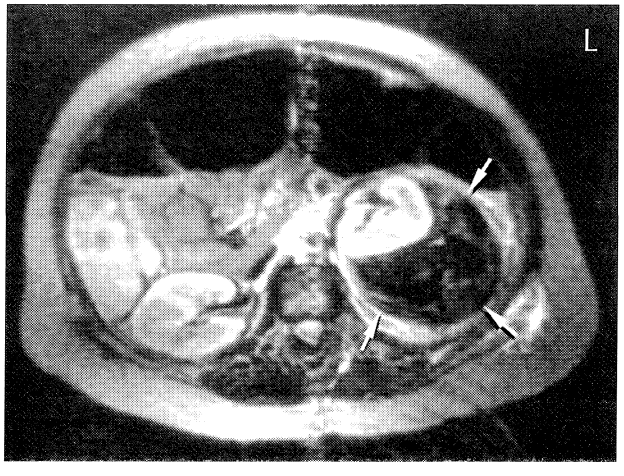


Fig. 99-17. Imagen de resonancia magnética tomada 24 horas después de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas con 1.200 choques a 22 kV (utilizando un litotritor Dornier HM3 no modificado), que muestra un gran hematoma subcapsular (flechas) en el riñón (izquierdo) tratado.

Otra observación que documenta el daño a la nefrona es la elevación urinaria de varias enzimas tubulares inmediatamente después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Ruiz-Marcellan y Ibarz-Servio, 1986; Assimos y col., 1987; Krongrad y col., 1988; Karlin y col., 1989). En contraste, Krongrad y col., (1991) notaron en cinco hombres con urolitiasis unilateral que los niveles urinarios de *N*-acetil-D-glucosaminidasa, gamma-glutamiltransferasa y β_2-microglobulina en los riñones enfermos estaban elevados en comparación con los riñones contralaterales normales. Sin embargo, no hubo un aumento estadísticamente significativo durante las 24 horas iniciales luego del tratamiento. Los investigadores sugirieron que la elevación se debió a un defecto tubular asociado con la enfermedad litiásica y no a una respuesta al tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La mayoría de estas observaciones sugieren que todas las porciones del riñón y de los tejidos circundantes son vulnerables a las ondas de choque pero la microvasculatura sería la más susceptible.

No se han analizado cuidadosamente las alteraciones agudas de la función renal en los pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. De hecho, solo unos pocos estudios han intentado hacer un seguimiento de los parámetros de la función renal luego del tratamiento (Evan and McAteer, 1996a). **Kaude y col. (1985) encontraron una disminución inmediata en el flujo plasmático efectivo, medido por escaneo renal, en el 30% de los riñones tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas.** Varios investigadores notaron un retraso o una pérdida total de la excreción del material de contraste en los riñones no obstruidos tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Kaude y col., 1985; Grantham y col., 1986). **Se ha vinculado la disminución de la función renal con el número de choques administrados. Estos estudios se apoyan en la observación de una aparente reducción transitoria del flujo sanguíneo intrarrenal en F2** (Ka-

taoka y col., 1993; Mostafavi y col., 1998a; Chan y col., 2000). **El pretratamiento con aminofilina** (Chan y col., 2000) **o nifedipina y alopurinol** (Strohmier y col., 1994; Benyi y col., 1995) **puede bloquear estos cambios.** Thomas y col. encontraron que un régimen de tratamiento de aproximadamente 1.500 choques fue seguro; sin embargo, niveles más altos indujeron una disminución en el flujo plasmático renal (Graff y col., 1988). Orestano y col., (1989) notaron que menos de 2.500 choques produjeron cambios en la función renal que revirtieron totalmente 30 días después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Según sus observaciones, más de 2.500 choques indujeron cambios más extensivos en la función renal (reducción en la depuración, tránsito prolongado de ácido hipúrico ^{131}I) en el riñón tratado y también en el riñón contralateral. En unos pocos pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas se registró insuficiencia renal aguda; no obstante, en la mayoría de los casos ésta fue reversible (Littleton y col., 1989; Stoller y col., 1989). En un estudio con riñones solitarios, Karlsen y Berg (1991) informaron una reducción importante en la velocidad de filtración glomerular 3 meses después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Un grupo de investigadores de la Universidad de Innsbruck (Knapp y col., 1995, 1996; Janetschek y col., 1997; Frauscher y col., 1999) condujeron un estudio prospectivo en el cual midieron el índice de resistencia en un grupo de pacientes que recibieron una dosis clínica de ondas de choque suficiente para producir la fragmentación de un cálculo (en promedio, 2.725 ondas de choque; 16 a 28 kV; con el litotritor Dornier MFL 5000). Los resultados se estratificaron según la edad del paciente, y los únicos pacientes excluidos del estudio fueron aquellos con enfermedad vascular documentada. **El índice de resistencia se elevó inmediatamente después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el riñón tratado (pero no en el riñón contralateral) en los pacientes mayores de 60 años. Un notable 75% de los pacientes de este grupo etario mostró un índice de resistencia patológicamente alto y a los 26 meses 15 de los 20 pacientes en este grupo aún tenían un valor estadísticamente elevado. Estos hallazgos sugieren que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas indujo una lesión renal permanente que probablemente se correlacione con la lesión vascular identificada en los estudios con animales. En el 45% (9 de 20) de los pacientes, el índice de resistencia continuó en aumento y fueron estos pacientes quienes desarrollaron hipertensión de reciente comienzo. No se encontraron cambios en la actividad de la renina plasmática en ningún momento. Así, los autores concluyeron que existe una fuerte correlación positiva entre la elevación del índice de resistencia y el incremento de la presión arterial, lo cual es indicativo de enfermedad renovascular subyacente y de que la edad es un factor de riesgo para las complicaciones a largo plazo de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas.**

Todos los estudios citados en esta sección indican que en algunos pacientes la función renal se afecta en forma aguda luego de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas y que el cambio primario es una respuesta vasoconstrictora que provoca una disminución del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular. Algunos informes indican que en algunos pacientes la litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede mejorar de manera significativa la función renal (Chaussy y col., 1984). Sin embargo, muchos de estos pacientes muestran evidencia de obstrucción ureteral antes del tratamiento, con lo cual estos cambios funcionales (p. ej., el aumento en la depuración) podrían aparentar una mejoría.

Los factores de riesgo pueden predisponer a los pacientes sometidos a litotricia con ondas de choque extracorpóreas a una agresión renal aguda mayor. Knapp y col. (1988) encontraron que los pacientes con cálculos con hipertensión preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar hematomas perinéfricos como consecuencia de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (cuadro 99-13). En especial, aquellos pacientes con mal control de su hipertensión en el momento del tratamiento tuvieron la mayor incidencia de hematomas. **Otros factores de riesgo fueron el tiempo de tromboplastina aumentado y el uso de aspirinas** (incluso en los casos en que se interrumpió su uso hasta dos semanas antes del tratamiento). Al evaluar el voltaje aplicado y el número de ondas de choque administradas como factores de riesgo potenciales, no se encontró ninguna correlación con la presencia de hematomas. Newman y Saltzman (1989) confirmaron estas observaciones. Notaron que pacientes con coagulopatías y trombocitopenia tenían mayor riesgo de desarrollar un hematoma subcapsular. Otros factores de riesgo de una mayor incidencia de hemorragia identificados fueron diabetes mellitus, enfermedad coronaria y obesidad –todos ellos sugieren una vinculación con una afección vascular (véase cuadro 99-13). En relación con los factores de riesgo, es interesante observar que algunos pacientes con hipertensión preexistente requieren mayores dosis de medicación antihipertensiva luego del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Kaude y col., 1985). Esto sugiere que la hipertensión previa es un factor de riesgo potencial de efectos adversos agudos de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La edad es un factor en ambos extremos de la escala, ya que tanto niños como ancianos tienen un riesgo mayor de desarrollar cambios estructurales y funcionales luego de la exposición a las

Cuadro 99-13. *Efectos colaterales renales agudos: factores de riesgo para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas*

Edad
Obesidad
Coagulopatías
Riñón solitario
Trombocitopenia
Diabetes mellitus
Enfermedad coronaria
Hipertensión preexistente
Tiempo de tromboplastina aumentado

ondas de choque (Janetschek y col., 1997; Lifshitz y col., 1998). Estas respuestas probablemente se relacionan con una reducción en la gran reserva renal en la mayoría de los pacientes adultos sanos (Evan and McAteer, 1996a, 1996b).

Una consecuencia importante de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas puede ser la agresión renal aguda. Sin embargo, aún quedan por responder algunas cuestiones que requieren investigación. No se sabe si la función renal se altera en todos los pacientes tratados o si solo un subgrupo de pacientes está en riesgo. No se sabe si los pacientes que tienen los dos riñones toleran mejor el tratamiento que los pacientes con un solo riñón. Los datos sugieren que ciertos factores de riesgo pueden predisponer al paciente tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas a la agresión renal aguda, pero estos factores aún no han sido definidos por completo.

Agresión renal crónica: cambios estructurales/ funcionales

Si bien hay poca información a la fecha acerca de posibles cambios renales crónicos después de una litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Evan y col., 1991; Evan and McAteer 1996a, 1996b; Lingeman y col., 1989b), **están surgiendo tres potenciales efectos adversos a largo plazo: un aumento acelerado de la presión arterial sistémica, una disminución en la función renal y un aumento en el índice de recurrencia de litiasis.** Estos tres efectos están vinculados con la observación de que la agresión aguda progresa hasta formar una cicatriz en F2. Lechevalleir y col., (1993) realizaron estudios de emisión de fotones únicos por tomografía computarizada antes del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y después de él (30 días) en 12 pacientes tratados con un litotritor piezoeléctrico. En todos los riñones tratados se encontró algún grado de pérdida de la función renal. 4 de los 12 riñones mostraron una pérdida de recaptación local del marcador mayor de 4%. Además, hubo siete cicatrices en la región de F2. Umekawa y col. (1994) examinaron el riñón de un paciente con insuficiencia renal aguda que se presentó 90 días después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y encontraron evidencia de producción de anticuerpos antimembrana basal glomerular en los glomérulos en F2.

La posibilidad de que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas pueda estar asociada con cambios significativos en la presión arterial sistémica fue sugerida por primera vez por Peterson y Finlayson (1986). Más adelante, Lingeman y Kulb informaron que 8,2% de 243 pacientes que eran normotensos en el momento de realizar el tratamiento, desarrollaron cambios en su presión arterial que requirieron medicación antihipertensiva. El tiempo de seguimiento promedio en este grupo de pacientes fue de 1,5 años, con una incidencia anual de hipertensión del 5,5%. Williams y col. (1989) informaron datos similares. Luego de los informes que sugieren que la hipertensión podría ser una complicación a largo plazo de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, se llevó a cabo un estudio sobre casi 1.000 pacientes en el Hospital Metodista de Indiana (Lingeman y col., 1990). En este estudio se encontraron cambios pequeños pero estadísticamente significativos en la presión diastólica asociada con el tratamiento de litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Los controles que formaron cálculos y fueron expuestos a tratamiento con onda de choque no experimentaron aumento de la presión arterial. El efecto de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas observado sobre el cambio en la presión diastólica persistió incluso luego de un control estadístico de otras variables que podrían asociarse con la variación de la presión arterial como la edad, el sexo, la presión sanguínea de base antes del tratamiento y el número de sesiones de tratamiento. **Janetschek y col., (1997) demostraron que estratificando los datos según la edad del paciente, se notó un cambio a largo plazo tanto en la presión arterial como en el índice de resistencia intrarrenal.** Lo que no se sabe hasta el momento es el riesgo futuro para la salud de estos pacientes o quiénes serían los pacientes en riesgo. Existen estudios en los que no se han encontrado cambios en la presión arterial luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Evan and McAteer, 1996a; Jewett y col., 1998). Al estratificar los distintos estudios acerca de las variaciones de la presión arterial luego de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas de acuerdo con el número de ondas de choque administradas, dosis más altas de ondas de choque parecen tener correlación con una mayor probabilidad de altos índices de hipertensión de reciente comienzo o cambios en la presión diastólica (cuadro 99-14). Entre los efectos a largo plazo de la hipertensión se incluyen un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio e insuficiencia renal. Por lo tanto, todo tratamiento que pueda aumentar la incidencia de hipertensión debe ser evaluado rigurosamente.

Varios investigadores sugirieron la posibilidad de que el tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas se asocie con una reducción a largo plazo de la función renal. **Williams y col. (1988) encontraron una importante disminución en el porcentaje de flujo plasmático renal efectivo 17 a 21 meses después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en pacientes con dos riñones.** Orestano y col., (1989) notaron en los pacientes que recibieron más de 2.500 ondas de choque (HM3 no modificado) una reducción de la depuración y una prolongación de 30 días del tiempo de tránsito del ácido hipúrico marcado con ^{131}I después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en el riñón tratado y ocasionalmente en el riñón contralateral. Lingeman y col., informaron que pacientes con un riñón solitario presentaban niveles elevados de creatinina en suero 5 años después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Brito y col., 1990). Estas observaciones contrastan con los primeros informes de Chaussy (1986) que sugerían un aumento importante de la función renal de 3 meses a 1 año después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Además, un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes tratados en Munich no confirmó este aumento en la función renal (Liedl y col., 1998).

Cuadro 99-14. *Cambios en la presión arterial en pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas**

Referencia	*Extensión del estudio (meses)*	*Número de choques (promedio)*	*Cambio en la incidencia de hipertensión*	*Cambio en la presión diastólica*
Liedl y col., 1988	40	(1.043)	Sin cambio	¿?
Puppo y col., 1989	12	1.100-1.900 (1.380)	Sin cambio	Sin cambio
Williams y col., 1988	21	800-2.000 (1.400)	↑	↑
Montgomery y col., 1989	29	110-3.300 (1.429)	↑	Sin cambio
Yokoyama y col., 1992	19	1.500	¿?	Sin cambio
Yokoyama y col., 1992	19	1.500-3.000	¿?	Sin cambio
Lingeman y col., 1995	27	(1.633)	Sin cambio	↑
Lingeman y col., 1991	48	(1.633)	Sin cambio	↑
Zwergel y col., 1989	15	1.200-6.000	↑ transitorio	↑ transitorio
Claro y col., 1993	22	1.250-6.000 (4.000)	Sin cambio	↑
Yokoyama y col., 1992	19	3.000-4.500	¿?	↑
Yokoyama y col., 1992	19	4.500-9.000	¿?	↑
Janetschek y col., 1997	26	2.600-3.000 (2.735)	↑ en el grupo de 60 a 80 años de edad	↑ en el grupo de 60 a 80 años de edad
Jewett y col., 1998	24	(4.411)	Sin cambio	Sin cambio

* Todos los estudios utilizaron el litotritor Dornier HM3 o HM5 excepto Jewett y col., que utilizaron un Siemens Lithostar, y Zwergel y col., que utilizaron un Wolf Piezolith.

Bioefectos: estudios en animales de experimentación

En general, los informes de estudios en animales demuestran claramente cambios estructurales y funcionales en diversos órganos (Thibault y col., 1986; Delius y col., 1987, 1988a, 1988b; Newman y col., 1987; Brendel, 1988; Jaeger y col., 1988; Neisius y col., 1989; Evan y col., 1991; Evan y McAteer 1996a, 1996b; Evan y col., 1999; Willis y col., 1999a, 1999b; Connors y col., 2000). **en especial en el riñón** (cuadros 99-15 y 99-16), **después de la administración de ondas de choque y que esos cambios se correlacionan bien con los efectos colaterales observados en los pacientes tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas.** Estos resultados contrastan con la primera falsa impresión en la comunidad médico-científica de que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no produce daño, una noción promovida por los primeros estudios experimentales superficiales realizados en animales (Chaussy, 1986). Se han utilizado una variedad de animales para investigaciones, entre ellos ratas (Chaussy, 1986), conejos (Morris y col., 1989), perros (Thibault y col., 1986; Newman y col., 1987; Brendel, 1988; Delius y col., 1988a, 1988b, 1990a; Jaeger y col., 1988, 1989; Neisius y col., 1989) y cerdos (Evan y col., 1989, 1991, 1999; Evan y McAteer, 1996a, 1996b; Willis y col., 1999a, 1999b; Connors y col., 2000). En la actualidad, el cerdo se considera el modelo animal más apropiado para estudios de bioefectos de litotricia con ondas de choque extracorpóreas (Evan y col., 1989; Evan y McAteer, 1996a, 1996b).

Los cambios macroscópicos agudos encontrados en los riñones de cerdos y perros tratados con una dosis clínica de ondas de choque son notablemente similares a los descritos en humanos. **Esta lesión es de tamaño predecible, de ubicación focal y única en el tipo de lesión (lesión vascular primaria) inducida.** Los cambios notados incluyen hematuria, lesiones contusivas, hematomas subcapsulares, hemorragia y agrandamiento del riñón. **La hemorragia se ha visto en tres ubicaciones generales –perirrenal, subcapsular e intraparenquimatosa** (figs. 99-18 y 99-19)– pero está siempre sobre F2 o cerca de ese sitio. La grasa perirrenal es un sitio frecuente de hemorragia extensiva. La hemorragia subcapsular

Cuadro 99-15. *Efectos secundarios renales de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en perros y cerdos de experimentación*

Cambios histológicos agudos
Trombos venosos
Necrosis tubular leve
Dilatación tubular y formación de cilindros
Venas y pequeñas arterias dañadas
Ruptura de capilares glomerulares y peritubulares
Cambios histológicos crónicos
Pérdida de nefronas
Venas dilatadas
Fibrosis veteada
Fibrosis intersticial difusa
Depósitos de calcio y hemosiderina
Cicatrices hialínicas y acelulares desde la corteza hasta la médula

Cuadro 99-16. *Factores que influyen en el grado de trauma renal en animales*

Número de choques: 500, 1.500-3.000, 4.000, 8.000
Período de administración de las ondas de choque: a menor período, mayor daño
Voltaje de aceleración: a mayor voltaje mayor daño
Tipo de generador de ondas de choque: instrumentos de primera generación contra instrumentos de segunda/tercera generación
Tamaño del riñón: juvenil contra adulto
Alteración renal preexistente

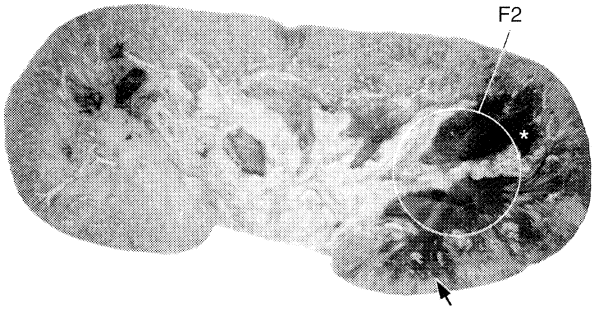


Fig. 99-18. Microfotografía macroscópica de una sección coronal a través del riñón de un cerdo de escaso tiempo de vida (de alrededor de 6 semanas de edad) tratado con 2.000 choques a 24 kV utilizando un litotritor Dornier HM3 no modificado y examinado 4 horas después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. El círculo en el polo inferior define la ubicación de F2 y también marca la región del daño a este riñón. La sustancia oscura dentro del círculo y próxima a él representa los sitios de hemorragia intraparenquimatosa y edema como resultado de una lesión vascular. La lesión se extiende desde la papila renal (el asterisco indica la papila lesionada) hasta la corteza (*flecha*).

se disemina en forma difusa a lo largo de la cápsula y/o forma hematomas discretos. Los sitios de hemorragia intraparenquimatosa son por lo general en forma de cuña, más graves en la unión corticomedular y se extienden desde el extremo papilar hasta la cápsula (véase fig. 99-19). Los hematomas localizados en el parénquima renal o en la zona subcapsular son de tamaños variables, desde muy pequeños hasta 0,5 cm de diámetro (Newman y col., 1987; Delius y col., 1988a, 1988b, 1990; Jaeger y col., 1989; Neisius y col., 1989) y puede haber de 1 a 10 en cada riñón. La lesión hemorrágica ha sido cuantificada en alrededor del 2% de la masa funcional en un cerdo adulto tratado con HM3 no modificado (2.000 choques a 24 kV) (Willis y col., 1999a, 1999b). Los hematomas más grandes comprimen los tejidos adyacentes. También es frecuente el edema intersticial, que provoca un agrandamiento del riñón.

El análisis histológico ha demostrado que las zonas de hemorragia están siempre cerca del sitio de F2 (véanse figs. 99-18 y 99-19) (Brendel, 1988; Delius y col., 1988a, 1988b; Evan y col., 1989, 1996a, 1996b, 1998). **Las zonas lesionadas revelan una ruptura de venas de pared delgada, de paredes de pequeñas arterias y de capilares glomerulares y peritubulares (fig. 99-20), lo que se correlaciona con la vasoconstricción medida en riñones tratados y no tratados** (Willis y col., 1999a, 1999b). Los trombos venosos se asocian con frecuencia con las venas interlobular y arciforme ubicadas en los sitios de hemorragia. El daño endotelial extensivo en estas venas se nota por la pérdida de células endoteliales y por la adhesión inmediata de numerosas células polimorfonucleares y plaquetas activadas en la superficie de la luz de estos vasos, que semeja una **vasculitis** (Evan y col., 1996b). **Las nefronas cercanas a las zonas de hemorragia masiva muestran evidencia de lesión.** Estas alteraciones consisten en cambios vacuolares en células individuales, dilatación tubular, formación de cilindros (símil hialino, glóbulos rojos) y necrosis tubular leve (Brendel, 1988; Delius y col., 1988a, 1988b; Evan and McAteer, 1996b). **Estas observaciones muestran que tanto la microvasculatura como la nefrona son susceptibles a la lesión con las ondas de choque; sin embargo, la agresión primaria es vascular.**

Son de gran interés los estudios experimentales en animales que examinaron los factores de administración de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas que influyen en el grado de trauma renal inducido por ondas de choque (véase cuadro 99-16) (Delius y col., 1988a, 1988b, 1990; Morris y col., 1989; Evan y col., 1999; Wi-

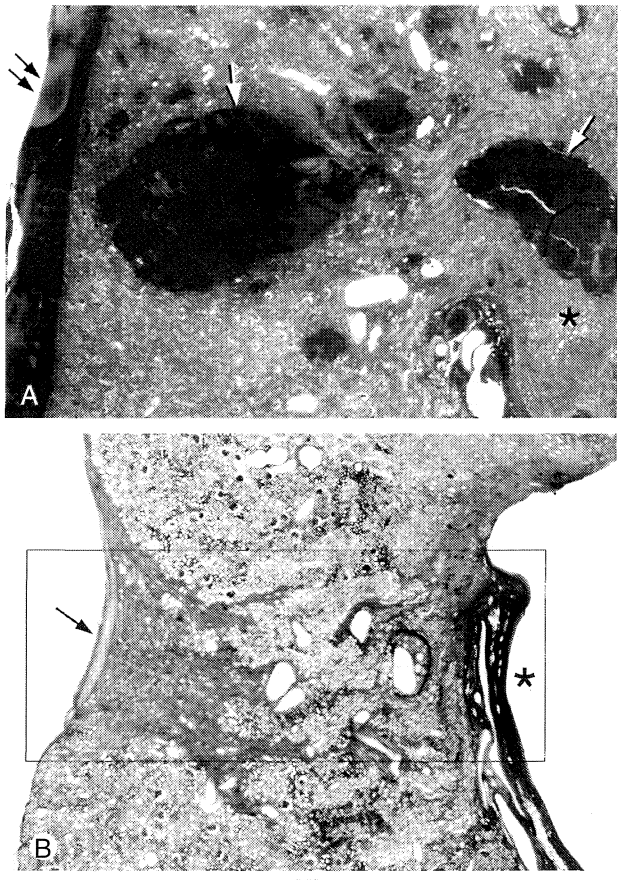


Fig. 99-19. Microfotografías ópticas de una lesión aguda en F2 inducida por litotricia con ondas de choque extracorpóreas (**A**) y cambios crónicos subsecuentes en un sitio similar 3 meses después del tratamiento (**B**). Se trató cada riñón del cerdo con 2000 ondas de choque a 24 kV utilizando un litotritor Dornier HM3 no modificado. La lesión aguda se caracteriza por numerosos sitios de hemorragia (*flechas*) que se extienden desde la papila renal individual (asterisco) hacia la corteza externa del riñón. Nótese un hematoma subcapsular (*flecha doble*). En **B** se muestra una sección de tejido de ubicación similar a la de **A**, pero 3 meses después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Se marca el sitio de F2 con un rectángulo. Dentro de esa región, hay pérdida total de la papila renal (el asterisco indica el lugar en el que debería estar) y solo se ve tejido cicatrizal en la corteza adyacente (*flecha*).

llis y col., 1999a, 1999b; Connors y col., 2000). Delius y col. (1988a) y Willis y col., (1999b) notaron que **al aumentar el número de choques (1.000 a 8.000 choques), se formaban más hematomas y aumentaba el tamaño de la lesión, aunque no de manera correlativa con el número de choques.** Además, un mayor número de choques se asoció con hematomas más grandes, presumiblemente debido al hecho de que con gran número de choques se dañan arterias más grandes (Evan y col., 1996b). Delius y asociados (1988a) demostraron también que **se induce una mayor hemorragia y daño tubular al aumentar la velocidad de administración de ondas de choque (1 choque/seg a 100 choques/seg)** y al administrar las ondas de choque en pares (Delius y col., 1990). **El tamaño del riñón es un factor de riesgo de mayor hemorragia intraparenquimatosa,** ya que el tamaño de la lesión es del 7% en un cerdo joven contra 2% en un cerdo adulto (Willis y col., 1996a, 1996b; Evan y col., 1998). Además, Evan y col., (1999) notaron que la lesion inducida por una **dosis clínica de litotricia con ondas de choque extracorpóreas se potencia por una condición preexistente como la pielonefritis aguda.** En estas condiciones, 2.000 choques producen tanta lesión como 8.000 choques. Por último, el grado de lesión renal se ha vinculado al tipo de generador de onda de choque utilizado (Morris y col., 1989; Neisius y col., 1989); sin embargo, es difícil hacer una adecuada comparación entre litotritores pues los parámetros de salida de la onda de choque son muy variables.

En la literatura experimental sobre litotricia con ondas de choque extracorpóreas existe obviamente una falta de estudios que documenten los cambios en la función renal luego de la administración de ondas de choque. Se han publicado dos informes sobre estudios iniciales en perros (Jaeger y col., 1989; Karlsen y col., 1990). Jaeger y col. (1989) informaron una importante disminución en la depuración de creatinina y una excreción elevada de glucosa 1 hora después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en perros tratados con 3.000 choques (1.500 choques por polo renal). Ambos valores se normalizaron 24 horas después de la exposición a las ondas de choque. Notaron también un aumento en los niveles séricos de transaminasa glutámico-oxaloacética y de transaminasa glutámico-pirúvica una hora después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. En el estudio de Karlsen y col., (1990) se encontró un aumento de la osmolalidad urinaria y del flujo urinario y una reducción en el flujo plasmático renal a un tercio 2 horas después de realizada la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en perros tratados con 1.500 choques a 18 kV. Sin embargo, estos autores no encontraron cambios en la velocidad de filtración glomerular o en la excreción urinaria de electrolitos. Una serie de experimentos (Willis y col., 1996a, 1996b) expandieron estas observaciones al incluir la función renal bilateral en el cerdo. La aplicación de 2.000 ondas de choque a 24 kV con el **litotritor Dornier HM3 no modificado a un riñón redujo consecuentemente el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular en ese riñón.** Una hora después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la disminución del flujo sanguíneo renal fue del 27% en los animales adultos jóvenes y del 50% en los cerdos jóvenes. Cuatro horas después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, el flujo sanguíneo renal volvió a su valor inicial en los cerdos adultos pero en los cerdos jóvenes siguió siendo muy reducido. La velocidad de filtración glomerular siguió un curso similar pero se redujo en menor medida que el flujo sanguíneo renal. Además, en estos estudios se encontró una importante reducción del flujo sanguíneo renal en el riñón no tratado una hora después de realizada la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. La función tubular se midió utilizando la extracción de ácido paraaminohipúrico; se notó una reducción significativa en el riñón tratado, pero no en el riñón no tratado. De nuevo, hubo una mayor reducción en los cerdos jóvenes en comparación con los cerdos adultos jóvenes. **Los estudios de Willis y col., demostraron que el principal cambio en la función renal en respuesta a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas es la vasoconstricción y que el tamaño del riñón es un factor de riesgo de mayores efectos adversos.** Para detectar si la reducción del flujo sanguíneo renal fue de ubicación focal, se obtuvieron imágenes del flujo sanguíneo en el riñón tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas con tomografía por emisión de positrones (PET). En la figura 99-21 se compara el flujo sanguíneo en un riñón tratado y en otro no tratado utilizando microesferas marcadas con ^{18}F. Se nota una pérdida casi completa de flujo sanguíneo en el sitio de F2. Willis y col., (1999) encontraron que un alto número de ondas de choque (8.000) no genera una mayor disminución del flujo sanguíneo renal una hora después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas, pero sí provoca una importante reducción 24 horas después del tratamiento. Connors y col., (2000) evaluaron el efecto del ni-

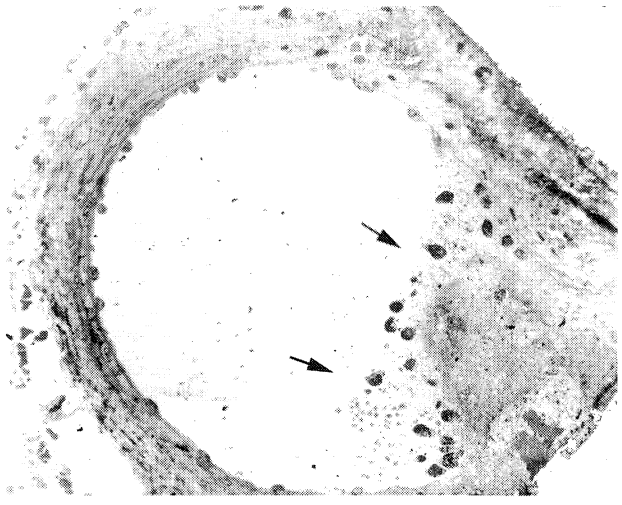


Fig. 99-20. Micrografía de un microscopio de transmisión de electrones de amplificación baja que muestra una lesión a una arteria de tamaño medio ubicada en F2 en un cerdo tratado con 2.000 ondas de choque a 24 kV. La lesión inducida por las ondas de choque en el lado derecho de este vaso provocó un sitio de ruptura que permitió la extravasación de sangre en el intersticio vecino. El sitio dañado de la pared vascular se taponó con un coágulo (*flechas*).

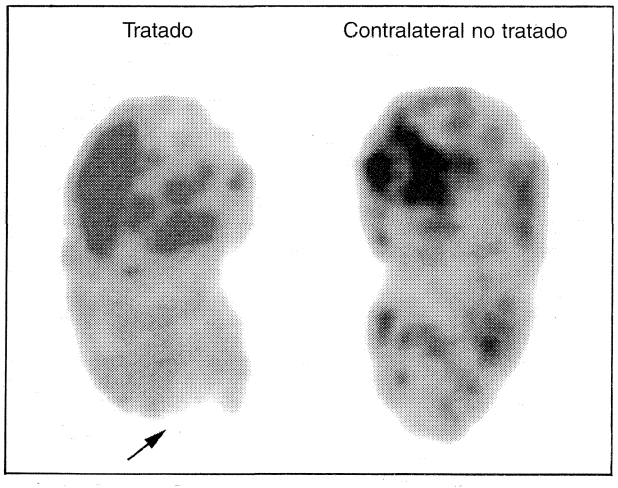


Fig. 99-21. Imágenes de un riñón tratado con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y de un riñón control tomadas con tomografía por emisión de positrones inmediatamente después de la aplicación de 4.000 ondas de choque a 24 kV en el inferior. El sitio de F2 (polo inferior) en el riñón tratado muestra una ausencia casi total de flujo sanguíneo renal (*flecha*).

vel de kV sobre el flujo sanguíneo renal y sobre el tamaño de la lesión y encontraron un incremento en el tamaño de la lesión al aumentar el nivel de kV de 12 a 24 kV. **Sin embargo, la respuesta vasoconstrictora máxima ya había sido inducida en el nivel de 12 kV y no se modificó con las variaciones en el nivel de kV, lo que señala la sensibilidad de la vasculatura renal a la litotricia con ondas de choque.**

La investigación de los cambios crónicos en la estructura renal después del tratamiento con ondas de choque ha sido mínima. Jaeger y col. (1989) notaron depósitos de calcio, fibrosis veteada y encapsulamiento de sitios de hemorragia aguda dos semanas después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. **Newman y col., (1987) identificaron cambios morfológicos permanentes en el riñón del perro 30 días después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas que consistieron en fibrosis intersticial difusa, áreas focales de calcificación, pérdida de nefronas, venas dilatadas y cicatrices hialinizadas a acelulares desde la corteza hasta la médula** (véase fig. 99-19 B). Moris y col., (1991) encontraron una correlación directa entre el número de ondas de choque administradas y el tamaño de la cicatriz resultante. Al aumentar el número de 1.000 a 2.000, aumentó el tamaño de la cicatriz en 1,37% a 12,76%. Además, Banner y col. (1991) notaron una glomerulopatía mesangioproliferativa en cerdos tratados con el litotritor HM3 o el litotritor EDAP. Con el tiempo, se encontró en el mesangio un aumento de los depósitos de complemento C3 y rastros de inmunoglobulina G (IgG). Es interesante resaltar que estos cambios ocurrieron tanto en el riñón tratado como en el riñón no tratado (contralateral) en igual medida, lo que sugiere que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas induce un factor sistémico de lesión bilateral. Delius y col. (1988a) informaron que la mayoría de las alteraciones renales fueron reversibles en pocas semanas, excepto algunos hematomas de gran tamaño. **Estas observaciones sugieren que los cambios agudos inducidos en el riñón pueden clasificarse en reversibles o irreversibles (cuadro 99-17); sin embargo, una dosis clínica de litotricia con ondas de choque extracorpóreas induce siempre una lesión irreversible que termina como una región cicatrizada.** En contraste con la mayoría de los estudios publicados, Chaussy (1986) informó que no se encontraron anormalidades histológicas en el riñón del perro hasta un año después del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas.

Solo en unos pocos estudios se intentó determinar los cambios crónicos en la función renal inducidos por la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Neal y col., (1991) trataron monos rhesus lactantes con 1.500 ondas de choque a 15 kV o 2.000 ondas de choque a 18 kV en cada riñón y a los animales adultos con 2.000 ondas de choque a 18 kV en cada riñón. En los monos lactantes se notó una importante disminución en el flujo plasmático renal efectivo 6 meses después del tratamiento con valores indexados al área de superficie corporal. En otro estudio, conejos inmaduros que recibieron 1.000 a 2.000 choques desarrollaron un importante aumento de la presión arterial media después de 4 a 8 semanas del tratamiento con litotricia con ondas de choque extracorpóreas en comparación con los controles (Feagins y col., 1991). El tratamiento previo de los animales con alopurinol o manitol evitó el desarrollo de hipertensión. **Ambos estudios concluyeron que puede haber consecuencias funcionales a largo plazo a dosis clínicas de litotricia con ondas de choque extracorpóreas y que un riñón joven o inmaduro es un factor de riesgo para estas complicaciones.**

No se conoce el mecanismo de los efectos traumáticos de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas; sin embargo, Delius y col. (1988a) especularon que las burbujas de cavitación generadas por las ondas de choque son las responsables primarias de los cambios celulares. Esta idea se basa en datos que muestran la presencia de burbujas de cavitación en el hígado durante la aplicación de ondas de choque y datos que muestran que las ondas de choque de un litotritor pueden provocar cavitaciones en agua y en sangre in vitro (Coleman y col., 1987a). Crum y col., (1988) documentaron que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas produce cavitación

Cuadro 99-17. *Lesión renal reversible e irreversible*

Lesión reversible que provoca una pérdida mínima de tejido renal
Necrosis tubular leve
Cilindros y glóbulos rojos en la luz tubular
Cambios vacuolares en la luz tubular
Edema intersticial leve y hemorragia
Lesión irreversible que provoca una pérdida extensa de tejido renal
Disrupción de nefronas
Edema intersticial extenso
Grandes hematomas en corteza y médula
Ruptura y bloqueo de venas y arterias
Ruptura de capilares glomerulares y peritubulares

acústica, posiblemente como resultado de la alta intensidad de la amplitud de la onda de choque (Russo y col., 1987). Notaron que los microjets de cavitación son lo suficientemente fuertes como para agujerear o deformar láminas de prueba metálicas. Sin embargo, la cavitación acústica no se ha detectado aún en el riñón.

Brendel y col., (1986) han demostrado en elegantes estudios con videomicroscopia que cuando las ondas de choque son dirigidas a un lecho microvascular simple, se inducen espasmos agudos en las arteriolas y hemorragias en las vénulas. La vasoconstricción comienza y alcanza su máximo a los 20 o 30 segundos y dura de 4 a 10 minutos. La constricción es seguida de una dilatación. Junto con los sitios de microhemorragia en las pequeñas venas hay áreas que muestran filtración de macromoléculas y agregación de plaquetas. Los autores sugirieron que la vasoconstricción fue más pronunciada en la zona de presión pico generada por la onda de choque. Se requieren estudios que correlacionen directamente las características físicas de la onda de choque con el daño producido a los tejidos.

Nefrolitotomía percutánea

En 1976, Fernström y Johansson informaron por primera vez el establecimiento de un tracto percutáneo específico para eliminar cálculos. Los informes siguientes sobre nefrolitotomía percutánea de la Clínica Mayo (Segura y col., 1982), de la Universidad de Minnesota (Clayman y col., 1984a), de Alemania Occidental (Alken y col., 1981) y de Inglaterra (Wickham and Kellet, 1981) establecieron la nefrolitotomía percutánea y refinaron la técnica. Avances en la técnica y en el equipamiento permitieron a los urólogos extraer cálculos por vía percutánea con mayor eficacia y con menos complicaciones (Lingeman y col., 1995b). El abordaje percutáneo permite eliminar los cálculos con menor morbilidad, menor tiempo de convalecencia y menores costos, en comparación con las técnicas de cirugía abierta (Brannen y col., 1985), por esto en la mayoría de las instituciones la nefrolitotomía percutánea reemplazó a los procedimientos de cirugía abierta para la remoción de los cálculos renales de gran tamaño o complejos.

Nos hemos referido ya a las indicaciones y a los resultados de la nefrolitotomía percutánea. En el capítulo 98 se hace una reseña de las técnicas de acceso percutáneo en general. Aquí se reseñan los aspectos específicos de las técnicas percutáneas en relación con la eliminación de los cálculos.

Preparación del paciente

Se deben realizar estudios de imágenes preoperatorios, como escaneo renal, ureteral y vesical, pielografía intravenosa y tomografía computarizada sin contraste, para identificar el número y la posición de los cálculos y para ver los detalles de la anatomía renal necesarios para planificar el abordaje percutáneo. **Una tomografía computarizada es particularmente útil para evaluar casos con anomalías de fusión o malrotación, ectopia renal, deformaciones ortopédicas y obesidad. Con la tomografía computarizada se pueden identificar también casos raros de colon retrorrenal.** Dada su amplia disponibilidad y sus numerosas ventajas, la tomografía computarizada helicoidal se está utilizando cada vez más como estudio de imágenes previo y posterior a la nefrolitotomía percutánea. Se realiza un escaneo renal, ureteral y vesical inmediatamente antes del procedimiento para verificar la ubicación del cálculo. Puede utilizarse gammagrafía, en especial en los pacientes con cálculos coraliformes bilaterales, para evaluar la función renal diferencial (Schnapp and Smith, 1995). Se realizan también estudios de laboratorio sistemáticos, que incluyen un perfil de coagulación, a los que nos hemos referido previamente. Antes de la cirugía se debe corregir toda diátesis hemorrágica. La única contraindicación absoluta para la nefrolitotomía percutánea es la presencia de una coagulopatía no corregida. **Se debe interrumpir la administración de productos que contengan aspirina y de antiinflamatorios no esteroides 10 a 14 días antes de realizar una nefrolitotomía percutánea electiva** (Rubin, 1978). Es necesario realizar una tipificación y screening de la sangre del paciente, aunque no suele ser necesario realizar pruebas cruzadas preoperatorias. Al conversar con el paciente acerca del procedimiento y obtener su consentimiento informado, se le deben explicar los beneficios y riesgos de las distintas alternativas de tratamiento y la posibilidad de que sea necesario más de un procedimiento. Incluso en manos expertas, pueden presentarse complicaciones importantes en 1,1 a 7% de los pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea. En 11 a 25% de los pacientes puede haber complicaciones menores.

Antibióticos

Los cálculos urinarios pueden albergar bacterias urinarias. **En cultivos de cálculos urinarios obtenidos de pacientes con bacteriuria preoperatoria se encontraron bacterias en el 77% de los cálculos.** Las bacterias identificadas con mayor frecuencia fueron *Proteus mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterococcus* y *Enterobacter* (Larsen y col., 1986). La presencia de orina estéril en un paciente con cálculos no excluye la posibilidad de una bacteriuria posoperatoria. Charton y col., (1986) registraron una incidencia de bacteriuria del 35% después del tratamiento con nefrolitotomía percutánea entre pacientes con cultivos de orina estériles antes de la operación en los que no se utilizó tratamiento antibiótico preventivo. A pesar de la orina estéril, la fragmentación de los cálculos puede liberar endotoxinas bacterianas preformadas y bacterias viables que ponen al paciente en riesgo de sufrir complicaciones sépticas (Scherz and Parsons, 1987). Por lo tanto, los pacientes con características radiográficas o clínicas sugestivas de estruvita o aquellos pacientes en los que se sospecha una infección deben recibir un tratamiento antibiótico de amplio espectro durante 2 semanas antes de la operación para reducir el riesgo de sepsis. El tratamiento antibiótico puede reducir también el sangrado secundario a la inflamación y la friabilidad del parénquima renal. En los pacientes con tutors internos, la orina estéril no evita la colonización bacteriana del tutor que ocurre en un tercio de los pacientes.

Se ha demostrado que las bacterias más frecuentes en las colonizaciones son el *Enterococcus* y *Staphylococcus epidermidis* (Reid y col., 1992; Lifshitz y col., 1999b). Por lo tanto, en los pacientes a los que se les ha colocado un tutor, el tratamiento profiláctico con antibióticos que incluya cobertura contra las bacterias grampositivas puede ser beneficioso.

Los pacientes sin historia de infección urinaria deben recibir tratamiento antibiótico preventivo pues todos los procedimientos endoscópicos urológicos son considerados procedimientos limpios contaminados incluso aunque no haya infección evidente. En un estudio prospectivo aleatorizado, Inglis y Tolly (1988) demostraron que el tratamiento antibiótico profiláctico redujo la incidencia de infección del tracto urinario en los pacientes con orina estéril preoperatoria sometidos a nefrolitotomía percutánea (2% contra 12% con tratamiento antibiótico preventivo y sin él, respectivamente). **Los antibióticos más apropiados para uso profiláctico en los procedimientos quirúrgicos en los pacientes con litiasis no infectados son las cefalosporinas, pues el organismo que con mayor frecuencia provoca infecciones secundarias es *S. epidermidis*.** Los pacientes con alto riesgo pueden ser tratados con ampicilina (intravenosa cada 6 horas) y gentamicina. El uso de gentamicina se ha simplificado desde la introducción de un esquema de dosificación diaria única (Santucci and Krieger, 2000).

Anestesia

La nefrolitotomía percutánea puede hacerse con anestesia general, epidural o local. En varios centros se utiliza anestesia local para la nefrolitotomía percutánea casi siempre en combinación con sedantes y analgésicos intravenosos (Clayman y col., 1983b; Hulbert, 1986b; Preminger y col., 1986; Ohlsen y Kinn, 1993). La anestesia local también es una opción en los casos en que está contraindicada la anestesia general. Los anestésicos locales se introducen dentro de la vía de acceso utilizando un catéter de inyección de anestesia de 8,3 F (Cook Urological, Spencer, IN) con agujeros laterales múltiples. La anestesia regional (p. ej., epidural, espinal) se utiliza también en procedimientos percutáneos pero presenta algunos problemas. En primer lugar, es necesario un bloqueo relativamente alto para eliminar todo dolor renal. En segundo lugar, la distensión de la pelvis renal durante la nefrolitotomía percutánea puede provocar una reacción vasovagal que no siempre puede prevenirse con anestesia regional (Grasso and Taylor, 1997). Cuando se planifica un procedimiento más prolongado, se prefiere la anestesia general porque es el mejor medio de protección de la vía aérea con el paciente en decúbito ventral. **En los casos en que se contempla la punción del polo superior, se debe utilizar anestesia general pues permite controlar los movimientos respiratorios, lo cual es esencial para prevenir complicaciones pulmonares.**

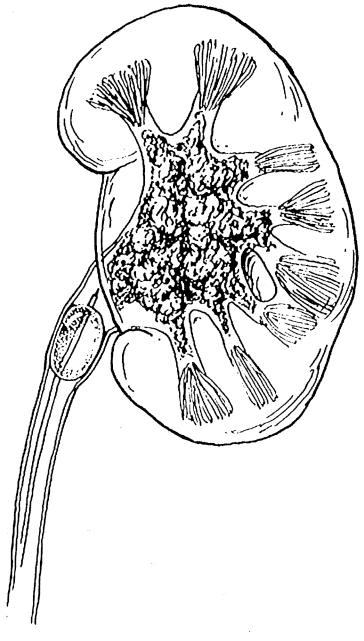


Fig. 99-22. Catéter balón de oclusión en la unión pieloureteral en la preparación para una nefrolitotomía percutánea.

Opacificación del sistema colector

En la preparación para la nefrolitotomía percutánea se puede visualizar el sistema colector de varias maneras. Cuando se realiza la nefrolitotomía percutánea como procedimiento en una sola etapa, se inicia con la colocación cistoscópica de un catéter ureteral. Si hay una gran carga litiásica o si el uréter proximal está dilatado, el uso de un catéter balón de oclusión de 7 F previene la migración de fragmentos dentro del uréter (fig. 99-22). **El catéter ureteral tiene varias utilidades: opacificar y distender el sistema colector, proporcionando así un blanco óptimo para la punción percutánea; minimizar el pasaje de fragmentos litiásicos dentro del uréter durante la litotricia, y permitir la irrigación retrógrada y la instilación de material de contraste durante el procedimiento** (Beckmann and Roth, 1985; Littleton y col., 1986). La sustancia de contraste yodada (por lo general diluida a la mitad con solución fisiológica) es el medio más utilizado para opacificar el sistema colector en forma retrógrada. Debido a que la sustancia de contraste es más densa que la orina, puede ocurrir que se depositen capas dentro de porciones dependientes del sistema colector, lo que puede dificultar la visualización de los cálices posteriores con el paciente en decúbito ventral. Para visualizar los cálices posteriores se puede utilizar dióxido de carbono o el aire ambiental (menos de 20 mL); sin embargo, el grado de contraste es menor que el que se obtiene con el medio de contraste y los detalles anatómicos del sistema colector pueden ser poco claros (Lee y col., 1986; Young, 1986). Además se han descrito casos aislados de embolia aérea secundarios a una pielografía con aire (Miller y col., 1984).

El urólogo y el radiólogo (si participa) pueden lograr un mejor el acceso percutáneo en una sola etapa en la sala de operaciones utilizando un fluoroscopio con brazo en C biplano y realizar inmediatamente

después una dilatación del tracto y la eliminación de los cálculos. Sin embargo, en muchas instituciones se crea el acceso anterógrado como un procedimiento separado realizado por un radiólogo intervencionista en la sala de radiología (nefrolitotomía percutánea en dos etapas). Cuando se realiza en dos etapas, se puede lograr la opacificación del sistema colector con un pielograma retrógrado, como se describió antes. Otras alternativas son la inyección intravenosa de sustancia de contraste o un pielograma anterógrado percutáneo con una aguja Chiba de calibre 22 G. El riesgo de hemorragia de importancia clínica o de daño renal con agujas finas es insignificante (Dunnik y col., 1985; Zagoria and Dyer, 1999). El sistema colector renal se localiza por fluoroscopia luego de una inyección intravenosa de material de contraste o por imagen ecográfica. También se puede hacer una punción "a ciegas" lateral (1 a 1,5 cm) a la apófisis transversa vertebral a nivel de L1-2. En el paciente adulto de tamaño promedio, el sistema colector renal suele estar ubicado a una distancia de 7 a 10 cm de la piel; la distancia mínima a la cápsula renal es de alrededor de 4 cm. Se aplica aspiración continua a la aguja mientras se retira lentamente hacia atrás hasta la aparición de la orina. Con este método se puede lograr la entrada al sistema colector en tres pasos o menos (Castaneda-Zuniga y col., 1986; Robert y col., 1999). Una vez que se ha entrado en el sistema colector, se inyecta material de contraste diluido (1:1) para opacificarlo. La aguja Chiba también puede utilizarse en un procedimiento en un solo paso cuando es difícil o imposible la opacificación retrógrada.

Para cálculos únicos en posiciones difíciles o en un divertículo calicinal, es mejor evitar la inyección de material de contraste dentro del sistema colector y guiar la punción hacia el cálculo mismo (Ohlsen and Kinn, 1993).

Posición del paciente

La nefrolitotomía percutánea se realiza con el paciente en decúbito ventral y el lado que contiene el cálculo debe estar elevado sobre una almohadilla de espuma a alrededor de 30 grados (fig. 99-23). **Esta posición ayuda a la ventilación del paciente y tiende a llevar los cálices posteriores a una posición vertical que es ideal para realizar la punción en la nefrolitotomía percutánea.** Los cálices posteriores suelen estar orientados hacia el área avascular entre las divisiones arteriales anterior y posterior del riñón (línea de incisión sin sangrado de Brödel). En la punción a través del cáliz posterior se debe evitar atravesar las ramas principales de la arteria renal (Dyer y col., 1997). Es esencial colocar almohadillas cuidadosamente en los puntos de presión y se debe prestar atención a la posición del brazo. **El brazo del lado del cálculo se flexiona en el codo y se coloca sobre una tablilla. El brazo contralateral se coloca del lado del paciente.** Se conecta un tubo de extensión intravenoso al catéter ureteral o a los orificios del balón de oclusión para permitir el inflado y el desinflado del balón y la instilación de material de contraste o de irrigación durante el procedimiento.

Elección del acceso renal para la nefrolitotomía percutánea

La nefrolitotomía percutánea por lo general se realiza a través de un acceso percutáneo anterógrado. También se puede lograr un acceso percutáneo de manera retrógrada. La técnica retrógrada fue descrita por primera vez en 1983 en un intento por simplificar el acceso a los urólogos, en especial en el tratamiento de sistemas colectores no dilatados (Hunter y col., 1983; Lawson y col., 1983). Independientemente de la técnica de acceso, la selección del cáliz de entrada así como el punto de punción es fundamental para lograr un resultado exitoso. El cirujano debe planificar el mejor abordaje para extraer los cálculos teniendo en cuenta la anatomía renal para minimizar complicaciones.

Consideraciones anatómicas

Al considerar la anatomía intrarrenal, la punción debe tomar el curso que implique el menor riesgo de lesión vascular. El estudio clásico de Brödel en 1901 describió un área relativamente avascular en la parte posterolateral del riñón entre las divisiones anterior y posterior de la arteria renal que sería ideal para un sitio de punción en una nefrolitotomía percutánea. **Los cálices posteriores por lo general están orientados de modo que el eje longitudinal apunta hacia el área avascular, por lo tanto es de esperar que una punción posterolateral dirigida hacia el cáliz posterior atraviese la zona avascular** (Dyer y col., 1997). Un cáliz posterior ofrecerá también el camino más corto y más directo hacia el sistema colector. Sin embargo, por lo común solo en la zona central del riñón los cálices están dispuestos en dos filas (anterior y posterior). En las regiones polares, los cálices principales son típicamente compuestos, con gran variabilidad en la orientación calicinal (fig. 99-24). En una pielografía intravenosa, los cálices anteriores se suelen ver en ubicación más lateral que los cálices posteriores; sin embargo, existe cierta variabilidad (Kaye and Reinke, 1984). **Por lo tanto, la determinación de la orientación calicinal y la elección del cáliz más favorable para puncionar se obtienen mejor con el paciente en decúbito ventral utilizando el fluoroscopio biplano con brazo en C.** Para cualquier orientación calicinal, **la vía de acceso percutáneo subcostal ideal comienza dentro de la línea axilar posterior y atraviesa el parénquima renal en la parte posterolateral del riñón (fig. 99-25).**

Sampio y col. (1992) estudiaron 62 impresiones de corrosión de resina de poliéster del sistema colector renal y de los vasos intrarrenales con el fin de identificar el punto anatómico de punción preferido dentro del cáliz. Antes de exponer los riñones a los agentes corrosivos para liberar las impresiones, se hizo un pielograma retrógrado y se puncionaron los polos superior, medio e inferior de cada riñón bajo guía fluoroscópica. La punción a través del infundíbulo de los polos superior, medio e inferior se asoció con daño vascular en 67,6%, 38,4% y 68,2% de los casos, respectivamente. **La punción a través del infundíbulo del polo superior es la más peligrosa pues la**

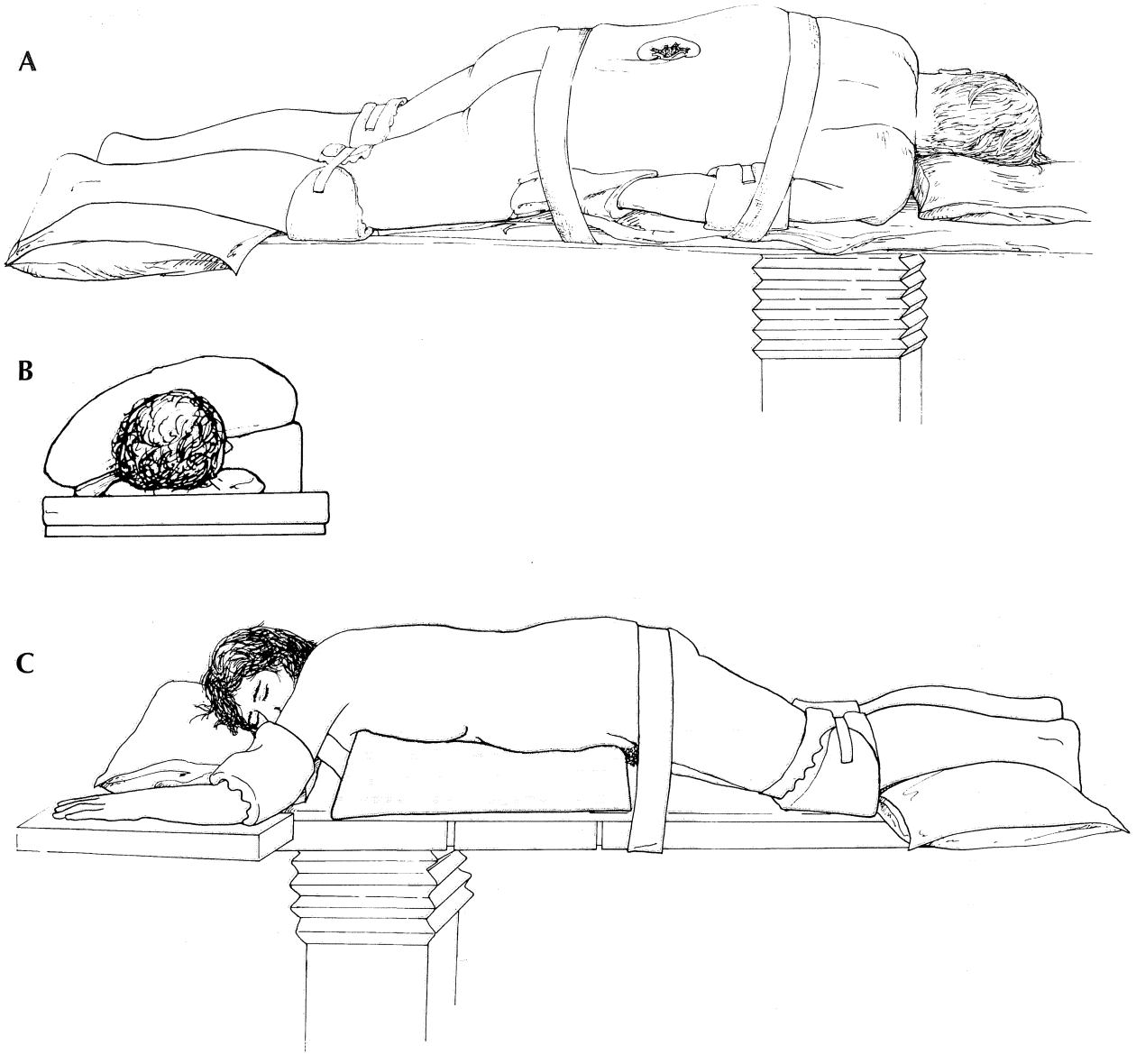


Fig. 99-23. Posición del paciente para una nefrolitotomía percutánea. **A**. El lado a tratar se eleva aproximadamente 30 grados. El brazo "de abajo" debe colocarse al costado del paciente. **B**. Se colocan almohadillas en todos los puntos de presión. **C**. El brazo "de arriba" debe colocarse en abducción. La ubicación del paciente sobre la mesa debe hacerse de modo tal que el poste central de la mesa no impida el movimiento del brazo en C del aparato.

arteria segmentaria posterior atraviesa la superficie posterior del infundíbulo en el 57% de los casos (Sampio y Aragão, 1990). **La punción a través del fórnix demostró ser bastante segura, se asoció con menos del 8% de lesión venosa y no se asoció con lesión arterial.** La punción directa dentro de la pelvis renal produjo lesión en los vasos retropiélicos grandes en un tercio de los casos. Por lo tanto, **el punto de entrada de preferencia dentro del sistema colector es a lo largo del eje del cáliz, a través de la papila.** La alineación del acceso con el infundíbulo permite también el uso más eficiente del nefroscopio rígido y evita una torsión indebida que puede provocar trauma renal y hemorragia. La punción del infundíbulo, si bien fue defendida en los primeros estudios, debe ser evitada en la medida de lo posible. Se debe evitar la punción directa de la pelvis renal debido al riesgo de lesión vascular, de potencial filtración urinaria prolongada y de que la sonda se salga con facilidad.

Al planificar una punción de nefrolitotomía percutánea, el urólogo debe tener en cuenta detalles anatómicos extrarrenales importantes, como la ubicación retroperitoneal del riñón y su relación con el diafragma y la pleura, el hígado, el bazo y el colon derecho e izquierdo, así como el sitio de entrada en la piel.

Cuando sea posible, se debe abordar el riñón desde detrás de la 12ª costilla para reducir el riesgo de complicaciones pleurales. El sitio de entrada en la piel suele ser apenas inferior y algunos centímetros medial al ex-

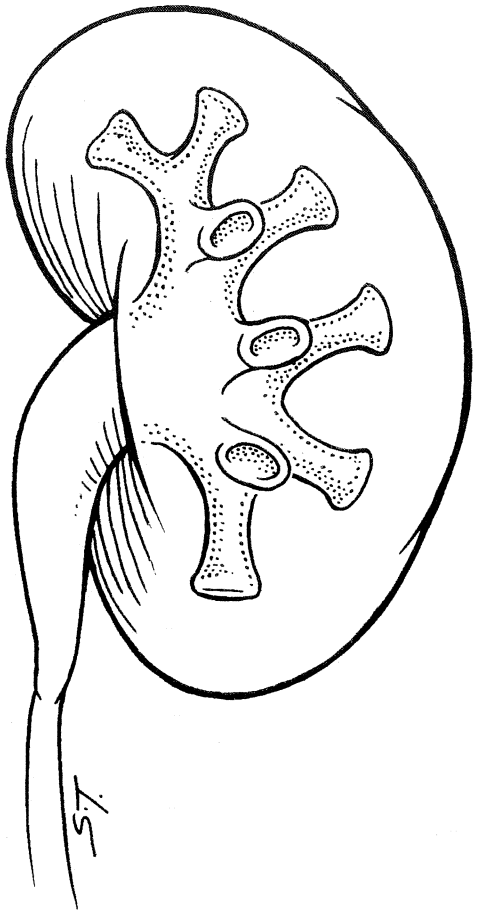


Fig. 99-24. Orientación calicinal del riñón. Solo los cálices medios están dispuestos en dos filas (anterior y posterior). La orientación de los cálices polares es variable.

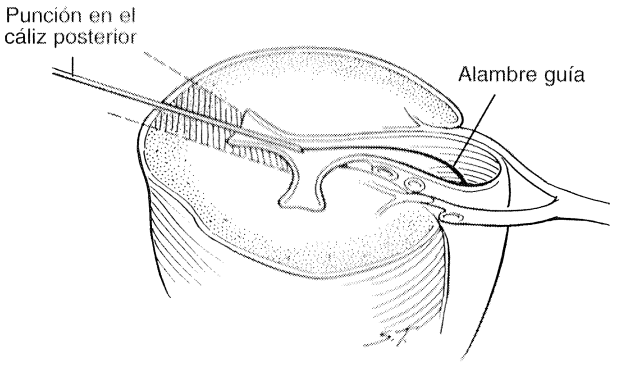


Fig. 99-25. El acceso percutáneo subcostal ideal atraviesa el parénquima renal en la parte posterolateral del riñón a través de la zona relativamente avascular de Brödel y penetra en el cáliz posterior. Este abordaje minimiza la posibilidad de lesión vascular y permite una vía relativamente directa hacia la pelvis renal.

tremo de la 12ª costilla (Clayman, 1984b). Una punción demasiado cercana a la costilla puede lesionar los vasos y nervios intercostales, exacerbando el dolor en el posoperatorio. Una vía en una ubicación más medial (es decir, paraespinal) es molesta para el paciente y además puede atravesar el parénquima renal en una zona demasiado medial, aumentando el riesgo de sangrado (Lang, 1987). **Una punción demasiado lateral puede lesionar al colon. La ubicación del colon retroperitoneal suele ser anterior o anterolateral al borde lateral del riñón. Por lo tanto, solo con una punción muy lateral (lateral a la línea axilar posterior) existe riesgo de lesionar el colon** (Lang, 1987; Lee y col., 1987). Los pacientes con desplazamiento del colon posterior al riñón tienen mayor riesgo de perforación del colon. Es más probable que un colon retrorrenal se ubique cerca del polo inferior del riñón. Hopper y col., (1978b) realizaron un estudio de 500 tomografías computarizadas del abdomen e informaron una **frecuencia total de colon retrorrenal en el paciente en decúbito dorsal del 1,9%.** En un estudio de 90 pacientes en decúbito ventral, se encontró colon retrorrenal en el 10% de los casos (Hopper y col., 1987a). **El desplazamiento posterior del colon es más frecuente en las mujeres delgadas con muy poco tejido adiposo retroperitoneal y en los pacientes ancianos; también es más frecuente en los pacientes con derivación yeyunoileal que provoca un agrandamiento del colon. Otros factores que aumentan el riesgo de lesionar el colon son la punción calicinal anterior, una operación renal extensa previa, el riñón en herradura y cifoescoliosis. El colon retrorrenal se ve con mayor frecuencia del lado izquierdo** (LeRoy y col., 1985; Lingeman y col., 1989b; Dyer y col., 1997; Wolf y col., 1998).

Durante el acceso percutáneo también puede haber riesgo de lesionar el hígado y el bazo. Sin embargo, haciendo una punción debajo de la 12ª costilla, la lesión de estos órganos es extremadamente rara en ausencia de esplenomegalia o hepatomegalia. El riesgo puede ser algo mayor con puncións en el polo superior, en especial si la punción se realiza en forma incorrecta durante la inspiración y/o si se punciona por encima de la 11ª costilla (Hopper and Yakes, 1990; Sampio, 1996; Robert y col., 1999). Al realizar puncións en el polo superior, la ubicación en la piel del sitio de punción lo más medial posible, adyacente al borde lateral de los músculos paraespinales, reduce el riesgo de lesionar el hígado y el bazo. **El principal riesgo de una punción supracostal es la lesión del pulmón y de la pleura.** Los polos superiores de ambos riñones se ubican en posición inmediatamente anterior a la porción posterior de la 11ª y de la 12ª costillas o bien, en ocasiones, a la altura de la 10ª costilla (Fuchs and Forsyth, 1990). El riesgo de lesión pleural es mucho mayor durante la inspiración. **Por lo tanto, la punción supracostal debe realizarse únicamente durante una espiración completa.** Según la literatura médica, la punción supracostal se asoció con complicaciones pulmonares en el 16% de los casos en promedio. La mayoría de las complicaciones son colecciones pleurales de efusión menores que se resuelven de manera espontánea. Solo en el 3,8% de los pacientes en promedio fue necesario el drenaje de fluido o aire (cuadro 99-18) (Young y col., 1985; Picus y col., 1986; Fuchs y Forsyth, 1990; Narasimham y col., 1991; Golijanin y col., 1998; Stening y Bourne, 1998). La punción supracostal se asoció también con más dolor en el posoperatorio (Forsyth y Fuchs,

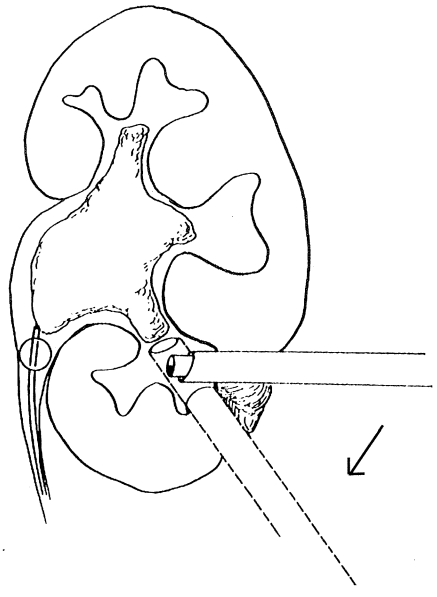


Fig. 99-26. El acceso no alineado con el infundíbulo requiere la torsión del nefroscopio para lograr una mejor visibilidad, con riesgo de trauma en el parénquima renal y sangrado (*flecha*). La alineación del acceso con el infundíbulo permite el uso más eficiente y menos traumático del nefroscopio rígido.

1987). Para reducir la morbilidad de la punción supracostal, el sitio de punción se debe ubicar en el centro del espacio intercostal. La mayoría de los autores sugiere un sitio de punción lateral a los músculos paraespinales. La punción por encima de la 11ª costilla debe evitarse en la medida de lo posible.

Selección del sitio de punción

La ubicación del cálculo y la carga litiásica son las principales consideraciones a tener en cuenta al elegir el punto de acceso óptimo para extraer el cálculo. **El acceso por el polo inferior se asocia con menos complicaciones, por eso casi siempre es preferible el acceso renal por el polo inferior (o el polo medio) a menos que se indique específicamente un acceso por el polo superior.** Los principios generales que se aplican a todos los tipos de abordaje incluyen la necesidad de planificar un acceso que permita la máxima eliminación de los cálculos utilizando un nefroscopio rígido. Como ya hemos mencionado, el nefroscopio rígido alineado con el acceso infundibular permite una mejor visualización del cálculo y más fácil acceso a la pelvis renal y previene un trauma renal indebido por torsión de los instrumentos rígidos (fig. 99-26). **Para un cálculo calicinal solitario, suele preferirse un acceso directo dentro del cáliz que contiene el cálculo** (Hulbart, 1986). Los cálculos en los cálices anteriores forman un ángulo agudo con el sistema colector cuando se los punciona en forma directa y puede ser difícil el acceso a la pelvis renal, no solo con un instrumento rígido, sino también con uno flexible (fig. 99-27) (Glanz, 1986). Por lo tanto, para los cálculos pequeños en los cálices anteriores, es preferible un abordaje indirecto a través de un cáliz posterior utilizando un nefroscopio flexible. Sin embargo, para los cálculos más grandes que requieren fragmentación, el abordaje directo es más eficaz (Coleman, 1986). Para los cálculos piélicos no coraliformes suele ser adecuado el acceso por un cáliz del polo posterior inferior o medio (Coleman and Castanda-Zuniga, 1986; Lee y col., 1986).

La punción supracostal se indica cuando la distribución predominante del material litiásico está en los cálices superiores, cuando hay una estrechez ureteropelviana asociada que requiere endopielotomía, en los casos de cálices e infundíbulos múltiples del polo inferior con material litiásico o de un cálculo ureteral asociado, en los cálculos coraliformes con carga litiásica importante en el polo superior y en el riñón en herradura (Lam y col., 1992b). También se puede utilizar una punción supracostal cuando la eliminación de los cálculos sea incompleta a ravés de un acceso en el polo inferior. La principal ventaja de la punción supracostal es que la línea de punción permite alinear mejor la vía de acceso con el eje renal (fig. 99-28). Una revisión de los resultados de la nefrolitotomía percutánea en los casos en que se utilizó el acceso por el polo superior muestra que este abordaje fue elegido en alrededor de un cuarto de los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea (véase cuadro 99-18).

El acceso al polo renal superior puede hacerse por una punción infracostal, intercostal o supracostal (fig. 99-29). Para un cálculo único en un cáliz del polo supe-

Cuadro 99-18. *Nefrolitotomía percutánea a través de un acceso supracostal*

Autor	*Total de pacientes de nefrolitotomía percutánea (n)*	*Número de punciones supracostales (%)*	*Total de complicaciones pleurales (%)*	*Complicaciones pleurales tratadas (%)*	*Índice de estado libre de cálculos (%)*
Young y col., 1985	140	24 (17)	37	4,2	N/D
Picus y col., 1986	154	50 (32)	32	8	90
Fuchs and Forsyth, 1990	344	106 (31)	N/D	4,7	N/D
Narasimham y col., 1991	231	56 (24)	9	3,5	95
Lam y col., 1992	91	25 (27)	28	2,2	N/D
Golijanin y col., 1998	320	104 (36)	8,7	4,3	87
Stening and Bourne, 1998	N/D	21	Ninguna	Ninguna	75
Total	1.280	386 (29)	16	3,8	92

N/D, no disponible.

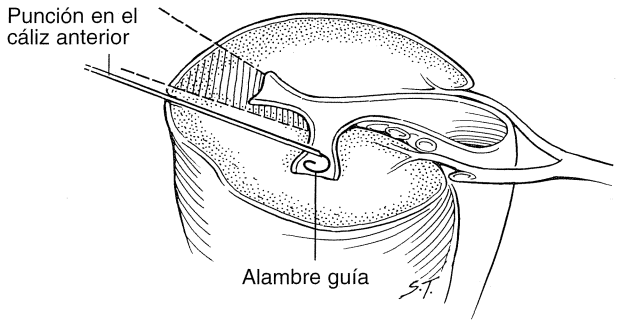


Fig. 99-27. Al punzar un cáliz anterior, puede ser difícil hacer pasar un alambre o un instrumento a través del infundíbulo debido al ángulo agudo creado entre la línea de punción y el infundíbulo. La punción del cáliz anterior puede asociarse también con mayor riesgo de lesión vascular.

rior o en un divertículo calicinal del polo superior, se puede utilizar una punción subcostal dirigida hacia el polo superior. Pero puede resultar imposible o indebidamente traumático dirigir un endoscopio rígido desde el polo superior hasta la pelvis renal. En ocasiones, el polo superior puede alcanzarse a través de una vía ubicada lateralmente entre los extremos de la 11ª y la 12ª costillas. Si bien técnicamente este es un abordaje intercostal, el riesgo de punción pleural es mucho más bajo que con una punción supracostal vertical (LeRoy, 1995). Karlin y Smith (1989) describieron una técnica (desplazamiento renal) que puede utilizarse para evitar una punción supracostal. Se atraviesa una lámina de Amplatz por un cáliz central o del polo inferior para desplazar el riñón en dirección caudal y se hace una punción en forma de Y hacia el polo superior. En pacientes con riñones inmóviles secundarios a una operación previa se han presentado fracasos.

En los casos en que algún cáliz contenga cálculos mayores de 2 cm y no pueda ser alcanzado a través de un acceso primario con un instrumento rígido o cuando existan cálculos menores de 2 cm pero no puedan ser alcanzados con un instrumento flexible a través de un acceso primario, se consideran los accesos múltiples. En general se abren vías de acceso adicionales durante la nefrolitotomía percutánea primaria, a menos que el procedimiento haya sido indebidamente prolongado o que el sangrado sea considerado excesivo. En esos casos, se posterga una intervención posterior para el momento de la nefrolitotomía percutánea secundaria. La frecuencia de los accesos múltiples varía ampliamente. Newmark y col., (1995) informaron que en un grupo de 229 pacientes (246 unidades renales) con cálculos cálculos coraliformes, en 13,4% de los riñones fue necesario un acceso con dilatación del tracto además de la vía primaria. Además, 7,3% de los riñones requirieron una punción adicional sin dilatación del tracto para ayudar a identificar un cáliz que contenía cálculos durante una nefroscopia flexible. Lee y col. (1987b), en cambio, utilizaron accesos múltiples en 73% y Merhej y col., (1998) en 78% de los pacientes tratados por cálculos cálculos coraliformes. Estas diferencias pueden reflejar distintas preferencias en el uso del nefroscopio flexible durante la nefrolitotomía percutánea para los cálculos coraliformes. Los accesos múltiples se crean mejor con punciones separadas. Sin embargo, en los casos en que los cálculos se ubican en cálices paralelos o adyacentes, se puede considerar una punción en Y en el lugar en que la punción secundaria forma un ángulo con el tracto de nefrostomía exitutore (Lange y col., 1984; Hulbert, 1986). Una vez que el primer cáliz ha sido completamente limpiado, se retrae la vaina de Amplatz hacia fuera de la cápsula renal y se angula hacia el segundo cáliz. La segunda punción se realiza a través de la vaina de Amplatz (fig. 99-30).

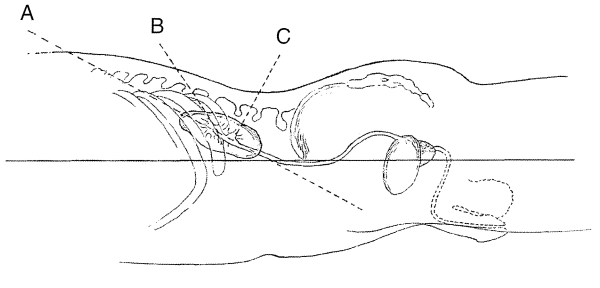


Fig. 99-28. Ángulo de entrada. A. Vista lateral del abdomen que muestra el eje renal. El polo superior del riñón se ubica más cerca de la piel que el polo inferior, por eso la nefrolitotomía percutánea a través del polo superior (B) permite un ángulo de entrada menos agudo al sistema colector que a través del polo inferior (C).

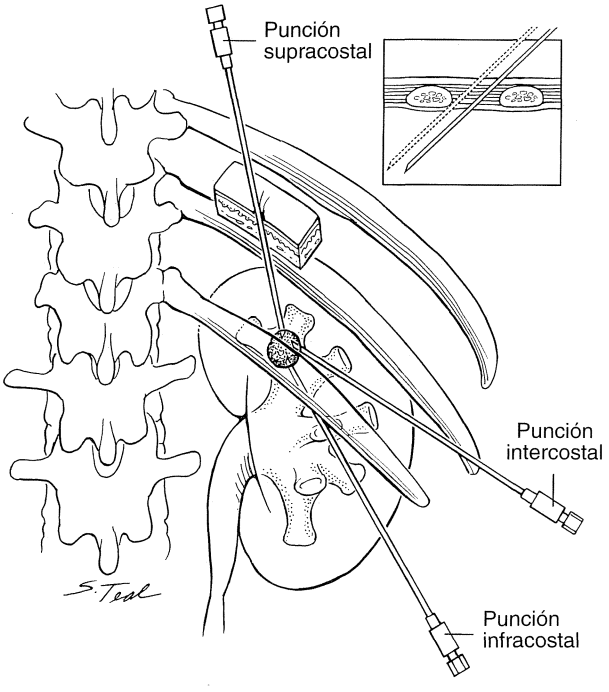


Fig. 99-29. El acceso al polo superior se puede lograr con un abordaje supracostal, intercostal o infracostal. El abordaje supracostal alinea la punción más cerca del eje renal, mientras que la punción infracostal permite solo el acceso al polo superior. La punción supracostal se debe iniciar cerca de la costilla superior para permitir el pasaje adecuado de la aguja a través del espacio intercostal (recuadro). La punción en la línea media (*recuadro, línea punteada*) corre el riesgo de lesionar la costilla inferior.

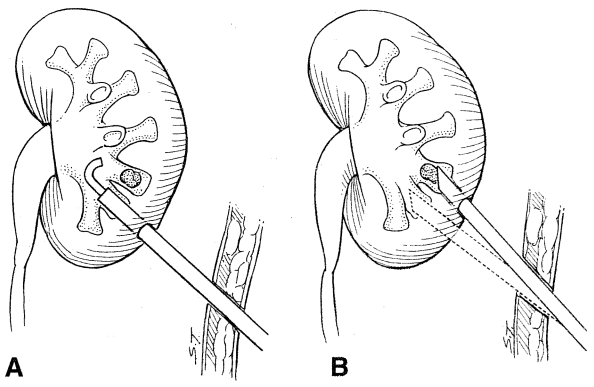


Fig. 99-30. Cuando no se puede llegar a un cálculo ubicado en un cáliz adyacente con un nefroscopio flexible (**A**), se retira la vaina de Amplatz por fuera de la cápsula renal y se hace una segunda punción en dirección al cáliz vecino utilizando la misma incisión en la piel (punción en "Y") (**B**).

Acceso y dilatación del tracto

En el capítulo 98 se detalla la técnica de acceso percutáneo y de dilatación del tracto. En breve, una vez elegido el punto de punción y el cáliz de preferencia, se angula el brazo en C en dirección opuesta a la línea de punción (es decir, hacia la cabeza para una punción del polo inferior y hacia los pies para una punción del polo superior) para minimizar la exposición de las manos del cirujano a los rayos X (fig. 99-31). Luego del reconocimiento del cáliz deseado por fluoroscopia, se dirige una aguja de calibre 18 G dentro de él utilizando el método de triangulación. **Los ajustes mediolaterales (que muestran el punto de entrada en el cáliz) de la aguja se hacen con el brazo en C paralelo a la aguja (véase fig. 99-31). Los ajustes cefálicos o caudales de la aguja (que muestran la profundidad de penetración) se hacen con el brazo en C rotado en forma oblicua tanto como sea posible en relación con el eje de la aguja (fig. 99-32).** Es fundamental mantener la orientación de la aguja en un plano mientras se realizan los ajustes en el otro plano. Si el cirujano apoya su antebrazo sobre el torso del paciente, la línea de punción se estabiliza y se minimiza el arrastre, lo que facilita una punción precisa. Luego de que se alinea correctamente la dirección de punción en ambos planos, se avanza la aguja con el brazo en C rotado en posición oblicua al plano sagital de la aguja de modo que se pueda monitorear la profundidad de la punción (Lingeman y col., 1995a). **Antes de entrar en la cápsula renal, se hacen los ajustes finales.** El ajuste de la aguja luego de la entrada en el parénquima renal es problemático pues los movimientos de la aguja invariablemente desplazan el riñón y así afectan también la posición del cáliz que se va a puncionar.

La ubicación correcta de la aguja se verifica por aspiración de orina. A veces se debe retirar la aguja en forma gradual mientras se aplica aspiración constante hasta la aparición de orina en el tubo de aspiración. Una vez que la aguja está colocada en forma satisfactoria en el sistema colector, se pasa inicialmente un alambre guía hidrófilo. **Es preferible utilizar un alambre de deslizamiento para entrar en el sistema colector pues es el más flexible y fácil de maniobrar. En condiciones ideales, el alambre guía se ubica en forma más segura en el uréter.** Con una punción del polo inferior, un catéter angiográfico (es decir, Cobra) suele ayudar a dirigir el alambre de deslizamiento a través de la unión pieloureteral. Cuando se utiliza una punción del polo superior, la manipulación del alambre de deslizamiento suele ser directa. Si no es posible manipular el alambre de deslizamiento hacia el uréter, se debe enrollar el alambre lo más posible en un cáliz o en la pelvis renal. En esta situación, se debe evitar una fuerza excesiva pues se puede provocar con facilidad una perforación del cáliz y de la pelvis renal. Una vez colocado en el uréter, el alambre de deslizamiento se cambia por un alambre de trabajo más rígido cubierto de teflón, como el alambre Amplatz superrígido. Luego se utiliza un juego de catéteres de 8 a 10 Fr para colocar un segundo alambre de seguridad. No se debe proceder a la dilatación del tracto renal sin la correcta colocación de un alambre de seguridad. **Existen varios métodos de dilatación, que incluyen los dilatadores telescópicos metálicos** (Alken y col., 1981), **los dilatadores semirrígidos Amplatz** (Kerlan y col., 1984) **y los balones dilatadores** (Clayman y col., 1983a). Los balones dilatadores, aunque son más costosos, son más rápidos y seguros. Según el informe de Davidoff y Bellman (1997), con el uso de balones dilatadores el número de pacientes con sangrado que requirieron transfusión fue mucho menor que con el uso de dilatadores Amplatz. En presencia de fibrosis perirrenal extensa después de una cirugía previa, puede ser difícil realizar la dilatación del tracto con balones dilatadores. En estos casos se pueden utilizar dilatadores Amplatz o metálicos. La aplicación de una fuerza excesiva, en especial al utilizar dilatadores Amplatz o metálicos, puede provocar la perforación de la pelvis renal y causar hemorragia y extravasación. En presencia de cicatrices en los flancos, se puede colocar sobre el alambre de trabajo una aguja de incisión fascial de 4,5 mm (Cook Urological, Spencer, IN) para facilitar la dilatación con balón.

Luego de la dilatación del tracto, se utiliza el nefroscopio de operación a través de un **sistema de baja presión** abierto con una vaina de trabajo Amplatz o a través de un **sistema de alta presión** cerrado con el nefroscopio que sirve como su propia vaina. Las ventajas del sistema cerrado son que el tracto de nefrostomía es más pequeño (según el nefroscopio utilizado), que se produce una hidrodistensión del sistema colector que facilita la inspección intrarrenal y que se puede reducir el sangrado (Segura, 1998). Pero un sistema cerrado es un sistema de bajo flujo y de alta presión (16 a 33 cm H_2O) que puede llevar a una absorción importante de fluido. Cuando se utiliza una vaina de trabajo Amplatz, la presión se mantiene por debajo de 16 cm H_2O en todo momento –casi siempre debajo de 7 cm H_2O (Saltzman y col., 1987). Cuando se utiliza un sistema cerrado, son mayores la absorción de fluido de irrigación hacia la circulación y el riesgo de extravasación de grandes volúmenes en el caso de perforación. Por eso es preferible utilizar siempre una vaina de Amplatz durante la nefrolitotomía percutánea.

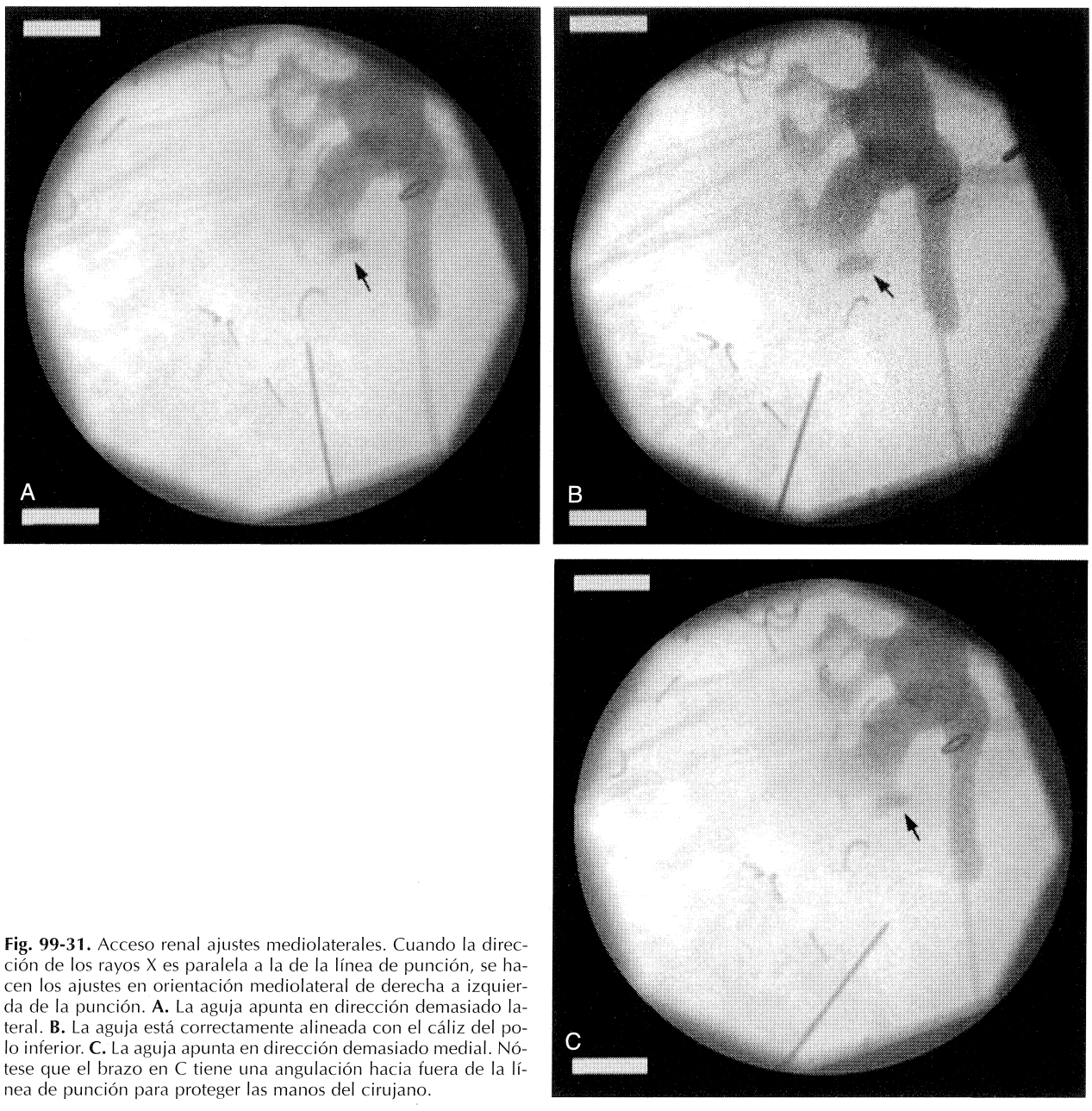


Fig. 99-31. Acceso renal ajustes mediolaterales. Cuando la dirección de los rayos X es paralela a la de la línea de punción, se hacen los ajustes en orientación mediolateral de derecha a izquierda de la punción. **A.** La aguja apunta en dirección demasiado lateral. **B.** La aguja está correctamente alineada con el cáliz del polo inferior. **C.** La aguja apunta en dirección demasiado medial. Nótese que el brazo en C tiene una angulación hacia fuera de la línea de punción para proteger las manos del cirujano.

El uso de una vaina de trabajo facilita la inserción y la extracción del nefroscopio y el cambio del nefroscopio rígido al flexible. Además, el diámetro interno de la lámina Amplatz es mayor que el del nefroscopio de operación, lo que permite atrapar y encestar fragmentos litiásicos de mayor tamaño. **Al avanzar con la vaina de trabajo Amplatz sobre el sistema de dilatación dentro del cáliz, se debe tener cuidado de no avanzar demasiado el dilatador y la vaina. El avance excesivo del dilatador y la vaina es el error serio más frecuente en el acceso para nefrolitotomía percutánea y puede provocar un trauma importante en el sistema colector renal y/o una hemorragia excesiva (fig. 99-33).**

Punciones "mini-perc" y punciones no dilatadas

La técnica "mini-perc" fue desarrollada por primera vez para ser utilizada en niños. Se empleó una vaina de acceso vascular de pelado (*peel-away*) de 11 a 15 Fr en vez de las vainas de Amplatz de 24 a 30 Fr comúnmente utilizadas. La nefrolitotomía percutánea se realizó con instrumentos pediátricos (Helal y col., 1997; Jackman y col., 1998a). **La técnica mini-perc se adaptó a los pacientes adultos con cálculos menores de 2 cm** utilizando una vaina de ureteroscopia de 13 Fr para el acceso percutáneo, ureteroscopios rígidos de 6,9 Fr o flexibles de 7,2 Fr y un cistoscopio pediátrico rígido de 7,7 Fr

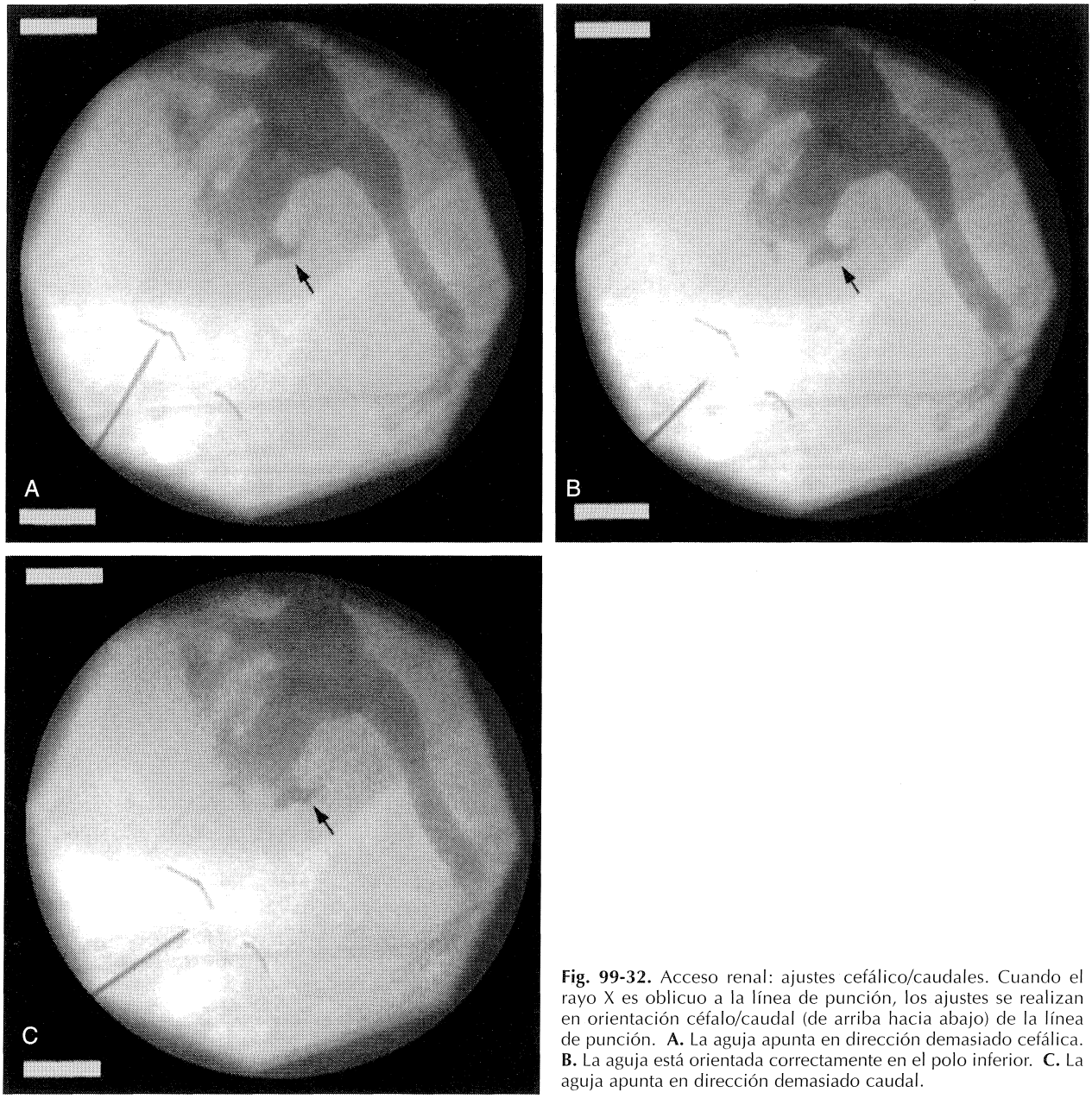


Fig. 99-32. Acceso renal: ajustes cefálico/caudales. Cuando el rayo X es oblicuo a la línea de punción, los ajustes se realizan en orientación céfalo/caudal (de arriba hacia abajo) de la línea de punción. **A.** La aguja apunta en dirección demasiado cefálica. **B.** La aguja está orientada correctamente en el polo inferior. **C.** La aguja apunta en dirección demasiado caudal.

(Jackman y col., 1998b). Para la litotricia se empleó un láser de holmio:YAG y una sonda ultrasónica de 4,5 Fr. Los autores informaron un índice de estado libre de cálculos del 89% con mínima morbilidad. Monga y Oglevie (1999) informaron resultados similares en 16 pacientes con cálculos de un tamaño promedio de 2,8 cm utilizando un catéter balón de dilatación de 18 Fr, una vaina de nefrostomía de 20 Fr y endoscopios rígidos de 9,8 Fr o flexibles de 15,5 Fr. La técnica mini-perc requiere mayor tiempo de operación y la fragmentación de cálculos relativamente pequeños que de otro modo podrían ser extraídos. Aún no se han establecido las ventajas de esta técnica sobre la nefrolitotomía percutánea estándar.

En algunos casos se puede utilizar una punción sin dilatación durante la nefrolitotomía percutánea. Por ejemplo, cuando se encuentra un cáliz en ubicación excéntrica difícil de localizar a través de un acceso establecido, puede ser útil realizar una punción adicional con una aguja dentro de dicho cáliz sin dilatación del tracto. Se inyecta azul de metileno o dióxido de carbono a través de la aguja, y la corriente coloreada o las burbujas de gas, respectivamente, se utilizan para guiar al nefroscopio flexible dentro del cáliz apropiado (fig. 99-34). Otra alternativa, si no se puede identificar el cáliz que contiene el cálculo, es pasar un alambre de deslizamiento a través del cáliz hacia la pelvis renal, donde puede ser atrapado con el nefroscopio. En los casos en que un infundíbulo angosto impida el avance del nefroscopio, se puede utilizar un ureteroscopio flexible o dilatar el infundíbulo con un balón. También se puede retroceder el nefroscopio flexible sobre el alambre guía y guiarlo hacia el cáliz deseado con una técnica de *push-pull* Lingeman y col.,

1995b). Si el acceso inicial se realizó a través de un cáliz del polo superior, también se puede utilizar una punción sin dilatación para insertar un tubo de nefrostomía de pequeño diámetro dentro de un cáliz del polo inferior. Lingeman y Lifshitz informaron el uso de esta técnica en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea con acceso por el polo superior en los casos en que los cálculos residuales fueron mínimos o nulos al terminar el procedimiento. La punción del polo inferior fue dirigida sobre un nefroscopio flexible insertado a través del acceso por el polo superior y colocado dentro del cáliz del polo inferior deseado. Cuando fue necesaria una nefrolitotomía percutánea secundaria, el procedimiento se pudo realizar con éxito insertando un ureteroscopio flexible a través del acceso no dilatado en el polo inferior. Cuando estuvo indicada, la inserción de un tubo de nefrostomía en el polo inferior en los pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea a través de un acceso por el polo superior proporcionó los beneficios de una punción supracostal con menos molestias para el paciente en el posoperatorio.

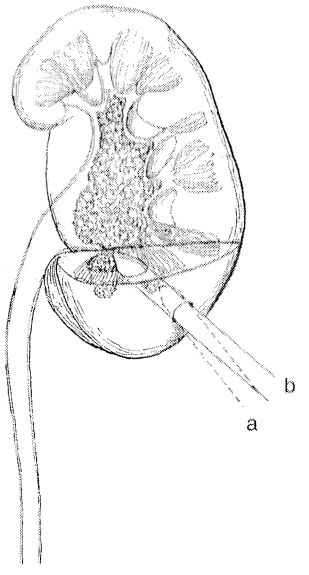


Fig. 99-33. Ubicación de una vaina de trabajo/dilatador para cálculos cálculos coraliformes. Se debe tener cuidado para evitar el avance excesivo de los dilatadores. **a**. Posición correcta, poco trecho en el sistema colector renal. **b**. Avance exagerado, se desliza más allá del cáliz que contiene el cálculo y provoca un trauma en el parénquima renal adyacente.

Eliminación de los cálculos

Luego de la dilatación adecuada del tracto y de la ubicación de la vaina de Amplatz, el urólogo puede comenzar la eliminación de los cálculos con técnicas endoscópicas. En los primeros tiempos de la nefrolitotomía percutánea, varios autores informaron haber extraído con éxito cálculos renales con fórceps Randall (modificados para permitir el pasaje sobre un alambre guía) o con cestas bajo guía fluoroscópica (Castaneda-Zuniga y col., 1982; Polack y Banner, 1982). Sin embargo, en la actualidad no se recomienda la extracción de los cálculos guiada por fluoroscopia porque no es tan segura y eficaz como la eliminación de los cálculos bajo visión directa. **Se deben utilizar soluciones isotónicas para la irrigación durante la nefrolitotomía percutánea para minimizar el riesgo de hiponatremia por dilución en caso de extravasación de grandes volúmenes** (Carson, 1986). El fluido de irrigación debe estar a una altura de 80 cm o menos por encima del paciente para mantener baja la presión intrapiélica y para prevenir la absorción de fluidos por reflujo pielovenoso (Miller y Whitfield, 1985). El uso de una vaina de trabajo Amplatz también evita las altas presiones intrapiélicas. Al comienzo se realiza una nefroscopia rígida. Los cálculos de hasta 1 cm de diámetro pueden atraparse utilizando instrumentos de agarre rígidos o cestas y extraerse intactos a través de la vaina de Amplatz de 30 Fr. Los cálculos mayores de 1 cm se deben fragmentar antes de ser extraídos. Existen diversas técnicas de litotricia intracorpórea. Para remover los cálculos se prefiere el nefroscopio rígido; sin embargo, a través de un acceso único con un nefroscopio rígido se pueden inspeccionar completamente solo los sistemas colectores intrarrenales más simples. Por lo tanto, **se debe utilizar un nefroscopio flexible durante toda nefrolitotomía percutánea para investigar la presencia de fragmentos litiásicos residuales en el resto del riñón.** La presurización del fluido de irrigación (a 300 mm Hg) durante una nefroscopia flexible es necesaria para distender adecuadamente el sistema colector y mejorar la visualización (la vaina de Amplatz es obligatoria). Se debe examinar istemáticamente todo el sistema colector, incluso el uréter proximal. La inyección de material de contraste a través del nefroscopio flexible ayuda a mantener la orientación y a verificar que cada cáliz haya sido examinado. Los fragmentos litiásicos pequeños pueden removerse con una cesta de 2,2 a 3 Fr a través de un instrumento flexible y los cálculos más grandes pueden fragmentarse con láser o litotricia electrohidráulica. Otra alternativa es empujar o manipular los fragmentos hacia la pelvis renal con una combinación de fluido de irrigación a alta presión y un alambre en J con extremo flexible, para que puedan ser recuperados con mayor facilidad con instrumentos rígidos. El objetivo de la nefrolitotomía percutánea es eliminar por completo o casi por completo el material litiásico durante el procedimiento primario, lo que simplifica en gran medida los procedimientos secundarios, en caso de que sean necesarios. Una vez completada la nefrolitotomía percutánea y colocado el tubo de nefrostomía, se administra furosemida por vía intravenosa para promover y mantener la diuresis.

Consideraciones posoperatorias

Tubos de nefrostomía. Luego de completada la nefrolitotomía percutánea, se recomienda el drenaje percutáneo a través de un tubo de nefrostomía. El tubo de nefrostomía tiene varios propósitos: **tamponar el sangrado que emana de la vía de nefrostomía, permitir la curación de la punción renal, permitir el drenaje adecuado de la orina y permitir el acceso al sistema colector en caso de ser necesaria una nefrolitotomía percutánea secundaria** (Winfield y col., 1986). Están disponi-

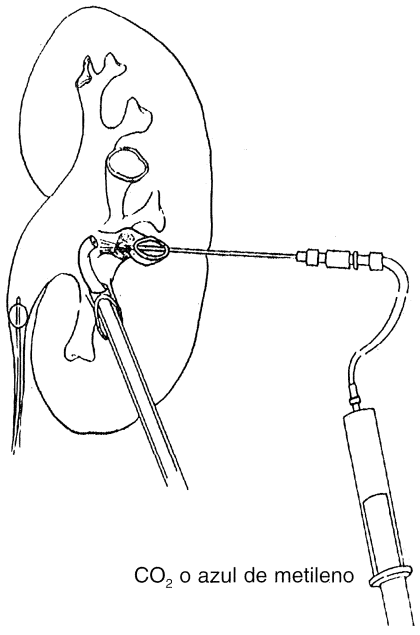


Fig. 99-34. Punción con aguja adicional (punción sin dilatación) para ayudar a identificar los cálices de difícil localización. Para marcar la entrada en el cáliz deseado, se instila azul de metileno o dióxido de carbono o se coloca un alambre guía.

bles diversos tubos de nefrostomía que pueden dividirse en varias categorías: catéteres sin características de autorretención (como los catéteres del tipo Robinson de goma roja), catéteres de autorretención (catéteres en cola de chancho, *cope-loop*, Malecot o catéteres balón), combinaciones de tubo de nefrostomía-tutores (catéteres de reentrada) y tubos de nefrostomía en círculo (catéteres en asa en U) (fig. 99-35) (Babayan, 1993; Lee, 1995). El tamaño y el tipo de catéter utilizado dependen en gran medida del grado de manipulación y de trauma urotelial luego de la nefrolitotomía percutánea, del sangrado durante el procedimiento y después de él, del tipo corporal del paciente y de las preferencias del cirujano. Los catéteres con autorretención tienen una ventaja obvia sobre los catéteres sin propiedades de autorretención pues es menos probable su desplazamiento o migración. Los tubos más pequeños y más blandos de autorretención (como los catéteres *cope-loop* de 10 Fr) provocan menos molestias al paciente que los tubos más rígidos y de mayor diámetro. Además, las vías de nefrostomía más pequeñas se cierran más fácilmente luego de retirar el tubo. Sin embargo, en presencia de sangrado importante, los tubos más pequeños pueden ocluirse y pueden ser insuficientes para obstruir el tracto de nefrostomía. El catéter de reentrada consiste en un catéter Malecot con un catéter ureteral adosado al extremo del Malecot que se extiende a través de la unión pieloureteral dentro del uréter medio. El beneficio del catéter de re-entrada es que mantiene el acceso al sistema colector incluso en los casos en que el tubo de nefrostomía se desplaza parcialmente. Por eso se prefiere utilizarlo en los pacientes con tendencia al desplazamiento del tubo, como es el caso de los pacientes muy obesos. Si existe peligro de desplazamiento del tubo, se puede colocar un catéter ureteral o un catéter angiográfico a través de la vía de acceso además del tubo de nefrostomía, lo que facilita el acceso al uréter. Por último, después de una nefrolitotomía percutánea con accesos múltiples, un tubo de nefrostomía circular (o *loop*) es una buena opción (véase fig. 99-34). Luego de colocado el tubo, se obtiene un nefrostograma 24 a 48 horas después de la nefrolitotomía percutánea. Si todos los cálculos han sido extraídos y el líquido de contraste fluye libremente hacia el uréter sin extravasación, el tubo de nefrostomía se puede retirar directamente o clampear y luego retirar.

Bellman y col. (1997) sugirieron que en ciertos pacientes seleccionados no se debe dejar el tubo de nefrostomía para minimizar la morbilidad de la nefrolitotomía percutánea. El concepto de nefrolitotomía percutánea "sin tubo" no es nuevo. En 1984, Wickham y col., informaron la omisión del drenaje percutáneo en pacientes seleccionados con buenos resultados. Winfield y col. (1986) informaron una morbilidad importante en dos pacientes en los que no se utilizó tubo de nefrostomía de drenaje después de la nefrolitotomía percutánea. Su conclusión fue que el tubo de nefrostomía es esencial para asegurar un posoperatorio sin complicaciones. En los dos casos presentados por Winfield y col. no se utilizó otra forma alternativa de drenaje del tracto superior. Bellman y col. (1997) presentaron un informe sobre 50 pacientes a los que se les retiró tempranamente el tubo de nefrostomía luego de la nefrolitotomía percutánea. A los primeros 30 pacientes se les retiró el tubo de nefrostomía 2 a 3 horas después de la cirugía. A los 20 pacientes restantes se les retiró el tubo en la sala de operaciones. A todos los pacientes se les colocó un tutor doble J durante la nefrolitotomía percutánea. Se dejó colocado un catéter Foley durante 24 horas. Se excluyeron los pacientes con carga de cálculos residual significativa, con procedimientos que demandaron más de 2 horas, con accesos múltiples, con perforación del sistema colector o con sangrado importante. Según los autores, no se presentaron complicaciones significativas. El tiempo de internación, la necesidad de analgésicos y el tiempo requerido para volver a la actividad normal fue mucho menor en el grupo con drenaje con tutor doble J en comparación con un grupo control en el que se colocaron tubos de nefrostomía. Sin embargo, no se presentaron datos sobre la presencia de cálculos residuales luego de la operación que pudieran necesitar una nefrolitotomía percutánea secundaria. Goh y Wolf (1999) presentaron un informe sobre 10 de 26 unidades renales tratadas con un tutor interno o un catéter ureteral externo colocado por 1 o 2 días después de la nefrolitotomía percutánea. Los criterios de exclusión incluyeron una carga de cálculos mayor de 3 cm, más de un acceso, anatomía renal obstructiva, necesidad de un segundo procedimiento o sangrado importante o perforación durante el procedimiento. Los autores informaron una reducción del tiempo de hospitalización en el grupo sin tubo con una morbilidad comparable a la de los pacientes con drenaje con tubo de nefrostomía. Sin embargo, en dos pacientes quedaron fragmentos de 4 mm. Dalnay y Wake (1998) informaron sobre 33 pacientes a los que se les colocó un tutor interno en lugar de un tubo de nefrostomía luego de la nefrolitotomía percutánea, em-

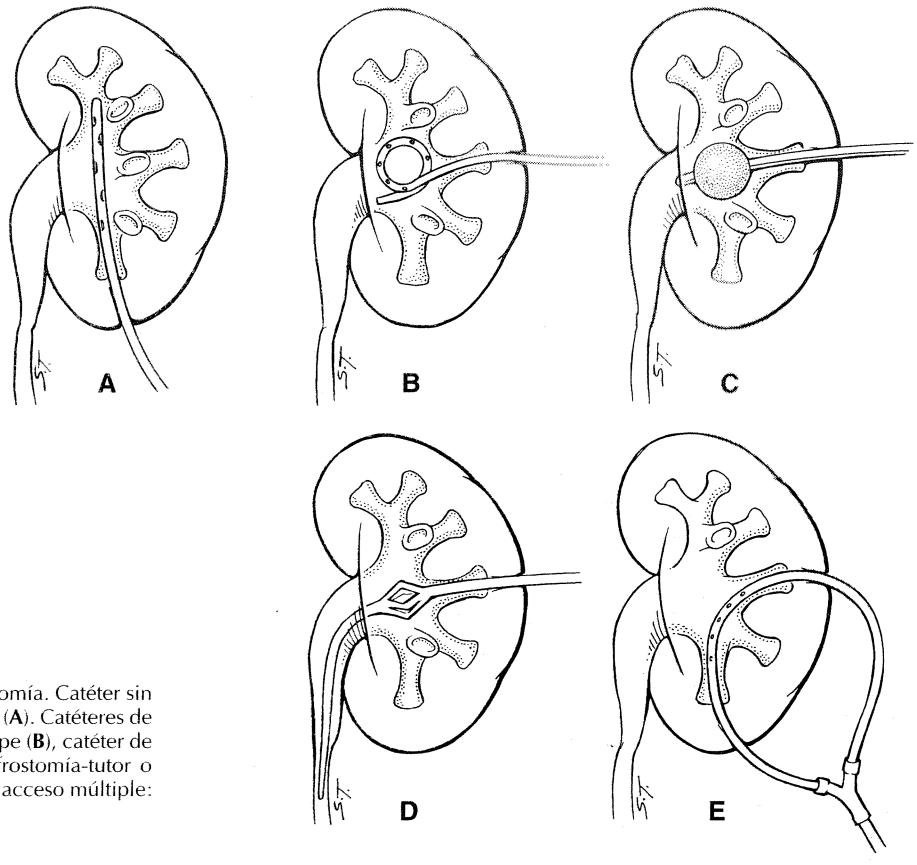


Fig. 99-35. Diversos tubos de nefrostomía. Catéter sin autor retención: catéter de goma roja (**A**). Catéteres de autorretención, incluida el asa de Cope (**B**), catéter de Foley (**C**), combinación tubo de nefrostomía-tutor o catéter de reentrada (**D**) y drenaje de acceso múltiple: tubo circular (asa en U) (**E**).

pleando criterios de exclusión similares. El tiempo de hospitalización promedio fue de 1,5 días y no se presentaron complicaciones importantes. Sin embargo, algunos pacientes requirieron procedimientos adicionales (litotricia) luego de la nefrolitotomía percutánea por cálculos residuales. La nefrolitotomía percutánea sin tubo (con drenaje interno) sigue siendo controvertida pero puede ser considerada en casos seleccionados relativamente directos en los cuales el urólogo tiene la certeza de que no serán necesarios procedimientos secundarios.

Nefrolitotomía percutánea en situaciones especiales

Divertículos pielocalicinales

Los divertículos pielocalicinales son cavidades quísticas revestidas de epitelio de células de transición no secretoras situadas en el parénquima renal. Siempre tienen una comunicación angosta con el sistema pielocalicinal. La incidencia de divertículos calicinales encontrada en pielografías intravenosas de rutina varía entre 0,21 y 0,45% (Hulbert y col., 1986a). Según los informes, en 9,5 a 50% de los divertículos calicinales se presentan cálculos (Jones JA y col., 1991). El acceso percutáneo a un divertículo con cálculos presenta algunos problemas singulares. En primer lugar, la punción directa suele ser dificultosa por el tamaño pequeño de la cavidad y la frecuencia con que se presentan divertículos calicinales en el polo superior del riñón. En segundo lugar, luego de realizar con éxito la punción, suele ser imposible la colocación de un alambre guía dentro de la pelvis renal. Puede ocurrir una situación similar cuando un cálculo llena completamente un cáliz de modo que no se puede introducir un alambre guía a través del infundíbulo hacia la pelvis renal o en los casos raros de estenosis infundibular. Para superar estas dificultades, se utiliza una técnica de acceso especial para divertículos calicinales.

Se pueden instilar sustancias de contraste a través de un catéter ureteral para localizar el divertículo. Sin embargo, si los cálculos son visibles por fluoroscopia, es preferible puncionar directamente sobre el cálculo (Ohlsen and Kinn, 1993). **La punción directa dentro del divertículo permite el uso de instrumentos rígidos que proporcionan mejor visualización que los instrumentos flexibles con visión indirecta.** Es esencial una visualización óptima cuando se trata de identificar la comunicación entre el divertículo y el sistema colector renal. El acceso directo también es beneficioso pues permite la fulguración del urotelio con un resectoscopio equipado con un electrodo *roller ball*. En el informe de J. A. Jones y col., (1991) se pudo establecer un acceso percutáneo directo al divertículo en 22 pacientes de un total de 24. Del mismo modo, Shalhav y col. (1998) informaron que en un grupo de 30 pacientes con divertículo calicinal, se utilizó el acceso directo en 28. Cuando fracasa la punción directa, se puede puncionar un cáliz vecino y penetrar al divertículo en forma indirecta perforando la pared del divertículo o entrando de manera retrógrada a través del cuello diverticular (Hedelin, 1988). Sin embargo, los resultados con el abordaje indirecto no son óptimos (Jarret

y Smith, 1995). Una vez punzado el divertículo, se enrolla en él un alambre en J de centro móvil de 0,09 cm. Es importante asegurarse de que no solo el extremo flexible del alambre sino también la parte sólida central estén enrollados en el divertículo de modo que sea lo suficientemente estable como para colocar adecuadamente los dilatadores coaxiales. Luego se hace pasar a través de la vaina de 10 Fr del dilatador coaxial un segundo alambre en J de centro móvil de 0,09 cm que cumple la función de alambre de seguridad. Con dos alambres de seguridad enrollados en la luz del divertículo, la dilatación del tracto con balón puede realizarse en forma segura. Se debe tener cuidado de no perforar la pared posterior del divertículo. Por lo tanto, una vez que el balón dilatador se infla, se hace pasar la vaina de trabajo por sobre el balón lo más cerca posible del divertículo sin avanzar el balón. En divertículos pequeños, esto hace que la vaina se ubique por fuera del divertículo. Luego se utilizan pinzas alligator de 11 Fr a través del nefroscopio rígido para seguir al alambre y separar delicadamente el parénquima renal para permitir la entrada en el divertículo calicinal bajo visión directa (fig. 99-36). El material litiásico se extrae con pinza de agarre o litotricia ultrasónica. Se hace una inspección cuidadosa del urotelio con el nefroscopio rígido, buscando la presencia de papilas renales aplanadas sugestivas de un cáliz obstruido en lugar de un divertículo. El cuello del divertículo suele ser difícil de identificar debido a su tamaño pequeño. La inyección de azul de metileno a través del catéter ureteral puede facilitar la visualización del ostium. Una vez introducido el alambre guía en la pelvis renal, se puede dilatar con balón o hacer una incisión en el cuello del divertículo. Los divertículos calicinales están revestidos de endotelio no secretor, por eso la mayoría de los autores apoyan la fulguración en el momento de la nefrolitotomía percutánea (Ellis y col., 1991; Jones JA y col., 1991). La fulguración produce la ablación del 76 a 100% del divertículo (Jones JA y col., 1991; Shalhav y col., 1998). Sin embargo, Hulbert y col., (1986a) presentaron un informe sobre el tratamiento de 10 pacientes con divertículos calicinales y sugirieron que el trauma a la pared del divertículo provocado por el proceso de dilatación es adecuado para permitir la obliteración de la luz del divertículo. En su estudio, el tubo de nefrostomía se dejó durante 2 semanas. En el informe de Donnellan y col., (1999) sobre 20 pacientes con divertículos calicinales tratados con dilatación o incisión del cuello diverticular sin fulguración, se logró la ablación completa del divertículo en solo el 30% de los pacientes. Por lo tanto, los autores concluyeron que la fulguración debe realizarse de rutina para asegurar la ablación del divertículo. Al terminar el procedimiento, se coloca un tubo de nefrostomía o un catéter de reentrada en la pelvis renal durante 48 a 72 horas.

Riñón en herradura

El riñón en herradura es la anomalía anatómica renal congénita más frecuente, con una incidencia estimada de 1 en 400 y una proporción hombre-mujer de 2:1 (Jones DJ y col., 1991). La ubicación y la orientación anormales del riñón en herradura se deben a una **migración cefálica incompleta y una malrotación del riñón por atrapamiento del istmo debajo de la arteria mesentérica inferior** (Hohenfellner y col., 1992). La unión ureteropélvica suele estar deformada debido a la inserción alta del uréter en una pelvis renal típicamente elongada. El curso del uréter proximal también es aberrante, ya que descansa ventralmente por sobre la sínfisis renal, donde puede ser comprimido por vasos que irrigan el polo inferior y el istmo. Los diversos grados de obstrucción secun-

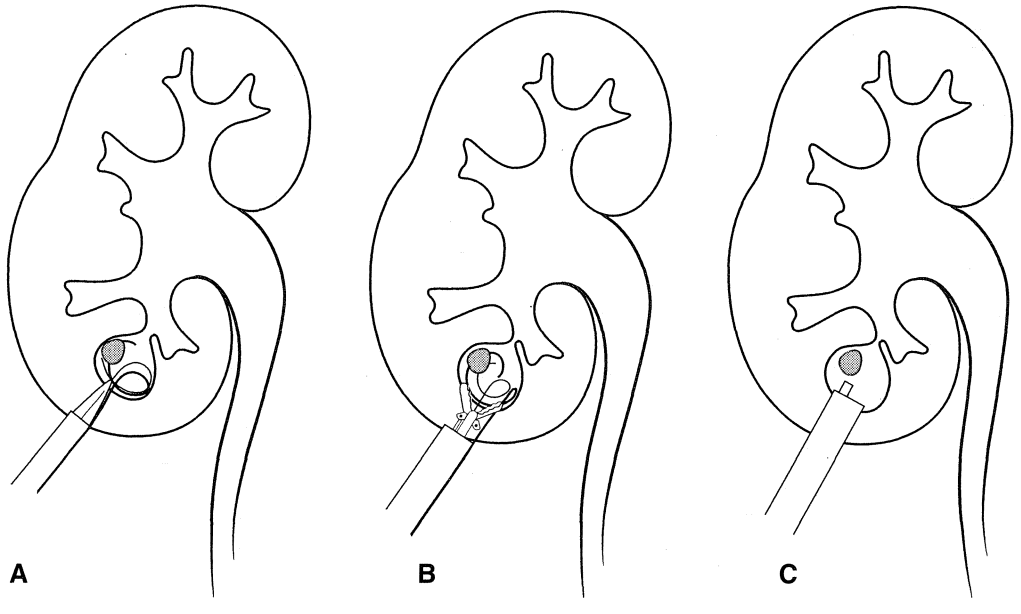


Fig. 99-36. Acceso a un divertículo pequeño. **A**. Se avanza el balón dilatador lo más lejos posible sin perforar la pared posterior del divertículo. La vaina de trabajo se coloca fuera del divertículo. **B**. Se utilizan pinzas para separar el parénquima y permitir el avance del nefroscopio bajo visión dentro del divertículo. Luego se avanza con la vaina de trabajo sobre el nefroscopio dentro del divertículo (**C**).

darios a las anomalías ureterales pueden provocar hidronefrosis, estasis urinaria, sepsis y formación de cálculos, que pueden ser sintomáticos en hasta el 60 al 70% de los pacientes (Jones DJ y col., 1991; Lampel y col., 1996). Al considerar la realización de una nefrolitotomía percutánea en un riñón en herradura, se deben tener en cuenta la posición anormal del riñón de orientación central e inferior, la orientación del sistema colector y la irrigación sanguínea anormal. Janetschek y Kunzel (1998) estudiaron seis riñones en herradura in situ en piezas post mortem. En todos ellos, estaban presentes las arterias renales normales. Además, había arterias accesorias que penetraban en el hilio renal, arterias aberrantes en los polos y en el istmo originadas en la aorta y arterias ilíacas comunes e hipogástricas. **Todos los vasos sanguíneos excepto los del istmo, penetraban en el riñón desde la región ventromedial**; por lo tanto, una punción en la zona dorsal o dorsolateral del riñón estaba bastante alejada de las arterias renales principales. **La ubicación anormal del riñón en herradura puede asociarse con colon retrorrenal** (Skoog y col., 1985). La tomografía computarizada abdominal preoperatoria ayuda a determinar la presencia de un intestino posterior y también a delinear los cálices que contienen cálculos. Los cálices del polo inferior se ubican dentro de un plano coronal apuntando hacia la parte medial y pocas veces son adecuados para una punción directa (Al-Otaibi and Hosking, 1999). **Los polos superiores son más posteriores y laterales y proporcionan una vía de acceso para nefrolitotomía percutánea más conveniente y relativamente segura.** Se elige el sitio usual para la nefrolitotomía percutánea (dentro de la línea axilar posterior, apenas caudal a la 12ª costilla), pero la punción se hace con angulación caudal y no cefálica. Como la mayoría de los cálices en el riñón en herradura apuntan en dirección dorsomedial o dorsolateral, tienen una ubicación más favorable para punción que las unidades renales normales (Janetschek y Kunzel, 1988; Lingeman y col., 1989a). Por malrotación del riñón, la pelvis renal puede estar ubicada en posición más anterior y la longitud del tracto de nefrostomía puede exceder la longitud del nefroscopio rígido, por lo cual es necesario el uso del nefroscopio flexible o de accesos múltiples. Para acceder a los cálices mediales inferiores en los que suele haber cálculos, puede ser necesario el nefroscopio flexible (Jones DJ y col., 1991; Al-Otaib y Hosking, 1999).

Riñón trasplantado y riñón pelviano

La urolitiasis es una complicación poco frecuente del trasplante renal. La incidencia de cálculos en pacientes con trasplante renal es de 0,5 a 3% (Harper y col., 1994; Shoskes y col., 1995; Dell Pizzo y Sklar 1999). Entre los factores predisponentes se incluyen anormalidades metabólicas, cuerpos extraños (material de sutura no absorbible, tutors olvidados), infección recurrente y necrosis papilar. En ocasiones puede haber habido cálculos en el riñón trasplantado (Pardalidis y col., 1994). No hay dolor cólico renal típico pues el riñón o uréter trasplantados son desnervados; la presentación puede asemejarse a un rechazo agudo o a una necrosis tubular aguda (Harper y col., 1994; Rhee y col., 1999). Benoit y col., (1996) informaron que en una serie de 1.500 pacientes trasplantados, en 12 (0,8%) se diagnosticaron cálculos urinarios. Tres pacientes presentaron anuria obstructiva, 1 presentó dolor abdominal y 8 no presentaron síntomas y fueron diagnosticados por ecografía.

Los riñones trasplantados presentan una situación anatómica única para la nefrolitotomía percutánea. La cirugía anatómica más frecuente es colocar el riñón donante izquierdo extraperitoneal en la fosa ilíaca derecha del receptor. El riñón derecho se trasplanta en la fosa ilíaca izquierda. En ambos casos, la pelvis renal se ubica en posición medial, siendo necesario rotar el riñón 180 grados sobre su eje. Así, los cálices posteriores apuntan en dirección anterior y un abordaje al riñón por vía anterior será similar al abordaje posterior en un riñón original (Hunter, 1986). En el abordaje percutáneo habitual del riñón trasplantado, se coloca al paciente en posición de litotomía, la cual permite un acceso cistoscópico simultáneo a la vejiga. Se inserta un catéter ureteral para la instilación de material de contraste. El acceso es más seguro (es decir, evita el contenido intraperitoneal) dentro del polo inferior haciendo la punción lo más caudal posible. La ubicación superficial del riñón trasplantado facilita el acceso percutáneo. Sin embargo, la formación de escaras alrededor del injerto puede hacer más difícil la punción inicial y la dilatación del tracto (Rhee y col., 1999). Una vez establecido el acceso, se puede realizar la nefrolitotomía percutánea con los métodos estándar (Pardalidis y col., 1994). Del Pizzo y Sklar (1999) informaron el uso de la técnica mini-perc en 14 pacientes trasplantados. Se estableció el acceso con la ayuda de ecografía intraoperatoria utilizando un introductor y una vaina *peel-away* suprapúbicos de 16 Fr. No hay datos disponibles que permitan mostrar alguna ventaja de la técnica mini-perc comparada con las vainas de trabajo de mayor diámetro. Si bien existe preocupación por el cierre tardío de la vía de acceso luego de retirar el catéter en pacientes trasplantados inmunodeprimidos (Caldwell y Burns, 1988), en la mayoría de los informes el cierre de las vías dilatadas fue normal (Gedroyc y col., 1989; Del Pizzo y Sklar, 1999).

En el riñón pelviano ectópico, el abordaje para nefrolitotomía percutánea es distinto y más complicado que en el riñón trasplantado debido a su anatomía única. La incidencia de riñón pelviano ha sido estimada de 1 en 2.200 a 1 en 3.000 en series de autopsias (Zafar y Lingeman, 1996). El riñón pelviano se ubica retroperitoneal, en el peritoneo y el sacro. Las asas intestinales que se interponen entre el riñón y la pared abdominal anterior impiden la punción directa desde la pared abdominal anterior. Eshghi y col., (1985) describieron por primera vez una técnica de nefrolitotomía percutánea asistida por laparoscopia para riñón pelviano. Holman y Toth (1988) informaron una serie de 15 pacientes tratados con nefrolitotomía transperitoneal percutánea asistida por laparoscopia. Con el paciente en posición de Trendelenburg bajo control laparoscópico, se desplazó el intestino hasta que el riñón se hizo visible, permitiendo el acceso percutáneo. Todos los cálculos fueron eliminados con éxito con morbilidad mínima. Zafar y Lingeman (1996) describieron una modificación de la técnica laparoscópica en la

que una sutura intracorpórea del sitio de nefrotomía y la colocación de un tutor ureteral permitieron eliminar el tubo de nefrostomía transperitoneal.

Obesidad mórbida

Los pacientes diagnosticados con obesidad mórbida tienen un sobrepeso mayor de 45 kilos o están excedidos en más del 100% de su peso corporal ideal (Giblin y col., 1995). Los pacientes con obesidad mórbida presentan desafíos tanto en la técnica como en la anestesia. A menudo el manejo de estos pacientes se complica por la presencia de uno o más factores comórbidos. En el informe de Pearle y col., (1998a) sobre un grupo de 57 pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea, 59,6% fueron clasificados por los anestesistas como pertenecientes a la clase II según la Sociedad Americana de Anestesistas (ASA) y 40,4% como ASA clase III. La anestesia general puede ser una preocupación especial en los pacientes en decúbito ventral a causa de la restricción de la capacidad respiratoria que puede requerir mayores presiones ventilatorias durante la operación. Algunos estudios sugieren una mayor morbilidad posoperatoria en los pacientes con obesidad mórbida, principalmente debido a la mayor incidencia de infección de la herida y de eventos tromboembólicos. Sin embargo, Carson y col., (1988) compararon 44 pacientes obesos con 226 pacientes no obesos sometidos a nefrolitotomía percutánea y no encontraron diferencias significativas en la morbilidad posoperatoria. Del mismo modo, Pearle y col. (1998a) informaron porcentajes similares de complicaciones y transfusiones, así como tiempos de hospitalización similares en pacientes obesos y no obesos. La evaluación radiográfica del paciente con obesidad mórbida con cálculos puede ser problemática. La atenuación del rayo de ultrasonido dificulta la identificación del riñón. Las limitaciones de peso de las mesas de tomografía computarizada (en un rango de 135 kilos), así como las grandes dimensiones del paciente pueden restringir el uso de la tomografía computarizada (Hofmann and Stoller, 1992). Sin embargo, la imagen es esencial no solo para evaluar la carga de cálculos y su ubicación, sino también para determinar la distancia desde la piel al cálculo. La nefrolitotomía percutánea en pacientes mórbidamente obesos presenta desafíos únicos. La ubicación del paciente es dificultosa. En pacientes muy obesos puede ser necesario unir dos mesas de cirugía (Hofmann and Stoller, 1992). Kerbl y col., (1994) informaron el uso de la posición sobre los flancos en dos pacientes muy obesos para facilitar la ventilación. Sin embargo, la posición en decúbito lateral tuvo como resultado una mayor morbilidad renal y un tracto de nefrostomía más largo. Además, Hoffman y Stoller (1992) informaron sobre un paciente con obesidad mórbida que desarrolló rabdomiólisis secundaria a heridas por aplastamiento por haber sido colocado en decúbito lateral. La principal dificultad para realizar la nefrolitotomía percutánea en el paciente con obesidad mórbida es la gran distancia desde la piel hasta el sistema colector, que puede exceder la longitud de la vaina de trabajo y/o la longitud del nefroscopio rígido. Existen ahora vainas de trabajo Amplatz extralargas (de 22 cm o más) y nefroscopios rígidos extralargos. De manera alternativa, la vaina Amplatz puede asegurarse con una sutura, que permite su fácil recuperación incluso en los casos en que está colocada debajo de la piel (Nguyen and Belis, 1998). Cuando la vaina Amplatz larga no alcanza el riñón, se puede hacer una incisión a través del tejido subcutáneo de los músculos del flanco. La vía para nefrolitotomía percutánea se crea desde el nivel de la vaina del músculo (Curtis y Marsh, 1997). Giblin y col., (1995) describieron el uso exitoso de vainas Amplatz extralargas (18 a 24 cm) y de un laparoscopio ginecológico de 30 F (con una longitud de trabajo de 27 cm) en cinco pacientes en quienes la distancia de la piel al cálculo impedía el uso de vainas de acceso percutáneo y nefroscopios estándar. Otra posibilidad es dilatar el tracto y colocar un tubo de nefrostomía durante una semana para dejarlo madurar. Luego se puede utilizar un nefroscopio flexible a través del tracto maduro. En algunos casos, la maduración del tracto permite al riñón replegarse en dirección posterior hacia la piel y esto posibilita el uso de instrumentación de nefroscopia estándar (Hofmann y Stoller, 1992; Streem, 1995). El uso liberal del nefroscopio flexible en pacientes obesos aumenta el índice de estado libre de cálculos y disminuye la necesidad de accesos adicionales (Pearle y col., 1998a). Luego de eliminar el cálculo, se debe considerar el tipo de tubo de nefrostomía utilizado. En los pacientes con obesidad mórbida es más frecuente el desplazamiento del tubo (Carson y col., 1988). Pueden ser preferibles los catéteres tipo balón o los catéteres Malecot de reentrada. Si se utiliza un catéter tipo *cope-loop*, se debe considerar la ubicación de un catéter ureteral para asegurarse que el acceso al riñón no se pierda en caso de desplazamiento del tubo de nefrostomía.

Nefrolitotomía percutánea simultánea bilateral

Los pacientes con grandes cargas litiásicas bilaterales presentan un gran desafío para el urólogo. Puede ser necesario realizar procedimientos en etapas separadas y utilizar anestésicos múltiples para dejar al paciente libre de cálculos. Colon-Perez describió una experiencia con nefrolitotomía percutánea bilateral simultánea realizada en tres pacientes en 1987. En general se comienza por el lado más sintomático; otra posibilidad es tratar inicialmente el lado más difícil. La posición del paciente puede ser en decúbito ventral o con el lado a tratar elevado. Dushinski y Lingeman (1997) informaron su experiencia con 48 pacientes con una superficie litiásica promedio de 929 mm (cerca de la mitad de los cálculos eran cálculos coraliformes). El tiempo promedio de operación fue de 269 minutos y el tiempo promedio de hospitalización fue de 5,6 días. El 96,6% de los pacientes quedó libre de cálculos. Las complicaciones fueron poco frecuentes. La inyección intratecal de morfina al finalizar el procedimiento disminuyó la necesidad de narcóticos intramusculares en el posoperatorio y acortó el tiempo de internación. Nadler y col., (1998) compararon un grupo de cuatro pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea bilateral simultánea bajo anestesia general más anestesia espinal subaracnoidea con un grupo de cuatro pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea bilateral en etapas sin

anestesia espinal subaracnoidea. Se demostró una ventaja marcada en el grupo tratado con nefrolitotomía percutánea bilateral simultánea en el tiempo de hospitalización (4,8 días contra 11 días) y en la necesidad de narcóticos en el posoperatorio. Los autores concluyeron que la nefrolitotomía percutánea bilateral simultánea proporciona al paciente un método menos mórbido y más rápido de tratamiento que la nefrolitotomía percutánea en etapas o la técnica sándwich (nefrolitotomía percutánea seguida de litotricia con ondas de choque seguida de nefrolitotomía percutánea).

Complicaciones

Incluso en manos expertas, pueden presentarse complicaciones mayores en el 1,1 al 7% de los pacientes tratados con nefrolitotomía percutánea. En el 11 al 25% de los pacientes puede haber complicaciones menores. **La complicación más importante de la nefrolitotomía percutánea es el sangrado, con porcentajes de transfusión que varían desde menos del 1% hasta el 10%. El sangrado de una fístula arteriovenosa o de un seudoaneurisma que requiere una embolización de urgencia se ve en menos del 0,5% de los pacientes.** Otras complicaciones posibles son la sepsis, en el 0,3 al 2,5% (en casi un cuarto de los pacientes se presenta fiebre de menos de 38,5 °C en el posoperatorio), lesión en órganos adyacentes (intestino, bazo) en menos del 0,5%, fracaso en el acceso en menos del 5% y perforación de la pelvis renal y del uréter en menos del 2%. La necesidad de cirugía abierta es poco frecuente y en diversos estudios se remonta a las primeras experiencias. El índice de mortalidad de la nefrolitotomía percutánea varía entre 0,046% y 0,3% (Lang, 1987; Lee y col., 1987a; Henriksson y col., 1989; Jones y col., 1990; Lam y col., 1992; Segura y col., 1994; Dyer y col., 1997). **Cuando se realiza una punción supracostal, el riesgo de neumotórax o de derrame pleural que requiere drenaje es del 4 al 12% (cuadro 99-19)** (Young y col., 1985; Picus y col., 1986; Fuchs and Forsyth, 1990; Narasimham y col., 1991; Golijanin y col., 1998). Por último, la falla del equipo puede ser una complicación importante muchas veces ignorada.

Durante las primeras experiencias con nefrolitotomía percutánea, se expresó la preocupación acerca del grado de lesión renal causada por la creación y la dilatación del tracto de nefrostomía transparenquimático. Sin embargo, varios estudios han demostrado que si bien hay una cierta cicatrización a lo largo del tracto percutáneo, el efecto sobre la función renal es pequeño o insignificante (Eshghi y col., 1989).

Dada la naturaleza extremadamente vascular del riñón, en toda nefrolitotomía percutánea siempre hay algún grado de hemorragia del parénquima renal. Es más probable que se produzca una pérdida de sangre significativa en el tratamiento de los cálculos coraliformes que en el tratamiento de cálculos no coraliformes. Si se produce un sangrado importante, se debe interrumpir el procedimiento pues se dificulta la visualización. La mayoría de las hemorragias son de naturaleza venosa y la colocación de un tubo de nefrostomía suele ser apropiada para controlar el sangrado. Para detener un sangrado persistente se puede clampear el tubo de nefrostomía durante diez minutos (Carson, 1986). **Si no se puede controlar el sangrado con la colocación y el clampeo del tubo de**

Cuadro 99-19. *Tratamiento de cálculos renales con ureteroscopia retrógrada*

Autores	*Pacientes*	*Cálculos ureterales*	*Cálculos renales*	*Cálculos en el polo inferior (%)*	*Tamaño del cálculo (promedio: rango)*	*Litotritor intracorpóreo*	*Porcentaje general de éxito (%)**	*Porcentaje de éxito en el polo inferior**
Elashry y col., 1996	45	32	57	37 (65)	Promedio: 8,5 mm	1,9 F LEH	98 (< 2 mm residual)	94
Gould, 1998	86	-	86	30 (35)	< 25 mm: 58 25-30 mm: 22 > 30 mm: 6	Láser de holmio	91 86 0	83
Grasso y Chalilk, 1998	210	137 (vesicales-28)	112	48 (43)	Promedio: 15,4 mm	Láser de holmio	97	73
Fabrizio y col., 1998	100	56 (incluyendo riñón y uréter)	100	63 (63)	1-10 mm: 75 11-15 mm: 14 15-20 mm: 5 > 20 mm: 6	Láser de holmio LEH	77	N/D
Menezes y col., 1999	37	15	40	14 (35)	5-10: 40 11-15: 14 16-20: 1 16-20: 1	LEH	75 (< 5 mm residual)	80
Tawfiek y Bagley, 1999	155	82	73	23 (31)	Promedio: 6-8 mm	Láser de holmio LEH	87,6 (< 3 mm residual)	87
Grasso y Ficazzola, 1999	79	-	90	90 (100)	1-10: 47 11-20 mm: 21 > 20 mm: 22	Láser de holmio	N/D (< 2 mm residual)	82
Sofer y col., 2000	598	542	56	N/D	Promedio: 13,3 mm	Láser de holmio LEH	84 (< 2 mm residual)	N/D
TOTALES	712	234	614	305 (49)			86	83

* Porcentajes de éxito con una sola sesión de tratamiento.
LEH, litotricia electrohidráulica.
N/D, no disponible.

nefrostomía, se debe colocar un catéter de taponamiento en balón de Kaye (Cook Urological, Spencer, IN). El tubo de nefrostomía Kaye incorpora un balón de baja presión de 12 mm que puede dejarse inflado por períodos prolongados para detener la hemorragia del tracto de nefrostomía (Kaye and Clayman, 1986). Si a pesar de la colocación del catéter Kaye el sangrado persistiera, se debe hacer inmediatamente una angiografía para identificar posibles fístulas arteriovenosas o falsos aneurismas. La angiografía es a la vez diagnóstica y terapéutica pues las fístulas arteriovenosas y los falsos aneurismas se manejan mejor con embolización. En el caso raro de que no pueda controlarse el sangrado con la angiografía, puede ser necesaria una nefrectomía parcial.

La nefrolitotomía percutánea puede llevar a una absorción del fluido de irrigación; por lo tanto, es esencial el uso de soluciones fisiológicas de irrigación. La cantidad de fluido absorbida depende principalmente de la presión del irrigante y de la duración del procedimiento. En presencia de extravasación de fluido secundaria a una perforación del sistema colector, puede haber una absorción de grandes cantidades de fluido. La extravasación suele ocurrir dentro del tejido retroperitoneal y se puede notar por el desplazamiento medial del riñón en una fluoroscopia. Son frecuentes las perforaciones menores durante la nefrolitotomía percutánea; si se utiliza baja presión (es decir, una vaina de Amplatz), no suele ser necesario terminar el procedimiento de manera prematura. Sin embargo, en perforaciones más importantes se recomienda terminar el procedimiento y la nefrostomía de drenaje. Las perforaciones menores suelen cerrarse dentro de las 24 a 48 horas, lo cual permite terminar el procedimiento (Irby y col., 1999). La extravasación intraperitoneal es una complicación menos frecuente pero posiblemente más seria que la extravasación retroperitoneal. Como el paciente está en decúbito ventral, puede ser difícil reconocer la distensión abdominal. El anestesista suele notar un aumento gradual en la presión diastólica del paciente con la consecuente disminución de la presión del pulso y el aumento de la presión venosa central. Luego, puede dificultarse la ventilación debido a un aumento en la presión abdominal (Carson, 1986). Es crucial el reconocimiento temprano de una extravasación mayor. Algunos autores sugieren monitorear la entrada y salida del fluido de irrigación durante la nefrolitotomía percutánea y en caso de encontrar una discrepancia mayor de 500 mL, considerar la interrupción del procedimiento (Lee y col., 1986; Segura, 1993). La extravasación intraperitoneal puede tratarse con una fuerte diuresis; se ha informado también el uso de drenaje peritoneal (Carson and Nesbit, 1985).

Al realizar una punción supracostal, puede haber extravasación del fluido de irrigación dentro de la cavidad pleural. El uso de una vaina de trabajo tiende a minimizar la extravasación dentro de la pleura pues la presión intrarrenal se mantiene baja. Al finalizar cualquier procedimiento de nefrolitotomía percutánea en el que se utilice una punción supracostal, se debe examinar el tórax. Suele ser suficiente una fluoroscopia con el brazo en C para examinar la presencia de neumotórax o hidrotórax. Otra alternativa es obtener una radiografía de tórax luego de la operación. Si hay un neumotórax o un hidrotórax de más del 10%, la aspiración suele ser suficiente pues es muy raro que se lesione el pulmón. Si el neumotórax recurre, se debe colocar un tubo torácico.

La lesión colónica es una complicación poco común que se suele diagnosticar en un nefrostograma posoperatorio. La lesión es típicamente retroperitoneal, por eso es infrecuente la aparición de signos y síntomas de peritonitis. Si la perforación es extraperitoneal, el manejo puede ser expectante; se coloca un catéter ureteral o un tutor doble J para descomprimir el sistema colector y se retira el tubo de nefrostomía de la posición intrarrenal a una posición intracolónica para que sirva de tubo de colostomía. Se deja el tubo de colostomía en el lugar por un mínimo de 7 días y se retira luego de constatar en un pielograma retrógrado o en un nefrostograma que no hay comunicación entre el colon y el riñón (Leroy y col., 1985; Wolf, 1998).

MANEJO URETEROSCÓPICO DE LOS CÁLCULOS URETERALES

En el capítulo 97 nos referimos a las técnicas de ureteroscopia básicas. Las técnicas de litotricia intracorpórea se reseñan en otra sección de este capítulo. Aquí nos referimos a temas relacionados con la anestesia y a puntos específicos de la técnica y de las complicaciones del manejo de los cálculos ureterales.

La anestesia utilizada en el tratamiento de los cálculos ureterales ha sido históricamente un balance entre la tecnología y el tipo de técnicas de anestesia disponibles. En los últimos veinte años, ambas cosas han evolucionado considerablemente. Antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y de la eliminación de cálculos por ureteroscopia, la ureterolitotomía abierta era la única técnica disponible para la eliminación de los cálculos y requería anestesia general. Al comienzo, la ureteroscopia se realizaba exclusivamente bajo anestesia regional o general debido a la utilización de ureteroscopios de gran calibre. La **sedación intravenosa o sedoanalgesia** ha proporcionado otra opción práctica de anestesia para el manejo de los cálculos ureterales. La corta duración de los agentes sedoanalgésicos permite un rápido alivio del dolor, la titulación de la analgesia y una rápida recuperación luego del procedimiento. La ureteroscopia puede realizarse en forma segura y eficaz bajo anestesia local o bajo sedación intravenosa, con los mismos índices de éxito (Rittenburg y col., 1987; Abdel-Razzak and Bagley, 1992; Abdel-Razzak and Bagley, 1993; Grasso and Bagley, 1998). La mayoría de los orificios ureterales en los que se coloca un tutor por primera vez se adaptan a un tutor de 6 a 7 Fr, por lo que es posible el acceso inmediato a los cálculos ureterales con un ureteroscopio flexible de 7 Fr en casi cualquier ubicación. Además, la capacidad para fragmentar cualquier cálculo con láser de holmio con fibras de diámetro pequeño permite el tratamiento inmediato de los cálculos ureterales.

La fragmentación ureteroscópica y la eliminación de los cálculos han mejorado de manera notable la capacidad del urólogo para dejar al paciente libre de cálculos en

un solo procedimiento. Los primeros índices de estado libre de cálculos con el ureteroscopio flexible no excedieron mucho a los obtenidos con litotricia con ondas de choque extracorpóreas in situ, siendo ambos de aproximadamente del 80% (Drach y col., 1986; Bagley, 1990; Frang y col., 1992; Mogensen y Anderson, 1994). Sin embargo, en una amplia serie, los ureteroscopios más pequeños en combinación con la litotricia con láser de holmio aumentaron el índice de éxito de un único procedimiento para los cálculos ureterales en el 97% (Grasso and Bagley, 1998). Si bien es más invasiva que la litotricia con ondas de choque extracorpóreas, la ureteroscopia con endoscopios pequeños, rígidos o flexibles es la técnica más eficaz para el tratamiento y la eliminación de los cálculos ureterales (Grasso and Bagley, 1998). Los pacientes que desean un solo procedimiento con máxima eficacia deben considerar la ureteroscopia primaria.

Si el orificio ureteral fuera muy angosto como para acomodarse al ureteroscopio, se debe realizar la dilatación con dilatadores seriados, balones o incluso con el mismo ureteroscopio. A causa de la anatomía del paciente masculino, puede ser dificultoso pasar un ureteroscopio rígido por sobre los vasos ilíacos, pero suele ser más facil avanzar con un ureteroscopio flexible sobre un alambre guía. En las mujeres es más fácil acceder a todo el uréter con un ureteroscopio rígido. Una vez visualizado el cálculo, se fragmenta con el litotrito elegido. La fragmentación completa hasta un tamaño menor que el del alambre de seguridad (0,09 cm) debe permitir el pasaje de todos los fragmentos sin secuelas. De manera alternativa, con una fragmentación a un tamaño suficiente para ser extraído por cualquier instrumento de recuperación de cálculos, se alcanza una situación libre de cálculos en el paciente al finalizar el procedimiento.

La fragmentación de los cálculos in situ en el polo inferior puede ser difícil. Una técnica que ayuda a la aplicación de fibras láser a los cálculos en el polo inferior es enrollar primero un alambre guía de 0,09 cm de punta abierta en el cáliz a tratar. Se hace pasar el ureteroscopio flexible por encima del alambre dentro del cáliz. Se pasa luego la fibra láser a través del alambre de punta abierta sobre el cálculo para su fragmentación (Pérez y Pahira, 1995). Otra alternativa es dirigir el ureteroscopio en forma pasiva dentro del cáliz con la fibra láser ya extendida, obviando la necesidad de avanzar con la fibra a través del ureteroscopio cuando está en deflexión máxima. Por último, si el infundíbulo lo permite, la manera más fácil de tratar el cálculo es capturarlo en una cesta de nitinol y desplazarlo hacia la pelvis renal o hacia un cáliz del polo superior.

Si aparece edema ureteral importante o si hay manipulación, se debe colocar un tutor luego de la eliminación de los cálculos por ureteroscopia para prevenir cólicos y obstrucción. Si la situación clínica no permite la eliminación de cálculos por ureteroscopia primaria (sepsis, imposibilidad de avanzar con el ureteroscopio, lesión ureteral, falla del equipo), se coloca un tutor ureteral y se corrige el problema. La ventaja de la ureteroscopia secundaria o postutor es que permite trabajar a través de un uréter dilatado, lo que a menudo posibilita el uso de ureteroscopios rígidos de mayor tamaño.

Steinstrasse o calle litiásica

Steinstrasse o "calle litiásica" es la acumulación de fragmentos litiásicos que obstruyen el uréter después de una litotricia con ondas de choque. En promedio esta complicación se presenta en el **2 al 10%** de los casos, y su incidencia aumenta con mayor carga de cálculos (Coptcoat, 1987; Weinerth y col., 1989; Sulaiman y col., 1999). **Los factores de riesgo conocidos son una gran carga de cálculos, cálculos coraliformes, litotricia con ondas de choque extracorpóreas bilateral y obstrucción ureteral preexistente** (Weinerth y col., 1989). La calle litiásica puede presentarse en hasta el 41% de los pacientes tratados con monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas por cálculos coraliformes (Wirth y col., 1992). Sin embargo, la incidencia ha disminuido con el uso de la nefrolitotomía percutánea para los cálculos de mayor tamaño (Coptcoat, 1987). **Los pacientes con calle litiásica pueden ser asintomáticos o pueden presentarse con un cólico renal típico, infección urinaria o insuficiencia renal desde horas hasta meses después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Más del 70% de los casos de calle litiásica ocurren en el uréter distal** (Coptcoat y col., 1988b; Fedullo y col., 1988; Al-Awada y col., 1999; Sulaiman y col., 1999).

En la mayoría de los estudios se ha demostrado que la ubicación de tutores ureterales previa a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas reduce significativamente aunque no elimina el riesgo de calle litiásica. Sin embargo, el beneficio del tutor se limita a aquellos pacientes con grandes cargas litiásicas o con riñón solitario (Coptcoat, 1987; Libby y col., 1988; Riehle, 1988; Sulaiman y col., 1999). En una revisión retrospectiva de 1.087 pacientes tratados con un litotritor piezoeléctrico se encontró una incidencia de calle litiásica del 6,3%. Se utilizaron de rutina tutores doble J en los pacientes con cálculos mayores de 20 mm y en ningún paciente con cálculos menores de 10 mm apareció calle litiásica. A pesar del uso de rutina de tutor, al estratificarlos según su tamaño, apareció calle litiásica en 4%, 14% y 30% de los pacientes con cálculos de 10 a 19 mm, de 20 a 29 mm y mayores de 30 mm, respectivamente (Sulaiman y col., 1999). Libby y col. (1988) revisaron datos de 283 pacientes con cálculos renales grandes (cargas litiásicas de más de 2,5 cm) y encontraron una reducción sustancial en las complicaciones (la más frecuente fue la obstrucción ureteral) de 26% a 7% y una reducción en el uso de procedimientos auxiliares de 15% a 6%. De manera similar, en un estudio prospectivo aleatorizado de 200 pacientes con tutor y 200 pacientes sin tutor con cálculos de 1,5 a 3,5 cm de diámetro en promedio se encontró una mayor incidencia de calle litiásica en el grupo sin tutor (6% contra 13%). La presencia de calle litiásica fue en aumento en ambos grupos con el aumento de la carga litiásica (Al-Awadi y col., 1999). **El tutor puede ser particularmente ventajoso en los pacientes con cálculos mayores de 20 mm.** En el estudio realizado por Sulaiman y col., (1999), 15% de los pacientes con tutores desarrollaron calle litiásica en comparación con 38% de los pacientes sin tutor. La necesidad de hospitalización

también se redujo en el grupo con tutor (5% contra 23%). Sin embargo, según otros autores, el tutor ureteral previo a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no sería protector. En un estudio prospectivo aleatorizado, Pryor y Jenkins (1990) compararon 25 pacientes con tutor y 25 pacientes sin tutor con cargas litiásicas moderadas antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (7 a 25 mm) y no encontraron beneficios en la utilización de rutina del tutor en la prevención de la calle litiásica. Su conclusión fue que su colocación sistemática antes de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas no se justifica en los pacientes con cargas litiásicas pequeñas. Además, el tutor produce una morbilidad importante y no mejora los índices de estado libre de cálculos. Kirkali y col., (1993) hicieron una revisión de 85 pacientes con tutor y 266 pacientes sin tutor con cálculos mayores de 30 mm que fueron tratados con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. A pesar de que hubo un aumento en los casos de calle litiásica en el grupo sin tutor (24% contra 15%), la necesidad de intervención fue similar en ambos grupos (15% con tutor y 18% sin tutor).

El manejo de la calle litiásica depende de la situación clínica. **Al comienzo, la calle litiásica puede ser asintomática ya que en el 60 al 80% de los casos hay una eliminación espontánea de los cálculos** (Fedullo y col., 1988; Preminger y col., 1989; Kim y col., 1991). Fedullo y col. (1988) informaron la presencia de calle litiásica en el 20% de los primeros 1.000 pacientes tratados con el litotritor HM3, de los cuales el 65% se resolvió de manera espontánea. Preminger y col., (1989) comunicaron un índice bajo de calle litiásica (1,7%) en 302 pacientes tratados con el litotritor HM3, con resolución de todos los casos 6 semanas después de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. De manera similar, según Kirkali y col., (1993), la calle litiásica se resolvió en 82% de los pacientes sin tutor (50 de 64 casos) con cálculos iniciales mayores de 30 mm. Sin embargo, **en los pacientes con obstrucción bilateral, obstrucción de riñón solitario, dolor refractario grave o hidronefrosis infectada se debe hacer una descompresión inmediata del tracto urinario con tutor ureteral interno, drenaje con tubo de nefrostomía o manejo ureteroscópico.** Otras indicaciones de intervención son la presencia de fragmentos iniciales grandes que no tienen probabilidad de ser eliminados espontáneamente y el fracaso del tratamiento expectante (Coptcoat y col., 1987; Dretler, 1987; Weinerth y col., 1989).

En los casos en que se requiere una intervención, suele ser exitoso un enfoque minimalista. Coptcoat y col. (1988b) informaron que **la nefrostomía percutánea sola permitió el pasaje de todos los fragmentos litiásicos en el 75% de los casos.** Dretler (1987) recomendó también la colocación de un tubo de nefrostomía percutáneo en los pacientes con dolor o sepsis, y reservar la intervención endoscópica para los pacientes afebriles con grandes fragmentos iniciales o para después de un período de observación mínimo de 4 semanas. En contraste, Weinerth y col., (1989) encontraron que siete de nueve pacientes tratados inicialmente con nefrostomía percutánea requirieron eventualmente extracción con cestas por ureteroscopia o litotricia. En los casos de manejo expectante se recomienda el uso de antibióticos preventivos y realizar exámenes radiológicos y ecográficos frecuentes. **Si la calle litiásica no se resuelve en 3 a 4 semanas, puede requerir intervención** (Coptcoat, 1987, 1988b).

Cuando es necesaria una intervención, se utiliza la ureteroscopia. La extracción de grandes fragmentos con cestas o la litotricia adicional tienen un índice de éxito cercano al 100% (Coptcoat y col., 1988b; Weinerth y col., 1989). Coptcoat y col. (1988 a) utilizaron litotricia láser con colorante en pulsos por ureteroscopia luego de la descompresión renal inicial con nefrostomía percutánea en cinco pacientes con grandes fragmentos iniciales y tuvieron éxito en todos los casos. Sin embargo, la intervención ureteroscópica primaria sin descompresión inicial fue más dificultosa; solo tuvo éxito en el 60% de los casos (en tres de cinco pacientes). Weinerth y col., (1989) informaron una incidencia del 3% (19 de 650 casos) de calle litiásica larga (un tercio o más de la longitud ureteral), con el uso de tutors en cola de chancho doble y tubos de nefrostomía percutáneos no siempre preventivos. En el 37% de los casos, la calle litiásica se resolvió espontáneamente. En 10 casos, la litotricia ultrasónica ureteroscópica tuvo éxito. Sulaiman y col., (1999) utilizaron litotricia láser ureteroscópica o cestas Dormia para el tratamiento de calle litiásica en el 31% de pacientes sin tutor y en el 45% de pacientes con tutor y tuvieron éxito en el 96% de las intervenciones ureteroscópicas. Se debe ser cuidadoso, pues el índice de complicaciones de la ureteroscopia puede ser mayor que el de la nefrostomía percutánea o el de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Según Al-Awadi y col. (1999), la calle litiásica se resolvió en el 50% de los casos tratados por ellos (19 de 38), pero en tres de siete intentos de ureteroscopia hubo perforación ureteral que requirió cirugía abierta. Hay informes del uso de meatotomía ureteral para facilitar el pasaje de fragmentos (Sigman y col., 1988), pero raramente se utiliza como procedimiento único.

La litotricia con ondas de choque extracorpóreas del fragmento inicial en una calle litiásica tiene un alto índice de éxito y complicaciones mínimas. Utilizando un litotritor piezoeléctrico, Kim y col. (1991) notaron una incidencia de calle litiásica del 6% en 958 casos de litotricia con ondas de choque extracorpóreas, 64% de los cuales se resolvieron espontáneamente y 90% de los casos refractarios fueron tratados con éxito con litotricia con ondas de choque extracorpóreas adicional. Se informó también la dificultad en la inserción del catéter ureteral retrógrado en el tratamiento de la calle litiásica (50% de éxito, en cuatro de ocho casos). Además, se encontró una mayor incidencia de pasaje espontáneo de calle litiásica ureteral distal en comparación con los casos de presentación proximal (82% contra 33%). Sulaiman y col., (1999) informaron éxito con la litotricia con ondas de choque extracorpóreas en la calle litiásica persistente en siete de nueve pacientes con tutor previo al tratamiento y en tres de tres pacientes sin tutor previo tratados de esta manera.

La nefrolitotomía percutánea también puede ser utilizada para el tratamiento de la calle litiásica con eliminación concomitante de los cálculos por ureteroscopia o sin ella.

Coptcoat y col. (1988b) informaron 100% de éxito en tres casos de calle litiásica ureteral proximal. La nefrolitotomía percutánea es atractiva en especial en los casos en que quedan grandes cargas litiásicas en el riñón, que es lo más frecuente. Algunos autores han informado la realización de litotomía abierta como procedimiento de salvataje, pero en la actualidad es muy poco frecuente (Kim y col., 1991; Al-Awadi y col., 1999; Sulaiman y col., 1999).

En resumen, la calle litiásica es una complicación conocida de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente. Cuando es necesaria una intervención, la nefrostomía percutánea sola tiene un índice de éxito mayor del 70%. La intervención ureteroscópica es definitiva y predecible y tiene un índice de éxito inmediato cercano al 100%. La litotricia con ondas de choque extracorpóreas adicional puede tener éxito, pero sus resultados son menos predecibles que con la ureteroscopia. La nefrolitotomía percutánea puede utilizarse como procedimiento de salvataje y la ureterolitotomía abierta se reserva para los casos de fracaso o de complicaciones cuando se utilizan modalidades menos invasivas.

Complicaciones en el manejo de los cálculos ureterales

El número de complicaciones debidas al manejo de los cálculos ureterales ha ido disminuyendo gracias a la introducción de ureteroscopios más pequeños y menos traumáticos, a la mejora en los litotritores intracorpóreos y a una mejor comprensión de los principios de la ureteroscopia. Las complicaciones ureterales incluyen perforación, estrechez, cálculos submucosos o "perdidos" y avulsión. Grasso y Bagley (1998) revisaron su experiencia con 492 pacientes sometidos a 584 ureteroscopias diagnósticas y terapéuticas. El índice total de complicaciones fue menor del 1% y no hubo perforación ureteral, avulsiones, episodios sépticos ni muertes.

La frecuencia de **perforación del uréter** está disminuyendo gracias al uso de endoscopios flexibles de menor tamaño, litotritos con mayor precisión en el envío de la energía y una mayor experiencia en la ureteroscopia. Sin embargo, la perforación sigue siendo una complicación importante pues es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de estrechez ureteral. La incidencia de perforación ureteral varía entre los distintos litotritos intracorpóreos. La mayor incidencia de perforación ureteral presenta con la litotricia electrohidráulica (véase cuadro 99-3). El tratamiento de la perforación ureteral consiste en la terminación inmediata del procedimiento, el tutor ureteral durante por 2 a 4 semanas y el seguimiento cuidadoso para asegurarse de que no se formen estenosis.

La **estenosis** es secundaria a un trauma ureteral o al impacto de un cálculo, a una agresión iatrogénica (perforación, uso de litotrito o de un aparato de recuperación de los cálculos) o a fragmentos litiásicos retenidos en la pared ureteral luego del tratamiento. Roberts y col., (1998) informaron un índice de estrecheces del 24% para los cálculos impactados durante un promedio de 11 meses. Según estos autores, la duración del impacto del cálculo y de la perforación ureteral son factores de riesgo importantes para la formación de una estenosis ureteral. En cuatro de cinco pacientes que desarrollaron estenosis hubo perforación ureteral iatrogénica concomitante. El tutor por tiempo prolongado (4 a 6 semanas) puede prevenir la estenosis ureteral en los casos en que haya habido un trauma ureteral importante durante la ureteroscopia. Si se forma una estenosis, puede ser exitoso realizar una incisión (con bisturí frío, cauterizador o láser) y colocar un tutor (Singal y col., 1997). Otra opción es la dilatación con balón y la colocación posterior de un tutor. Si las medidas endoscópicas fallan, puede ser necesario hacer una reparación abierta con escisión del segmento estenosado.

Los **cálculos submucosos** conducidos iatrogénicamente hacia dentro de la pared ureteral son una complicación problemática. La eliminación de estos cálculos es difícil, puede haber perforación ureteral con urinoma y una intensa fibrosis resultante. Si se encuentran cálculos submucosos, se recomienda una escisión con láser y un tutor por tiempo prolongado. Si la escisión con láser falla, puede ser necesario hacer una resección abierta del segmento afectado del uréter.

La **pérdida de cálculos** o la manipulación de un cálculo hacia una posición exterior al uréter suele ser inocua y no requiere ningún tratamiento adicional. El proceso (es decir, la perforación) que llevó al cálculo fuera del uréter puede inducir a la formación de estenosis o a otras complicaciones. Si el cálculo se asocia con una infección, puede formarse un absceso retroperitoneal.

La **avulsión ureteral** es la complicación ureteral más grave. La avulsión ocurre cuando al utilizar técnicas agresivas de eliminación de los cálculos se provoca el atrapamiento de una porción del uréter junto con el cálculo durante la extracción con cestas o cuando se extraen cálculos excesivamente grandes a través de áreas muy angostas del uréter (unión pieloureteral, bordes pelvianos, unión ureterovesical). Debido al riesgo de avulsión, algunos urólogos prefieren utilizar dispositivos de agarre en vez de cestas de recuperación de los cálculos. En general es necesario hacer una reparación abierta del uréter avulsionado. Si se puede restablecer la continuidad del uréter por medio de un alambre guía que ya esté colocado, se puede intentar un tutor por algunos meses para permitir la curación del uréter, pero suele formarse una estenosis ureteral. Por el contrario, si no hay colocado un alambre de seguridad o si la lesión en el uréter es seria, se debe hacer una reconstrucción abierta inmediata del uréter. Se deben considerar todas las opciones quirúrgicas para reemplazar la pérdida ureteral, incluidos la reimplantación ureteral, la fijación de la vejiga al psoas y el autotrasplante.

Por fortuna, la mayoría de las complicaciones provocadas por los cálculos ureterales y su manejo responden favorablemente al drenaje simple de orina con catéteres ureterales o tutores.

MANEJO URETEROSCÓPICO DE LOS CÁLCULOS INTRARRENALES

La litotricia ureteroscópica retrógrada es un agregado a las opciones de tratamiento actuales para los cálculos renales. Huffman y col. (1983) fueron los primeros en

describir el tratamiento de cálculos de gran tamaño en la pelvis renal y en el uréter con un ureteroscopio rígido con lente en vara y un litotritor ultrasónico. Sin embargo, la ureteroscopia rígida se limita a los cálculos en ubicaciones renales específicas como la pelvis renal y los cálices del polo superior. El avance de la tecnología de las fibras ópticas ha permitido el desarrollo de prácticos ureteroscopios flexibles (Marshall, 1964). El potencial terapéutico de los ureteroscopios flexibles fue mejorado luego por diversos cambios de diseño, entre los que se incluye un canal de trabajo que permite la irrigación y el pasaje de instrumentos flexibles y la deflexión activa combinada con deflexión pasiva para permitir el acceso a todo el sistema colector (Bagley y col., 1983; Aso y col., 1987; Grasso, 1996). Los avances en los litotritores intracorpóreos permitieron el uso de ureteroscopios flexibles para el tratamiento de los cálculos en el tracto urinario superior con mayor grado de éxito. **Fuchs y col., (1990) presentaron un informe sobre la primera serie amplia (208 pacientes) de cálculos renales tratados con cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada utilizando un ureteroscopio deflectable flexible después de una a dos semanas de colocado un tutor ureteral. Entre las indicaciones de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada se incluyen los pacientes en los que haya fracasado la litotricia con ondas de choque extracorpóreas (un cálculo único menor de 1 cm o hasta cinco partículas menores de 5 mm), los pacientes con cálculos radiolúcidos (menores de 1,5 cm), con cálculos renales y ureterales concomitantes, con cálculos renales asociados con estenosis intrarrenal, pacientes con nefrocalcinosis o derivación urinaria, en los que sea necesario la eliminación completa de los cálculos (p. ej., pilotos) y los pacientes con enfermedades hemorrágicas.** El índice total de estado libre de cálculos fue del 87%. Las únicas complicaciones informadas fueron dos casos de sepsis (Fuchs y Fuchs, 1990). La posterior miniaturización de los endoscopios, en combinación con la disminución del tamaño de las sondas de litotricia electrohidráulica (1,6 a 1,9 Fr) y el desarrollo de equipos láser de colorante en pulsos de alta energía (140 a 200 mJ), permitió índices de éxito similares del 80% o mayores, a menudo sin la colocación de un tutor ureteral preoperatorio y con mínimas complicaciones (Feagins y col., 1990; Abdel-Razac y Bagley, 1992; Fuchs y col., 1995; Elashary y col., 1996). La introducción de la litotricia con láser de holmio fue el principal avance pues permitió la fragmentación de todos los tipos de cálculos. Además, el mecanismo único del láser de holmio a través de vaporización, en lugar de ondas de choque acústicas proporcionó un efecto de *debulking* al eliminar porciones del cálculo como partículas de polvo. Esto facilitó el tratamiento de los cálculos intrarrenales al evitar parte del engorroso proceso de eliminación de los fragmentos (Tawfiek y Bagley, 1999). Los ureteroscopios flexibles de deflexión activa (7,5 Fr) permiten la realización de mayor cantidad de procedimientos sin dilatación ureteral de rutina. En una serie de 598 pacientes con cálculos ureterales y renales tratados con litotricia con láser de holmio, la dilatación ureteral fue necesaria solo en 185 (31%) (Sofer y col., 2000). En la actualidad existen numerosas cestas y pinzas de agarre que permiten una deflexión completa del ureteroscopio flexible, lo cual facilita el tratamiento de los cálculos en el polo inferior que muchas veces son de difícil acceso (Honey, 1998). Gracias a los avances en la técnica y en la tecnología, un mayor número de pacientes ha sido tratado con cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada. Una revisión de la literatura médica muestra que el **índice total promedio de éxito (definido como la fragmentación exitosa con eliminación completa de los cálculos o con la presencia de fragmentos residuales "insignificantes") de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada para el tratamiento de los cálculos renales (la mayoría menores de 3 cm) en una sola sesión es del 86% (véase cuadro 99-19). Con un segundo procedimiento se pueden lograr índices de éxito mayores. Cerca de la mitad de los cálculos tratados fueron cálculos en el polo inferior y el índice de éxito promedio para los cálculos en el polo inferior fue del 83%.** Los índices de complicaciones registrados son bajos (entre 0% y 4%) y las más frecuentes son fiebre e infección del tracto urinario. Fabrizio y col. (1998) evaluaron las características de los cálculos residuales luego de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada en un grupo de 100 pacientes tratados por cálculos renales. Como se esperaba, al aumentar la carga de cálculos aumentó el porcentaje de pacientes con fragmentos residuales. Se encontraron fragmentos residuales solo en el 20% de los pacientes con cálculos de 10 mm o menores, mientras que entre los pacientes con cálculos de más de 16 mm quedaron fragmentos residuales en más del 50% de los casos. Además, al aumentar el número de cálculos aumentó el porcentaje de pacientes con fragmentos residuales. Estratificando los índices de éxito de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada según la ubicación intrarrenal y el tamaño, el resultado para los cálculos en el polo inferior fue del 84%, para los cálculos en el polo medio del 93% y para los cálculos en el polo superior del 100%. Los cálculos renales grandes requirieron con frecuencia un tratamiento en etapas (Grasso, 1999). En un estudio multicéntrico (Grasso y col., 1998) se evaluaron los resultados de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada en 51 pacientes con 66 cálculos grandes (2 a 6 cm) en el tracto urinario superior. En muchos casos había fracasado una litotricia con ondas de choque extracorpóreas previa o había fracasado o se habían negado a una nefrolitotomía percutánea previa. De 51 pacientes, 48 fueron tratados únicamente con ureteroscopia retrógrada y 3 fueron pasados a nefrolitotomía percutánea debido a la imposibilidad de acceder al polo inferior o al hallazgo de material infeccioso en una encoscopia inicial. **Un tercio de los pacientes con cálculos renales grandes fueron sometidos a un segundo procedimiento.** Luego de una segunda sesión de tratamiento, el índice general de éxito inicial fue del 76% y posteriormente del 91%. No se presentaron complicaciones intraoperatorias y el porcentaje de complicaciones posoperatorias fue del 3% (Grasso y col., 1998). El tratamiento con cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada de los cálculos coraliformes ha sido descrito pero no es ampliamente aceptado. En 1990, Aso y col., informaron sobre 34 pacientes con cálculos coraliformes completos y parciales tratados con litotricia con

ureteroscopio flexible con un índice de éxito del 88%. En 1994, Dretler propuso utilizar fragmentación ureterorrenoscópica seguida de litotricia con ondas de choque extracorpóreas como técnica alternativa en cálculos renales seleccionados de gran volumen (mayores de 500 mm^2). En una serie pequeña, en siete de ocho pacientes se llegó a un estado libre de cálculos luego de un promedio de 2,6 procedimientos. Pacientes femeninas con un volumen moderado de cálculos de apariencia frágil (como los de estruvita) y pacientes con alteraciones hemorrágicas o riñón solitario fueron propuestos como posibles candidatos para el tratamiento con la técnica de litotricia con ondas de choque extracorpóreas y ureteroscopia combinadas (Dretler, 1994). En un informe sobre 27 pacientes con cálculos coraliformes parciales y completos que fueron tratados con litotricia ureteroscópica seguida de litotricia con ondas de choque extracorpóreas, los índices de estado libre de cálculos fueron del 61% para los cálculos coraliformes completos y del 80% para los cálculos coraliformes parciales. Sin embargo, fueron necesarias de 3 a 26 sesiones de litotricia con ondas de choque extracorpóreas (8,4 en promedio) por paciente (Mugiya y col., 1988). Gould (1998) informó un índice de éxito desalentador de solo el 33% en el tratamiento de los cálculos coraliformes parciales con litotricia con láser de holmio retrógrada con ureterorrenoscopio flexible. Por lo tanto, excepto en circunstancias inusuales, el tratamiento ureteroscópico de los cálculos coraliformes es insuficiente y no suele ser una alternativa apropiada de la nefrolitotomía percutánea.

Técnica

Para acceder a los cálculos intrarrenales y del uréter proximal se utilizan ureteropieloscopios flexibles de deflexión activa, en general de diámetros menores de 10 Fr y canales de trabajo de 3,6 Fr (Gould, 1998; Grasso y Bagley, 1998; Menezes y col., 1999). Si bien al comienzo se colocaba un tutor de rutina antes de la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada (Fuchs and Fuchs, 1990), en la actualidad esta maniobra es necesaria únicamente cuando hay dificultad para introducir el ureteroscopio flexible en el uréter. Si es necesario, se deja el tutor por 2 a 4 semanas antes de repetir el procedimiento (Erhard y col., 1996). El uso de ureteroscopios de pequeño diámetro (como el de 7,5 Fr) minimiza el papel de la dilatación ureteral para acceder al cálculo y puede disminuir la morbilidad asociada. En una serie de 155 tratamientos de cálculos en el tracto superior con ureteroscopia, se hizo dilatación ureteral solo en el 8,3% de los pacientes (Tawfiek y Bagley, 1999). En los casos de cálculos múltiples o de grandes cargas litiásicas que requieren múltiples pasajes de cesta, una vaina de acceso ureteral de 14 Fr puede facilitar la eliminación de los cálculos (Elashry y col., 1996). En un estudio comparativo de litotricia ureteroscópica con vaina de acceso o sin ella se demostró que el tiempo de operación se redujo significativamente utilizando la vaina de acceso (55,8 minutos contra 43,8 minutos), a pesar de que el grupo tratado con la vaina de acceso tenía una carga de cálculos promedio mayor (Kourambas y col., 2000).

Al realizar la cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada, se colocan dos alambres al comienzo. Se hace pasar el ureteroscopio flexible sobre uno de los alambres de trabajo a la manera de un monocarril. Se utiliza solución isotónica para irrigación. Cuando hay un implemento dentro del canal de trabajo, la simple irrigación por gravedad es inadecuada y se requiere una irrigación presurizada. En la actualidad se utiliza el litotritor láser de holmio:YAG en la mayoría de los casos (véase cuadro 99-1). Sin embargo, para algunos cálculos en el polo inferior, las sondas de litotricia electrohidráulica de 1,6 y 1,9 Fr ofrecen una mejor deflexión que la fibra láser de 200 µm (Tawfiek y Bagley, 1999). Las energías láser utilizadas para cirugía intrarrenal ureteroscópica retrógrada no suelen exceder 1 J y 15 Hz (Gould, 1998; Sofer y col., 2000). Los cálculos en el polo inferior pueden ser tratados in situ o movilizados con pinzas de agarre flexibles de 2,5 Fr o con una cesta a una posición que permita una mejor visualización. La posición cabeza abajo con el flanco homolateral elevado puede ayudar a la visualización de cálculos y fragmentos ya que los fragmentos tienden a migrar hacia arriba y de esta manera pueden localizarse más fácilmente durante el tratamiento (Grasso and Chalik, 1998). En los casos de difícil acceso al polo inferior, ubicando al paciente en decúbito ventral con la cabeza 20 grados hacia abajo se logra el ángulo de entrada más amplio al infundíbulo del polo inferior (Bercowsky y col., 1999). El objetivo de la litotricia con láser de holmio es reducir el cálculo a polvo fino y a fragmentos menores de 2 mm de diámetro. Si el cálculo es grande, el sistema colector puede revestirse de polvo fino y restos, que pueden oscurecer la visión de los cálculos residuales. Además, una mala visualización puede llevar a una perforación (Grasso, 1996a). En esos casos, se pueden colocar catéteres retrógrados para permitir la irrigación del sistema colector en el posoperatorio y la planificación de un procedimiento en etapas (Grasso, 1999). Algunos autores colocan de rutina un tutor doble J al finalizar el procedimiento (Grasso y Ficazzola, 1999; Tawfiek y Bagley, 1999). Sin embargo, Sofer y col. (2000) sugirieron que en los casos sin dilatación del orificio ureteral, con dos riñones funcionantes y una buena fragmentación, se puede eliminar el uso sistemático del tutor.

CIRUGÍA ABIERTA DE LOS CÁLCULOS

La litotomía con cirugía abierta fue tradicionalmente la base del manejo de la mayoría de los cálculos sintomáticos del tracto urinario superior. Los procedimientos de cirugía abierta pueden categorizarse como cirugía ablativa o procedimientos de eliminación de los cálculos simples o extensivos. Los procedimientos ablativos incluyen nefrectomía y nefrectomía parcial para los riñones no funcionantes asociados con urolitiasis. Los procedimientos de eliminación de los cálculos se dividen de acuerdo con la carga litiasica y con su ubicación. Para cargas litiásicas pequeñas o moderadas se indicaba la pielolitotomía, la nefrolitotomía radial y la ureterolitotomía. Para los cálculos coraliformes eran necesarios procedimientos más extensos, como la nefrolitotomía anatrófica,

la pielolitotomía extendida combinada con litotomías radiales, y la cirugía de banco con autotrasplante. La introducción de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y el desarrollo de técnicas endourológicas para la eliminación de los cálculos han disminuido de manera notable el papel de la cirugía abierta de cálculos, en especial para los procedimientos de eliminación de los cálculos. **La cirugía abierta de cálculos es hoy uno de los tratamientos menos frecuentes para la litiasis.** En una serie de 780 procedimientos de eliminación de cálculos, solo 5,4% fueron procedimientos abiertos (Paik y col., 1988). La mayoría de los autores informaron incidencias más bajas aún de la cirugía abierta de cálculos, en un rango de 0,3 a 4% (Assimos y col., 1989; Segura, 1990; Kane y col., 1994). Si bien los procedimientos de cirugía abierta son muy poco frecuentes en la actualidad, todavía desempeñan algún papel en el manejo quirúrgico de ciertos pacientes con cálculos. A continuación nos referimos a las indicaciones actuales de la cirugía abierta de cálculos.

Cálculos renales

La técnicas mínimamente invasivas tienen claras ventajas sobre la cirugía abierta de cálculos en los pacientes con cargas litiásicas pequeñas en riñones por lo demás normales. **Diversos estudios han demostrado que la nefrolitotomía percutánea es superior a la cirugía abierta de cálculos en una población mixta de pacientes con cálculos.** En 1985, Brannen y col. compararon en un estudio retrospectivo el tratamiento de cálculos renales y ureterales proximales con litotricia ultrasónica percutánea (250 pacientes) y con cirugía abierta de cálculos (100 pacientes). El índice total de estado libre de cálculos fue similar (97% para nefrolitotomía percutánea y 96% para cirugía abierta de cálculos). Sin embargo, con la nefrolitotomía percutánea fue más breve el tiempo de internación, menor la necesidad de narcóticos y menor el período de recuperación. La nefrolitotomía percutánea no se asoció con las complicaciones típicas de la cirugía abierta de cálculos, como infección de la herida, hinchazón en los flancos o dolor y molestias prolongados. En ambos grupos, la necesidad de transfusiones sanguíneas perioperatorias fue similar. Los costos asociados fueron mucho menores para la nefrolitotomía percutánea que para la litotricia quirúrgica (Brannen y col., 1985). Preminger y col., (1985) compararon 88 pacientes sometidos a nefrolitotomía percutánea con 41 pacientes sometidos a cirugía abierta de cálculos y encontraron que la nefrolitotomía percutánea se asoció con menor morbilidad posoperatoria, convalecencia más rápida, mayor satisfacción del paciente y menores costos hospitalarios para los cálculos menores de 2,5 cm (Preminger y col., 1985). La nefrolitotomía percutánea también demostró ser más costo-efectiva que la cirugía abierta de cálculos (Brown y col., 1986).

El tratamiento de los pacientes con cálculos coraliformes ha sido más controvertido. Se ha demostrado que los cálculos coraliformes pueden acarrear una mortalidad de hasta el 30% en 5 años si no son eliminados. En los Estados Unidos se ha establecido la nefrolitotomía anatrófica como técnica estándar para el tratamiento de los cálculos coraliformes (Boyce y col., 1974). El índice total de estado libre de cálculos luego de la cirugía abierta de cálculos para los cálculos de estruvita es cercano al 85%, con un índice de recurrencia del 30% en 6 años (Griffith y col., 1978). Al comparar los resultados del tratamiento combinado de nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas con los resultados de la nefrolitotomía anatrófica, Kahnoski y Lingeman y sus respectivos colaboradores, demostraron un índice de estado libre de cálculos (85%) similar al de la cirugía abierta de cálculos (Kahnoski y col., 1986; Lingeman y col., 1989a). Sin embargo, la convalecencia y el tiempo de internación fueron menores con nefrolitotomía percutánea y se redujo también la pérdida de sangre.

Snyder y Smith (1986) compararon la nefrolitotomía percutánea y la nefrolitotomía anatrófica para el tratamiento de los cálculos coraliformes y encontraron que si bien el porcentaje de fragmentos litiásicos retenidos fue mayor con la nefrolitotomía percutánea que con la nefrolitotomía anatrófica (13% contra 0%, respectivamente), el tiempo del procedimiento fue más corto, la necesidad de transfusiones sanguíneas y de narcóticos menor y el retorno al trabajo mucho más rápido con la nefrolitotomía percutánea.

En un metaanálisis realizado por el comité de la Asociación Americana de Urología se documentaron índices de estado libre de cálculos del 81,6% para la cirugía abierta de cálculos, del 80,8% para la nefrolitotomía percutánea y la litotricia con ondas de choque extracorpóreas combinadas, del 73,3% para la nefrolitotomía percutánea y sólo del 50% para la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas. Los procedimientos más invasivos alcanzaron índices mayores de estado libre de cálculos; sin embargo, la morbilidad también fue mayor. Si bien la litotricia con ondas de choque extracorpóreas tuvo la morbilidad más baja, fueron necesarias más intervenciones no planificadas. **El comité de la Asociación Americana de Urología estableció que en la mayoría de los pacientes estándar no debe utilizarse ni la monoterapia con litotricia con ondas de choque extracorpóreas ni la cirugía abierta de cálculos como primera línea de tratamiento para los coraliformes. Como guía, en la mayoría de los pacientes estándar con cálculos de estruvita cálculos coraliformes se debe utilizar la nefrolitotomía percutánea seguida de litotricia con ondas de choque extracorpóreas y/o procedimientos repetidos de nefrolitotomía percutánea** (Segura y col., 1994).

Existen solo unos pocos informes sobre la cirugía abierta de cálculos (cuadro 99-20). Algunas indicaciones, como una carga de cálculos demasiado completa para la nefrolitotomía percutánea, dependen del juicio y la experiencia del cirujano y de la disponibilidad del equipamiento. El uso de la cirugía abierta de cálculos en lugar de la nefrolitotomía percutánea y de la litotricia con ondas de choque extracorpóreas varía en gran medida en distintos lugares del mundo. Por ejemplo, en una serie de Pakistán, se utilizó la cirugía abierta de cálculos en hasta el 18% de los casos, principalmente por razones de disponibilidad del equipamiento (Talati, 1997).

Cuadro 99-20. *Cirugía abierta para los cálculos renales y ureterales en la época actual*

Autor	*Assimos y col., 1989*	*Kare y col., 1994*	*Paik y col., 1998*
Número de casos tratados con cirugía abierta (% del total de procedimientos de eliminación de los cálculos)	37 (4,1)	25 (3,13)	42 (5,4)
Índice de estado libre de cálculos	100%	71%	93%
Indicaciones (%)*			
Carga litiásica compleja	3 (8,1)	3 (12)	23 (55)
Fracaso del tratamiento endoscópico	18 (49)	51 (20)	12 (29)
Anormalidad anatómica o cirugía abierta concomitante	13 (35)	8 (32)	11 (46)
Hábito corporal	5 (14)	5 (19)	4 (10)
Otras (riñón no funcionante, factores comórbidos o deseo de un procedimiento único)	2 (5%)	6 (24%)	4 (10%)

* Algunos pacientes tuvieron más de una indicación.

No hay criterios absolutos que dictaminen la cirugía abierta de cálculos para los cálculos coraliformes. Sin embargo, los pacientes con cálculos que a juicio del cirujano requerirán múltiples procedimientos de nefrolitotomía percutánea y litotricia con ondas de choque extracorpóreas pueden ser candidatos para la cirugía abierta de cálculos. Los deseos del paciente y factores comórbidos pueden dictaminar la necesidad de realizar un solo procedimiento que justifique los riesgos asociados con un tratamiento invasivo como la cirugía abierta de cálculos. Sin embargo, es importante recordar que si bien una sola sesión de cirugía abierta de cálculos puede parecer la mejor solución para el médico y el paciente, el tejido cicatrizal que inevitablemente se formará comprometerá cualquier procedimiento de eliminación de los cálculos en el futuro. En los pacientes de alto riesgo, los procedimientos de nefrolitotomía percutánea primarios y secundarios pueden realizarse en forma segura con anestesia local (Preminger y col., 1985). Un pequeño número de pacientes son refractarios a la nefrolitotomía percutánea, a la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y a la ureteroscopia y pueden requerir la cirugía abierta de cálculos como procedimiento de salvataje.

Se ha sugerido que la obesidad mórbida sería otra indicación para la cirugía abierta de cálculos pues los pacientes mórbidamente obesos son malos candidatos para la litotricia con ondas de choque extracorpóreas y pueden ser difíciles de manejar con la nefrolitotomía percutánea. Sin embargo, en un paciente obeso la cirugía abierta de cálculos también puede presentar dificultades. Gracias a los avances de la ureteroscopia y al desarrollo de nefroscopios rígidos extralargos y de vainas de acceso percutáneas, en la actualidad es raro que se indique la cirugía abierta de cálculos en los pacientes con obesidad mórbida (Nakada y col., 1996; Nguyen y Belis, 1998; Paik y col., 1998).

La nefrectomía sigue siendo una opción para los pacientes con riñones no funcionantes o con enfermedad litiásica con un riñón contralateral normal (Paik y col., 1998). La nefrectomía parcial también es una opción para un cálculo en un área localizada de mal funcionamiento irrevocable.

Por último, los pacientes con una anormalidad anatómica asociada que requiere cirugía abierta, como la obstrucción pieloureteral y la estenosis infundibular, pueden ser candidatos para la cirugía abierta de cálculos. Algunos pacientes que requieren cirugía abierta sin relación con su problema urológico también pueden beneficiarse con una cirugía abierta de cálculos simultánea.

Cálculos ureterales

Si bien la ureterolitotomía ha sido una técnica aceptada durante décadas, desde la aparición de la endourología rara vez es utilizada. Un metaanálisis realizado por el comité de la Asociación Americana de Urología reveló índices medios de estado libre de cálculos del 87% y del 90% para los cálculos en el uréter distal tratados con cirugía abierta de cálculos y ureteroscopia respectivamente. En el uréter proximal, el índice de estado libre de cálculos con ureterolitotomía fue del 97%, comparado con el 83% con litotricia con ondas de choque extracorpóreas y con el 72% con ureteroscopia. Si bien los resultados de la cirugía abierta de cálculos para los cálculos en el uréter proximal fueron algo mejores que los obtenidos con técnicas mínimamente invasivas, la mayor morbilidad y el mayor tiempo de internación asociados con la cirugía abierta de los cálculos favorecieron el tratamiento primario de los cálculos ureterales con endourología (Segura y col., 1997). Los ureteroscopios más pequeños combinados con litotricia con láser de holmio potente han mejorado los porcentajes de éxito en el tratamiento de los cálculos ureterales desde la publicación de los resultados del comité de la AUA. En una amplia serie, el índice total de estado libre de cálculos para el tratamiento de los cálculos ureterales con eliminación de los cálculos por ureteroscopia fue del 97% (Grasso y col., 1998). La cirugía abierta de cálculos para los cálculos ureterales se indica en la actualidad solo como procedimiento de salvataje o cuando una cirugía abdominal planificada coincide con un episodio sintomático de cálculos ureterales o cuando existe otra anormalidad ureteral que requiere una reparación quirúrgica abierta.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su aprecio al Dr. Ryan Paterson por su asistencia en la preparación de las partes de este capítulo referidas a los cálculos vesicales, los cálculos en ampliaciones vesicales y los cálculos en derivaciones urinarias.

BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Razzak OM, Bagley DH: Clinical experience with flexible ureteropyeloscopy. J Urol 1992;148:1788-1792.

Abdel-Razzak OM, Bagley DH: The 6.9F semi-rigid ureteroscope in clinical use. Urology 1991;41:45-48,

Ackemlann D, Fuhrimann R, Pfluger D, et al: Prognosis after extracorporeal shock wave lithotripsy of radio-opaque renal calculi: A multivariate analysis. Eur Urol 1994;25:105-109.

Ackermann D, Griffith DP, Dunthorn M, et al: Calculation of stone volume and urinary stone staging with computer assistance. J Endourol 1989;3:355.

Agrawal MS, Aron M, Goyal J, et al: Percutaneous suprapubic cystolithotripsy or vesical calculi in children. J Endourol 1999;13:173-175.

Al-Awadi KA, Abdul Halim H, Kehinde EO, Al-Tawheed A: Steinstrasse: Comparison of incidence with and without J stenting and the effect of J stenting on subsequent management. Br J Urol Int 1999;84:618-621.

Alken P, Hutschenreiter G, Gunther R, et al: Percutaneous stone manipulation. J Urol 1981;125:463.

Al-Oaibi K, Hosking DH: Percutaneous stone removal in horseshoe kidneys. J Urol 1999;162:674-677.

Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren HW 3rd: Non-refluxing colon conduit: Experience with 70 cases. J Urol 1978;120:35-39.

Andersson L, Sylvan M: Small renal calyceal calculi as a cause of pain. J Urol 1983;130:752-753.

Andreassen KH, Dahl C, Andersen JT, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line monotherapy of solitary calyceal calculi. Scan J Urol Nephrol 1997;31:245-248.

Andren-Sandberg A: Permanent impairment of renal function demonstrated by renographic follow up in ureterolithiasis. Scand J Urol Nephrol 1983;17:81-84.

Arai Y, Kawakita M, Terachi T, et al: Long term follow-up of the Kock and Indiana pouch procedure. J Urol 1993;150:51-55.

Asci R, Aybek S, Sarikaya S, et al: The management of vesical calculi with combined optical mechanical cystolithotripsy and transurethral prostatectomy: Is it safe and effective? Br J Urol Int 1999;84:32-36.

Ashken MH: Urinary cecal reservoir. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987. pp 238-251.

Aso Y, Ohta N, Nakano M, et al: Treatment of staghorn calculi by fiberoptic transurethral nephrolithotripsy. J Urol 1990;144:17-19.

Aso Y, Ohtawara Y, Fukuta K, et al: Operative fiberoptic nephroureteroscopy: Removal of upper ureteral and renal calculi. J Urol 1987;137:629-632.

Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, et al: Urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1987;137:45.

Assimos DG, Boyce WH, Harrison LH, et al: The role of open stone surgery since extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1989;142:263.

Averkiou MA, Crum L: Cavitation: Its role in stone comminution and renal injury. In Lingeman IE, Preminger GM (eds): Topics in Clinical Urology: New Developments in the Management of Urolithiasis. New York, Igaku-Shion, 1996, pp 3-20.

Babayan RK: Stents and catheters in percutaneous renal surgery. J Endourol 1993;7:163- 168.

Badlani GH, Douenias R, Smith AD: Percutaneous bladder procedures. Urol Clin North Am 1990;17:67-73.

Bagley DH: Active versus passive deflection in flexible ureteroscopy. J Endourol 1987;1:15.

Bagley DH: Removal of upper urinary tract calculi with flexible ureteropyeloscopy. Urology 1990;35:412-416.

Bagley DH, Huffman JL, Lyon ES: Combined rigid and flexible ureteropyeloscopy. J Urol 1983;130:243.

Bailey MR, Blackstock DT, Cleveland RO, et al: Comparison of electrohydraulic lithotriptors with rigid and pressure-release ellipsoidal reflectors. I. Acoustic fields. J Acoust Soc Am 1998 104:2517-2524.

Bailey MR, Blackstock DT, Cleveland RO, et al: Comparison of electrohydraulic lithotriptors with rigid and pressure-release ellipsoidal reflectors. II. Cavitation fields. J Acoust Soc Am 1999;106:1149-1160.

Bailey PL, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 291-388.

Banner B, Ziesmer D, Collins LA: Proliferative glomerulopathy following extracorporeal shock wave lithotripsy in the pig. J Urol 1991;146:1425-1428.

Basar H, Ohta N, Kageyama S, et al: Treatment of ureteral and renal stones by electrohydraulic lithotripsy. Int Urol Nephrol 1997;29:275-280.

Batter SJ, Dretler SP: Ureterorenoscopic approach to the symptomatic calyceal diverticulum. J Urol 1997;158:709-713.

Bauer SB, Perlmutter AD, Retick AB: Anomalies of the upper urinary tract. In Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1366.

Beaghler MA, Poon MW, Dushinski IW, et al: Expanding role of flexible nephroscopy in the upper urinary tract. J Endourol 1999;13:93-97.

Beck EM, Riehle RA: The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. J Urol 1991;145:6.

Beckmann CF, Roth RA: Use of retrograde occlusion balloon catheters in percutaneous removal of renal calculi. Urology 1985;25:277-283.

Begun FP, Jacobs SC, Lawson RK: Use of prototype 3F electrohydraulic electrode with ureteroscopy for treatment of ureteral calculus disease. J Urol 1988;139:1188.

Bell BB, Lingeman JE: Anatomic basis of stone formation in patients treated percutaneously for calyceal diverticular calculi. Submitted for publication.

Bellman GC, Davidoff R, Candela J, et al: Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol 1997;157:1578-1582.

Bellman GC, Silverstein JI, Blickensderfer S, et al: Technique and follow-up of percutaneous management of calyceal diverticula. Urology 1993;42:21-25.

Benoit G. Blanchet P, Eschwege P, et al: Occurrence and treatment of kidney graft lithiasis in a series of 1500 patients. Clin Transplant 1996;10:176-180.

Benson MC, Olsson CA: Continent urinary diversion. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 3190-3245.

Benyi L, Weizheng Z, Puyun L: Protective effects of nifedipine and allopurinol on high energy shock wave induced acute changes of renal function. J Urol 1995;153:596-598.

Bercowsky E, Shalhav AL, Elbahnasy AM, et al: The effect of patient position on intrarenal anatomy. J Endourol 1999;13:257-260.

Berlin L: Radiation exposure and the pregnant patient. AJR Am J Roentgenol 1996;167:1377.

Benschy C, Bawab F, Liard A, et al: Enterocystoplasty complications in children. A study of 30 cases. Eur J Pediatr Surg 2000;10:30-34.

Bhatia V, Biyani VG: Vesical lithiasis: Open surgery vs. cystolithotripsy vs. extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1994;151:660-662.

Bagley DH: Active versus passive deflection in flexible ureteroscopy. J Endourol 1987;1:15.

Bagley DH: Removal of upper urinary tract calculi with flexible ureteropyeloscopy. Urology 1990;35:412-416.

Bhatta KM, Prien EL, Dretler SP: Cystine calculi—rough and smooth: A new clinical distinction. J Urol 1989;142:937-940.

Bierkens AF, Hendrikx AJ, DeKort WJW, et al: Efficacy of second generation lithotnptors: A multicenter comparative study of 2206 extracorporeal shock wave lithotripsy treatments with the Siemens Lithostar, Dornier HM4, Wolf Piezolith 2300, Direx Tripter XI, and Breakstone lithotriptors. J Urol 1992;148:1052.

Bierkens AF, Hendrikx AJ, De La Rosette JJM: Treatment of mid- and lower ureteric calculi: Extracorporeal shock-wave lithotripsy vs. laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity and effectiveness. Br J Urol 1998;81:31-35.

Bierkens AF, Hendrikx AJ, Ezz el Din KE, et al: The value of antibiotic prophylaxis during extracorporeal shock wave lithotripsy in the prevention of urinary tract infections in patients with urine proven sterile prior to treatment. Eur Urol 1997;31:30-35.

Biyani CS, Cornford PA, Powell CS: Ureteroscopic holmium lasertripsy for ureteric stones. Scand J Urol Nephrol 1998,32:92-93.

Blandy J, Singh M: The case for a more aggressive approach to staghorn stones. J Urol 1976:115:505-506.

Bloom BS, Hillman AI, Schwartz JS: Abruptly changing patterns of diffusion and use of extracorporeal shock wave lithotripsy. Am J Kidney Dis 1991;18:103-107.

Blyth B, Ewalt DH, Duckett JW, Snyder HM 3rd: Lithogenic properties of enterocystoplasty. J Urol 1992;148:575-577.

Bolton DM, Cosello AJ, Lenaghan D: Comparative study of the role of endourological manipulation in the treatment of ureteric calculi using extracorporeal shock wave lithotripsy. Aust N Z J Surg 1991;61:654-657.

Bombolakis EG: Photoelastic study of initial stages of brittle fracture in compression. Tectonophysics 1968;6:461-473.

Bon D, Dore B, Irani J, et al: Radiographic prognostic criteria for extracorporeal shock-wave lithotripsy: A study of 485 patients. Urology 1996;48:556-561.

Bondy IC, Maklad N, Sandler CM: Suspected urolithiasis in pregnant women: Imaging algorithm and literature review. AJR Am J Roentgenol 1996;167:869.

Bosco PJ, Nieh PT: Extracorporeal shock wave lithotripsy in combination with transurethral surgery for management of large bladder calculi and moderate outlet obstruction. J Urol 1991;145:34-36.

Boyce WH, Elkins IB: Reconstructive renai surgery following anatrophic nephrolithotomy: Follow-up of 100 consecutive cases. J Urol 1974;111:307.

Boyd SD, Everett RW, Schiff WM, Fugelso PD: Treatment of unusual Kock pouch urinary calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1988;139:805-806.

Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, et al: Serum uric acid levels in normal pregnancy with observation of the renal excretion of urate in pregnancy. J Clin Pathol 1966;19:501.

Brace WF, Bombolakis EG: A note on brittle crack growth in compression. J Geophys 1963;68:3709-3713

Brandt B, Ostri P, Lange P, et al: Painful calyceal calculi. The treatment of small non-obstructing calculi in patients with symptoms. Scan J Urol Nephrol 1993;27:75-76.

Brannen GE, Bush WH, Correa RJ, et al: Kidney stone removal: Percutaneous versus surgical lithotomy. J Urol 1985;133:6.

Brannen GE, Bush WH, Lewis GP: Calyceal calculi. J Urol 1986;135:1142-1145.

Brendel W: Effect of shock waves on canine kidney. In Gravenstein JS, Peter K (eds): Extracorporeal shock wave lithotripsy of renal stone disease: Technical and clinical aspects. Boston, Butterworths, 1986, pp 141-142.

Brenner M, Johnson DE: Ileal conduit calculi from stapler anastomosis: A long-term complication? Urology 1985;26:537-539.

Brewer SL, Atala A, Ackerman DM, et al: Shock wave lithotripsy damage in human cadaver kidneys. J Endourol 1988;4:333-339.

Brito CG, Lingeman JE, Newman DM: Long-term follow-up of renal function in ESWL-treated patients with solitary kidney. J Urol 1990;143:299.

Brodel M: The intrinsic blood vessels of the kidney and their significance in nephrotomy. Johns Hopkins Hosp Bull 1901;12:10-13.

Brown MW, Carson CC, Dunnick NR, et al: Comparison of the costs and morbidity of percutaneous and open flank procedures. J Urol 1986;136:1150.

Brownlee N, Foster M, Griffith DP, et al: Controlled inversion therapy: An adjunct to the elimination of gravity-dependent fragments following extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1990;143:1096-1098.

Bulow H, Frohmuller HGW: Electrohydraulic lithotripsy with aspiration of fragments under vision-304 consecutive cases. J Urol 1981;126:454-456.

Caldwell TC, Burns JR: Current operative management of urinary calculi after renal transplantation. J Urol 1988;140:1360-1363.

Calvano CJ, Moran ME, White MD, et al: Experimental utilization of the holmium laser in a model of ureteroscopic lithotripsy: Energy analysis. J Endourol 13;113-115.

Campbell WB, Halushka PV: Lipid derived autacoids: Eicosanoids and platelet activating factor. In Hardman JG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill, New York, 1996, pp 601-616.

Candau C, Saussine C, Lang H, et al: Natural history of residual renal stone fragments after ESWL. Eur Urol 2000;37:18-22.

Carr LK, Honey J, Jewett MA, et al: New stone formation: A comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1996;155:1565-1567.

Carson CC: Complications of percutaneous stone extraction: prevention and treatment. Semin Urol 1986;4:161-169.

Carson CC, Danneberger JE, Weinerth JL: Percutaneous lithotripsy in morbid obesity. J Urol 1988;139:243-245.

Carson CC, Nesbitt JA: Peritoneal extravasations during percutaneous lithotripsy. J Urol 1985;134:725.

Cass AS: Colonic injury with ESWL for an upper ureteral calculus. Proceedings of the 4th Symposium on Shock Wave Lithotripsy: State of the Art. Indianapolis, IN, 1988, p 2.

Cass AS: Comparison of first generation (Dornier HM3) and second generation (Medstone STS) lithotriptors: Treatment results with 13,864 renal and ureteral calculi. J Urol 1995;153:588-592.

Cass AS: The use of ungating with the Medstone lithotriptor. J Urol 1996; 156:896-898.

Castaneda-Zuniga WR, Clayman R, Smith A, et al: Nephrostolithotomy: percutaneous techniques for urinary calculus removal. AJR Am J Roentgenol 1982;139:721-726.

Castaneda-Zuniga WR, Coleman CC, Hunter DW, et al: Percutaneous nephrostomy: Basic approach and fluoroscopic techniques. In Smith AD, Castaneda-Zuniga WR, Bronson JG (ed): Endourology: Principles and Practice. New York, Thieme, 1986, pp 35-44.

Chan AL, Prasad PV, Priatna A, et al: Protective effect of aminophylline on renal perfusion changes induced by high-energy shock waves identified by Gd-DTPA-enhanced first-pass perfusion MRI. J Endourol 2000;14:117-121.

Chan SL, Stothers L, Rowley A, et al: A prospective trial comparing the efficacy and complications of the modified Dornier HM3 and MFL5000 lithotriptors for solitary renal calculi. J Urol 1995;153:1794-1797.

Charton M, Vallancian G, Veillon B, et al: Urinary tract infection in percutaneous surgery for renal calculi. J Urol 1986;135:15-17.

Chaussy CG: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: Technical Concept, Experimental Research, and Clinical Application. Basel, Switzerland, Karge, 1986.

Chaussy CG: ESWL: Past, present and future. J Endourol 1988;2:97-105.

Chaussy CG, Brendel W, Schmidt E: Extracorporeal induced destruction of kidney stones by shock waves. Lancet 1980;2:1265.

Chaussy CG, Fuchs G, Kahn R, et al: Transurethral ultrasonic ureterolithotripsy using a solid wire core. Urology 1987;29:531.

Chaussy CG, Schmidt E: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for kidney stones: An alternative to surgery? Urol Radiol 1984;6:80-87.

Chaussy CG, Schmidt E, Jocham D, et al: First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. J Urol 1982;127:417-420.

Chaussy CG, Schmidt E, Jocham D, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for treatment of urolithiasis. Urology 1984;23:59.

Chow GK, Streem SB: Contemporary urological intervention for cystinuric patients: Immediate and long-term impact and implications. J Urol 1998;160:341-345.

Cicerrello E, Merlo F, Gambaro G, et al: Effect of alkaline citrate therapy on clearance of residual stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy in sterile calcium and infection nephrolithiasis patients. J Urol 1994;151:5-9.

Claro JA, Lima ML, Ferreira U: Blood pressure changes after extracorporeal shock wave lithotripsy in normotensive patients. J Urol 1992;147:553-558.

Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Engl J Med 1992;326:281.

Clayman RV: Techniques in percutaneous removal of renal caiculi. Urol 1984;23:11-19.

Clayman RV: Outpatient treatment of middle and lower ureteric stones: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopic laser lithotripsy. J Urol 1999;162:1876-1877.

Clayman RV, Bub P, Haaff E, et al: Prone flexible cystoscope: An adjunct to percutaneous stone removal. J Urol 1987;137:65.
Clayman RV, Castaneda-Zuniga WR, Hunter DW, et al: Rapid balloon dilation of the nephrostomy track for nephrostolithotomy. Radiology 1983a;147:884-885.
Clayman RV, McClennan BL, Garvin TJ, et al: Lithostar: An electromagnetic acoustic shock wave unit for extracorporeal lithotripsy. J Endourol 1989,3:307-313.
Clayman RV, McDougall EM, Nakada SY: Percutaneous therapeutic procedures. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 2809-2864.
Clayman RV, Surya V, Miller RP, et al: Percutaneous nephrolithotomy. An approach to branched and staghorn renal calculi. JAMA 1983b;250:73.
Clayman RV, Surya V, Miller RP, et al: Percutaneous nephrolithotomy extraction of renal and ureteral calculi from 100 patients. J Urol 1984;31:868.
Cleveland RO, Bailey MR, Hartennaum B, et al: Design and characterization of a research electrohydraulic lithotriptor patterned after the Dornier HM3. Rev Scientific Inst 2000;71:2514-2525.
Coe FL, Parks IH, Lindheimer MD: Nephrolithiasis during pregnancy. N Engl J Med 1978;298:324.
Cohen TD, Preminger GM: Management of calyceal calculi. Urol Clin North Am 1997:24:81-96.
Coleman AJ, Saunders JE, Crum LA, et al: Acoustic cavitation generated by an extracorporeal shock wave lithotriptor. Ultrasound Med Biol 1987a; 13:69-76.
Coleman AJ, Saunders JE, Preston RC, et al: Pressure waveforms generated by a Domier extracorporeal shock wave lithotriptor. Ultrasound Med Biol 1987b;3:651-657.
Coleman CC: Percutaneous nephrolithotomy: Approaches. In Amplatz K, Lange PH (eds): Atlas of Endourology, Chicago, Year Book Medical, 1986, pp 115-129.
Coleman CC, Castaneda-Zuniga WR: The logical approach to stone removal: Proper selection of the nephrostomy site. In Smith AD, Cataneda-Zuniga WR, Bronson JG (eds): Endourology: Principles and Practice. New York, Thieme, 1986, pp 144-151.
Colon-Perez B, Canto RJ, Ramose ME: Simultaneous bilateral nephrostolithotomies: Immediate results in three cases. J Endourol 1987;:209.
Connors BA, Evan AP, Willis LR: The effect of discharge voltage on renal injury and impairment caused by lithotripsy in the pig. J Am Soc Nephrol 2000;11:310-318.
Consensus Conference: Prevention and treatment of kidney stones. JAMA 1988;260:977-981.
Coptcoat MJ: The Steinstrasse: Classification and management. In Lithotripsy II. London, BDI, 1987, pp 133-137.
Coptcoat MJ, Ison KT, Watson G. Wickham JEA: Laser-tripsy for ureteric stones in 120 cases: Lessons learned. Br J Urol 1988a; 61:487.
Coptcoat MJ, Webb DR, Kellet MJ et al: The Steinstrasse: A legacy of extracorporeal lithotripsy? Eur Urol 1988b;14:93-95.
Cordell WH, Wright SW, Wolfson AB, et al: Comparison of intravenous ketorolac, meperidine, and both (balanced analgesia) for renal colic. Ann Emerg Med 1996:28:151-158.
Coughlin BF, Risius B, Streem SB, et al: Abdominal radiograph and renal ultrasound versus excretory urography in the evaluation of asymptomatic patients after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1989;142:1419-23.
Coury TA, Sonda P, Lingeman JE, et al: Treatment of painful calyceal stones. Urology 1988;32:119-123.
Crum L: Surface oscillations and jet development in pulsating bubbles. J Physique 1979;40:285-288.
Crum L: Cavitation microjets as a contributory mechanism for renal calculi disintegration in ESWL. J Urol 1988;140:1587-1590.
Cummings JM, Boullier JA, Izenberg SD, et al: Prediction of spontaneous ureteral calculus passage by an artificial neural network. J Urol 2000;164:326-328.
Curran MJ, Little AF, Bouyounes B, et al: Retroperitoneoscopic technique for treating symptomatic calyceal diverticula. J Endourol 1999;3:723-725.
Curtis R, Marsh TR: Modification of the technique of percutaneous nephrolithotomy in the morbidly obese patient. Br J Urol 1997;79:138-140.
Dafnis E, Sabatini S: The effect of pregnancy on renal function: Physiology and pathophysiology. Am J Med Sci 1992;303:184.
Danuser H, Ackerman D, Marth D, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy in situ or after push-up for upper ureteral calculi: A prospective randomized trial. J Urol 1993;150:824.
Daudon M, Estepa L, Viard JP, et al: Urinary stones in HIV-I positive patients treated with Indinavir. Lancet 1997;349:1294-1295.
Davidoff R, Bellman GC: Influence of technique of percutaneous tract creation on incidence of renal hemorrhage. J Urol 1997;157:1229-1231.
Dejeter SW, Abbruzzese MR, Reid BJ, et al: Prospective randomized evaluation of antimicrobial prophylaxis in patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1989;3:43.
Del Pizzo JJ, Sklar GN: O'Brien peel-away sheath: An alternative for allograft percutaneous nephroscopy. J Endourol 1999;13:31-3.
Delakas D, Daskalopoulos G, Cranidis A: Experience with the Domier Lithotriptor MPL 9000-X for the treatment of vesical lithiasis. Int Urol Nephrol 1998;30:703-712.
Delius M: Minimal static excess pressure minimizes the effect of extracorporeal shock waves on cells and reduces it on gallstones. Ultrasound Med Biol 1997;23:611-617.
Delius M, Denk R, Berding C. et al: Biological effects of shock waves: cavitation by shock waves in piglet liver. Ultrasound Med Biol 1990a; 16:467-473.
Delius M, Enders G, Xuan Z, et ai: Biological effects of shock waves: Kidney damage by shock waves in dogs-dose dependence. Ultrasound Med Biol 1988a;14:117-122.
Delius M, Ganbihler S: Effect of shock waves on gallstones and materials. In Paumgartner G, Ferrucci J, Burhenne J, et al (eds): Lithotripsy and Related Techniques for Gallstone Treatment. Proceedings of the Third International Symposium on Biliary Lithotripsy, Chicago, Year Book, 1991, pp 27-33.
Delius M, Jordan M, Eizenhoefer H, et al: Biological effects of shock waves: kidney hemorrhage by shock waves in dogs-administration rate dependence. Ultrasound Med Biol 1988b;14:689-694.
Delius M, Mueller W, Goetz A, et al: Biological effects of shock waves: kidney hemorrhage in dogs at a fast shock wave administration rate of fifteen Hertz. J Lithotripsy Stone Dis 1990b;2:103-110.
Delnay KM, Wake RW: Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrostolithotomy. World J Urol 1988;16:375-377.
Delvecchio FC, Kuo RL, Preminger GM Clinical efficacy of combined lithoclast and Lithovac stone removal during ureteroscopy. J Urol 2000a;164:40-42.
Delvecchio FC, Kuo RL, Roland FH, et al: Clinical efficacy of combination lithoclast/Lithovac stone removal during ureteroscopy. J Endourol 1998;12(suppl 1):217.
Delvecchio FC, Preminger GM: Management of residual stones. Urol Clin North Am 2000b;27:347-354.
Densos E: The history of urology to the nineteenth century. In Murphy LJT (ed): The History of Urology. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1972.
Denstedt JD: Use of Swiss lithoclast for percutaneous nephrolithotripsy. J Endourol 1993;7:477-480.
Denstedt JD: Intracorporeal lithotriptors. In Smith AD, Badlani GH, Clayman RV, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 60-77.
Denstedt JD, Chun SS, Miller MD, et al: Intracorporeal lithotripsy with the Alexandrite laser. Lasers Surg Med 1997:20:433-436.
Denstedt JD, Clayman RV: Electrohydraulic lithotripsy of renal and ureteral calculi. J Urol 1990;143:13-17.
Denstedt JD, Clayman RV, Picus DD: Comparison of endoscopic and radiological residual fragments rate following percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1991;145:703-705.
Denstedt JD, Eberwein PM, Singh RR: The Swiss lithoclast: A new device for intracorporeal lithotripsy. J Urol 1992;148:1088-1090.
Denstedt JD, Razvi H: Management of urinary calculi during pregnancy. J Urol 1992;148:1072-1075.
Devarajan R, Ashraf M, Beck RO, et al: Holmium:YAG lasertripsy for ureteric calculi: An experience of 300 procedures. Br J Urol 1998;82:342-347.
Diamond DA, Rickwood AM, Lee PH, et al: Infection stones in children: A twenty-seven-year review. Urology 1994;43:525-527.
DiSilverio F, Gallucci M, Alpi G: Staghorn calculi of the kidney: classification and therapy. Br J Urol 1990;65:449.

Docimo SG, Orth CR, Schulam PG: Percutaneous cystolithotomy after augmentation cystoplasty: Comparison with open procedures. Tech Urol 1998;4:43-45.

Donnellan SM, Harwood LM, Webb DR: Percutaneous management of calyceal diverticular calculi: Technique and outcome. J Endourol 1999;13:83-88.

Drach GW, Dretler S, Fair W, et al: Report of the United States cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1986;135:1127-1133.

Dretler SP: The pathogenesis of urinary tract calculi occurring after conduit diversion: I. Clinical study: II. Conduit study: III. Prevention. J Urol 1973;109:204-209.

Dretler SP: Stone fragility: A new therapeutic distinction. J Urol 1988;139:1124-1127.

Dretler SP: Ureteroscopic fragmentation followed by extracorporeal shock wave lithotripsy: A treatment alternative for selected large or staghorn calculi. J Urol 1994;151:842-846.

Dretler SP: Management of the lower ureteral stone. AUA Update Series 1995;14(8):62-67.

Dretler SP, Ploykoff G: Calcium oxalate stone morphology: Fine tuning our therapeutic distinctions. J Urol 1996;155:828-833.

Dunnik NR, Carson CC 3rd, Moore AV, et al: Percutaneous approach to nephrolithiasis. AJR Am J Roentgenol 1985;144:451-455.

Dushinski JW, Lingeman JE: Simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1997:158:2065.

Dushinski JW, Lingeman JE: High-speed photographic evaluation of holmium laser. J Endourol 1998;12:177-181.

Dyer RB, Assimos DG, Regan JD: Update on interventional uroradiology. Urol Clin North Am 1997;24:623.

Dyer RB, Karstaedt N. McCullough DL, et al: Magnetic resonance imaging evaluation of immediate and intermediate changes in kidneys treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 203-205.

Eden CG, Mark IR, Gupta RR, et al: Intracorporeal or extracorporeal lithotripsy for distal ureteral calculi? Effect of stone size and multiplicity on success rates. J Endourol 1998;12:307-312.

Eisenmenger W: Shock wave measuring techniques in liquids. Proceedings of the 16th International Congress on Acoustics and 135th Meeting of the Acoustical Society of America. Seattle, 1998, pp 2793-2794.

Elashry OM, DiMeglio RB, Nakada SY, et al: Intracorporeal lithotripsy of ureteral and renal calculi using small caliber (1.9 Fr) electrohydraulic lithotripsy probes. J Urol 1996;156:1581-1585.

Elashry OM, Elbahansy AM, Rao GS, et al: Flexible ureteroscopy: Washington University experience with 9.3 F and 7.5 F Rexible ureteroscopes. J Urol 1997;157:2074.

Elbahanasy AM, Shalhav AL, Hoenig DM, et al: Lower calyceal stone clearance after shock wave lithotripsy: The impact of lower pole radiographic anatomy. J Urol 1998a;159:676-682.

Elbahanasy AM, Clayman RV, Shalhav AL, et al: Lower-pole calyceal stone clearance after shockwave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and flexible ureteroscopy: Impact of radiographic spatial anatomy. J Endourol 1998b;12:113-119.

El-Damanhoury H, Scharfe T, Ruth J, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy of urinary calculi: Experience in treatment of 3,27X patients using the Siemens Lithostar and Lithostar Plus. J Urol 1991;145:484-488.

Ellis JH, Patterson SK, Sonda LP, et al: Stones in renal calyceal diverticula: Treatment with percutaneous procedures. AJR Am J Roentgenol 1991;156:995-1000.

Erhard M, Salwen J, Bagley DH: Ureteroscopic removal of mid and proximal ureteral calculi. J Urol 1996;155:38-42.

Eshghi AM, Roth JS, Smith AD: Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney tor endourological removal of staghorn calculus. J Urol 1985; 134:525.

Eshghi AM, Schiff RG, Smith AD: Renal effects of percutaneous stone removal. Urology 1989;33:120-124.

Esuvaranathan K, Tan EC, Tung KH, et al: Stones in horseshoe kidneys: Results of treatment by extracorporeal shock wave lithotripsy and endourology. J Urol 1991;146:1213.

Ettinger B, Pak CYC, Citron JT, et al: Potassium-magnesium citrate in an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. J Urol 1997;158:2069-2073.

Evan AP, Connors BA, Pennington DJ, et al: Renal disease potentiates the injury caused by SWL. J Endourol 1999;13:619-628.

Evan AP, McAteer JA: Current perspectives on shock wave lithotripsy: Adverse effects. In Lingeman IE, Preminger GM (eds): Topics in Clinical Urology: New Developments in the Management of Urolithiasis, New York, Igaku-Shion, 1996a, pp 3-20.

Evan AP, McAteer JA: Q-effects of shock wave lithotripsy. In Coe FL, Favu MJ, Pak CYC, et al (eds): Kidney Stones: Medical and Surgical Management. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996b, pp 549-570.

Evan AP, McAteer JA, Steidle CP, et al: The mini-pig: An ideal large animal model for studies of renal injury in extracorporeal shock wave lithotripsy research. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press. 1989, pp 35-40.

Evan AP, Willis LR, Connors BA, et al: Shock wave lithotripsy-induced renal injury. Am J Kidney Dis 1991;17:445-450.

Evan AP, Willis LR, Lingeman JE, et al: Renal trauma and the risk of long-term complications in shock wave lithotripsy. Nephron 1998;78:1-8.

Evans RM: Percutaneous access in the difficult kidney. In Textbook of Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 114-128.

Evans WP, Resnick MI: Horseshoe kidney and urolithiasis. J Urol 1981;125:620-621.

Fabrizio MD, Behari A, Bagley DH: Ureteroscopic management of intrarenal calculi. J Urol 1998;19:28-42.

Farci HMA, Mosli HA, Alzimaity M, et al: In situ extracorporeal shock wave lithotripsy for primary ureteric calculi. Urology 1994;43:776.

Feagins BA, Alexander M, Dollar M, et al: Prevention of lithotripsy-inducefi hypertension in a juvenile animal model. J Urol 1991; 45:258.

Feagins BA, Wilson WY, Preminger GM: Intracorporeal electrohydraulic lithotripsy with flexible ureterorenoscopy. J Endourol 1990;4:347-351.

Fedullo LM, Pollack HM, Banner MP et al: The development of Steinstrasse after ESWL: Frequency, natural history and radiologic management. AJR Am J Roentgenol 1988;151:1145-1147.

Fernandez JA, Carson CC: Calyceal colic: Factor fiction. J Urol 1989;142:257-258.

Fernstrom I, Johannson B: Percutaneous pyelolithotomy: A new extraction technique. Scand J Urol Nephrol 1976;10:257.

Figge M: Percutaneous transperitoneal nephrolithotomy. Eur Urol 1988;14:414-416.

Fine JK, Pak CYC, Preminger GM: Effect of medical management and residual fragment on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. J Urol 1995;153:27-33.

Fischer CP, Sonda LP, Diokno AC: Use of cryoprecipitate coagulum in extracting renal calculi. Urology 1980;15:6-13.

Floratos DL, Rosette JJM: Lasers in urology. Br J Urol 1999;84:204-211.

Folger GK: Pain and pregnancy. Obstetr Gynecol 1955;5:513.

Forsyth MJ, Fuchs EF: The supracostal approach for percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 1987:137:197-198.

Frabboni R, Santi V, Ronchi M, et al: Echo-guided SWL of vesical stones with the Dornier MPL 9000 lithotriptor in obstructed and unobstructed patients. J Endourol 1998;12:81-86.

Franco I, Levitt SB: Urolithiasis in the patient with augmentation cystoplasty: Pathogenesis and management. AUA Update Series 1998; 17:2.

Frang D, Hamvas A, Kalman J, et al: Experience with the Direx Tripter X-l shock wave lithotriptor. Internat Urol Nephrol 1992;24:481-490.

Franzoni DF, Decter RM: Percutaneous vesicolithotomy: An alternative to open bladder surgery in patients with an impassable or surgically ablated urethra. J Urol 1999;162:777-778.

Frauscher F, Höfle G, Janetschek C: A randomized controlled trial to assess the incidence of new onset hypertension in patients after shock wave lithotripsy for asymptomatic renal calculi. J Urol 1999;3:806.

Freiha GS, King DH, Teichman JM: Holmium:YAG laser damage- to ureteral guidewire. J Endourol 1997;11:173-175.

Fuchs AM, Fuchs GJ: Retrograde intrarenal surgery for calculus disease: New minimally invasive treatment approach. J Endourol 1990;4:337-345.

Fuchs AM, Wolfson BA, Fuchs GJ: Staghorn stone treatment with extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy: Long-term results. 3 Endourol 1991;5:45.

Fuchs E, Forsyth MJ: Supracostal approach for percutaneous ultrasonic lithotripsy. Urol Clin North Am 1990;17:99.
Fuchs GJ: Ultrasonic lithotripsy in the ureter. Urol Clin North Am 1988;15:347-359.
Fuchs GJ, Gelman J, Tognoni P: Extracorporeal shock wave lithotripsy followed by retrograde intrarenal surgery. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 111-116.
Ganem JP, Carson CC: Frere Jacques Beaulieu: From rogue lithotomist to nursery rhyme character. J Urol 1999;161:1067-1069.
Gartner JM, Cousten DR, Kliger AS, et al: Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. Am J Med 1986;81:451.
Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, et al: Retroperitoneal laparoscopic ureterolithotomy for multiple mid ureteral calculi. J Urol 1994;151: 1001-1002.
Gedroyc WMW, Maclver D, Joyce MRL, et al: Percutaneous stone and stent removal from renal transplant. Clin Radiol 1989;40:174-177.
Gettman MT, Segura JW: Struvite stones: Diagnosis and current treatment concepts. J Endourol 1999;13:653-658.
Giblin JG, Lossef S, Pahira JJ: A modification of standard percutaneou nephrolithotomy technique for the morbidly obese patient. Urology 1995;46:491-493.
Gil-Vernet JM: Intra-operative radiographic exploration: Renal contact radiography and three dimensional radiography of the kidney. In Roth RA, Finlayson B (eds): Stones: Clinical Management of Urolithiasis Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.
Ginsberg D, Huffman JL, Lieskovsky G, et al: Urinary tract stones: A complication of the Kock pouch continent urinary diversion. J Urol 1991;145:956-959.
Glanz S, Laungani GB, Gordon DH, et al: Percutaneous removal of renal calculi: An alternative approach. Urol Radiol 1986;8:40-43.
Glowacki LS, Beecroft ML, Cook RJ, et al: The natural history of symptomatic urolithiasis. J Urol 1992;147:319-321.
Goh M, Wolf JS: Almost totally tubeless percutaneous nephrolithotomy: Further evolution of the technique. J Endourol 1999;13:177-180.
Goldfisher ER, Jabbour ME, Stravodimos KG, et al: Techniques of endopyelotomy. Br J Urol 1998:82:1-7.
Goldwasser B, Cohen RH, Dunnick NR, et al: Role of linear tomography in evaluation of patients with nephrolithiasis. Urology 1989;33:253.
Golijanin D, Katz R, Verstandig A, et al: The supracostal percutaneous nephrostomy for treatment of staghorn and complex kidney stones. J Endourol 1998:12:403.
Goodman TM: Ureteroscopy with pediatric cystoscope in adults. Urology 1977;9:394.
Goodwin WE, Casey WC, Woolf W: Percutaneous trocar (needle) nephrostomy in hydronephrosis. JAMA 1955:157:891.
Gorton E, Whitfield HN: Renal calculi in pregnancy. Br J Urol 1997; 80:4-9.
Gould DL: Holmium:YAG laser and its use in the treatment of urolithiasis: Our first 160 cases. J Endourol 1998;12:23-26.
Graff J, Benkert S. Pastor J, et al: Experience with a new multifunctional lithotriptor, the Dornier MFL 5000: Results of 415 treatments. J Endourol 1989;3:315.
Graff J, Deidrichs W, Schultz H: Long-term follow-up in 1,003 extracorporeal shock wave lithotripsy patients. J Urol 1988;140:479.
Graham JB, Nelson JB: Percutaneous calyceal irrigation during extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole renal calculi. J Urol 1994;152:2227.
Grantham JR, Millner MR, Kaude JV, et al: Renal stone disease treated with extracorporeal shock wave lithotripsy: Short-term observations in 100 patients. Radiology 1986;158:203-206.
Grasso M: Experience with the holmium laser as an endoscopic lithotrite. Urology 1996a;48:199.
Grasso M: Flexible fiberoptic ureteropyeloscopy. In Smith AD (ed): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis. 1996b, pp 443-454.
Grasso M: Ureteroscopic lithotripsy. Curr Opin Urol 1999;9:329-333.
Grasso M, Bagley D: A 7.4/8.2 F actively deflectable, flexible ureteroscope: A new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy. Urology 1994;43:435-441.
Grasso M, Bagley D: Small diameter, actively deflectable. flexible ureteropyeloscopy. J Urol 1998;160:1648-1653.
Grasso M, Beaghler M, Loisides P: The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: II. Cost and outcome assessment of 112 primary ureteral calculi. Urology 1995a;45:372-376.
Grasso M, Chalik Y: Principles and applications of laser lithotripsy: Experience with the holmium laser lithotrite. J Clin Lasers Surg Med 1998;16:3-7.
Grasso M, Conlin M, Bagley D: Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghom calculi. J Urol 1998;160:346-351.
Grasso M, Ficazzola M: Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole calyceal calculi. J Urol 1999;162:1904-1908.
Grasso M, Lang G, Loisides P, et al: Endoscopic management of the symptomatic-calyceal diverticular calculus. J Urol 1995b;153:1878-1881.
Grasso M, Loisides P, Beaghler M, et al: The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: I. A critical review of 121 extracorporeal shock-wave lithotripsy failures. Urology 1995c;45:363-367.
Grasso M, Taylor F: Techniques for percutaneous renal access. In Sosa RE, Jenkins AD, Albala DM, Perlmutter AP (eds): Textbook of Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1997, pp 99-113.
Green DF, Lytton B: Early experience with direct vision electrohydraulic lithotripsy of ureteral calculi. J Urol 1985;133:767-770.
Grenabo L, Hedelin H, Mohsevand C, et al: Stone fragmentation pattern of piezoelectric shockwave lithotripsy in vitro. J Endourol 1998;12:247-249.
Griffith DP, Gibson JR, Clinton CW, et al: Acetohydroxamic acid: Clinical studies of a urease inhibitor in patients with staghorn renal calculi. J Urol 1978;119:9.
Griffith DP, Valiquene L: PICA/burden: A staging system for upper tract urinary stones. J Urol 1987;138:253.
Grocela JA, Dretler SP: Intracorporeal lithotripsy. Urol Clin North Am 1997;24:13-23.
Gross AJ, Kugler A, Seseke F, et al: Push and smash increases success rates in treatment of ureteric caiculi by ESWL. Int Urol Nephrol 1998;30:417-421.
Gupta NP, Singh DV, Hemal AK, et al: Infundibulopelvic anatomy and clearance of inferior calyceal calculi with shock wave lithotripsy. J Urol 2000;163:24-27.
Hagen-Cook K, Althausen AF: Early observations on 31 adults with nonrefluxing colon conduits. J Urol 1979;121:13-16.
Harmon WJ, Kleer E, Segura JW: Laparoscopic pyelolithotomy for calculus removal in a pelvic kidney. J Urol 1996;155:2019-2020.
Harper JM, Sarnuell CT, Hallson PC, et al: Risk factors for calculus formation in patients with renal transplant. Br J Urol 1994;74:147-150.
Havel D, Saussine C, Fath C, et al: Single stones of the lower pole of the kidney. Eur Urol 1998;33:396-400.
Hedelin H, Geterud K, Grenabo C, et al: Percutaneous surgery for stones in pyelocalyceal diverticula. Br J Urol 1988;62:206-208.
Hela M, Black T, Lockhart J, et al: The Hickman peel-away sheath: Alternative for pediatric percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 1997;11:171-172.
Hendricks SK, Ross SO, Krieger JN: An algorithm for diagnosis and therapy of management and complications of urolithiasis during pregnancy. Surg Gynecol Obstet 1991;172:49.
Hendricks AJM, Bierkens AF, Bos R, et al: Treatment of stones in calyceal diverticula: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus percutaneous nephrolitholapaxy. Br J Urol 1992;70:478-482.
Hendrikx AJM, Bierkens AF, Oosterhof GON, et al: Treatment of proximal and midureteral calculi: A randomized trial of in situ and push-back extracorporeal lithotripsy. J Endourol 1990;4:353-359.
Henriksson C, Geterud L, Grenabo L, et al: Percutaneous renal and ureteric stone extraction. Scand J Urol Nephrol 1989;23:291.
Hepp W: Survey of the development of shock wave lithotripsy. Dornier Medizintechnick GmbH, September 1984.
Heyns CF, van Gelderen WFC: 3-dimensional imaging of the pelvocaliceal system by computerized tomographic reconstruction. J Urol 1990;144:1335-1338.
Hjollund ME: The value of tomography for the demonstration of small intrarenal calcifications. Br J Radiol 1972;45:203.
Hockley NM, Lingeman JE, Hutchinson CL: Relative efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of cystine calculi. J Endourol 1989;3:273-285.
Hofbauer J, Hobarth K, Marberger M: Electrohydraulic versus pneumatic disintegration in the treatment of ureteral stones: A randomized, prospective trial. J Urol 1995;153:623-625.
Hofmann R, Stoller ML: Endoscopic and open stone surgery in morbidly obese patients. J Urol 1992;148:1108-1111.

Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Lampel A, et al: Tumor in the horseshoe kidney: Clinical implications and review of embryogenesis. J Urol 1992;147:1098-1102.
Hollensbe DW, Foster RS, Brito CG, Kopecky K: Percutaneous access to a continent urinary reservoir for removal of intravesical calculi: A case report. J Urol 1993;149:1546-1547.
Holman E, Toth C: Laparoscopically assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in pelvic dystopic kidneys: Experience in 15 successful cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1998;8:431-435.
Holm-Nielsen A, Jorgensen T, Mogensen P, et al: The prognostic value of probe renography in ureteric stone obstruction. Br J Urol 1981;53:504-507.
Honey DA, Luymes RG, Weir MJ, et al: Mechanical percussion inversion can result in relocation of lower pole stone fragments after shock wave lithotripsy. Urology 2000;55:204-206.
Honey RJ: Assessment of new tipless nitinol stone basket and comparison with an existing flat-wire basket. J Endourol 1998;12:529-531.
Hopper KD, Sherman JL, Luthke JM, et al: The retrorenal colon in the supine and prone patient. Radiol 1987a;162:443-446.
Hopper KD, Sherman JL, Williams MD, et al: The variable anteroposterior position of the retroperitoneal colon to the kidneys. Invest Radiol 1987b,22:298-302.
Hopper KD, Yakes WF: The posterior intercostal approach for percutaneous renal procedures: Risk of puncturing the lung, spleen, and liver as determined by CT. AJR Am J Roentgenol 1990;154:115-117.
Horowitz E, Schmidt JD: Renal calculi in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1985,28:324.
Houshiar AM, Ercole CJ: Urinary calculi during pregnancy. Postgrad Med 1996;100:131.
Howarth AT, Morgan DB, Payne RB: Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance. Am J Obstet Gynecol 1977;129:499.
Hsu THS, Streem SB: Metabolic abnormalities in patients with calyceal diverticular calculi. J Urol 1998;160:1640-1642.
Huang S, Patel H, Bellman GC: Cost effectiveness of electrohydraulic lithotripsy v. candela pulsed-dye laser in management of the distal ureteral stone. J Endourol 1998,12:237-239.
Hubner WA, Irby P, Stoller ML: Natural history and current concepts for the treatment of smail ureteral calculi. Eur Urol 1993;24:172-176.
Hubner WA, Porpaczy P: Treatment of calyceal calculi. Br J Urol 1990;66:9-11.
Huffman JL: Endoscopic management of complications of continent urinary diversion. Urology 1992;39:145-149.
Huffman JL, Bagley DH, Shoenberg HW, et al: Transurethral removal of large ureteral and renal pelvic calculi using ureteroscopic ultrasonic lithotripsy. J Urol 1983;30:31.
Hulbert JC: The percutaneous extraction of difficult renal stones. Semin Urol 1986;4:139.
Hulbert JC, Reddy PK, Hunter DW, et al: Percutaneous techniques for the management of calyceal diverticula containing calculi. J Urol 1986;135:225-227.
Hunter DW: Percutaneous nephrostomy in transplant kidneys—techniques. In Amplatz K, Lang P (eds): Atlas of Endourology. Chicago, Year Book Medical, 1986, pp 89-101.
Hunter PT, Hawkins IF, Finlayson B, et al: Hunter-Hawkins retrograde transcutaneous nephrostomy: A new technique. Urology 1983;22: 583-587.
Husmann DA, Milliner DS, Segura JW: Ureteropelvic junction obstruction with a simultaneous renal calculus: Long-term follow-up. J Urol 1995;153:1399-1402.
Husmann DA, Milliner DS, Segura JW: Ureteropelvic junction obstruction with concurrent renal pelvic calculi in the pediatric patient: A long-term follow-up. J Urol 1996;156:741-743.
Ibrahim AIA, Shetty SD, Awad RM, et al: Prognostic factors in the conservative treatment of ureteric stones. Br J Urol 1991;67:358-361.
Ikari O, Neno NR Jr, Levi D'Ancona CA, Rodrigues Palma PC: Percutaneous treatment of bladder stones. J Urol 1993;149:1499-1500.
Inglis JA, Tolley DA: Antibiotic prophylaxis at the time of percutaneous stone surgery. J Endourol 1988;2:59-62.
Irby PB. Schwartz BF, Stoller ML: Percutaneous access techniques in renal surgery. Tech Urol 1999;5:29.
Irving SO, Calleja R, Lee F, et al: Is the conservative management of ureteral calculi of >4 mm safe? Br J Urol 2000;85:637-640.
Jackman SV, Docimo SG, Cadeddu JA, et al: The "mini-perc" technique: A less invasive alternative to percutaneous nephrolithotomy. World J Urol 1998a;16:371-374.
Jackman SV, Hedican SP, Peters CA, et al: Percutaneous nephrolithotomy in infants and preschool age children: Experience with new technique. Urology 1998b;52:697-701.
Jaeger P, Constantinides C: Canine kidneys: Changes in blood and urine chemistry after exposure to extracorporeal shock waves. In Lingeman E, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 7-10.
Jaeger P, Redha S, Uhlschmid G, et al: Morphological changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave treatment. Urol Res 1988;16:161-160.
Janetschek GJ, Frauscher F, Knapp R, et al: New-onset hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: Age-related incidence and prediction by intrarenal resistive index. J Urol 1997;158:346-351.
Janetschek GJ, Kunzel KH: Percutaneous nephrolithotomy in horseshoe kidneys applied anatomy and clinical experience. Br J Urol 1988;62:117-122.
Jarren TW, Pound CR, Kavoussi LR: Stone entrapment during removal of infection stones from a continent diversion. J Urol 1999;162:775-776.
Jarrett TW, Smith AD: Percutaneous treatment of calyceal diverticula. In Smith AD (eds): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 153-158.
Jenkins AD, Gillenwater JY: Extracorporeal shock wave lithotripsy in the prone position: Treatment of stones in the distal ureter or anomalous kidney. J Urol 1988;139:911-915.
Jerrard DJ, Gerber GS, Lyon ES: Management of acute ureteral obstruction in pregnancy utilizing ultrasound-guided placement of ureteral stents. Urology 1993;42:263.
Jewett MAS, Bombardier C, Logan AG, et al: A randomized controlled trial to assess the incidence of new onset hypertension in patients after shock wave lithotripsy for symptomatic renal calculi. J Urol 1998;160:1241-1243.
Johrde LG, Cocks FH: Fracture strength studies of renal calculi. J Mat Sci Lett 1985;4:1264-1265.
Jones DA, George NJR, O'Reilly PH, et al: The biphasic nature of renal functional recovery following relief of chronic obstructive uropathy. Br J Urol 1988;61:192-197.
Jones DJ, Russell GL, Kellett MJ, Wickham JEA: The changing practice of percutaneous stone surgery. Review of 1000 cases 1981-1988. Br J Urol 1990;66:1.
Jones DJ, Wickham JEA, Kellett MJ: Percutaneous nephrolithotomy for calculi in horseshoe kidneys. J Urol 1991;145:481-483.
Jones JA, Lingeman JE, Steidle CP: The roles of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in the management of pyelocalyceal diverticula. J Urol 1991;146:724-727.
Kachel TA, Vijan SR, Dretler SP: Endourological experience with cystine calculi and a treatment algorithm. J Urol 1991;145:25.
Kaefer M, Hendren WH, Bauer SB, et al: Reservoir calculi: A comparison of reservoirs constructed from stomach and other enteric segments. J Urol 1998;160(6 pt 1):2187-2190.
Kahnoski RJ, Lingeman JE, Coury TA, et al: Combined percutaneous and extracorporeal shock wave lithotripsy for staghorn calculi: An alternative to anatrophic nephrolithotomy. J Urol 1986;135:679.
Kajikawa H, Kameoka H. Nishimoto N, et al: Ectopic ureteral opening in four males: Including a case of inverted Y ureteral duplication. Acta Urol Japan 1985;31:2039-2048.
Kane CJ, Bolton DM, Stoller ML: Current indications for open stone surgery in an endourology center. Urology 1994;45:218.
Karawi MA, Mohamed AR, El-Etaibi KE: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) induced erosions in upper gastrointestinal tract. Urology 1987;30:224-227.
Karlin GS, Smith AD: Approaches to the superior calyx: Renal displacement technique and review of options. J Urol 1989;142:774-777.
Karlin GS, Urivetsky M, Smith AD: Side effects of extracorporeal shock wave lithotripsy: Assessment of urinary excretion of renal enzymes as evidence of tubular injury. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 3-6.
Karlsen SJ, Berg K: Acute changes in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with a solitary kidney. J Urol 1991;145:253-256.

Karlsen SJ, Smevik B, Stenstrom J, et al: Acute physiological changes in canine kidneys following exposure to extracorporeal shock waves. J Urol 1990;143:1280-1283.
Kataoka T, Kasahara T, Kobashikawa K, et al: Changes in renal blood flow after treatment with ESWL in patients with renal stones: Studies using ultrasound color Doppler method. J Urol 1993;84:851-856.
Kattan S, Husain I, El-Faqih SR, et al: Incidence of bacteremia and bacteriuria in patients with non-infection-related urinary stones undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1993;7:449.
Kaude JV, Williams JL, Wright PG, et al: Sonographic evaluation of the kidney following extracorporeal shock wave lithotripsy. J Ultrasound Med 1987;6:299-306.
Kaude JV, Williams MC, Millner MR, et al: Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock wave lithotripsy. AJR Am J Roentgenol 1985;145:305-314.
Kavoussi LR, Albala DM, Basler JW, et al: Percutaneous management of urolithiasis during pregnancy. J Urol 1992;148:1069.
Kavoussi LR, Jackman SV, Bishoff JT: Renal colic during pregnancy: A case for conservative treatment. J Urol 1998;160:837.
Kaye KW, Clayman RV: Tamponade nephrostomy catheter for percutaneous nephrostolithotomy. Urology 1986;27:441-445.
Keeley FX, Gialas I, Pillai M, et al: Laparoscopic ureterolithotomy: The Edinburgh experience. Br J Urol 1999a;84:765-769.
Keeley FX, Moussa SA, Smith G, et al: Clearance of lower-pole stones following shock wave lithotripsy: Effect of the infundibulopelvic angle. Eur Urol 1999b;36:371-375.
Keeley FX, Pillai M, Smith G, et al: Electrokinetic lithotripsy: Safety, efficacy and limitations of a new form of ballistic lithotripsy. Br J Urol 1999c;84:261-263.
Kelleher JP, Plail RO, Dave SM, et al: Sequential renography in acute urinary tract obstruction due to stone disease. Br J Urol 1991;67:125-128.
Kerbl K, Clayman RV, Chandhoke PS, et al: Percutaneous stone removal with the patient in flank position. J Urol 1994;151:686.
Kerlan RK Jr, Kahn RK, Laberge JM, et al: Percutaneous removal of renal staghom calculi. AJR Am J Roentgenol 1985;145:797-801.
Khoury AE, Salomon M, Doche R, et al: Stone formation after augmentation cystoplasty: The role of intestinal mucus. J Urol 1997;158: 1133-1137
Kim SC, Oh CH, Moon YT, Kim KD: Treatment of Steinstrasse with repeated extracorporeal shock wave lithotripsy: Experience with piezoelectric lithotriptor. J Urol 1991;145:489-491.
Kinder RB, Osborn DE, Flynn JT, et al: Ureteroscopy and ureteric calculi: How useful? Br J Urol 1987;60:506-508.
Kirkali Z, Esen AA, Akan G: Place of double-I stents in extracorporeal shock wave lithotripsy Eur Urol 1993;23:460-462.
Kirkali Z, Esen AA, Mungan MU: Effectiveness of extracorporeal shock-wave lithotripsy in the management of stone-bearing horseshoe kidneys. J Endourol 1996;10:13-15.
Klee LW, Brito CG. Lingeman IE: The clinical implications of brushite calculi. J Urol 1991:145:715-718.
Knapp PM, Kulb TB, Lingeman IE, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy induced perirenal hematomas. J Urol 1988;139:700-703.
Knapp PM, Scott IW, Lingeman IE: Magnetic resonance imaging following extracorporeal shock wave lithotripsy with the Dornier HM3 lithotriptor. J Urol 1987;137:287.
Knapp R, Frauscher F, Helweg G, et al: Age-related changes in resistive index following extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1995;154:955-958.
Knapp R, Frauscher F, Helweg G. et al: Blood pressure changes after extracorporeal shock wave nephrolithotripsy: Prediction by intrarenal resistive index. Eur Radiol 1996;6:665-669.
Knispel HH, Klan R, Heicappell R, et al: Pneumatic lithotripsy applied through deflected working channel of mini-ureteroscope: Results in 143 patients. J Endourol 1998:12:513-515.
Koga S, Arakai Y, Matsuoka MD, et al: Staghorn calculi: Long-term results of management. Br J Urol 1991;68:122-124.
Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia IA: Indinavir urolithiasis: An emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. J Urol 1999;161:1765-1768.
Kohrmann KU, Rassweiler J, Alken P: The recurrence rate of stones following ESWL. World J Urol 1993;11:26-30.
Kohrmann KU, Rassweiler II, Manning M, et al: The clinical introduction of a third generation lithotriptor Modulith SL20. J Urol 1995;153:1379-1383.
Kojima Y, Yoshimura M, Hayashi Y, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy for vesical lithiasis. Urol Int 1998;61:35-38.
Kok TP, Ming TS, Consigliere D: Ureteroscopic lithoclast lithotripsy: A cost effective option. J Endourol 1998;12:341-344.
Kourambas J, Byrne RR, Preminger GM: Does a ureteral access sheath facilitate ureteroscopy? J Urol 2000;163:66.
Krings F, Tuerk CH, Steinkogler I, Marberger M: Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment ("stir-up") promotes discharge of persistent calyceal stone fragments after primary extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1992;148:1040-1042.
Krongrad A, Saltzman B, Tannenbaum M: Enzymuria after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1991:5:209-211.
Krongrad A, Saltzman B, Tannenbaum M, et al: Enzymuria following extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1988:139:324.
Kronner KM, Casale AJ, Cain MP, et al: Bladder calculi in the pediatric augmented bladder. J Urol 1998;160:1096-1098.
Kropp KA: Surgieal approaches to renal and ureteral calculi. Urol Clin North Am 1983;10:617.
Kumar PVS, Joshi HB, Keeley FX, et al: An acute infundibulopelvic angle predicts failure of flexible ureterorenoscopy for lower calyceal stones. J Urol 2000;163:339.
Kupeli B, Biri H, Isen K, et al: Treatment of ureteral stones: Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and endourologic alternatives. Eur Urol 1998a;34:474-479.
Kupeli B, Biri H, Sinik Z, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower calyceal calculi. Eur Urol 1998b;34:203-206.
Kupeli B, Isen K, Biri H, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy in anomalous kidney. J Endourol 1999;13:349-352.
Kuwahara M, Orikesa S: Clinical application of extracorporeal shock wave lithotripsy using microexplosives. J Urol 1987;137:837-840.
Lam HS, Lingeman JE, Barron M, et al: Staghorn calculi: Analysis of treatment results between initial percutaneous nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy with relerence to stone surface area. J Urol 1992a;147:1219.
Lam HS, Lingeman JE, Mosbaugh PG, et al: Evolution of the technique of combination therapy for staghorn calculi: A decreasing role for extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1992b;148:1058.
Lam HS, Lingeman IE, Russo R, et al: Stone surface area determination techniques: A unifying concept of staghorn stone burden assessment. J Urol 1992c;148:1026-1029.
Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, et al: Urolithiasis in horseshoe kidneys: Therapeutic management. Urology 1996;47:182-186.
Lange EK: Percutaneous nephrostolithotomy and lithotripsy: A multiinstitutional survey of complications. Radiology 1987;162:25.
Lange EK; Percutaneous infundibuloplasty management of calyceal diverticula and infundibular stenosis. Radiology 1991;181:871.
Lange PH, Reddy PK, Hulben IC, et al: Percutaneous removal of calyceal and other inaccessible stones: Instruments and techniques. J Urol 1984;132:439-442.
Laparoscopic ureterolithotomy-experience from 26 cases. J Urol 1999; 161:370.
Larsen EH, Gasser TC, Madsen PO: Antimicrobial prophylaxis in urologic surgery. Urol Clin North Am 198;13:591.
Lawson RK, Murphy J, Taylor AJ, et al: Retrograde method for percutaneous access to the kidney. Urology 1983;22:580-582.
Lechevallier E, Siles S, Ortega IC, et al: Companson by SPECT of renal cars after extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotomy. J Endourol 1993;7:465-467.
Lee CK, Smith AD: Percutaneous transperitoneal approach to the pelvic kidney for endourologic removal of calculus; three cases with two success. J Endourol 1992;6:133.
Lee WI: Nephrostomy drainage. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 60-65.
Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, et al: Complications of percutaneous nephrolithotomy. AIR Am J Roentgenol 1987a;148:177.
Lee WJ, Smith AD, Cubelli V, et al: Percutaneous nephrolithotomy: Analysis of 500 consecutive cases. Urol Radiol 1986;8:61-66.
Lee WJ, Smith AD, Snyder JA: Staghorn calculi: Endourologic management in 120 patients. Radiology 1987b;165:85.
Lee YH, Huang WC, Tsai JY, et al: The efficacy of potassium citrate based medical prophylaxis for preventing upper urinary tract calculi: A midterm follow-up study. J Urol 1999;161:1453-1457.
Lehtoranta K, Mankinen P, Taari K, et al: Residual stones after percutaneous nephrolithotomy: sensitivities of different imaging methods in renal stone detection. Ann Chir Gynaecol 1995;84:43-49.

Leidi GL, Berti GL, Canclini L, et al: Ureteroscopy and stone lithotripsy with lithoclast: Personal experience. Arch Ital Urol Andol 1997;69:181-183.

LeRoy AI: Percutaneous access. In Smith AD (ed): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, 1996, pp 199-210.

LeRoy AI, Williams HJ, Bender CE, et al: Colon perforation following percutaneous nephrostomy and renal calculus removal. Radiology 1985;155:83-85.

Leventhal E, Rozanski T, Crain T, et al: Indwelling ureteral stents as definitive therapy for distal ureteral calculi. J Urol 1995;153:34.

Liatsikos EN, Bernardo NO, Dinlenc CZ, et al: Calyceal diverticular calculi: Is there a role or metabolic evaluation? J Urol 2000;164:18-20.

Libby IM, Meacham RB, Griffith DP: The role of silicone ureteral stents in extracorporeal shock wave lithotripsy of large renal calculi. J Urol 1988;139:15-17.

Liedle B, Jocham D, Lunz C, et al: Five year follow up of urinary stone treatment with extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1988;2:157-162.

Lifshitz DA, Lingeman JE, Zafar FS, et al: Alterations in predicted growth rates of pediatric kidneys treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1998;12:469-475.

Lifshitz DA, Shalhav AL, Lingeman JE, et al: Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. J Endourol 1999a;13:669-678.

Lifshitz DA, Winkler HZ, Gross M, et al: Predictive value of urinary cultures is assessment of microbial colonization of ureteral stents. J Endourol 1999b;13:735-738.

Lingeman JE: Non-staghorn renal calculi. In Lingeman IE, Smith LH, Woods JR, Newman DM (eds): Urinary Calculi. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989a, pp 149-162.

Lingeman IE: Percutaneous procedures. In Lingeman JE, Smith LH, Woods JR, Newman DM (ed.): Urinary Calculi. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989b, pp 322-359.

Lingeman JE: Special challenges. In Lingeman JE. Smith LH, Woods JR. Newman DM (eds): Urinary Calculi. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989c, pp 206-258.

Lingeman JE: Ureteral calculi. In Lingeman JE, Smitb LH. Woods JR, Newman DM, (eds): Urinary Calculi. Philadelphia, Lea & Febiger. 1989d, pp 192- 205.

Lingeman JE: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Urol Clin North Am 1997;24:185-211.

Lingeman JE: Prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis: Initial long-term results. J Urol 2001; in press.

Lingeman JE, Coury TA, Newman DM, et al: Comparison of results and morbidity of percutaneou nephrostolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1987a;138:485-490.

Lingeman JE, Kulb TB, Newman DM, et al: Hypertension following ESWL. J Urol 1987:137:142.

Lingeman JE, Newman D, Mertz JHO, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy: Methodist Hospital of Indiana experience. J Urol 1986:135:1134-1137.

Lingeman JE, Newman DM, Siegel YI, et al: Shock wave lithotripsy with the Dornier MFL5000 lithotriptor using an external fixed rate signal. J Urol 1995a:154:951-954.

Lingeman JE, Newmark JR, Wong MYC: Classification and management of taghorn calculi. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995b, pp 136-144.

Lingeman JE, Siegel YI, Steele B, et al: Management of lower pole nephrolithiasis: A critical analysis. J Urol 1994;151:663-667.

Lingeman JE, Siegel Yl, Steele B: Metabolic evaluation of infected renal lithiasis: Clinical relevance. J Endourol 1995c:9:51.

Lingeman JE, Smith LH, Woods JR. et al: Staghorn calculi. In Lingeman JE, Smith LH, Woods JR, Newman DM (eds): Urinary Calculi. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989a, pp 163-191.

Lingeman JE, Woods J: Commentary on ESWL and blood pressure. J Urol 1995;154:3-5.

Lingeman JE, Woods J, Toth PD, et al: The role of lithotripsy and its side effects. J Urol 1989b;141:793-797.

Liong ML, Clayman RV, Gittes RF, et al: Treatment options for proximal ureteral urolithiasis: Review and recommendations. J Urol 1989;141:504-509.

Lipsky H, Wuernschimmel E: Laparoscopic lithotomy for ureteral stones. Minim Invasive Ther 1993;2:19-22.

Littleton RH, Cerny JC, Miles B: Use of occlusion balloon catheter in percutaneous renal stone extraction. Urology 1985:27:527-528.

Littleton RH, Melser M, Kupin W: Acute renal failure following bilateral extracorporeal shock wave lithotripsy without ureteral obstruction. In Lingeman JE. Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 197-201.

Locke DR, Newman RC, Steinbock GS, et al: Extracorporeal shockwave lithotripsy in horseshoe kidneys. Urol 1990;35:407-411.

Logarakis NF, Jewett MAS, Luymes J, Honey RJ: Variation in clinical outcome following shock wave lithotripsy. J Urol 2000;163:721-725.

Lokhandwalla M, Sturtevant B: Fracture mechanisms model of stone comminution in ESWL and implications for tissue damage. Phys Med Biol 2000;45:1923-1940.

Loughlin KR: Management of urologic problems during pregnancy. Urology 1994;44:159.

Lower Pole Study Group: Lower pole I: A prospective randomized trial of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for lower pole nephrolithiasis, initial results. Submitted for publication .

Lyon ES, Kyker JC, Schoenberg HW: Transurethral ureteroscopy in women: A ready addition to the urological armamentarium. J Urol 1978;119;35.

MacNeily AE, Goldenberg SL, Allen GJ, et al: Sonographic visualization of the ureter in pregnancy. J Urol 1991;146:298.

Maheshwari PN: The Amplatz sheath in the female urethra: a safe and effective approach for cystolitholapaxy. Br J Urol 1998;82:754.

Maheshwari PN, Oswal AT, Bansal M: Percutaneous cystolithotomy for vesical calculi: A better approach. Tech Urol 1999;5:40-42.

Mahoney JE, Segal M, Angel J, et al: A new type of urinary calculus: Indinavir. J Urol 1998;159:176.

Maikrantz P, Coe FL, Parks JH, et al: Nephrolithiasis in pregnancy. Am J Kidney Dis 1987;9:354.

Marberger M: Disintegration of renal and ureteral calculi with ultrasound. Urol Clin North Am 1983;10:729-742.

Marberger M, Turk C, Steinkogler I: Painless piezoelectric extracorporeal lithotripsy. J Urol 1988;139:695-699.

Marshal VF: Fiberoptics in urology. J Urol 1964;91:110-114.

Marshall S: Coagulum pyelolithotomy. Urol Clin North Am 1983; 10:677.

Mattelaer P, Schroder T, Fisher N, et al: In situ extracorporeal shockwave lithotripsy of distal ureteral stones: Parameters for therapeutic success. Urol Inter 1994:53:87-91.

May DJ, Chandhoke PS: Efficacy and cost-effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy for solitary lower pole renal calculi. J Urol 1998:159:24-27.

McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC, et al: Benign prostatic hyperplaia: Diagnosis and treatment. Clinical Practice Guidelines. No. 8. AHCPR Publication No. 94-0582. Rockville, MD, Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, 1994.

McDermott VG, Schuster MG, Smith TP: Antibiotic prophylaxis in vascular and interventional radiology. AJR Am J Roentgenol 1997; 169:31.

McDougal WS: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. Urol 1992:147:1199-1208.

McDougal WS: Use of intestinal segments and urinary diversion. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 3121-3161.

McDougal WS, Koch MO: Effect of sulfate on calcium and magnesium homeostasis following urinary diversion. Kidney Int 1989;35:105.

McDougall EM, Denstedt JD, Brown RD, et al: Comparison of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy for the treatment of renal calculi in lower pole calices. J Endourol 1989;3:265.

McLean RJC, Downey J, Clapham L, Nickel JC: Influence of chondroitin sulfate, heparin sulfate, and citrate on proteus mirabilis-induced struvite crystallization in vitro. J Urol 1990;144:1267.

Mebust WK: Transurethral surgery. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia. WB Saunders, 1998, pp 1511-1528.

Menezes P, Dickinson A, Timoney AG: Flexible ureterorenoscopy for the treatment of refractory upper urinary tract stones. Br J Urol 1999;84:257-260.

Menezes P, Feneley R, Gilling K, et al: Is lithotripsy really necessary for small asymptomatic kidney stones? Preliminary results of a randomized study. J Urol 1998;159:119.

Menezes P, Kumar PVS, Timoney AG: A randomized trial comparing lithoclast with an electrokinetic lithotriptor in the management of ureteric stones. Br J Urol 2000;85:22-25.

Menon M, Bhalchondra GP, Drach GW: Urinary lithiasis: Etiology, diagnosis, and medical management. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia. WB
Saunders, 1998, pp 2661-2733.

Mercado S, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, et al: The double puncture: An effective percutaneous technique for removing complex multiple renal calculi. Radiology 1986:158:207-209.

Meretyk S, Bigg S, Clayman RV, et al: Caveat emptor: Calyceal stones and the missing calyx. J Urol 1992;147:1091-1095.

Meretyk S, Fofrit ON, Gafni O, et al: Complete staghom calculi: Random prospective comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy and combined nephrostolithotomy. J Urol 1997;157:780-786.

Merhej SM, Jabbour M, Samaha E: Treatment of staghom calculi by percutaneous nephrolithotomy and SWL: The Hotel Dieu de France experience. J Endourol 1999:12:5-8.

Michel W, Funke PJ, Tunn UW, et al: Pyelocalyceal diverticula. Int Urol Nephrol 1995;17:225-230.

Middleton AW Jr, Hendren WH: Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. J Urol 1976; 115:591-595.

Middleton AW, Pfister RC: Stone-containing pyelocalyceal diverticulum: embryogenic, anatomic, radiologic and clinical characteristics. J Urol 1974;111:2-6.

Miller OF, Kane CJ: Time to stone passage for observed ureteral calculi: A guide for patient education. J Urol 1999;162:688-691.

Miller RA, Kellet MJ, Wickham JEA: Air embolism, a new complication of percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1984;90:337-339.

Miller RA, Whitefield HN: Lithotripsy for renal stone disease. Br Med J 1985;291:967.

Mobley TB, Myers DA, Grine WB, et al: Low energy lithotripsy with the Lithostar: Treatment results with 19,962 renal and ureteral calculi. J Urol 1993;149:1419-1424.

Mobley TB, Myers DA, Jenkins JM, et al: Treatment results with 18,825 calculi using the Lithostar lithotriptor. J Urol 1994;152:53-56.

Mogensen P, Andersen JT: Primary in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral calculi. Scand J Urol Nephrol 1994;157:159-163.

Mogiya SM, Nagata M, Un-No T, et al: Endoscopic management of impacted ureteral stones using a small caliber ureteroscope and a laser lithotriptor. J Urol 2000;164:329-331.

Monga M, Oglevie SB: Mini-percutaneous nephrolithotomy: extended experience and follow-up. J Endourol 1999;13:38.

Monga N, Smith R, Perral H, et al: Percutaneous ablation of calyceal diverticulum: Long-term follow-up. J Urol 2000;163:28-32.

Monk TG, Boure B, White PF, et al: Comparison of intravenous sedative-analgesic techniques for outpatient immersion lithotripsy. Anesth Analg 1991;72:616-621.

Montgomery B, Cole R, Palfrey E: Does extracorporeal shock wave lithotripsy cause hypertension? Br J Urol 1989;64:567-571.

Moody JA, Williams JC, Lingeman JE: Lower pole renal anatomy: Effects on stone clearance after shock wave lithotripsy in a randomized population. J Urol 1999;161:378.

Moon YT, Kim SC: Fate of clinically insignificant residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy with EDAP LT-01 lithotriptor. J Endourol 1993;7:453-456.

Morgentaler A, Bridge SS, Dretler SP: Management of the impacted ureteral calculus. J Urol 1990;143:263.

Morris H: A case of nephrolithotomy or the extraction of calculus from an undilated kidney. Trans Clin Soc Lond 1881;14:31.

Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, et al: Piezoelectric v. electrohydraulic lithotripsy: A comparison of morphologic alterations. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum, 1989, pp 29-33.

Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, et al: Temporal effects of shock wave lithotripsy. J Urol 1991;145:881-883.

Morse RM, Resnick MI: Ureteral calculi: Natural history and treatment in an era of advanced technology. J Urol 1991;145:263-265.

Mostafavi MR, Chavez DR, Cannilo J, et al: Redistribution of renal blood flow after SWL evaluated by Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. J Endourol 1998a;12:9-12.

Mostafavi MR, Emst RD, Saltzman B: Accurate determination of chemical composition of urinary calculi by spiral computerized tomography. J Urol 1998b;159:673-675.

Motola JA, Smith AD: Therapeutic options for the management of upper tract caiculi. Urol Clin North Am 1990;17:191-206.

Mueller SC, Wilbert D, Thueroff JW, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones: Clinical experience and experimental findings. J Urol 1986;135:831-834.

Mugiya S, Nagata M, Un-No T, et al: Endoscopic management of impacted ureteral stones using a small caliber ureteroscope and a laser lithotriptor. J Urol 2000;164:329-331.

Mugiya S, Suzuki K, Ushiyama T, et al: Combined treatment of staghorn calculi by fiberoptic transurethral nephrolithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy. Int J Urol 1998;5:129-133.

Muller M: Comparison of Domier lithotriptors: Measurement of shock wave fields and fragmentation effectiveness. Biomed Tech 1990; 35:250-262.

Muller S, Wilbert D, Thueroff J, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones: Clinical experience and experimental findings. J Urol 1986;135:831-834.

Mulvaney WP: Attempted disintegration of calculi by ultrasound vibrations. J Urol 1953;70:704.

Mulvaney WP, Beck CW: The laser beam in urology. J Urol 1968; 99:112.

Murphy LJT: The History of Urology. Springfield, IL, Charles C Thomas, Murray MJ, Chandhoke PS, Bermam CJ, et al: Outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for large renal calculi. Effect of stone and collecting system surface areas and cost-effectiveness of treatment. J Endourol 1995;9:9-13.

Murthy LNS: Urinary tract obstruction during pregnancy: recent developments in imaging. Br J Urol 1997;80:1.

Murthy PV, Rao HS, Meherwade S, et al: Ureteroscopic lithotripsy using mini-endoscope and Swiss lithoclast: Experience in 147 cases. J Endourol 1997;11:327-330.

Nadler RB, Monk TG, Elashry O, et al: Simultaneous bilateral percutaneous nephrolithotomy with subarachnoid spinal anesthesia. J Endourol 1999;27-31.

Nakada SY, Womak JS, Cheransky CJ, et al: Successful outcome using percutaneous nephrostolithotomy in morbidly obese patients. In Pak CYC, Resnick MI, Preminger GM (eds): Urolithiasis. Dallas, Millet, 1996, p 118.

Nakamoto T, Sagami K, Yamasaki A, et al: Long-term results of endourologic treatment of urinary calculi: Investigation of risk factors for recurrence or re-growth. J Endourol 1993;7:297.

Narasimham DL, Jacobbson B, Vijayan P, et al: Percutaneous nephrolithotomy through an intercostal approach. Acta Radiol 1991;32: 162.

Neal DE, Harmon E, Hlavinka T, et al: Effects of multiple sequential extracorporeal shock wave treatments on renal function: A primate model. J Endourol 1991;5:217-221.

Neguyen TA, Belis JA: Endoscopic management of urolithiasis in the morbidly obese patient. J Endourol 1998;12:33-35.

Neisius D, Seitz G, Gebhardt T, et al: Dose-dependent influence on canine renal morphology after application of extracorporeal shock waves with Wolf Piezolith. J Endourol 1989;3:337-345.

Netto NR, Claro JFA, Cortado PL, et al: Adjunct controlled inversion therapy following extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole calyceal stones. J Urol 1991a;146:953-954.

Netto NR, Claro JFA, Ferreura U, et al: Small calyceal stones: What is the best method of treatment? J Urol 1989;142:941-942.

Netto NR, Claro JFA, Lemos GC, et al: Renal calculi in lower pole calices: What is the best method of treatment? J Urol 1991b;146:721-723.

Newman DM, Lingeman JE, Mosbaugh PM, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy using only intravenous analgesia with an unmodified Domier HM3 lithotriptor. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum, 1989, pp 411-415.

Newman DM Scott JW, Lingeman JE: Two year follow up of patients treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. J Endourol 1988; 2:163-171.

Newman LH, Saltzman B: Identification of risk factors un the development of clinically significant subcapsular hematomas following shock wave lithotripsy. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum, 1989, pp 207-210.

Newman R, Hackett R, Senior D, et al: Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. Urology 1987,29:194-200.

Newmark JR, Lingeman JE, Wong MYC: Trends in the management of staghom calculi. J Urol 1995;153:285.

Nguyen TA, Belis JA: Endoscopic management of urolithiasis in the morbidly obese patient. J Endourol 1998;12:33.

Nicely ER, Maggio MI, Kuhn EJ: The use of a cystoscopically placed cobra catheter for direct irrigation of a lower pole calyceal stones during extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1992;148:1036-1039.

Nijeman RJ, Ackaert K, Scholtmeijer RJ, et al: Long-term results of extracorporeal shock wave lithotripsy in children. J Urol 1989;142: 609.

Nseyo UO, Rivard DJ, Garlick WB, et al: Management of bladder stones: Should transurethral prostatic resection be performed in combination with cystolithotripsy? Urology 1987;29:265-267.

O'Connor KP, Choyke PL, Pahira JJ: Matrix urinary calculi. J Endourol 1990;4:393-397.

Ohlsen H, Kin AC: Percutaneous extraction of upper urinary calculi under endoscopic control—still a valuable complement to ESWL. Scand J Urol Nephrol 1993;27:311-321.

Oktay B, Yavascaoglu I, Simsek U, et al: Intracorporeal pneumatic lithotripsy for ureteral and vesical calculi. Scand J Urol Nephrol 1997;31:333-336.

Older RA, Jenkins AD: Stone disease. Urol Clin North Am 2000;27: 215-229.

Orestona F, Caronia N, Gallo G, et al: Functional aspects of the kidney after shock wave lithotripsy. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 15-17.

Otnes B, Sandnes H: Comparison of radiologic measurements and actual size of ureteral calculi. Scand J Urol 1978;12:155-156.

Pace KT, Weir MJ, Tariq N, et al: Individual patient variation and interrater reliability of lower calyceal infundibular width on routine intravenous pyelography. J Urol 2000a;163:341.

Pace KT, Weir MJ, Tariq N, et al: Mechanical percussion. inversion, and diuresis for residual lower pole fragments following shock wave lithotripsy—a prospective, single blinded randomized controlled trial. J Urol 2000b; 163:340.

Paik ML, Wainstein MA, Spimak JP, et al: Current indications for open stone surgery in the treatment of renal and ureteral calculi. J Urol 1998,159:374-378.

Pak CYC: Southwestern internal medicine conference: Medical management of nephrolithiasis—a new, simplified approach for general practice. Am J Med Sci 1997;313:215-219.

Paller MS, Ferris TF: The kidney and hypertension in pregnancy. In Brenner and Rector's the Kidney, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996, pp 1731-1736.

Palmer LS, Palmer JS, Firlet BM, Firlit CF: Recurrent urolithiasis after augmentation gastrocystoplasty. J Urol 1998;159:1331-1332.

Palmer LS, Reda E, Franco I, et al: Endoscopic management of bladder calculi following augmentation cystoplasty. Urology 1994:44:902-904.

Pardalidis NP, Kosmaoglou EV, Kapotis CG: Endoscopy vs. extracorporeal shockwave lithotripsy in the treatment of distal ureteral stones: Ten years' experience. J Endourol 1999;13:161-164.

Pardalidis NP, Waltzer WC, Tellis VA, et al: Endourologic management of complications in renal allograhs. J Endourol 1994;8:321-327.

Park H, Park M, Park T: Two-year experience with ureteral stones: Extracorporeal shockwave lithotripsy v ureteroscopic manipulation. J Endourol 1998:12:501-504.

Parr KL, Lingeman JE, Jordan M, et al: Creatinine kinase concentrations and electrocardiographic changes in extracorporeal shock wave lithotripsy. Urology 1988:32:21-23.

Parr NJ, Pye SD, Ritchie AWS, et al: Mechanisms responsible for diminished fragmentation of ureteral calculi and experimental and clinical study. J Urol 1992;148:1079-1083.

Parr NJ, Ritchie AWS, Smith G, et al: Does further extracorporeal lithotripsy promote clearance of small residual tragments? Br J Urol 1991;68:565-567.

Parulkar BG, Hopkins TB, Wollin MR, et al: Renal colic during pregnancy: A case for conservative treatment. J Urol 1998;159:365.

Patterson DE, Segura JW, Leroy AJ: Long term follow-up of patients treated by percutaneous ultrasonic lithotripsy for struvite staghorn calculi. J Endourol 1987:1:177-180.

Pearle MS, Nakada SY, Womack JS, Kryger JV: Outcomes of contemporary percutaneous nephrostolithotomy in morbidly obese patients. J Urol 1998a;160:669-673.

Pearle MS, Petty B, Shalhav A, et al: Ureteroscopy versus shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: A prospective randomized study. J Urol 1998b;12:S113.

Pearle MS, Watamull LM, Mullican MA: Sensitivity of non-contrast helical computerized tomography and plain film radiography compared to flexible nephroscopy for detecting residual fragments after percutaneous nephrolithotomy. J Urol 1999;162:23-26.

Perez MJ, Pahira JJ: Technical tip: Use of open-ended guidewire to facilitate laser lithotripsy during flexible ureteroscopy. J Endourol 1995;9:313-314.

Perlmutter A, Miller L, Trimble LA, et al: Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. J Urol 1993 149:926-930.

Peschel R, Janetschek G, Bartsch G: Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: A prospective randomized study. J Urol 1999:162:1909-1912.

Peterson JC, Finlayson B: Effects of ESWL on blood pressure. In Gravenstein JS, Peter K (eds): Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Renal Stone Disease: Technical and Clinical Aspects. Boston, Butterworths, 1986, pp 145-150.

Pettersson B, Tiselius HG: Are prophylactic antibiotics necessary during extracorporeal shock wave lithotripsy? J Urol 1990 144:15.

Pettersson B, Tiselius HG, Andersson A, Eriksson I: Evaluation of extracorporeal shock wave lithotripsy without anesthesia using a Domier HM3 lithotriptor without technical modification. J Urol 1989;142:1189.

Picus D, Weyman PJ, Clayman RV, et al: Intercostal-space nephrostomy for percutaneous stone removal. AJR Am J Roentgenol 1986: 147:393.

Piergiovanni M, Desgrandchamps F, Cochand-Priollet B, et al: Ureteral and bladder lesions after ballistic, ultrasonic, electrohydraulic or laser lithotripsy. J Endourol 1994;8:293-299.

Pinomvils G, Vandeursen H, Wevers M, et al: The influence of internal stone structure upon the fracture behavior of urinary calculi. Ultrasound Med Biol 1994;20:803-810.

Politis G, Griffith DP: ESWL: Stone-free efficacy based upon stone size and location. World J Urol 1987;5:255-258.

Pollack HM, Banner MP: Percutaneous extraction of renal and ureteral calculi: Technical considerations. AIR Am J Roentgenol 1984:143: 778-784.

Poon M, Beaghler M, Baldwin D: Flexible endoscope deflectability: Changes using a variety of working instruments and laser fibers. J Endourol 1997;11:247-249.

Power EJ: The adoption and use of extracorporeal shock wave lithotripsy by hospitals in the United States. Int J Technol Assess Health Care 1987;3:397-404.

Preminger GM: Sonographic piezoelectric lithotripsy: more bang for your buck. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum, 1989, pp 437-443.

Preminger GM: Management of ureteral calculi: The debate continues. J Urol 1992;148:1102-1104.

Preminger GM, Clayman RV, Curry T, et al: Outpatient percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 1986;136:355.

Preminger GM, Clayman RV, Hardeman SW, et al: Percutaneous nephrostolithotomy vs. open surgery for renal calculi. JAMA 1985; 254:1054.

Preminger GM, Kettelhut MC, Elkins SL, et al: Ureteral stenting during extracorporeal shock wave lithotripsy: Help or hindrance? J Urol 1989;142:32-36.

Preminger GM, Schultz S, Clayman RV, et al: Cephalad renal movement during percutaneous nephrostolithotomy. J Urol 1987;137:623.

Pryor JL, Jenkins AD: Use of double-pigtail stents in extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1990;143:475-478.

Psihramis KE, Jewett MAS, Bombardier C, et al: Lithostar extracorporeal shock wave lithotripsy: The first 1,000 patients. J Urol 1992;147:1006-1009.

Puppo P, Germinale F, Ricciotti G: Hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: A false alarm. J Endourol 1988;3:401-404.
Ramakumar S, Patterson DE, LeRoy AJ, et al: Prediction of stone composition from plain radiographs: A prospective study. J Endourol 1999;13:397-401.
Ramin SA, Beaghler MA, Ruckle HC, McLaughlin KP: Endoscopic treatment of continent urinary reservoir calculi. Tech Urol 1997;3:114-118.
Raney AM: Electrohydraulic lithotripsy: Preliminary report. Urology 1978;12:284.
Raney AM, Handler J: Electrohydraulic nephrolithotripsy. Urology 1975;6:439-442.
Rao PN, Dube DA, Weightman NC, et al: Prediction of septicemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. J Urol 1991;146:955.
Rasmussen PE, Nielson FR: Hydronephrosis during pregnancy: a literature survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;27:249.
Rassweiler J, Gumpinger R, Mayer R, et al: Extracorporeal piezoelectric lithotripsy using the Wolf lithotriptor versus low energy lithotripsy with the modified Dornier HM3: A cooperative study. World J Urol 1987;5:218-224.
Rassweiler J, Henkel TO, Kohrmann KU, et al: Lithotriptor technology: Present and future. J Endourol 1992;6:1.
Rassweiler J, Lutz K, Gumpinger R, et al: Efficacy of in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for upper ureteral calculi. Eur Urol 1986;12:377.
Razvi HA, Song TY, Denstedt JD: Management of vesical calculi: Comparison of lithotripsy devices. J Endourol 1996;10:559-563.
Reauter HF: Atlas of Urologic Endoscopy. Philadelphia, WB Saunders, 1964.
Redmon JF: Partial nephrectomy. Urol Clin North Am 1983;10:677.
Reid G, Denstedt JD, Kang YS, et al: Microbial adhesion and biofilm formation on ureteral stents in vitro and in vivo. J Urol 1992;148:1592.
Reiter WJ, Schon-Peuneradorfer H, Dorfinger K, et al: Frequency of urolithiasis in HIV seropositive individuals treated with Indinavir is higher than previously assumed. J Urol 1999;161:1082-1084.
Renner CH, Rassweiler J: Treatment of renal stones by extracorporeal shock wave lithotripsy. Nephron 1999;81:71-81.
Reves GL, Glass PSA, Libarsky DA: Non-barbiturate intravenous anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 247-290.
Rhee BK, Bretan PN, Stoller ML: Urolithiasis in renal and combined pancreas/renal transplant recipients. J Urol 1999;161:1458-1462.
Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, et al: Total IV anesthesia with propofol and alfentanil: Dose requirements for propofol and the effect of premedication with clonidine. Br J Anesth 1990;65:157-163.
Riches JH: The history of lithotomy and lithotrity. Ann R Coll Surg Engl 1968;43:185.
Riddell JVB, Denstedt JD, Lingeman JE, et al: Prospective randomized trial of ESWL and PCNL for lower pole nephrolithiasis: Financial subanalysis. J Urol 1999;161:369.
Riehle R, Naslund E: Treatment of calculi in the upper ureter with extracorporeal shock wave lithotripsy. Surg Gynecol Obstet 1987;164:1.
Riehle RA Jr: Selective use of ureteral stents before extra-corporeal shock wave lithotripsy. Urol Clin North Am 1988;15:499-501.
Rigatti P, Colombo PR, Centemero A, et al: Histological and ultrastructural evaluation of extracorporeal shock wave lithotripsy-induced acute renal lesions: preliminary report. Eur Urol 1989;16:207-211.
Rink RC, Adams MC: Augmentation cystoplasty. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AI (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 3167-3189.
Rittenburg MH, Ellis DJ, Bagley DH: Ureteroscopy under local anesthesia. Urology 1987;30:475-478.
Robert M, Maubon A, Roux JO, et al: Direct percutaneous approach to the upper pole of the kidney: MRI anatomy with assessment of the visceral risk. J Endourol 1999;13:17-20.
Roberts WW, Cadeddu IA, Micali S, et al: Ureteral stricture formation after removal of impacted calculi. J Urol 1998;159:723-726.
Rocco F, Mandressi A, Larcher P: Surgical classification of renal calculi. Eur Urol 1984;10:121.
Rodriguez PN, Klein AS: Management of urolithiasis during pregnancy. Surg Gynecol Obstr 1988;166:103.
Rossler W, Steinbach P, Nicolai H, et al: Effects of high-energy shock waves on the viable human kidney. Urol Res 1993;21:273-277.
Rossler W, Wieland WF, Steinbach P, et al: Side effects of high-energy shock waves in the human kidney: First experience with model comparing two shock wave sources. J Endourol 1996;10:507-511.
Roth S, Van Ahlen H, Semjonow A, et al: Percutaneous pouch lithotripsy in continent urinary diversions with narrowed Mitrofanoff conduit. Br J Urol 1994;73:316-318.
Rous SN, Turner WR: Retrospective study of 95 patients with staghorn calculus disease. J Urol 1977;118:902.
Rouvalis P: Electronic lithotripsy for vesical calculus with "Urat-1." An experience of 100 cases and an experimental application of the method to stones in the upper urinary tract. Br J Urol 1970;42:486.
Rubin JI, Arger PH, Pollack HM, et al: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. Radiology 1987;162:21-24.
Rubin RN: Aspirin and post-surgery bleeding, Ann Intern Med 1978;89:1006.
Rudnick DM, Bennett PM, Dretler SP: Retrograde renoscopic fragmentation of moderate-size (1.5-3.0-cm) renal cystine stones. J Endourol 1999;13:483-485.
Ruiz-Marcellan FJ, Ibarz-Servio L: Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. Eur Urol 1986;12:73-75.
Rupel E, Brown R: Nephroscopy with removal of stone following nephrostomy for obstructive calculus anuria. J Urol 1941;46:177.
Russo P, Mies C, Huryk R, et al: Histopathologic and ultrastructural correlates of tumor growth suppression by high energy shock waves. J Urol 1987;137:338-341.
Rutchik SD, Resnick MI: Ureteropelvic junction obstruction and renal calculi. Urol Clin North Am 1998;25:317-320.
Sabinis RB, Naik SH, Patel MR, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower caliceal stones: Can clearance be predicted? Br J Urol 1997;80:853-857.
Sakamoto W, Kishimoto T, Takegaki Y, et al: Stone fragility—measurement of stone mineral content by duel photon absorptiometry. Eur Urol 1991;20:150-153.
Saltzman B, Khasidy LR, Smith AD: Measurement of renal pelvis pressures during endourological procedures. Urology 1987,30:472.
Sampaio FJB: Surgical anatomy of the kidney. In Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 153-184.
Sampaio FJB, Aragao AHM: Anatomical relationship between the intrarenal arteries and the collecting system. J Urol 1990;143:679.
Sampaio FIB, Aragao AHM: Inferior pole collecting system anatomy: Its probable role in extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1992;147:322-324.
Sampaio FJB, Aragao AHM: Limitations of extracorporeal shockwave lithotripsy for lower calyceal stones: Anatomic insight. J Endourol 1994;8:241-247.
Sampaio FIB, D'Anunciacao AL, Silva EC: Comparative follow-up of patients with acute and obtuse infundibulum-pelvic angle subjected to extracorporeal shock wave lithotripsy for lower calyceal stones: Preliminary report and proposed study design. J Endourol 1997;11:157-161.
Sampaio FJB, Zanier IFC, Aragao AHM, et al: Intrarenal access: 3-dimensional anatomical study. J Urol 1992;148:1769-1773.
Santa-Cruz RW, Leveille RI, Krongard A: Ex vivo comparison of four lithotriptors commonly used in the ureter: What does it take to perforate? J Endourol 1998;12:417-422.
Santucci RA, Krieger IN: Gentamicin for the practicing urologist: Review of efficacy, single daily dosing and "switch therapy." J Urol 2000;163:1076-1084.
Sass W, Dryer HP, Kettermann S. et al: The role of cavitational activity in fragmentation processes by lithotriptors. J Stone Dis 1992;4:1193-1207.
Saw KC, Lingeman JE: Lesson 20—management of calyceal stones. AUA Update Series 1999;20:154-159.
Saw KC, McAteer JA, Fineberg NS, et al: Calcium stone fragility is predicted by helical CT attenuation values. J Endourol 2000a;14:465-468.
Saw KC, McAteer JA, Monga AG, et al: Helical CT of urinary calculi: effect of stone composition, stone size, and scan collimation. AJR Am J Roentgenol 2000b;175:329-332.
Scarpa RM, De Lisa A, Porru D, et al: Holmium:YAG laser ureterolithotripsy. Eur Urol 1999;35:233-238.

Scarpa RM, De Lisa A, Usai E: Diagnosis and treatment of ureteral calculi during pregnancy with rigid ureteroscopes. J Urol 1996;155:875.
Scherz HC, Parsons CL: Prophylactic antibiotics in urology. Urol Clin North Am 1987;14:265.
Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA: Complications, results, and problems of ileal conduit diversions. J Urol 1973;109: 210-216.
Schnapp DS, Smith AD: Multiple percutaneous approaches. In Smith AD (ed): Controversies in Endourology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 145-150.
Schulman A, Herlinger H: Urinary tract dilation in pregnancy. B. J Radiol 1975;48:638.
Schulze H, Haupt G, Piergiovanni M, et al: The Swiss lithoclast: A new device for endoscopic stone disintegration. J Urol 1993;149:15-18.
Schwartz BF, Stoller ML: The vesical calculus. Urol Clin North Am 2000;27(2):333-346.
Schwartz G, Lipschitz S, Becker JA: Detection of renal calculi: the value of tomography. AJR Am J Roentgenol 1984;14:143.
Seaman EK, Benson MC, Shabsigh R: Percutaneous approach to treatment of Indiana pouch stones. J Urol 151:690-692.
See AC, Ng FC, Ch'ng HC: Electrohydraulic lithotripsy: An effective and economical modality of endoscopic lithotripsy. Aut N Z J Surg 1997;67:551-553.
Segura JW: The role of percutaneous surgery in renal and ureteral stone removal. J Urol 1989;141:780-781.
Segura JW: Percutaneous nephrolithotomy: Technique, indication and complications. AUA Update Series 1993;12.
Segura JW: Staghorn calculi. Urol Clin North Am 1997;24:71-80.
Segura JW: Percutaneous lithotomy. In Graham SD (ed): Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 947-963.
Segura JW: Intracorporeal lithotripsy. AUA Update Series 1999:18:66-71.
Segura JW, Erickson SB, Wilson DM, et al: Infected renal lithiacis: Results of long-term surgical and medical management. In Smith LH, Robertson WG, Finlayson B (eds): Urolithiasis: Clinical and Basic Research. New York. Plenum, 1981, pp 195-198.
Segura JW, LeRoy A: Percutaneou- ultrasonic lithotripsy. Urology 1984:23:7-10.
Segura JW, Patterson DE, LeRoy AJ, et al: Percutaneous stone removal of kidney stones: Preliminary report. Mayo Clin Proc 1982:57:615.
Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al: Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of staghorn calculi. J Urol 1994;151:1648-1651.
Segura JW, Preminger GM, Assimos DG, et al: Ureteral stones clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. J Urol 1997;158:1915-1921.
Selmy GI, Hassouna MM, Khalaf IM, et al: Effects of verapamil, prostaglandin F2 alpha, phenylephrine, and noradrenalin on upper urinary tract dynamics. Urology 1994;43:31-35.
Shalhav AL, Soble IJ, Nakada SY, et al: Long term outcome of calyceal diverticula following percutaneous endosurgical management. J Urol 1998;160:1635-1639.
Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH: Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later: Analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. J Urol 1975;114:289-295.
Shigata M, Kasaoka Y, Yasumoto H, et al: Fate of residual fragments after successful extracorporeal shock wave lithotripsy. Int J Urol 1999;6:169-172.
Shokeir AA, Mutabagani H: Rigid ureteroscopy in pregnant woman. Br J Urol 1998;81:678.
Shoskes DA, Hanbury D, Cranston D, et al: Urological complications in 1,000 consecutive renal transplant recipients. J Urol 1995;153:18-21.
Shroff S, Watson GM, Parikh A, et al: Thc holmium:YAG hiser for ureteric stones. Br J Urol 1996;78:836-839.
Siebold J, Rasweiller J, Schmid A, Eisenherger F: Advanced technology in extracorporeal shock wave lithotripsy: The Dornier MPL9000 versus the upgraded Dornier HM3. J Endourol 1988;2:173-176.
Silber LM, Smith AD: Stone basketing and manipulation: iibitorical perpective and recent advances. In Smith AD, Castaneda-Zuinga WR, Bronson JG (ed): Endourology: Principles and Practice. New York, Thieme 1986.
Silverman DE, Stamey TA: Management of infection stone: The Stanford experience. Medicine 1983;62:44-51.
Singal RK, Denstedt JD: Contemporary management of ureteral stone. Urol Clin North Am 1997;24:59-70.
Singal RK, Denstedt JD, Razvi HA et al: Holmium: YAG laser endoureterotomy for treatment of ureteral stricture. Urology 1997;50: 875-880.
Singh M, Marshall V, Blandy J: The residual renal stone. Br J Urol 1975;47:125-129.
Sinik Z, Isen K, Biri H, et al: Combination of pneumatic lithotripsy and tranurethral prostatectomy in bladder tone and benign prostatic hyperplasia. J Endourol 1998;12:381-384.
Skoog SJ, Reed MD, Gaudier FA Jr, et al: The posterolateral and the retrorenal colon: Implication in percutaneous stone extraction. J Urol 1985;134:110-112.
Smith AD: Forward. Urol Clin North Am 1982;9:1.
Smith AD: Holmium laser enucleation of the prostate. J Endourol 2000; in press.
Smith JM, O'Flynn JD: Transurethral removal of bladder stone: the place of litholapaxy. Br J Urol 1977:49:401-405.
Snyder JA, Smith AD: Staghorn calculi: Perutaneous extraction versus anatrophic nephrolithotomy. J Urol 1980;136:351.
Sofer M, Wollin TA. Nott L, et al: Endoscopic holmium laser lithotripsy for uppe urinary tract calculi. Submitted for publication.
Sofras F, Karayannis A, Katriotis J, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy or extracorporeal piezoelectric lithotripsy? Comparison of costs and results. Br J Urol 1991;68:15-17.
Sosa ER, Riehle RA, Vaughan ED: The management of ureteral calculi. Semin Urol 1987;5:212-216.
Spore SS, Teichman JMH, Corbin NS, et al: Holmium:YAG lithotripsy: Optimal power setting. J Endourol 1999;13:559-565.
Sprinak JP, Resnick MIl: Anatrophic nephrolithotomy. Urol Clin North Am 1983;10:665.
Srivastava A, Ahlawat R, Kumar A, et al: Management of impacted upper ureteric calculi: Results of lithotripsy and percutaneous litholapaxy. Br J Urol 1992;70:252-257.
Stening SG, Bourne S: Supracostal percutaneous nephrolithotomy for upper pole calyceal calculi. J Endourol 1998;12:359-362.
Sthothers L, Lee LM: Renal colic in pregnancy. J Urol 1992:148:1383.
Stolk R, Etterhank G: Calculating the area of an irregular shape. Byte 1987;12:135.
Stoller ML, Litt L, Salazar RG: Severe hemorrhage after extracorporeal shock wave lithotripsy. Ann Intern Med 1989;11:612-613.
Stonehill MA, Williams JC, Bailey MR, et al: An acoustically matched high presure chamber for control of caviation in shock wave lithotripsy: Mechanims of shock wave damage in vitro. Methods Cell Sci 1998:19:303-310.
Streem SB: Stone extraction. In Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis Quality Medical, 1996, pp 239-263.
Streem SB: Contemporary clinical practice of shock wave lithotripsy: A reevaluation of contraindications. J Urol 1997a;157:1197.
Streem SB: Sandwich therapy. Urol Clin North Am 1997h;24:211-223.
Streem SB, Geisinger MA, Risius B, et al: Endourologic "sandwich" therapy for extensive staghorn calculi. J Endourol 1987;1:253.
Streem SB, Yost A: Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diatheses. J Urol 1990;144:1347-1348.
Streem SB, Yost A: Treatment of calyceal diverticular calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy: Patient selection and extended following. J Urol 1992;148:1043-1046.
Streem SB, Yost A, Mascha E: Clinical implications of clinically insignificant stone fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1906;155:1186-1190.
Strohmaier L, Koch J, Balk N: Limitation of shock-wave-induced renal tubular dysfunction by nifedipine. Eur Urol 1994;25:99-104.
Sturtevant B: The shock wave physics of lithotripsy. In Smith AD, Badian DH, Clayman RV, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medic al, 1996, pp 1-29.
Sulaiman MN, Buchholz NP, Clark PB: The role of ureteral stent placement in the prevention of Steinstrasse. J Endourol 1999;13:151-155.
Swanson SK, Heilman RL, Eversman WG: Urinary tract stones in pregnancy. Surg Clin North Am 1995;75:123.
Swartz HM, Reichling BA: Hazards of radiation exposure for pregnant womem. JAMA 1978:239:1907.
Tailly GG: Experience with the Dornier HM3 and MPL9000 lithotriptors in urinary stone treatment. J Urol 1990;144:622-627.

Takayasu H, Aso Y: Recent development or pyeloureteroscopy: Guide tube method for its introduction into the ureter. J Urol 1974;112:176-178.

Talati J: Avantages and hazards of open surgery. In Talati J, Sutton RAL, Moazam F, Ahmed M (eds): 'The management of lithiasis. Great Britain, Kluwer Academic, 1997, pp 85-88.

'Talic RF, El Faqih SR: Extracorporeal shock wave lithotripsy for lower pole nephrolithiasis: Efficacy and variables that influence treatment outcome. Urology 1998; 51:544-547.

Tan EC, Tung KH, Foo KT: Comparative studies of extracorporeal shock wave lithotripsy by Dornier HM3, EDAP LT01 and Sonolith 2000 devices. J Urol 1991;146:294-297.

T'awfiek ER, Bagley DH: Management of upper urinary tract calculi with uteteroscopic techniques. Urology 1999;53:25-31.

Tawfiek ER, Grasso M, Bagley DH: The initial use of the Browne Pneumatic Impactor. J Endourol 1997;11:121-124.

The CL, Zhong P, Preminger GM: Laboratory and clinical assessment of pneumatically driven intracorporeal lithotripsy. J Endourol 1998163-169.

'Teichman JMH; Holmium:YAG lithotripsy for large renal and bladder calculi: strategies for efficient lithotripsy. J Endourol 1999;13:477-482.

Teichman JMH, Long RD, Hulbert JC: Long-term renal fate and prognosis after staghorn czalculus management. J Urol 1995;153:1403-1407.

Teichman JMH, Parker PJ, Glickman RD, et al: Ebrium: YAG vs. holmium: YAG lithotripsy. J Urol 2000;163;318.

Teichman JMH, Rao RD, Glickman RD, et al: Holmium: YAG percutaneous nephrolithotomy: The laser incident angle matters. J Urol 1998b;159:690-694.

Teichman JMH, Rao RD, Rogenes VJ, et al: Ureteroscopic management of ureteral calculi: Electrohydraulic versus holmium: YAG lithotripsy. J Urol 1997a;158:1357-1361.

Teichman JMH, Rogens VJ, McIver BJ, et al: Holmium: YAG laser cystolithotripsy of large bladder calculi. Urology 1997b:50:44-48.

Teichman JMH, Vassar GJ, Bishoff JT, et al: Holmium;YAG lithotripsy yield smaller fragmnts than lithoclast, pulsed dye laser or electrohydraulic lithotripsy. J Urol 1998c;159:17-23.

Teichman JMH, Vassar GJ, Glickman RD: Holmium:ytrium-aluminium-garnet lithotripsy efficiency varies with stone composition. Urology 1998d;52:392-397.

Terai A, Arai Y, Kawakia M, et al: Effect of urinary intestinal diversion on urinary risk factors for urolithiasis. J Urol 1995;153:37-41.

Terai A, Ueda T, Kakehi Y, et al: Urinary calculi as a late complication of the Indiana continent urinary diversion: Comparison with the Kock pouch procedure. J Urol 1996;155:69-70.

Theiss M, Wirth MP, Frohmuller HGW: Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with renal malformation. Br J Urol 1993;72: 534-538.

Thibault P, Dory J, Cotard JP, et al: Lithotripsy by ultrashort pulsation: experimental study in renal lithiasis in the dog. Ann Urol (Paris) 1986; 20:20-25.

Thomas R, Cass AS: Extracorporeal shock wave lithotripsy in morbidly obese patients. J Urol 1993;150:30-32.

Thomas R, Lee S, Salvatore F, et al: Direct percutaneous pouch cystostomy with endoscopic lithotripsy for calculus in a continent urinary reservoir. J Urol 1993;150-1235-1237.

Thomas R, Roberts J, Sloane B, et al: Effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on renal function. J Endourol 1988;140:141-144.

Thorenbury JR, Parker TW: Ureteral calculi. Semin Roentgenol 1982;17:133-139.

Timmon JW, Malek RS, Hattery RR, et al: Calyceal diverticulum. J Urol 1975;114:6-9.

Tiselius HG: Anesthesia-free in situ extracorporeal shock wave lithotripsy of ureteral stones. J Urol 1991;146:8.

Tolly DA, Downey P: Current advance in shock wave lithotripsy. Curr Opin Urol 1999;9:319-323.

Tolly DA, Wallace DMA, Tiptaft RC: First UK consensus conference on lithotriptor terminology—1989. Br J Urol 1991;67:9-12.

Toth C, Holman E, Pasztor I, Khan AM: Laparoscopically controlled and assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in a pelvic dystopic kidney. J Endourol 1993;7:303.

Trattner HR: Instrumental visualization of the renal pelvis and its communications: Proposal of a new method; preliminary report. J Urol 1948;60:817.

Turk I, Deger S, Schooerger B, et al: Laparoscopic ureterolithotomy—experience from 26 cases. J Urol 1999;161:370.

Turk TM, Jenkins AD: A comparison of ureteroscopy to in situ extracorporeal shock wave lithotripsy for the treatment of distal ureteral stones. J Urol 1999;161:45-47.

Turk TM, Koleski FC, Albala DM: Incidence of urolithiasis in cystectomy patients after intestinal conduit or continent urinary diversion. World J Urol 1999;17:305-307.

Ueno A, Kawamura T, Ogawa A, et al: Relation of spontaneous passage of ureteral calculi to size. Urology 1977;10:544-546.

Ulvik NM, Bakke A, Hoisaeter PA: Ureteroscopy in pregnancy. J Urol 1995;154:1660.

Umekawa T, Kohri K, Yashioka K, et al: Production of anti-glomerular basement membrane antibody after extracorporeal shock wave lithotripsy. Urol Int 1994;52:106-108.

Vakil N, Everbach EC: Transient acoustic cavitation in gallstone fragmentation: A study of gallstones fragmented in vivo. Ultrasound Med Biol 1993;19:331-342.

Vakil N, Gracewski SM, Everbach EC: Relationship of model stone properties to fragmentation mechanisms during lithotripsy. J Lith Stone Dis 1991;3:304-310.

Vallancien G, Aviles J, Munoz R, et al: Piezoelectric extracorporeal lithotripsy by ultrashort waves with the EDAP LT 01 device. J Urol 1988;139:689-694.

Van Cangh PJ: Upper tract urinary calculi—the comeback of the friendly endourologist? J Urol 1999;162:1920-1921.

Van Deursen J, Baert L: Electromagnetic extracorporeal shock wave lithotripsy for calculi in horseshoe kidney. J Urol 1992;148:1120.

Vandeursen H, Baert L: Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for bladder stones with the second generation lithotriptor. J Urol 1990;143:18-19.

Vassar GJ, Teichman JMH, Glickman RD: Holmium:YAG lithotripsy efficiency varies with energy density. J Urol 1998;160:471-476.

Vaughan ED, Gillenwater JY: Recovery following complete chronic ureteral occlusion: Functional, radiographic and pathologic alterations. J Urol 1971;106:27-35.

Vorreuther R, Corleis R, Klotz T, et al: Impact of shock wave pattern and cavitation bubble size on tissue damage during ureteroscopic electrohydraulic lithotripsy. J Urol 1995;153:849-853.

Vorreuther R, Klotz T, Heidenreich A, et al: Pneumatic v. electrokinetic lithotripsy in treatment of ureteral stones. J Endourol 1998;12:233-236.

Waldmann TB; Lashley DB, Fuchs EF: Unenhanced computerized axial tomography to detect retained calculi after percutaneous ultrasonic lithotripsy. J Urol 1999;162:312-314.

Wang YH, Grenabo L, Hedelin H, et al: Analysis of stone fragility in vitro and in vivo with piezoelectric shock waves using the EDAP LT 01. J Urol 1993;149:699-702.

Watson GM: Lasers. In Smith AD, Badlani GH, Clayman RV, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 78-86.

Watson GM, Murray S, Dretler SP, Parrish JA: The pulsed dye laser for fragmenting urinary calculi. Urology 1987;138:195-198.

Watson GM, Wickham JE: Initial experience with a pulsed dye laser for ureteric calculi. Lancet 1986;1:119.

Weinerth JL, Flatt JA, Carson CC 3rd: Lessons learned in patients with large Steinstrasse. J Urol 1989;142:1425-1427.

Whelan JP, Finlayson B, Welch J, Newman RC: The blast path: Theoretical basis, experimental data and clinical application. J Urol 1988;140:401-404.

White MD, Moran ME, Calvano CJ, et al: Evaluation of retropulsion caused by holmium:YAG laser with various power settings and fibers. J Endourol 1998;12:183-186.

Whitfield HN: The management of ureteric stones. Part II: Therapy. Br J Urol 1999;84:916-921.

Wickham JEA: Treatment of urinary tract stones. Br Med J 1993;307: 1414-1417.

Wickham JEA, Coe E, Ward JP: One hundred cases of nephrolithotomy under hypothermia. J Urol 1974,112:702.

Wickham JEA, Kellett MJ: Percutaneous nephrolithotomy. Br J Urol 1981;53:297.

Wickham JEA, Miller RA, Kellett MJ: Percutaneous nephrolithotomy: One stage or two? Br J Urol 1984;56:582-585.

Wilbert DM, Reichenberger H, Hutschenreiter G, et al: Second generation shock wave lithotripsy: Experience with the Lithostar. World J Urol 1987a;5:225-230.

Wilbert DM, Reichenberger H, Noske E, et al: New generation shock wave lithotripsy. J Urol 1987b;138:563-565.
Williams CM, Kaude JV, Newman RC, et al: Extracorporeal shock wave lithotripsy: Long-term complications. Am J Roentgenol 1988; 150:311-315.
Williams CM, Thomas WC: Permanently decreased renal blood flow and hypertension after lithotripsy. N Engl J Med 1989;321:1269-1270.
Willis LR, Evan AP, Connors BA, et al: Relationship between kidney size, renal injury, and renal impairment induced by shock wave lithotripsy. J Am Soc Nephrol 1999a;10:1753-1762.
Willis LR, Evan AP, Lingeman JE: The impact of high-dose lithotripsy on renal function. Contemp Urol 1999b;45-50.
Wilson WT, Miller GL, Morris JS, et al: Morphologic renal changes following piezoelectric lithotripsy or spark-gap lithotripsy. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum, 1989, pp 19-22.
Winfield HN, Clayman RV, Chaussy CG, et al: Monotherapy of staghorn renal calculi: A comparative study between percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 1988;139:895-899.
Winfield HN, Weyman P, Clayman RV: Percutaneous nephrostolithotomy: complications of premature nephrostomy tube removal. J Urol 1986;136:77-79.
Wirth MP, Theiss M, Frohmuller HG: Primary extracorporeal shock wave lithotripsy of staghorn renal calculi. Urol Int 1992;48:71.
Wolf JS: Management of intra-operatively diagnosed colonic injury during percutaneous nephrostolithotomy. Tech Urol 1998;4:160-164.
Wolf JS, Carroll PR, Stoller ML: Cost-effectiveness v. patient preference in the choice of treatment for distal ureteral calculi: A literature-based decision analysis. J Endourol 1995;9:243-248.
Wollin TA, Denstedt JD: The holmium laser in urology. J Clin Laser Med Surg 1998;16:13-20.
Wollin TA, Singal RK, Whelan T, et al: Percutaneous suprapubic cystolithotripsy for the treatment of large bladder calculi. J Endourol 1999;13(10):739-744.
Wu TT, Hsu TH, Chen MT, et al: Efficacy of in vitro fragmentation by extracorporeal electrohydraulic, and pulsed-dye laser lithotripsy. J Endourol 1993;7:391-393.
Yagisawa T, Kobayashi C, Ishikawa N, et al: Outcome of treatment for impacted ureteral stones: Ureteroscopic pneumatic lithotripsy vs. extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol 2000;163:319.
Yavascaoglu I, Yenihayat K, Oktay B, et al: Pneumatic lithotriptor—a useful tool for challenging renal stone surgery. Int Urol Nephrol 1999;31:283-289.
Yilmaz S, Sindel T, Aeslan G, et al: Renal colic: Comparison of spiral CT, US, and IVU in the detection of ureteral calculi. Eur Radiol 1998;8:212-217.
Yip SK, Lee FC, Tam PC, et al: Outpatient treatment of middle and lower ureteric stones: extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopic laser lithotripsy. Ann Acad Med Singa 1998;27:515-519.
Yokoyama M, Shoji F, Yanagizawa R: Blood pressure changes following extracorporeal shock wave lithotripsy for urolithiasis. J Urol 1992;147:553-558.
Young AT: Percutaneous nephrostomy: Opacification of collecting system. In Amplatz K, Lange PH (eds): Atlas of Endourology. Chicago, Year Book Medical, 1986, pp 39-54.
Young AT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga VR, et al: Percutaneous extraction of urinary calculi: Use of the intercostal approach. Radiology 1985;154:633.
Young SS, Hong SS: Electrohydraulic lithotripsy of upper ureteral calculi with semi-rigid ureteroscope. J Endourol 1996;10:27-30.
Zafar FS, Lingeman JE: Value of laparoscopy in the management of calculi complicating renal maiformations. J Endourol 1996;10:379-383.
Zagoria RJ, Dyer RB: Do's and don'ts of percutaneous nephrostomy. Acad Radiol 1999;6:370.
Zanetti G, Montanari E, Mandressi A, et al: Long-term results of extracorporeal shock wave lithotripsy in renal stone treatment. J Endourol 1991;5:61.
Zanetti G, Seveso M, Montanari E, et al: Renal stone fragments following shock wave lithotripsy. J Urol 1997;158:352.
Zhong P, Chuong CJ, Preminger GM: Propagation of shock waves in elastic solids caused by cavitation microjet impact. II. Application of extracorporeal shock wave lithotripsy. J Acoust Soc Am 1993;94:29-36.
Zhong P, Chuong CJ: Propagation of shock waves in elastic solids caused by cavitation microjet impact. I. Theoretical formulation. J Acoust Soc Am 1993;94:19-28.
Zhong P, Tong HL, Cocks FH, et al: Transient oscillation of cavitation bubbles near stone surface during electrohydraulic lithotripsy. J Endourol 1997;11:55-61.
Zhu S, Kourambas J, Munver R, et al: Characterization of tip movement of the lithoclast flexible probe. J Urol 2000;163:318.
Zink RA, Frohmueller HG, Eberhardt JE, et al: Urosepsis following ESWL. J Urol 1988;139:265.
Zwegel T, Neisius D, Zwergel U: Hypertension after extracorporeal shock wave lithotripsy: Incidence following treatment with Dornier HM3 lithotriptor or Wolf Piezolith 2300 lithotriptor. In Lingeman JE, Newman DM (eds): Shock Wave Lithotripsy 2: Urinary and Biliary Lithotripsy. New York, Plenum Press, 1989, pp 223-226.

XIII
CIRUGÍA UROLÓGICA

100
BASES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA UROLÓGICA

Inderbir S. Gill, Kurt Kerbl, Anoop M. Meraney y Ralph V. Clayman

Principios básicos, técnicas y equipo de la cirugía laparoscópica
Historia de la laparoscopia en cirugía urológica
Manejo prequirúrgico
En el quirófano
Realización del procedimiento

Consideraciones fisiológicas en el adulto
Elección del gas para generar el neumoperitoneo
Efectos cardiovasculares del neumoperitoneo
Efectos del neumoperitoneo sobre la función respiratoria
Efectos del neumoperitoneo sobre el riñón y otras vísceras
Efectos del neumoperitoneo sobre el metabolismo ácido base
Efectos hemodinámicos
Efectos hormonales y metabólicos durante la cirugía laparoscópica
Efectos inmunológicos de la cirugía laparoscópica
Elección de la presión del neumoperitoneo

Resolución de problemas en cirugía laparoscópica
Cómo minimizar la incidencia de complicaciones durante la curva de aprendizaje de la laparoscopia
Complicaciones generales asociadas con el procedimiento

BASES DE LA LAPAROSCOPIA RETROPERITONEAL Y EXTRAPERITONEAL

Antecedentes históricos

Anatomía aplicada
Espacio retroperitoneal
Espacio extraperitoneal pelviano

Posicionamiento del paciente
Retroperitoneoscopia
Extraperitoneoscopia pelviana

Técnicas de acceso
Retroperitoneoscopia
Extraperitoneoscopia

Técnicas para ampliar el espacio preperitoneal
Dilatación con balón
Disección exclusivamente digital e instrumental
Laparoscopia preperitoneal sin gas

Colocación de trocares
Retroperitoneoscopia
Extraperitoneoscopia

Fisiopatología

Limitaciones

Ventajas

PRINCIPIOS BÁSICOS, TÉCNICAS Y EQUIPAMIENTO DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Historia de la laparoscopia en cirugía urológica

Los fundamentos de la laparoscopia moderna fueron establecidos en 1805 por Bozzini, quien desarrolló el primer endoscopio completo. Su concepto acerca de la inspección visual directa de la uretra fue violentamente rechazado por sus pares, pero otros investigadores retomaron esta novedosa concepción. Uno de ellos fue Nitze (1877), quien introdujo el uso de las lentes ópticas de aumento.

La tendencia al uso de la laparoscopia fue iniciada por un cirujano llamado Kelling (1901), quien por primera vez empleó el cistoscopio de Nitze, introduciéndolo a través de un trocar, para efectuar el examen endoscópico de una cavidad cerrada en un perro vivo. En el paso inicial de este procedimiento, Kelling insuflaba aire en la cavidad peritoneal y observaba por medio de una aguja las modificaciones producidas en los órganos intraabdominales a un nivel de presión de neumoperitoneo suficientemente elevado como para detener la hemorragia intraabdominal (es decir, hasta 50 a 60 mm Hg). Se reconoce a Jacobaeus (1910), un médico internista en Estocolmo, el mérito de convertir el concepto de Kelling en una técnica diagnóstica clínica, que denominó *kocliosko-pia*. Jacobaeus (1910) utilizaba un trocar con una válvula como único dispositivo de ingreso, lo que permitía efectuar la insuflación y la endoscopia de la cavidad abdominal de manera simultánea. En la Universidad John Hopkins de los Estados Unidos, Bernheim (1911) utilizaba un proctoscopio para realizar la inspección visual de la cavidad peritoneal, dando a este procedimiento la denominación de *organoscopia*.

A principios de 1900, el escollo principal en los procedimientos endoscópicos era obtener una imagen clara y nítida. El problema era doble, dado que eran necesarios simultáneamente una fuente de luz de alta potencia y un sistema óptico de alta calidad. A principios de la década de 1950, investigadores franceses e ingleses lograron avances en la primera de las áreas con una fuente de luz externa de alta potencia era eficaz y fría, lo cual evitaba el potencial daño térmico intraabdominal. Más adelante, a principios de la década de 1960, Hopkins logró importantes mejoras en la resolución y el contraste endoscópicos mediante la introducción de grandes lentes de cuarzo en forma de bastón que transmitían la luz (Harrison, 1976).

Paralelamente al desarrollo de nuevas fuentes de luz e instrumentos ópticos, se produjeron avances y modificaciones en las técnicas de insuflación y en los trocares. Después que Kelling comunicó su técnica de insuflar el peritoneo con aire filtrado a través de algodón estéril mediante una aguja, en 1924 Zollikofer introdujo en Suiza el empleo del dióxido de carbono (CO_2). En 1918, Goetze desarrolló una nueva aguja con resorte automático para la insuflación de gas (Gaskin y col., 1991). En 1938, un internista húngaro llamado Veress comunicó su experiencia con una aguja montada sobre un resorte, diseñada para insuflar el espacio pleural con el objeto de generar un neumotórax. Esta aguja se transformó luego en el dispositivo estándar para la insuflación cerrada del abdomen (Veress, 1938). Sucesivamente siguieron otras contribuciones importantes en el desarrollo de la insuflación automática y del control de la presión intracavitaria (Palmer, 1947; Eisenburg, 1966; Semm, 1966). En 1974, Hasson comunicó su idea de obtener un acceso directo a la cavidad peritoneal antes de introducir el primer trocar, reduciendo de ese modo la incidencia de complicaciones potenciales.

Las primeras aplicaciones de la laparoscopia se limitaban básicamente a fines diagnósticos y la técnica se transformó en una práctica utilizada generalmente por los médicos clínicos, sobre todo los gastroenterólogos. Efectivamente, en los Estados Unidos una de las series más extensas sobre procedimientos laparoscópicos efectuados para examinar el hígado fue informada por Ruddock (1957). En el área quirúrgica, fueron los ginecológocos quienes impulsaron la laparoscopia como procedimiento terapéutico (p. ej., ligadura de trompas, aborto terapéutico). Semm, un ginecólogo alemán, es reconocido como el "padre" de la laparoscopia moderna por haber desarrollado un importante arsenal de técnicas e instrumentos quirúrgicos laparoscópicos (Gunning, 1974; Semm, 1987). De hecho, fue el primero en practicar una apendicectomía laparoscópica (Semm, 1983).

Sin embargo, no fue hasta mediados de la década de 1980 que la laparoscopia pasó de la ginecología al campo de la cirugía general. Con el advenimiento de la colecistectomía laparoscópica, iniciada por los investigadores franceses Filipi y Mouret, el tradicional mundo de la cirugía incisional comenzó a resquebrajarse. En 1985, Filipi realizó la primera colecistectomía laparoscópica en un animal (Davis y Filipi, 1995). En 1987, Mouret de Lyon, Francia, efectuó su primera colecistectomía laparoscópica clínica. Nunca publicó su caso pero lo comunicó en un congreso. A continuación, en 1988, Dubois llevó a cabo sus primeros casos clínicos (Dubois y col., 1989). Mientras tanto, Reddick y Olsen (1989) fueron los pioneros que popularizaron la colecistectomía laparoscópica en los Estados Unidos. Hacia mediados de la década de 1990, la colecistectomía laparoscópica era el procedimiento de elección para la mayoría de las colecistectomías.

La laparoscopia urológica siguió en gran medida los cambios producidos en la cirugía general. Hasta fines de la década de 1980, la laparoscopia tenía aplicaciones limitadas en urología. Efectivamente, con excepción del informe de Cortesi y colaboradores sobre el uso del laparoscopio en pacientes pediátricos para explorar testículos no descendidos (Cortesi y col., 1976; Silber y Cohen, 1980) y el de Smith en 1985 sobre su empleo para asistir en la remoción percutánea de un cálculo renal pelviano, la laparoscopia siguió siendo una técnica en búsqueda de una aplicación más amplia (Eshghi y col., 1985). Esta situación cambió drásticamente en 24 meses, entre 1989 y 1990. Primero, Schuessler y col. (1991) comunicaron en 1991 su primera experiencia en la estadificación laparoscópica de linfadenectomías obturantes pelvianas para cáncer de próstata, tras haber intervenido el primer paciente en 1989. Luego, en 1990, después de efectuar extensos ensayos de laboratorio basados en el desarrollo de los conceptos básicos de recuperación de órganos y fragmentación tisular, Clayman y col. (1991b) realizaron su primera

nefrectomía laparoscópica clínica. También en 1990, Sánchez-de-Badajoz y col. (1990) comunicaron su primera varicocelectomía laparoscópica, una proeza rápidamente corroborada en forma independiente por Donovan y Winfield (1992) y por Hagood y col. (1992). Al igual que en la cirugía general, la laparoscopia irrumpió en la urología como una tempestad. Pronto aparecieron numerosos cursos, libros y artículos destinados a guiar a los urólogos en el dominio de la laparoscopia.

Una nueva era había comenzado en la urología quirúrgica. Muy pronto, una corriente constante de nuevos procedimientos laparoscópicos comenzó a desafiar las técnicas equivalentes de la cirugía convencional a cielo abierto. El énfasis inicial fue puesto en los procedimientos ablativos: linfadenectomía, varicocelectomía, nefrectomía transperitoneal y retroperitoneal en enfermedades benignas y malignas, nefroureterectomía, nefrectomía parcial, suprarrenalectomía, decorticación cística, drenaje de linfocele, cistectomía en enfermedades benignas, diverticulectomía vesical, linfadenectomía retroperitoneal y orquiectomía (Sánchez-de-Badajoz y col., 1990; Clayman y col., 1991a, b; McCullough y col., 1991; Schuessler y col., 1991; Das, 1992; Donovan y Winfield, 1992; Gagner y col., 1992; Hagood y col., 1992; Hulbert y col., 1992; Morgan y Rader, 1992; Parra y col., 1992a, b; Suzuki y col., 1992; Thomas y col., 1992; Winfield y col., 1992; Kerbl y col., 1993; McDougall y col., 1993; Nadler y col., 1995). A medida que los urólogos fueron adquiriendo experiencia, comenzaron a aplicar los procedimientos laparoscópicos a cirugías ablativas más complejas. En 1995, Kavoussi y col. realizaron su primera nefrectomía clínica en un donante de órganos. A lo largo de los 5 años siguientes, la técnica se perfeccionó y se fue generalizando en todo el mundo. En muchos centros la nefrectomía laparoscópica es el procedimiento estándar en los donantes.

El aspecto más problemático de la laparoscopia es la cirugía reconstructiva. Los urólogos comenzaron a desarrollar sus habilidades en este campo y extendieron así las indicaciones de la cirugía laparoscópica a otras áreas de la urología. Al utilizar técnicas laparoscópicas para suturar y ligar puntos intracorpóreos, se llevaron a cabo exitosamente por laparoscopia los siguientes procedimientos: reimplantación del uréter, ureteroureterostomía, pieloplastia, suspensión del cuello vesical, orquidopexia de Fowler-Stephens, autoaumento transperitoneal y extraperitoneal de vejiga, y nefropexia (Bloom, 1991; Vancaillie y col., 1991; Nezhat y col., 1992; Ehrlich y Gershman, 1993; Ehrlich y col., 1993; Schuessler y col., 1993; Urban y col., 1993; McDougall y col., 1995). Los pasos técnicos y la factibilidad quirúrgica de algunos procedimientos laparoscópicos nuevos fueron establecidos en una institución académica, mientras que las aplicaciones clínicas subsiguientes fueron ejecutadas en otros sitios (Atala y col., 1992; Urban y col., 1992; Gill y col., 1994).

A mediados de la década de 1990, el interés por la laparoscopia disminuyó porque merced a los avances logrados en la estadificación no quirúrgica del cáncer de próstata se redujo la necesidad de disecar los ganglios linfáticos pelvianos. En efecto, la combinación del grado de Gleason, el examen físico y el nivel de antígeno prostático específico redujo la necesidad de linfadenectomía pelviana en casi el 95% de los pacientes con cáncer de próstata potencialmente curable con cirugía. Asimismo, se conocieron datos que establecían que la relación costo-beneficio de la varicocelectomía laparoscópica y de la suspensión del cuello vesical, si bien realizables, era menos favorable que la de los métodos quirúrgicos clásicos, mientras que los beneficios para el paciente tampoco eran superiores. Estos hechos, sumados a la complejidad de los procedimientos laparoscópicos renales y ureterales, profundizaron el desinterés por la laparoscopia en la comunidad urológica.

Sin embargo, con la publicación en 1999 de más datos sobre los beneficios de la cirugía laparoscópica renal y ureteral, y a medida que la nefrectomía en los donantes se imponía en todo el mundo, el interés por la laparoscopia volvió a aumentar. **Además, la cirugía laparoscópica comenzó a invadir bastiones tradicionales de la cirugía incisional como la gastrocistoplastia, la enterocistoplastia, la cistectomía, el uréter ileal y la prostatectomía radical** (Parra y col., 1992a; Docimo y col., 1995; Raboy y col., 1997; Schuessler y col., 1997; Gill y col., 1999, 2000a, b; Abbou y col., 2000; Guillonneau y Vallancien, 2000). Es enorme el interés por la prostatectomía radical laparoscópica, una innovación perfeccionada en París por Guillonneau y Vallancien (2000) así como por Abbou y col. (2000). **Más recientemente, Gill y col. (2000a) comunicaron casos de cistoprostatectomía radical inicial, linfadenectomía pelviana bilateral y derivación ileal del conducto urinario en pacientes con cáncer de vejiga con invasión muscular; en todos los casos el procedimiento fue realizado por completo en forma intracorpórea.** Repentinamente, y por primera vez desde comienzos de la década de 1990, se imparten cursos sobre urología laparoscópica avanzada a lo largo y ancho de los Estados Unidos, y crece el interés por esta técnica.

Los resultados del número creciente de estudios multicéntricos que comparan los procedimientos laparoscópicos con sus contrapartidas de la cirugía a cielo abierto explican que, gracias a una eficacia equivalente combinada con ventajas distintivas en términos de dolor posquirúrgico, aspectos estéticos, recuperación y duración de la estadía hospitalaria, contribuyeron a ubicar a la laparoscopia en la corriente principal de la cirugía urológica. En efecto, es cada vez más claro que casi todos los objetivos de la cirugía abierta retroperitoneal, ya sea de riñón, uréter, glándula suprarrenal o ganglios linfáticos, pueden ser alcanzados en la actualidad por vía laparoscópica con mucho menor daño y dolor para el paciente. La cirugía mínimamente invasiva está reemplazando a la cirugía abierta en los principales centros médicos del mundo. En el nuevo milenio, el viejo arte de la cirugía a cielo abierto tiene un papel cada vez menor en el tratamiento de la patología urológica.

Manejo prequirúrgico

Selección de pacientes y contraindicaciones

La selección cuidadosa de los pacientes y la identificación de causas posibles de contraindicaciones relativas y absolutas son esenciales para lograr el éxito en los proce-

dimientos laparoscópicos. Los pasos iniciales en la evaluación del paciente para una cirugía laparoscópica consisten en una exhaustiva anamnesis y el examen físico completo. Se efectúan exámenes de laboratorio basados en la edad y el estado de salud del paciente, electrocardiograma y una radiografía de tórax, siguiendo los mismos criterios que rigen para cualquier procedimiento significativo de cirugía a cielo abierto realizado bajo anestesia general.

Los pacientes que presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) requieren la realización de más estudios (como gases en sangre arterial y pruebas de función pulmonar). En la EPOC severa debe considerarse el empleo de helio como insuflante alternativo. Deben evaluarse y tratarse las arritmias cardíacas graves dado que la hipercapnia y la acidosis resultantes pueden tener efectos adversos sobre el miocardio.

Las contraindicaciones absolutas para la cirugía laparoscópica incluyen coagulopatía no corregible, obstrucción intestinal, infección de la pared abdominal, hemoperitoneo masivo, peritonitis generalizada y sospecha de ascitis de origen neoplásico.

Las contraindicaciones relativas requieren un análisis minucioso del riesgo-beneficio y un consentimiento informado completo. Los cuadros siguientes deben alertar al cirujano sobre posibles dificultades si se utiliza un abordaje laparoscópico.

Obesidad mórbida. Los procedimientos laparoscópicos en los pacientes con obesidad mórbida constituyen un desafío técnico. Las dificultades consisten en que el instrumental no es lo suficientemente largo, se reduce el margen de maniobra, se necesitan presiones más elevadas de neumoperitoneo para elevar la pared abdominal y la orientación anatómica se dificulta por el exceso de tejido adiposo. Estas dificultades se traducen en una tasa mayor de complicaciones asociadas; en una revisión multicéntrica de laparoscopias efectuadas en 125 pacientes patológicamente obesos, se registraron una o más complicaciones intraquirúrgicas o posquirúrgicas en el 30% de los casos (Mendoza y col., 1996). **En una comparación llevada a cabo entre procedimientos laparoscópicos mayores renales y suprarrenales (N = 21) y los procedimientos abiertos equivalentes (N = 21) en pacientes obesos (índice de masa corporal de 30 o mayor), y pese a que el tiempo quirúrgico fue más prolongado (210 minutos frente a 185 minutos; p = 0,16), el grupo de laparoscopias mostró resultados significativamente superiores en cuanto a pérdida sanguínea (100 mL frente a 350 mL; $p < 0,001$), inicio de la ingesta oral y de la deambulación (menos de 1 día contra 5 días; $p < 0,001$), requerimiento de analgésicos narcóticos (12 mg frente a 279 mg; $p < 0,001$), estadía hospitalaria (promedio menos de 1 día frente a 5 días; $p = 0,001$) y convalecencia (3 semanas frente a 9 semanas; $p < 0,001$)** (Fazeli-Matin y col., 1999).

Cirugía extensa abdominal o pelviana previa. Cuando se sospechan adherencias extensas intraabdominales o pelvianas, debe prestarse especial atención al sitio probable de inserción de la aguja de Veress y a la posibilidad de obtener un acceso directo con una cánula de tipo Hasson. En estos pacientes, el acceso retroperitoneal puede ser una alternativa preferible al abordaje transperitoneal, y otra posibilidad es iniciar el procedimiento por vía retroperitoneal y luego ingresar en el peritoneo (Cadeddu y col., 1999).

Fibrosis pelviana. La fibrosis pelviana secundaria a peritonitis y la cirugía pelviana previa pueden transformarse en un desafío técnico serio para el cirujano laparoscopista que debe intervenir el tracto urinario inferior. Se pueden plantear problemas similares al intentar la disección de los ganglios linfáticos pelvianos en pacientes que tienen prótesis de cadera; la filtración del cemento puede causar una reacción inflamatoria densa y fibrosis.

Organomegalia. La organomegalia conocida o diagnosticada antes de la cirugía requiere un abordaje cuidadoso al efectuar el neumoperitoneo. Debe elegirse el sitio de inserción de la aguja de Veress a una distancia prudencial de cualquier órgano aumentado de tamaño. Como alternativa se puede considerar un acceso abierto con la cánula de Hasson. Se recomienda el acceso directo en casos de hepatomegalia o esplenomegalia marcadas.

Ascitis. Los pacientes con ascitis severa presentan riesgo aumentado de lesión intestinal debido a la mayor proximidad de las asas intestinales respecto del peritoneo anterior. Además, se requiere un cierre de la herida hermético y colocación de vendajes compresivos para evitar la filtración posquirúrgica prolongada de líquido. Se recomienda un abordaje directo para colocar la cánula y efectuar el neumoperitoneo.

Embarazo. El abordaje inicial al abdomen debe efectuarse a una distancia segura del fondo del útero gestante. Por lo tanto, la colocación de trocares en la pared abdominal se efectúa habitualmente en posición más cefálica, de acuerdo a la ubicación del fondo uterino. El cuadrante superior izquierdo suele ser el sitio de acceso preferido. Las presiones intraabdominales sostenidas de más de 15 mm Hg pueden causar hipotensión debido a una reducción significativa del retorno venoso, porque la vena cava ya se encuentra mecánicamente comprometida por el útero aumentado de tamaño. Se aconseja evitar el neumoperitoneo prolongado con CO_2, ya que puede producir hipercapnia y acidosis materna con los efectos adversos consiguientes sobre el feto. Por ende, se recomienda un neumoperitoneo de 10 mm Hg en la paciente embarazada. Cuando el embarazo supera las 20 semanas, las posibilidades técnicas de realizar procedimientos laparoscópicos decrecen de manera significativa a medida que aumenta el tamaño del útero gestante. Se han llevado a cabo con éxito tanto procedimientos de colecistectomía como de suprarrenalectomía en mujeres embarazadas (Nezhat y col., 1997).

Hernias. Una *hernia diafragmática* puede originar una filtración significativa de CO_2 hacia el mediastino, lo que puede traducirse en trastornos clínicos que no son frecuentes (p. ej., neumopericardio) (Knos y col., 1991).

Toda evidencia de *hernia umbilical* con o sin corrección quirúrgica obliga a descartar la zona del ombligo como sitio para el neumoperitoneo.

Aneurisma de aorta o de arterias ilíacas. Este cuadro debe ser evaluado por el cirujano vascular. Si el aneurisma no demanda corrección quirúrgica inmediata, debe insertarse la aguja de Veress en el cuadrante superior izquierdo para mantener una adecuada distancia con el aneurisma. Otra posibilidad es utilizar un acceso directo

con la técnica de Hasson. La inserción de trocares accesorios debe efectuarse bajo estricto control endoscópico para evitar la zona del aneurisma. **Como alternativa se puede utilizar el abordaje laparoscópico retroperitoneal** (Sung y col., 1999).

Consentimiento informado

Aunque la cirugía laparoscópica se asocia generalmente con menos dolor y morbilidad, no debe olvidarse que pueden producirse complicaciones serias, similares a las que se asocian con la cirugía incisional convencional a cielo abierto. Es importante que el paciente comprenda que todos los procedimientos laparoscópicos conllevan el riesgo de convertirse en una cirugía a cielo abierto si se produce hemorragia, lesión intestinal, dificultades en la progresión u otras complicaciones en cualquier etapa del curso intraquirúrgico o posquirúrgico.

Es necesario analizar todas las formas alternativas de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico (si tiene aplicación), con sus ventajas y desventajas. El paciente debe ser consciente tanto de las complicaciones relacionadas con la laparoscopia (p. ej., embolia gaseosa fatal, trastornos secundarios a la hipercapnia, crepitación posquirúrgica, neumotórax) como de las complicaciones específicas asociadas con el procedimiento (como la lesión del nervio obturador en la linfadenectomía pelviana).

El tiempo que demanda el consentimiento informado es una buena inversión. Se trata tanto del derecho del paciente como de la protección del médico. Un buen comienzo augura un buen final.

Preparación intestinal

La necesidad y los regímenes de preparación intestinal han cambiado sustancialmente. La retroperitoneoscopia no requiere ninguna preparación intestinal. En los procedimientos laparoscópicos transperitoneales, se puede indicar una preparación intestinal para descomprimir el intestino. Habitualmente es suficiente con una dieta líquida liviana y la administración de un supositorio o dos tabletas de Dulcolax® (bisacodil) el día anterior al procedimiento. La necesidad de una preparación intestinal mecánica completa (p. ej. Golytely® (polietilenglicol y electrólitos), 2 a 4 L, o 85 g de Fleet Phospho-Soda® (fosfato de sodio) seguidas de una dieta líquida y un enema de Fleet) y de antibióticos (como neomicina, 1 g vía oral, o metronidazol 500 mg vía oral, 3 dosis de cada uno el día previo a la cirugía, más 1 g de cefotetán intravenoso antes de ingresar al quirófano) se plantean solo cuando se sospecha la presencia de adherencias intraabdominales importantes, cuando la cirugía involucra sección intestinal (p. ej., ampliación enteral de la vejiga) o cuando las probabilidades de lesión intestinal aumentan por el tipo de cirugía (p. ej., escasas experiencias en prostatectomía radical laparoscópica).

Preparación de productos sanguíneos

En las laparoscopias diagnósticas o los procedimientos asociados con baja probabilidad de hemorragia importante (p. ej., varicocelectomía, cirugías pelvianas) es suficiente con sangre entera. Los procedimientos laparoscópicos más amplios (p. ej., la nefrectomía laparoscópica) deben manejarse como cualquier otro procedimiento de cirugía mayor abierta, reservando dos unidades de glóbulos rojos sedimentados. El paciente debe tener la opción de donar dos unidades de sangre autóloga antes de la cirugía. Esto es muy importante en los primeros casos de laparoscopia mayor que afronta el cirujano; a medida que adquiere experiencia, alcanza con disponer de sangre tipificada porque la necesidad de transfusión en los pacientes sometidos a procedimientos de laparoscopia mayor, como nefrectomía radical o nefroureterectomía radical, es bastante baja (3% a 12%), con una pérdida promedio estimada de sangre de 106 a 255 mL (Ono y col., 1999; Dunn y col., 2000; Jeschke y col., 2000; Shalhav y col., 2000).

Procedimientos endourológicos y radiológicos prequirúrgicos opcionales

Las imágenes prequirúrgicas por tomografía computarizada (TC), angiotomografía helicoidal tridimensional y resonancia magnética (RM) son útiles para representar las relaciones anatómicas del sitio quirúrgico con los órganos adyacentes y los vasos sanguíneos. En la nefrectomía parcial laparoscópica, la arteriografía renal prequirúrgica ofrece al cirujano una visión de la arquitectura arterial renal. Cuando se practica una nefrectomía laparoscópica por una neoplasia renal voluminosa, se puede considerar la embolización de la arteria renal; este procedimiento permite al cirujano asegurar y seccionar la vena renal más tempranamente durante el procedimiento laparoscópico transperitoneal. En otras patologías puede ser útil la colocación de un catéter de drenaje percutáneo; el llenado, tinción (p. ej., con índigo carmín) y drenaje intraquirúrgico del sitio quirúrgico puede ser de gran ayuda en su identificación y posterior tratamiento (p. ej., linfocele o quiste intrarrenal, divertículo calicial).

Es posible insertar en el uréter una variedad de catéteres, opacos o luminosos, que facilitan la identificación y disección ureteral en procedimientos laparoscópicos como nefrectomía, pieloplastia, nefroureterectomía, ureterolisis, ureterolitotomía y disección retroperitoneal de ganglios linfáticos.

En el quirófano

Organización del quirófano

El quirófano debe contar con el espacio suficiente para acomodar todo el personal y el equipamiento tecnológico que necesitan tanto el laparoscopista como el anestesista. Se recomienda definir y establecer claramente la ubicación del equipamiento, del cirujano, los asistentes, enfermeras, anestesista y restante personal de apoyo para cada procedimiento estándar de laparoscopia. Todo el equipamiento debe funcionar perfectamente y estar en condiciones de operar antes de comenzar el procedimiento. Debe tenerse preparada una bandeja separada con instrumentos de laparotomía a cielo abierto para su uso inmediato en caso de

Cuadro 100-1. *Instrumentos que deben ser controlados antes de realizar la incisión de piel para generar el neumoperitoneo*

El dispositivo de irrigación-aspiración se encuentra funcionando.
El instrumental de electrocirugía está funcionando.
El tanque de CO_2 está lleno, y se cuenta con un tanque suplementario en el quirófano.
La cámara está calibrada y la fuente de luz funcionando.
Se controla la permeabilidad del equipo de insuflación y el mecanismo de rosca de la cánula.
Se controla la permeabilidad de la aguja de Veress y la retracción adecuada de la punta.

CO_2, dióxido de carbono

surgir complicaciones o problemas que requieran cirugía incisional a cielo abierto (cuadro 100-1).

Disposición postural del paciente y colocación de campos

La posición en que se coloca al paciente depende básicamente del procedimiento laparoscópico que se realizará. En la mayoría de los procedimientos se comienza con el paciente colocado en decúbito dorsal y sus brazos asegurados a los costados del cuerpo. En la posición de Trendelenburg o en la lateral, se sujeta el tórax y los muslos con tela adhesiva y cintas de seguridad para mantener al paciente en una posición segura y estable. En el decúbito lateral, todas las prominencias óseas deben ser protegidas con almohadillas; de igual modo deben protegerse las zonas de contacto entre las fajas de posicionamiento y la cadera o los hombros. En el decúbito lateral, el miembro inferior que queda abajo se flexiona aproximadamente 45 grados manteniendo la extremidad contralateral en extensión; se coloca una almohada entre ambos miembros inferiores para proteger la superficie de contacto y también para elevar la extremidad superior con el objeto que quede al mismo nivel que el flanco, evitando de ese modo el estiramiento del nervio ciático. El empleo de sistemas activos de calefacción previene la hipotermia cuando se prevé que el procedimiento laparoscópico será prolongado.

Se prepara y cubre con campos estériles toda la pared abdominal desde los pezones hasta el pubis. En algunos procedimientos resulta útil extender la preparación hasta las rodillas e incluir los genitales externos en el área quirúrgica. Por ejemplo, la tracción suave del testículo ayuda a identificar la ubicación intrapelviana del vaso deferente y los conductos espermáticos, la inserción del dedo índice del cirujano en la vagina facilita la suspensión laparoscópica del cuello vesical, y el libre acceso al meato uretral permite la realización de procedimientos auxiliares como la cistoscopia flexible o la manipulación de catéteres ureterales en el curso de una nefroureterectomía laparoscópica, así como la colocación de tutores al término de una pieloplastia laparoscópica.

Antes de un procedimiento laparoscópico mayor, se colocan por lo general una sonda nasogástrica y un catéter Foley para descomprimir el estómago y la vejiga, respectivamente, con lo que se reduce la posibilidad de lesionar el contenido abdominal al insertar la aguja de Veress y el trocar inicial. Se colocan medias de compresión neumática como profilaxis antiembólica.

Ubicación estratégica del equipo quirúrgico y el equipamiento

Cuando se utiliza un solo monitor (como en los procedimientos intrapelvianos), se lo ubica normalmente al pie de la camilla. Si se emplean dos, se coloca uno a cada costado de la camilla enfrentando al cirujano principal y al cirujano asistente, respectivamente, para permitir una visión sin obstrucciones.

En el carro que lleva el monitor para el cirujano principal se coloca también el dispositivo de insuflación, que se ubica al nivel de los ojos del cirujano para permitir el control continuo de la presión de CO_2. La fuente de luz, los controles de la cámara y todo dispositivo de grabación son ubicados también sobre este carro.

El cirujano se ubica en general opuesto al área de interés quirúrgico y el asistente en el costado homolateral de la camilla. El segundo asistente se ubica en el costado contralateral (fig. 100-1). Cuando se utilizan dos monitores, la mesa de instrumentación y la instrumentista se colocan al costado del cirujano hacia el extremo de la camilla (véase fig. 100-1). Las tubuladuras de los dispositivos de insuflación, succión e irrigación y electrocirugía ingresan por el costado contralateral de la camilla. Los dispositivos opcionales (como el bisturí armónico, el coagulador de rayos de argón) deben ubicarse de manera ordenada utilizando bolsillos preexistentes o improvisados del campo quirúrgico. También en este caso las tubuladuras correspondientes deben ingresar idealmente al campo quirúrgico desde el lado contralateral de la camilla o desde su parte cefálica homolateral. Los dispositivos robóticos para manipular la cámara por control electrónico o vocal deben acercarse al área quirúrgica desde el lado contralateral de la camilla para evitar cualquier limitación a la maniobrabilidad del cirujano durante el procedimiento. La tecnología adicional (como el electrofragmentador tisular de alta velocidad, la cánula ecográfica laparoscópica) puede ser acercada a la camilla quirúrgica según las necesidades del cirujano y la disponibilidad de espacio.

Para que los brazos del cirujano adopten una posición más confortable, se puede utilizar una plataforma de 180 × 200 cm y 15 cm de alto, puesto que la mayoría de las camillas quirúrgicas no puede ser descendida lo suficiente como para permitir que el cirujano sostenga los instrumentos laparoscópicos con el brazo confortablemente extendido. El uso de este tipo de tarimas es particularmente útil durante la sutura laparoscópica.

Realización del procedimiento

Antes de la incisión inicial

Se recomienda efectuar una lista para chequear y asegurar la presencia y funcionalidad de todo el equipamiento necesario antes de comenzar a efectuar el neumoperitoneo. Específicamente, esta lista debe incluir 1) un cable de luz sobre la camilla, conectado a la fuente de luz y funcionan-

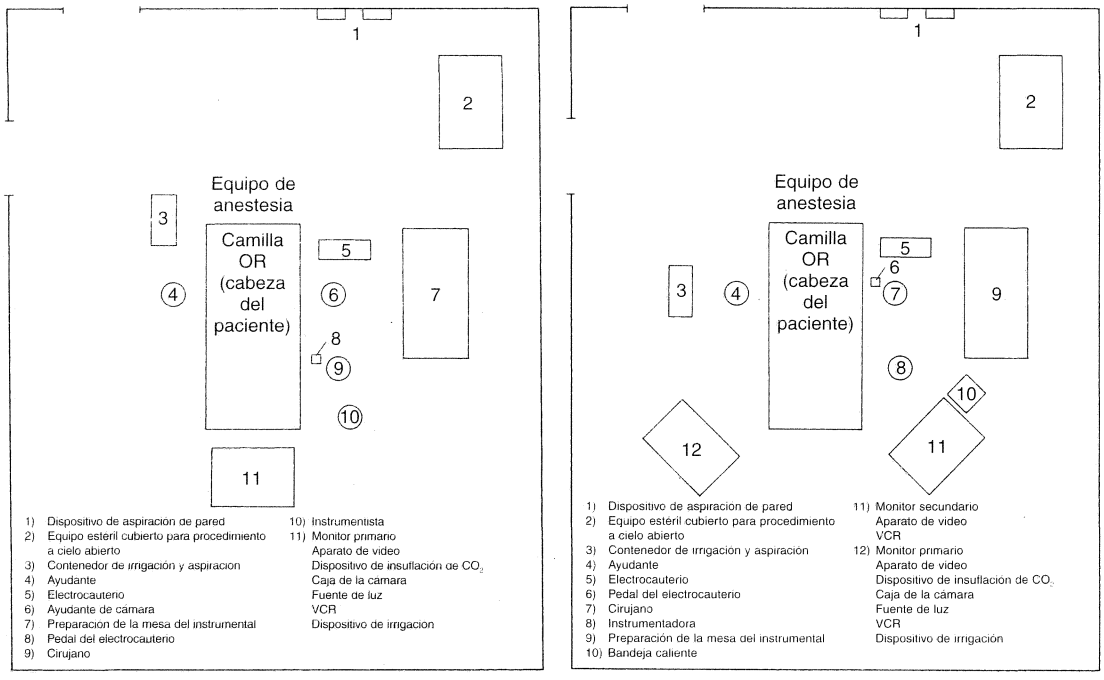


Fig. 100-1. Organización del quirófano con un monitor (*A*) y con dos monitores (*B*). (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: *Laparoscopic Urology*. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

do, 2) el laparoscopio conectado al cable de luz y a la cámara, balanceada en blanco y enfocada sobre un apósito de gasa, 3) el dispositivo de irrigación y aspiración con las funciones de succión e irrigación operativas, 4) una cánula de insuflación conectada al insuflador, que se prende para que el cirujano compruebe que existe un flujo adecuado de CO_2 a través de la tubuladura; se debe enroscar la cánula para verificar que se produce un incremento inmediato de la presión, registrado por el insuflador, y el cese concomitante del flujo de CO_2 5) un tanque de CO_2 suplementario en el quirófano, y 6) una aguja de Veress, chequeada para asegurar que la punta se retraiga adecuadamente y que, al conectarla a la cánula de insuflación, la presión registrada con un flujo de CO_2 de 2 L/min a través de la aguja sea menor de 2 mm Hg.

Logro del acceso transperitoneal

Neumoperitoneo

El sistema de insuflación (es decir, el insuflador, la tubuladura y el gas elegido) es esencial para establecer un neumoperitoneo. Se lo emplea después de haber establecido un acceso cerrado (con aguja de Veress) o directo (con cánula de Hasson) a la cavidad peritoneal.

Sistema de insuflación. Lo más común es utilizar CO_2 como insuflante porque no soporta combustible y es muy soluble en sangre (Bordelon y Hunter, 1994). Sin embargo, en pacientes con enfermedad respiratoria crónica, el CO_2 puede alcanzar niveles peligrosos en el torrente circulatorio. Por lo tanto, una vez que se estableció el neumoperitoneo inicial con CO_2, se puede utilizar helio para la insuflación en estos pacientes (Leighton y col., 1993). La desventaja del helio es que es mucho menos soluble en sangre que el CO_2; no obstante, su uso evita los problemas asociados con la hipercapnia. Otros gases que se utilizaban antes para la insuflación (aire ambiente, oxígeno, óxido nitroso) no se emplean más de manera rutinaria por sus posibles efectos perjudiciales (p. ej., embolia gaseosa, explosión intraabdominal, combustibilidad). Los "gases nobles" como el xenón, argón y criptón son inertes y no inflamables pero no se utilizan de rutina por su costo elevado y su escasa solubilidad en sangre.

Se comienza por fijar la presión del insuflador en 15 mm Hg y la velocidad del flujo de gas en 1 L/min. Una vez logrado el ingreso seguro a la cavidad peritoneal, el flujo puede incrementarse a 2 L/min cuando se utiliza la aguja de Veress o al máximo que suministra el equipo de insuflación cuando se utiliza una cánula de Hasson. La aguja de Veress de calibre 14 no permite administrar flujos superiores a 2 L/min.

El CO_2 insuflado es frío (21°C) y no humidificado (Ott, 1991a), lo que ocasiona cierto enfriamiento del paciente y puede hacer que el endoscopio se empañe durante el procedimiento. Existen dispositivos accesorios para insufladores que calientan y humidifican el gas laparoscópico a parámetros fisiológicos. Sin embargo, el beneficio de esta tecnología es sobre todo de naturaleza anecdótica. En efecto, el hecho de calentar el insuflante puede no aportar ningún beneficio e incluso resultar perjudicial (Bessell y col., 1995).

Técnicas cerradas. Se pueden utilizar agujas de Veress descartables (70 o 120 mm, calibre 14 y 2 mm de diámetro externo) o no descartables (metálicas). Antes de iniciar el procedimiento debe controlarse su correcto funcionamiento. Se prueba el extremo romo para asegurar que se

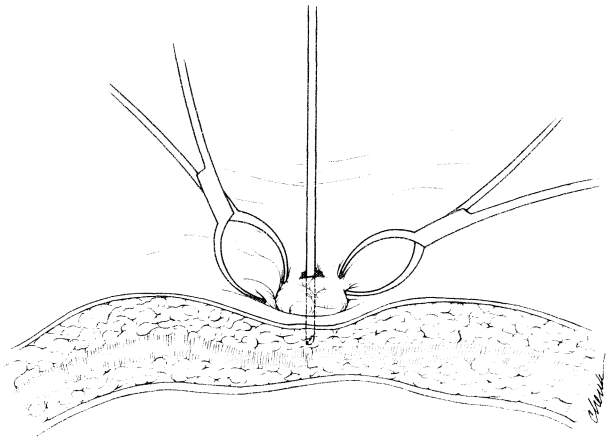


Fig. 100-2. Inserción de la aguja de Veress a través de la región umbilical. Las pinzas de campo estabilizan la pared abdominal a medida que se introduce la aguja. (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

retraiga con facilidad; asimismo, se conecta la aguja a la tubuladura de CO_2 para comprobar que no hay resistencia al flujo del gas. Finalmente, se inyecta solución salina a través de la aguja ocluyendo manualmente el extremo para comprobar que no existan fugas en la unión entre el cuerpo y el dispositivo de adaptación de la aguja.

Con el paciente en decúbito dorsal, la cabecera de la camilla es descendida 10 a 20 grados; por lo general se efectúa la inserción de la aguja de Veress en el borde superior del ombligo (fig. 100-2). Si el paciente se encuentra en decúbito lateral, la aguja de Veress se introduce dos traveses de dedo en sentido medial y dos traveses por encima de la espina ilíaca anterosuperior. Antes de insertar la aguja, se practica una incisión de 12 mm en el área previamente descrita, anticipando la colocación de un trocar de 10 a 12 mm. Los tejidos subcutáneos son separados con una pinza de Kelly y se fija la aponeurosis anterior con pinzas de campos o, más recientemente, con dos clamps de Allis. Se estabiliza la pared abdominal, sin levantarla, con dos pinzas de Allis. Se sostiene la aguja de Veress por el medio y se la introduce por la incisión de 12 mm ejerciendo una presión suave y constante; una vez atravesada la región umbilical, se dirige el extremo de la aguja hacia la pelvis, lejos del intestino. Como alternativa, cuando el paciente está en decúbito lateral, la aguja se puede introducir directamente en forma perpendicular. Se atraviesan dos puntos de resistencia: la aponeurosis de la pared abdominal y el peritoneo.

Se efectúan varias pruebas para verificar que la aguja de Veress haya ingresado correctamente en la cavidad peritoneal.

Aspiración, irrigación y aspiración. Se utiliza una jeringa de 10 mL con 5 mL de solución salina para aspirar con la aguja de Veress y verificar la presencia de contenido sanguíneo o intestinal. Si la prueba es negativa, se inyecta la solución salina en la cavidad abdominal; este procedimiento no debería ofrecer resistencia alguna. A continuación se retira nuevamente el émbolo y no debe observarse retorno de líquido en la jeringa con esta maniobra. Por último, se desconecta la jeringa de la aguja de Veress y todo el líquido remanente en el cabo de la aguja debería caer rápidamente en la cavidad peritoneal.

Prueba del goteo. Si existen dudas sobre el emplazamiento correcto de la aguja en la cavidad peritoneal se puede conectar un goteo de solución salina al extremo de la aguja de Veress. Este goteo debería caer rápidamente en la cavidad peritoneal cuando se eleva la pared abdominal con las pinzas de Allis.

Prueba de progresión. Si la aguja ingresó realmente en la cavidad peritoneal, el cirujano debe poder ingresarla 1 a 2 cm en profundidad sin que la punta se tope con alguna resistencia. La resistencia en esta etapa significa por lo general que la aguja se encuentra todavía en el espacio preperitoneal y que requiere mayor progresión (fig. 100-3).

Una vez comprobada la ubicación correcta de la aguja se comienza la insuflación a un ritmo de 1 L/min. Después de introducir 0.5 L en el abdomen y de constatar que el flujo de CO_2 no encuentra resistencia (o sea que la presión intraabdominal se mantiene por debajo de 10 mm Hg) es posible aumentar el flujo hasta su capacidad máxima (2 L/min a través de una aguja calibre 14). Cuando se alcanza la presión intraabdominal límite prefijada de 15 mm Hg se interrumpe el flujo libre.

En un abdomen con cirugías previas, la aguja de Veress debe ser insertada en un cuadrante abdominal libre de cicatrices, con preferencia el cuadrante superior izquierdo. De no existir una zona libre de cicatrices, la alternativa sería optar por una técnica a cielo abierto.

Técnicas a cielo abierto. Es más sencillo establecer el neumoperitoneo cuando se utiliza una técnica a cielo abierto; sin embargo, su empleo implica efectuar una incisión más extensa y aumenta las posibilidades de fuga de gas en el sitio de colocación del trocar mientras se realiza el procedimiento. Asimismo, una cánula de tipo Hasson suele ser el medio preferido para lograr el acceso peritoneal cuando se prevé la existencia de adherencias extensas (fig. 100-4). En estudios de cirugía general se ha demostrado que la técnica abierta es tan eficaz como el abordaje cerrado y que en términos de seguridad es igual o ligeramente superior.

En el abdomen sin cicatrices, se practica una incisión semicircular de 2 cm en el borde inferior del ombligo o ligeramente por debajo de él. La aponeurosis y el peritoneo se abren por separado mediante una incisión transversal de 2 a 3 cm, suficiente para introducir el dedo índice del cirujano. Tras la confirmación visual y digital del ingreso en la cavidad peritoneal, se colocan dos hilos de sutura de tracción de seda-0 en cada extremo de la fascia. A continuación se progresa la cánula de Hasson a través de la incisión con el extremo romo protruido. Se avanza el adaptador que tiene forma de embudo hasta hacerlo descansar firmemente sobre la incisión y se lo fija entonces a la cánula con el tornillo correspondiente; la fijación a la pared abdominal se logra con las suturas aponeuróticas que se enrollan alrededor de las clavijas del adaptador con forma de embudo y de ese modo se lo ancla en esa posición. Una vez retirado el obturador, se adapta la tubuladura de CO_2 a la cánula, obteniéndose un flujo libre de CO_2 en la cavidad peritoneal. El insuflador

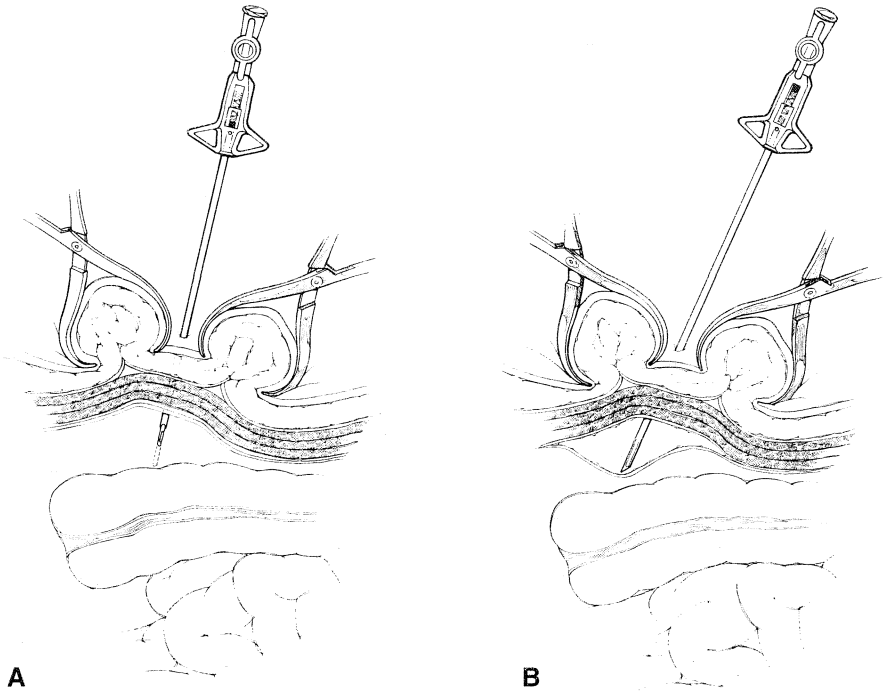


Fig. 100-3. Prueba de introducción. **A.** Cuando la aguja de Veress está correctamente ubicada dentro de la cavidad abdominal, es posible introducir su extremo 1 a 2 cm sin encontrar resistencia; el indicador rojo del adaptador de la aguja no se mueve, lo que indica ausencia de resistencia al avance de la aguja. Se introduce el extremo no traumático de la aguja. **B.** Si la aguja de Veress se encuentra en el espacio preperitoneal, todo intento de progresión enfrenta una resistencia aumentada e indica que la ubicación es incorrecta. Asimismo, el indicador del adaptador de la aguja se eleva, lo que indica que se encuentra expuesta la superficie aguda de la aguja de Veress.

puede ser calibrado a un flujo máximo con lo que se logra generar rápidamente el neumoperitoneo.

Técnica alternativa. Otra opción para obtener un neumoperitoneo "cerrado" consiste en utilizar el Optiview Endopath (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH). El extremo de este sistema de trocar de 12 mm es transparente. Se inserta el laparoscopio en el trocar con lo que se obtiene la visualización directa de cada capa de tejido que se va atravesando. Este tipo de acceso es un híbrido entre las técnicas cerrada y a cielo abierto de neumoperitoneo porque se ingresa a la cavidad peritoneal bajo control óptico mientras que el tamaño de la incisión de acceso es idéntico al requerido para realizar el procedimiento con la aguja de Veress.

Técnica sin utilización de gas. La técnica abierta sin uso de gas evita por completo el empleo de insuflantes y permite al cirujano utilizar el instrumental habitual ampliamente disponible para cirugía a cielo abierto. Tras ingresar a la cavidad peritoneal a cielo abierto se levanta la pared abdominal con alguno de los dispositivos mecánicos disponibles (separadores, alambres guía y pinzas con el objeto de crear un espacio de trabajo adecuado (Araki y col., 1993; Kitano y col., 1993). Esta técnica ha cobrado cierta popularidad en Japón pero su uso es poco frecuente en los Estados Unidos y en Europa porque el espacio de trabajo de conformación cónica que se obtiene con la elevación de la pared abdominal no permite una exposición adecuada.

Localización de los trocares

Tipos de trocares. Los trocares permiten al laparoscopista introducir el instrumental en el abdomen que se ha llenado con gas. También ayudan a mantener o restablecer un neumoperitoneo mediante la vehiculización del insuflante y sirven como vía de recuperación de los tejidos resecados desde el área quirúrgica hacia el exterior del abdomen. Típicamente, un trocar consiste en una

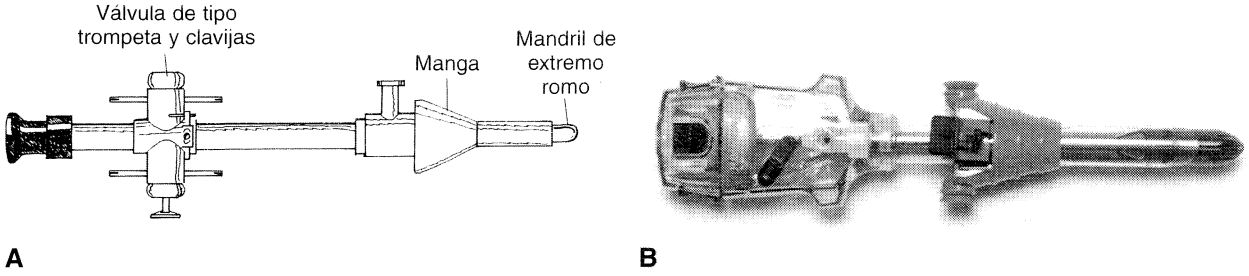


Fig. 100-4. Cánula de Hasson: no descartable (*A*) y descartable (*B*). (*A* De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

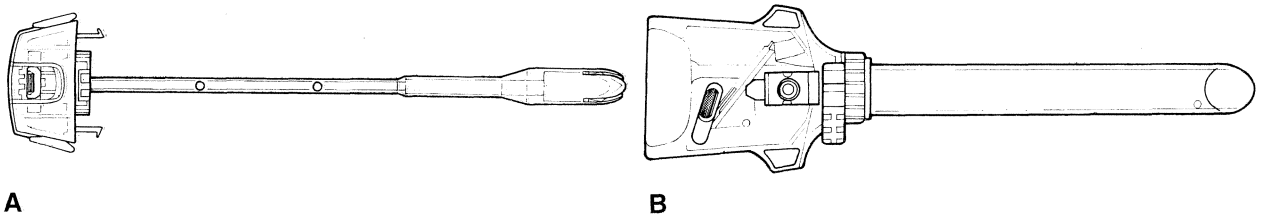
envoltura hueca externa (también denominada cánula o trocar y un **obturador agudo interno** que se retira en cuanto la envoltura externa ha ingresado en la cavidad peritoneal (fig. 100-5).

Existe una variedad de trocares disponibles en el comercio, **descartables** y **no descartables**. Los modelos convencionales miden entre 3 y 20 mm de diámetro y 5 a 15 cm de largo. Una serie de **válvulas** permiten que el cirujano utilice distintos instrumentos a través del trocar sin que se produzca un escape significativo de gas. En los trocares descartables se encuentran válvulas tipo compuerta; por ende, es necesario deprimir la palanca de la válvula para abrirla en toda su amplitud durante la maniobra de recuperar tejidos o agujas. En los trocares no descartables se utiliza un diseño de válvula tipo trompeta; su desventaja radica en que puede resultar abrasiva para el material de aislamiento del instrumental laparoscópico electroquirúrgico. Otras configuraciones consisten en válvulas con hendiduras y sistemas de obturación de diámetros variables; estas válvulas son de suma utilidad cuando se utilizan en trocares de más de 10 mm porque permiten el pasaje de instrumentos de 5 a 10 mm sin necesidad de utilizar un reductor separado.

La forma del **extremo agudo** del obturador puede ser cónica, piramidal, excéntrica o de tipo aguja para permitir la penetración del trocar a través de las diferentes capas de tejido y su ingreso en la cavidad peritoneal. Existen evidencias que sugieren que el uso de un obturador cónico produce menor daño tisular, menor grado de lesión vascular y probablemente menor cantidad de hernias posquirúrgicas; sin embargo, el pasaje de este tipo de trocar requiere más fuerza que los de conformación más aguda y de tipo piramidal. La mayoría de los trocares descartables poseen un **protector** plástico **de seguridad** que recubre su extremo agudo. Se retrae cuando la punta del obturador atraviesa la pared abdominal pero se despliega y queda bloqueado en esa posición una vez que el trocar ingresa en el abdomen, protegiendo de ese modo el contenido intraabdominal de cualquier lesión. El uso del protector de seguridad es de suma utilidad para colocar el trocar inicial en un neumoperitoneo cerrado (véase fig. 100-5). En contraposición, los trocares de tipo Hasson empleados en las técnicas a cielo abierto poseen **extremos romos**, porque solo se utilizan una vez establecido el acceso por incisión a la cavidad abdominal.

Se han introducido diversos **sistemas de trocares** y **dispositivos innovadores** en la práctica clínica laparoscópica. El **sistema Endo Tip** (Karls Storz, Culver City, CA) es un dispositivo tipo tornillo que carece de extremos agudos y ejes cortantes. Se introduce rotando y controlando la cánula mientras se monitoriza con el laparoscopio la penetración de las diferentes capas de tejidos. A diferencia de lo que sucede con los trocares de extremo agudo, el tejido no es seccionado sino solo desplazado y dilatado, preservando así el mecanismo de cierre de la aponeurosis. Por su diseño innovador, este dispositivo reduce la incidencia de lesiones de los órganos intraabdominales, mantiene su posición en forma estable y sella el punto de entrada evitando cualquier pérdida inadvertida de gas. Además, no hace falta suturar la aponeurosis al retirarlo. El **Step Needle Sleeve**® (U.S. Surgical, Norwal, CT) es un trocar con aguja que tiene un diámetro externo de 2,1 mm y lleva incorporado un introductor de aguja de Veress. Después de efectuar la punción abdominal y generar el neumoperitoneo se retira el introductor de la aguja de Veress y el trocar agujoscópico puede servir como funda con cámara que lleva un agujoscopio de 1.9 mm o como trocar de trabajo para tijeras o pinzas específicas de cirugía agujoscópica. El **One-Step Port**® (U.S. Surgical, Norwalk, CT) tiene un sello ajustable que permite la introducción de instrumental laparoscópico que mida entre 4,4 y 12 mm de diámetro. El revestimento de siloxano facilita el pasaje de los instrumentos y una tapa removible permite la resección de tejidos. El perfil estrecho de este trocar –2,1 mm en su extremo distal y 3,8 mm en el cuerpo principal– facilita la introducción inicial; luego se coloca un obturador de extremo romo para lograr una expansión de 5, 10 o 12 mm, de acuerdo con lo que requiera el cirujano. De esta forma los tejidos de la pared abdominal son estirados en lugar de seccionados y se evitan las suturas aponeuróticas al final del procedimiento.

Todos los trocares primarios y algunos secundarios tienen **válvulas laterales de dirección centrípeta en la tubuladura de insuflación** y un pequeño **agujero distal** cerca de la punta para evitar la formación de vacío y el consiguiente riesgo de succión de alguna víscera hacia el interior de la cánula cuando ésta es retirada (véase fig. 100-5). Algunos trocares más pequeños y económicos no poseen ese tipo de válvulas laterales y solo pueden ser utilizados como trocares secundarios. Los **reductores** permiten reducir el tamaño de los conductos en los trocares que superan los 10 mm para adaptar instrumentos más pequeños de 5 mm sin que se produzca fuga de CO_2; sin embargo, el desarrollo de la tecnología multitrocar ha producido válvulas que pueden adaptarse a instrumentos de 5 a 12 mm sin necesidad de un reductor, logrando ahorros de tiempo significativos en procedimientos prolongados. Existen distintos **mecanismos de sujeción** que mantienen las cánulas en su lugar: manguitos de fibra, manguitos de fibra ajustables, prolongaciones expansibles,



A B

Fig. 100-5. Trocar laparoscópico (desechable). Obturador con protector de seguridad incorporado (**A**) y cánula (**B**).

balones insuflables o sutura simple a la pared abdominal mediante hilos no absorbibles N° 2.

Cuando se utilizan trocares no descartables, debe controlárselos periódicamente. El obturador debe mantener su filo; si lo pierde, es necesario mandarlo al fabricante para que lo reacondicione. La válvula tipo trompeta requiere cuidado, limpieza e inspección meticulosos después de cada procedimiento. En un esfuerzo por simplificar los trocares y disminuir al mismo tiempo los costos se difundió un tipo de trocar modular; el obturador y la cánula no son descartables mientras que la parte valvular del trocar se reemplaza después de cada procedimiento.

Ubicación del trocar inicial. Para los procedimientos pelvianos, se coloca por lo general al paciente con la cabeza ligeramente en declive y se mantiene la presión intraabdominal de CO_2 en 15 mm Hg. Sin embargo, algunos laparoscopistas prefieren aumentar la presión intraabdominal a 20 o 25 mm Hg para tensar más el peritoneo y facilitar de ese modo su punción, agregando algo más de volumen al neumoperitoneo.

Existen ciertas ventajas en la elección de la zona umbilical como sitio de ubicación inicial del trocar: 1) la pared abdominal es más delgada, 2) no hay vasos sanguíneos importantes que atraviesen la región umbilical y 3) la estética posquirúrgica es excelente.

Después de establecer el neumoperitoneo con aguja de Veress (o sea, mediante técnica cerrada), se aseguran y estabilizan los bordes de la lesión y el tejido subcutáneo con pinzas de campos. A continuación, se sostiene el trocar en la mano dominante con el dedo medio extendido a lo largo del cuerpo, y se lo inserta con un movimiento giratorio hacia abajo. Si el sitio quirúrgico está localizado en el abdomen medio o superior se coloca el trocar en dirección perpendicular a la incisión umbilical; para los procedimientos pelvianos, en cambio, se dirige el trocar 70 grados en sentido caudal. El ingreso en la cavidad intraperitoneal repleta de gas se comprueba por el sonido que produce el escape de CO_2 a través de la extensión lateral abierta y por el clic audible que origina el protector de seguridad cuando se gatilla para cubrir el extremo agudo del obturador en el momento de ingresar en la cavidad peritoneal. Después de cerrar la extensión lateral, se retira el obturador y se conecta la cánula de insuflación de CO_2 al orificio lateral del trocar.

Cuando se efectúa una nefrectomía o una nefroureterectomía, se coloca al paciente en decúbito lateral y se eleva la presión del neumoperitoneo a 25 mm Hg. La incisión inicial se practica dos traveses de dedo en sentido medial y dos traveses por arriba de la espina ilíaca anterosuperior, y sus bordes se sostienen a ambos lados mediante pinzas de Allis o pinzas de campos. Se pasa el trocar en dirección perpendicular a la incisión de piel de la forma descrita para el abordaje transumbilical.

Cuando se practica una **técnica a cielo abierto**, la cánula tipo Hasson que se utiliza para obtener acceso al abdomen sirve también como trocar inicial. El mismo criterio se aplica cuando se utiliza la técnica de inserción óptica de la cánula mediante acceso directo.

Se conecta la cámara laparoscópica estéril manual a un laparoscopio de 0 a 30 grados y de 10 mm. A continuación se conecta el cable de luz al laparoscopio y se calibra la cámara en blanco enfocando las lentes sobre una compresa blanca de gasa mientras se presiona el botón correspondiente hasta que el indicador de la pantalla de televisión señala que este paso ha sido completado; la imagen de la cámara también se pone en foco sobre la compresa de gasa. Finalmente, se sumerge el extremo del endoscopio precalentado en una solución de yodo-povidona o se lo frota con un líquido antiempañador comercial, se lo limpia con una gasa seca y se lo pasa por el trocar inicial.

Se **inspecciona todo el abdomen** de manera sistemática. El objetivo inicial de la inspección abdominal es descartar cualquier lesión de las vísceras subyacentes que podría haber ocurrido durante el acceso o la colocación del trocar inicial. Luego, si el paciente está en decúbito dorsal, se visualizan los siguientes reparos anatómicos pelvianos: vejiga, uraco, ligamentos umbilicales medios y anillos inguinales internos, seguidos por el apéndice y las porciones inferiores del colon; en el varón se observan a veces los vasos deferentes y en la mujer se ven los ligamentos redondos, el útero y los ovarios. A continuación se gira hacia el abdomen superior y se visualizan el hígado, la vesícula biliar, el bazo, el estómago, el peritoneo y el intestino delgado. La inspección abdominal se limita por lo general a la mitad superior homolateral del abdomen cuando la insuflación y la colocación del trocar fueron efectuadas en decúbito lateral.

Ubicación de los trocares secundarios. La cantidad, el tamaño y la ubicación exacta de los trocares secundarios dependen básicamente del procedimiento laparoscópico que se desea realizar. Su configuración debe planificarse de manera que las cánulas no se entrecrucen ni queden en contacto estrecho una con otra (un problema denominado *sables cruzados*) y que exista suficiente espacio de maniobra para utilizar todos los instrumentos que se requieren para un procedimiento en particular. En general, es razonable ubicar los trocares según un patrón romboide de cuatro puntas de manera que el sitio quirúrgico quede enmarcado por este rombo.

Los trocares secundarios se colocan bajo control óptico directo. La lente de 30 grados resulta ideal para esta etapa del procedimiento, porque al girarla 180 grados hacia afuera del sitio quirúrgico el cirujano obtiene una visión panorámica de la pared abdominal anterior. Se reduce la intensidad de la iluminación del quirófano y se dirige la punta del laparoscopio hacia el sitio en que se proyecta colocar el trocar, con lo que se logra visualizar por transiluminación cualquier vaso sanguíneo superficial que deba ser evitado durante la colocación del dispositivo. Con un bisturí N° 12 se practica una incisión cutánea de tamaño suficiente para poder introducir la cánula seleccionada. Cuando se colocan trocares secundarios es muy importante dirigirlos hacia el campo quirúrgico programado para poder maniobrar los instrumentos laparoscópicos sin tensión. De manera similar a la colocación del trocar inicial, los trocares secundarios son introducidos a través de la pared abdominal mediante movimientos rotatorios lentos y presión sostenida. Si es necesario, se puede levantar la pared abdominal mediante pinzas de campos que se colocan en los bordes de la incisión cutánea efectuada para introducir el trocar y de ese modo fa-

cilitar la progresión segura de los trocares al interior de la cavidad peritoneal. Cada dispositivo secundario es introducido en la cavidad peritoneal bajo control endoscópico riguroso. Una vez colocado el segundo trocar de más de 10 mm, se progresa el laparoscopio a través de él para inspeccionar el sitio de entrada en la cavidad peritoneal del primer trocar con el fin de descartar cualquier lesión inadvertida del intestino o de un vaso de la pared abdominal. Para evitar que se desplacen, los trocares que carecen de mecanismo de autosujeción pueden fijarse a la piel con material de sutura no absorbible Nº 2. Al respecto, es importante que el cirujano recuerde siempre evitar el uso conjunto de manguitos plásticos de refuerzo y cánulas de metal; esta combinación genera una situación que favorece el desvío de la corriente electroquirúrgica y la consiguiente producción de lesiones intestinales o de otras estructuras adyacentes a la cánula.

Instrumental laparoscópico

Instrumentos de visualización. Para generar una imagen laparoscópica se requieren cuatro componentes: **laparoscopio**, **fuente de luz**, **cámara** y **monitor**. Para grabar las imágenes se dispone de videograbadoras (VCR) y videoimpresoras. Los **laparoscopios** de uso habitual tienen lentes de 0 a 30 grados (rango, 0 a 70 grados) y un tamaño de 10 mm (rango, 2,7 a 12 mm). La transmisión de la imagen utiliza una lente de objetivo, un sistema de lente métrica con dispositivo ocular o sin él y un cable de fibra óptica. La ventaja de los laparoscopios más grandes consiste en que proporcionan imágenes más grandes, poseen mejor resolución óptica y la nitidez es superior. Desde el dispositivo ocular la imagen óptica es magnificada y transferida a la cámara y al monitor. La luz es transmitida desde la fuente de luz a través del cable de fibra óptica a la lámpara del laparoscopio. Una variante especial consiste en el equipamiento denominado "laparoscopio de trabajo" que contiene un conducto por el que se introduce el instrumental laparoscópico básico; este tipo de laparoscopio le permite al cirujano trabajar en línea directa con la imagen y disminuir la cantidad de trocares necesarios para realizar un procedimiento específico. Sin embargo, el conducto de trabajo ocupa un espacio que normalmente es utilizado para el sistema óptico; por ende la imagen resultante es por lo general de calidad inferior comparada con la de los laparoscopios que no traen este dispositivo.

El **sistema de cámara** se compone de una **cámara** y un **monitor de video**. Las primeras cámaras no podían ser esterilizadas; por lo tanto la cámara y el dispositivo ocular del laparoscopio debían cubrirse con un envoltorio plástico estéril. Luego se fijaba el envoltorio de la cámara al cuerpo del laparoscopio con puntos de alambre. Afortunadamente todas las cámaras actuales pueden ser esterilizadas con gas o sustancias líquidas, lo que facilita su uso y elimina una fuente potencial de contaminación intraquirúrgica. La cámara es fijada directamente al extremo del laparoscopio y a través de un cable se transfiere la visión del campo quirúrgico a la unidad del monitor. Después de reconstruir la información óptica, la imagen queda expuesta en uno o dos monitores de video.

Existe una amplia variedad de cámaras disponibles: de chip único, de chip único y digitalizada, de tres chips, de tres chips y digitalizada, con lentes intercambiables de foco fijo, con lentes de zoom, con dispersión de rayos y con dispositivo de conexión directo. Los aparatos de conexión directa son mejores que los de dispersión de rayos porque la luz y la imagen son compartidas por el monitor y el dispositivo ocular y el cirujano puede visualizar el área de interés directamente a través del laparoscopio. Las cámaras de tres chips son mejores que las de chip único porque brindan una calidad de imagen superior y una mejor resolución del color.

Para obtener una "verdadera" imagen vertical del campo quirúrgico sobre el monitor debe ubicarse la marca de orientación de la cámara en posición de hora 12. Con los laparoscopios de 0 grado se bloquea la cámara a la pieza ocular en la verdadera posición. Con los aparatos de 30 grados, en cambio, se adapta la cámara en forma laxa al dispositivo ocular para permitir la rotación del laparoscopio. En consecuencia, el asistente debe sostener la cámara en la posición vertical verdadera con una mano mientras que con la otra rota el laparoscopio en un arco de 360 grados a fin de observar las estructuras vasculares e intraabdominales; la lente de 30 grados permite así una visión más completa del campo quirúrgico que la de 0 grado.

El problema más molesto con el laparoscopio es el empañamiento de la lente. Para evitar este inconveniente es recomendable calentar primero el laparoscopio en un recipiente que contenga solución salina tibia antes de introducirlo en la cavidad intraperitoneal cálida. Se recomienda también frotar la punta con un líquido desempañante comercial o con una solución de yodo-povidona. Si se acumula humedad entre la pieza ocular y la cámara deben desconectarse ambos componentes y limpiarse cuidadosamente con una gasa seca.

El tamaño de los **monitores de video** oscila entre 13 y 19 pulgadas. Un monitor más grande no produce mejor imagen; en efecto, a igual número de líneas la imagen que se obtiene con una pantalla más pequeña tiene mayor resolución. Si se desea obtener una imagen mejor se requieren más líneas de resolución. Los monitores de alta resolución de 1.125 líneas son compatibles con un sistema de cámara de capacidad similar.

Las **fuentes de luz** utilizan lámparas de alta intensidad halógena o de vapor de mercurio o xenón de una potencia de 250 a 300 vatios. Además del control manual de brillo, algunas unidades permiten un ajuste automático para evitar el exceso de iluminación que puede determinar una imagen "lavada". Cualquier deterioro de las fibras del cable óptico que pudiera suceder durante el proceso de esterilización o por manipulación incorrecta determina una reducción de la transferencia de luz desde la fuente al laparoscopio.

Las **reproductoras de video**, las **grabadoras de discos de video** y las **impresoras de video** sirven para documentar los procedimientos laparoscópicos. Las VCR utilizan cintas de 1/2 o 3/4 de pulgada. Las cintas Super VHS™ de 1/2 pulgada son equivalentes en calidad a las de 3/4 pero requieren grabadoras Super VHS para obtener imágenes óptimas. Las videoimpresoras producen

hasta nueve imágenes separadas, mientras que las grabadoras de video y de CD pueden almacenar cientos de imágenes para su edición e impresión posterior.

Pinzas e instrumental de disección. La mayoría de las pinzas e instrumentos de disección se utilizan en el tamaño de 5 mm pero existen en un rango de 3 a 12 mm, tanto descartables como reutilizables. El extremo de las pinzas tiene un diseño de movimiento único (un solo componente se mueve durante la apertura) o doble (ambos componentes se mueven).

Existe una amplia variación en la configuración de las puntas, características de las superficies, diseño de los mangos y propiedades electroquirúrgicas. Las puntas pueden ser de borde romo, agudo (tipo delfín), rectas (ornitorrinco), curvas (Maryland) y anguladas. La superficie de las paletas puede ser atraumática o traumática. Las superficies aserradas o lisas del instrumental atraumático permiten la manipulación delicada de los tejidos (p. ej., las pinzas intestinales); otro tipo de pinzas posee piezas descartables que se reponen después de cada procedimiento (p. ej., A-Trac Laparoscopic Grasping System, Applied Medical Resources, Laguna Hills, CA). Las pinzas traumáticas tienen superficies dentadas o en forma de ganchos que permiten sujetar y sostener firmemente los tejidos. También las hay equipadas con dispositivos de rotación y articulación de la punta.

Según el diseño del mango, las pinzas pueden ser bloqueantes o no. La mayoría de las pinzas no bloqueantes tienen una manija tipo tijera. Los distintos diseños permiten diversas posibilidades de bloqueo; en particular, las manijas bloqueantes tipo barra y a resorte son útiles cuando es necesario sostener tejidos durante períodos prolongados (fig. 100-6).

Las pinzas equipadas con dispositivos electroquirúrgicos tienen aislamiento por lo que pueden ser utilizadas para sostener tejidos y para coagular. La integridad del aislamiento debe ser controlada con frecuencia a fin de prevenir la producción de lesiones térmicas locales o transmitidas en los tejidos u órganos circundantes.

Instrumental de incisión y hemostasia. Se utilizan tijeras, bisturíes, electrocauterios y láseres laparoscópicos (CO_2, neodimio: combinación de ytrio-aluminio-granate [Nd:YAG], o titanil fosfato de potasio [KTP]) para efectuar las incisiones y cortar tejidos durante la cirugía laparoscópica.

Existen **tijeras laparoscópicas** descartables y reutilizables. Las hojas de las tijeras laparoscópicas son más cortas que las que se utilizan en la cirugía a cielo abierto. La configuración diferente de la punta se adapta a situaciones seleccionadas: extremos con bordes aserrados para cortar aponeurosis, con ganchos para cortar suturas, con microtijeras para espatular el uréter durante una pieloplastia y curvos para disección. La incisión del tejido se efectúa por medios electroquirúrgicos ("caliente") o mecánicos ("frío").

Se utiliza un **bisturí laparoscópico** para efectuar la incisión del uréter en el curso de una ureterolitotomía laparoscópica o la incisión de la uretra en una prostatectomía radical laparoscópica.

Se dispone de una variedad de electrodos para la **incisión electroquirúrgica**: los de aguja (tipo Corson) producen cortes finos que son útiles para las incisiones peritoneales, los espatulados se utilizan en la disección roma y en los cortes, y los electrodos con forma de ganchos (configuraciones J y L) son de especial utilidad en la disección de vasos porque el tejido puede ser apartado de las estructuras delicadas antes de activar la corriente cortante (véase fig. 100-6). Cuanto más delgada la punta metálica del instrumento, tanto más alta es la densidad de la corriente elétrica y mayor la potencia de corte.

Como sucede con todos los instrumentos que llevan aislamiento, es necesario tomar ciertas precauciones durante la electrocirugía para evitar lesiones térmicas locales o transmitidas a distancia. En consecuencia, el bisturí electroquirúrgico no debe ser activado hasta tanto la parte metálica no sea completamente visible. El aislamiento del instrumental electroquirúrgico debe ser controlado rigurosamente para detectar cualquier desperfecto. No debe activarse el bisturí hasta que esté en contac-

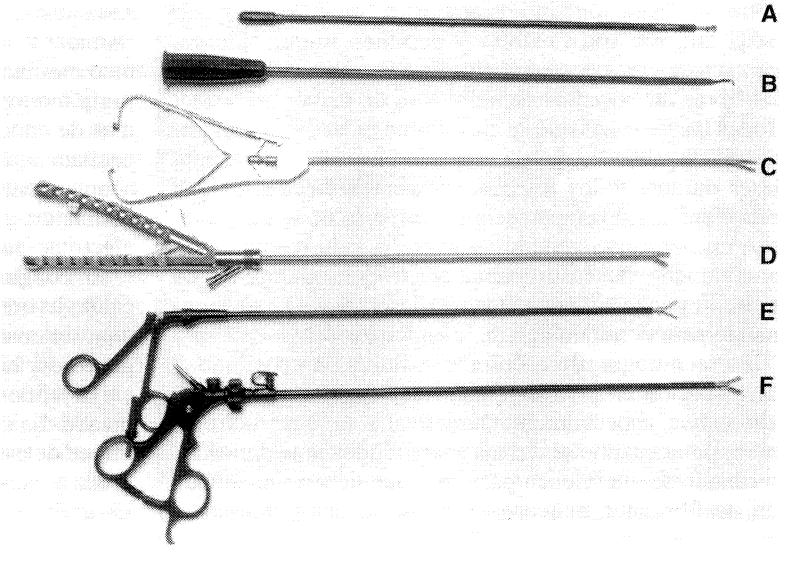


Fig. 100-6. Bisturí ultrasónico (**A**), electrodo tipo gancho (**B**), introductores de agujas (**C** y **D**) y pinzas (**E**- no bloqueante y **F**- bloqueante) para laparoscopia.

to directo con el tejido que se habrá de incidir. Asimismo, el uso del instrumento electroquirúrgico a través de un metal en lugar de una cánula plástica disminuye las probabilidades de lesión electroquirúrgica inadvertida por acoplamiento de la capacitancia. En este sentido se advierte que nunca se debe utilizar un trocar metálico junto con un anillo plástico externo de refuerzo porque en esa situación la corriente inducida ya no puede ser disipada en forma inocua a través de la cánula metálica en dirección de la pared abdominal que rodea el trocar.

El cirujano laparoscópico puede optar entre dispositivos de corte de tipo monopolar o bipolar. Se logra una hemostasia más segura con los bipolares, que requieren menor cantidad de energía para funcionar. También se reduce el riesgo de dañar los tejidos circundantes dado que la corriente eléctrica pasa solamente de una paleta a la otra, evitando así el acoplamiento de capacitancia. El sistema sellador vascular LigaSure® (Valleylab, Boulder, CO) constituye una variante de la electrocirugía bipolar y consiste en una pinza de disección tipo Maryland de 5 mm conectada a un generador bipolar de radiofrecuencia. Cuando el instrumento sujeta una estructura vascular se pone en marcha un sistema de respuesta retroalimentaria que evalúa el tejido y luego libera la energía óptima que se requiere para sellar el vaso en forma eficaz. Debido a la generación de corriente de alta intensidad y bajo voltaje, la estructura vascular sujeta entre las paletas del instrumento sufre rápida degradación y se forma un sello proteico; este mecanismo de liberación de la corriente eléctrica a los tejidos produce menor grado de carbonización y de lesiones térmicas secundarias. En algunos estudios iniciales se comprobó mediante pruebas de presión que la oclusión era correcta en comparación con la coagulación ultrasónica y la coagulación bipolar convencional (Kennedy y col., 1999). El dispositivo parece lograr una oclusión eficaz de los vasos de hasta 7 mm.

La aplicación de **láser (CO_2, KTP, Nd:YAG)** se efectúa por lo general a través del conducto de trabajo de un laparoscopio quirúrgico. El láser de CO_2 es excelente para el corte y vaporización de las lesiones superficiales; requiere una pieza manual y cánula rígidas. En cambio, las fibras KTP de 400 y 600 μm son flexibles y permiten corte y fulguración sin contacto. Las fibras de láser Nd:YAG también son flexibles y permiten fulguración sin contacto y corte por contacto. El corte que se logra con las fibras de extremos esculpidos es de mayor precisión. Todas las personas que se encuentran en el quirófano, incluido el paciente, deben usar anteojos específicos para láser durante todos los procedimientos efectuados con esta técnica. En la laparoscopia urológica no se utiliza láser; en la cirugía general también ha sido reemplazado ampliamente por instrumental electroquirúrgico. Solo en ginecología se utiliza mucho el láser de CO_2, generalmente para el tratamieno de la endometriosis.

La **tecnología ultrasónica** constituye otra posibilidad de disección en la cirugía endoscópica. Representa una alternativa especialmente atractiva a la electrocirugía monopolar cuando se trabaja sobre tejidos muy delicados o cuando se intervienen pacientes que tienen implantado un desfibrilador marcapasos o cardioversor (Gossot y col., 1999; Strate y col., 1999). En la cirugía ultrasónica, la energía eléctrica es transformada en energía mecánica mediante un sistema de cristales piezoeléctricos. Las vibraciones mecánicas que produce este sistema pueden tener los siguientes efectos sobre los tejidos: cavitación, coaptación y coagulación y corte (Strate y col., 1999). Existen dos formas diferentes de tecnología ultrasónica para la cirugía laparoscópica: el aspirador cavitacional ultrasónico y el bisturí activado ultrasónicamente ("bisturí armónico"). El **aspirador cavitacional ultrasónico** fragmenta y aspira tejidos de alto contenido acuoso (p. ej., células adiposas) (Payne, 1994). Los tejidos ricos en colágeno, como los nervios y los vasos sanguíneos, resultan ampliamente preservados. Su punta oscila a 23 kHz y presenta una excursión de lado a lado de 200 a 360 μm (Gossot y col., 1999). Aunque esta tecnología es útil para disecar e identificar vasos, su uso es limitado debido a la lentitud y a la falta de hemostasia. Se ha utilizado con mayor frecuencia en suprarrenalectomías de pacientes con enfermedad de Cushing para ayudar a resecar el abundante tejido graso que rodea las glándulas suprarrenales de estos pacientes (Takeda y col., 1994, 1997; Suzuki y col., 1995). El **escalpelo activado ultrasónicamente (bisturí armónico)** obtiene la energía eléctrica desde un generador de potencia y esta energía se transforma en vibración mecánica dentro de una pieza manual que contiene cristales piezoeléctricos (véase fig. 100-6) (Gossot y col., 1999). La vibración mecánica con una excursión de la punta de 80 a 200 µm (a una frecuencia de 23,5 a 55,5 kHz) es transferida luego a tijeras o a un bisturí con forma de gancho. Al utilizar una punta tipo tijera se logra multifuncionalidad (prensión, corte, disección y coagulación). Dado que la temperatura de trabajo es menor de 80°C se elimina el riesgo de lesiones térmicas locales y de carbonización de tejidos, y además la profundidad de penetración se limita al tejido que se intenta incidir. Estas características marcan un franco contraste con la cirugía monopolar, la cual puede ocasionar daño tisular periférico por trabajar a una temperatura superior (por encima de los 100°C) y a mayor profundidad de penetración (hasta 5 mm); aun con los instrumentos bipolares persiste el riesgo de carbonización de los tejidos (Gossot y col., 1999). La disminución de tejido carbonizado disminuye la tasa de adherencias posquirúrgicas (Amaral y Chrotstek, 1997). Además, el escalpelo armónico elimina otros problemas asociados con la electrocirugía monopolar; específicamente, se evitan los problemas de daño tisular a distancia por acoplamiento de capacitancia, defectos de aislamiento en el instrumental y acoplamiento directo. Entre las desventajas potenciales del bisturí armónico se incluye la lentitud para lograr el efecto deseado.

El **coagulador de rayos de argón** (Birtcher Medical®, Irvine, CA) brinda una forma de electrocoagulación sin contacto. La corriente eléctrica procedente de un generador electroquirúrgico monopolar es conducida hacia el tejido a través de una corriente de gas de argón ionizado. La corriente de gas elimina la sangre del tejido y ofrece de este modo mejor visualización del sitio de sangrado y permite, por ende, una coagulación más eficaz. El argón es un gas inerte, incoloro e inodoro que se elimina del organismo en un ciclo respiratorio (Quinlan y

col., 1992). El efecto coagulante óptimo se logra sosteniendo la pieza manual en un ángulo oblicuo de 60 grados a 1 cm de la superficie del tejido blanco. Durante la coagulación con rayos de argón debe abrirse el brazo lateral de uno de los trocares laparoscópicos a fin de evitar el exceso de presión intraabdominal. La coagulación con rayos de argón en cirugía urológica laparoscópica encuentra su aplicación más práctica en la nefrectomía parcial o la resección en cuña de pequeños tumores renales, dado que su ventaja principal consiste en lograr la hemostasia de una superficie con sangrado difuso.

Otra opción para detener el sangrado parenquimatoso en el curso de la cirugía laparoscópica es **aplicar material hemostático** sobre la superficie sangrante (Kerbl y Clayman, 1994). Esta técnica ingeniosa utiliza un tubo de teflón de 16 cm y 30-F y un dilatador Amplatz de 28-F; se llena el primero con 1 g de sustancia hemostática colágena microfibrilar. Mientras el cirujano obtura con un dedo el orificio distal del tubo, se comprime la sustancia hemostática colágena microfibrilar con el extremo estéril y sellado de un dilatador Amplatz de 28-F para formar un tapón en el extremo distal del tubo de teflón. A continuación se inserta el tubo de teflón a través de un trocar de 12 mm y se lo dirige hacia la zona de sangrado; mediante el dilatador Amplatz se desliza el tapón hemostático hacia afuera del tubo y se lo presiona firmemente sobre la lesión parenquimatosa sangrante. Se ha demostrado que esta técnica detiene el sangrado parenquimatoso difuso secundario a una resección laparoscópica en cuña de un tumor renal, incluso después de que fracasan intentos reiterados por lograr la hemostasia con un coagulador de rayos de argón.

Más recientemente se han utilizado adhesivos de fibrina, con láminas de colágeno o sin ellas, para detener el sangrado parenquimatoso después de una nefrectomía parcial laparoscópica. Los dos componentes del adhesivo de fibrina son librados por canales separados a través de un catéter diseñado especialmente (Duplocath 35 M.I.S., Baxter, Glendale, CA) y se combinan en el extremo del sistema de liberación que está preparado para su aplicación inmediata.

Instrumental para sutura y anastomosis de tejidos. Las suturas y ejecución de nudos se encuentran entre las tareas más difíciles de la cirugía laparoscópica. Se requiere mucha práctica para alcanzar niveles suficientes de habilidad. Las pinzas **portaagujas laparoscópicas** tienen un brazo fijo y otro móvil que se acciona presionando el mango a resortes de este instrumental (véase fig. 100-6). Debido a la longitud y el cuerpo estrecho de los portaagujas, todos poseen un mecanismo de cierre que asegura la aguja entre sus extremos. Esto se logra mediante mecanismos de cremallera, a resorte o tipo Castroviejo. Algunos portaagujas poseen también una característica útil que permite que los extremos roten alrededor del eje principal en relación con el mango. Pueden utilizarse **introductores de material de sutura** para insertar con mayor facilidad la aguja y el hilo de sutura y evitar de ese modo inconvenientes con el sistema valvular de las cánulas; sin embargo, la mayoría de las agujas puede ser introducida directamente a través de un trocar de 10 o 12 mm. Se utilizan **presores de nudos** durante las técnicas extracorpóreas de realización de nudos. Estos dispositivos operan en forma independiente del material de sutura y deslizan (Clarke-Riech) o ajustan el nudo en su lugar. Los presores integrales de nudos forman parte de un sistema que contiene un lazo de ligadura preformado. En cuanto se pasa el lazo de la sutura preanudada sobre el tejido que debe ser asegurado, el nudo es liberado y asegurado alrededor del tejido blanco mediante el presor integral. Luego se corta la sutura y se retira y descarta el presor plástico de nudos.

El dispositivo Endo Stitch® (U.S. Surgical, Norwalk, CT) es un instrumento innovador, descartable, de 10 mm, que facilita la sutura y realización de nudos por laparoscopia (Adams y col., 1995). El material de sutura es calzado en el centro de una aguja recta con extremos puntiformes que permite la penetración de los tejidos en ambas direcciones. Tras cada pasaje a través de los tejidos la aguja es movida hacia adelante y atrás entre las paletas del instrumento, aplicando un principio bien conocido que se utiliza en las máquinas de coser. De esta manera, pasar la aguja a través del tejido y sujetarla después que atravesó el tejido se transforman en tareas simples que se ejecutan mediante una compresión unimanual del mango y un chasquido de la palanca que asegura la aguja, respectivamente. La utilización de este aparato de sutura ha tenido un enorme impacto en la disminución de los tiempos quirúrgicos, sobre todo en la pieloplastia laparoscópica.

Instrumental para colocación de grapas y clips

Dispositivos de engrapado. Existen diferentes dispositivos para engrapar: de tipo manual lineal cortante y no cortante, y de tipo mecánico lineal cortante y no cortante (fig. 100-7). El EndoGIA 30® (U.S. Surgical, Norwalk, CT), operado a través de un trocar de 12 mm, fue el primer dispositivo de corte lineal manual laparoscópico. Tanto el

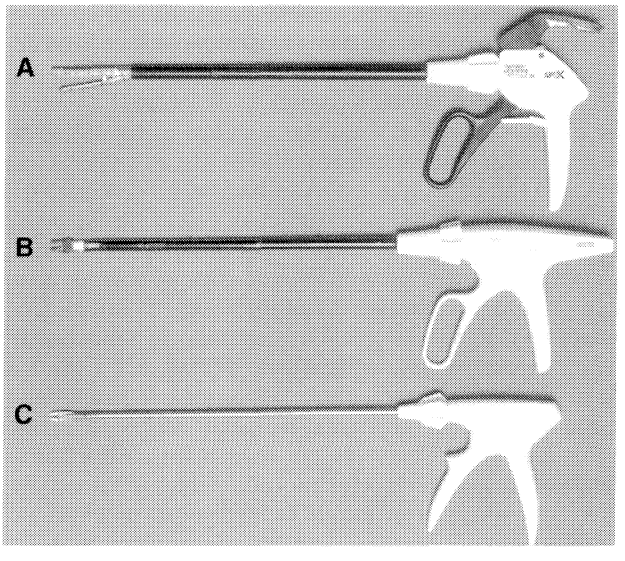


Fig. 100.7. Engrapadora (*A*) y aplicador de clips laparoscópicos: de 10 mm (*B*) y de 5 mm (**C**).

endoGIA 30, que requiere un trocar de 12 mm, como el EndoGIA 60® que requiere uno de 15 mm, liberan dos hileras de grapas de triple disposición y efectúan un corte simultáneo entre ambas hileras. El EndoPath 30 y el EndoPath 60 (Ethicon, Somerville, NJ) requieren trocares de 12 y 18 mm, respectivamente. Estos dispositivos descartables pueden ser recargados múltiples veces durante un procedimiento. Cada cartucho de recarga tiene un código de color que corresponde al tamaño de las grapas: se prefieren las de 2,5 mm (blancas) para el engrapado vascular (vena renal) mientras que las de 3,8 mm (azules) y de 4,8 mm (verdes) se utilizan en tejidos de mayor espesor (uréter, intestino, vejiga). Cuando se utilizan estas engrapadoras debe prestarse suma atención a los marcadores del cartucho y asegurarse que todo el tejido a tratar esté correctamente situado en posición proximal a estos marcadores antes de cerrar y disparar el cartucho.

Se han desarrollado varios modelos de engrapadoras para realizar anastomosis terminoterminales, terminolaterales y laterolaterales en distintos procedimientos laparoscópicos (p. ej., cirugía colorrectal). La engrapadora Premium Plus CEEA® (U.S. Surgical, Norwalk, CT) y la intraluminal curva EndoPath (Ethicon, Somerville, NJ) efectúan una anastomosis circular al liberar hileras circulares de grapas dobles. A fin de prevenir el estiramiento o adelgazamiento de los tejidos, con el riesgo consiguiente de fugas o de estrechamiento de la anastomosis, se recomienda evaluar el tamaño óptimo del cartucho de grapas que se utilizará mediante un evaluador de tamaño descartable. De esta forma, el cirujano laparoscópico puede elegir entre diferentes tamaños de cartuchos. Las engrapadoras lineales no cortantes liberan tres o cuatro hileras de grapas de 30 a 60 mm de largo. Necesitan abarcar menor cantidad de tejido para la reaproximación de los bordes y se utilizan por ende en los cierres de enterostomías después de las anastomosis intestinales laterolaterales.

Dispositivos de colocación de clips. Existen diferentes modelos comerciales de aplicadores descartables y reutilizables (véase fig. 100-7). Por lo general contienen clips oclusivos de un tamaño que oscila entre los 6 y los 11 mm; requieren trocares laparoscópicos de 10 o de 12 mm. Un aplicador descartable de clips de 5 mm se ha hecho accesible también para clips de 9 mm. El cuerpo de los aplicadores descartables de clips es rotatorio; el dispositivo permite efectuar múltipes disparos y se autorrecarga, mientras que los instrumentos no descartables deben ser recargados cada vez que se coloca un clip en el sitio quirúrgico y no suelen poseer cuerpo rotatorio. Existe actualmente un aplicador de clips de ángulo recto que se introduce a través de un trocar de 10 mm; el despliegue en ángulo recto del clip de titanio de 8 mm (AcuClip, Origin Medsystems, Menlo Park®, CA) resulta ideal durante una nefrectomía laparoscópica para asegurar la arteria renal y las venas de menor calibre (p. ej., la vena gonadal). El esfuerzo por reducir los costos facilitando al mismo tiempo los procedimientos laparoscópicos se tradujo en el desarrollo de un dispositivo aplicador de clips multidisparo (Aesculap®, San Francisco, CA) que cuenta con un aplicador reutilizable y se carga con un cartucho descartable de clips.

Debe evitarse efectuar electrocoagulación en la cercanía de clips colocados para oclusión vascular, a fin de evitar la necrosis tisular por conducción y la consecuente dislocación del clip. Para garantizar una función confiable, los extremos cerrados de los clips oclusivos deben extenderse algo más allá del vaso ocluido y su colocación realizarse en forma perpendicular al eje longitudinal del vaso.

Los clips de contención (reutilizables y descartables) fueron desarrollados inicialmente para lograr la fijación de la malla de Marlex a la pared abdominal interna en las hernioplastias laparoscópicas. Otras indicaciones para estos clips, que poseen cierres de configuración rectangular o en "B", incluyen la reconstrucción de las superficies peritoneales después de una ureterólisis, la fijación de los cabestrillos vesicouretrales al ligamento de Cooper y la uretropexia laparoscópica extraperitoneal utilizando una malla de Marlex (Moran y col., 1991; Dickson ycol., 1992; Blander y col., 1999). También se dispone de un clip especial para fijación circular destinado a procedimientos reconstructivos (Origin Tacker System, U.S. Surgical, Norwalk, CT). Este clip tiene forma de resorte y logra la fijación de dos superficies tisulares entre sí pasando en forma espiralada a través de ambas.

Los clips LaparTy® (Ethicon, Somerville, NJ) están confeccionados en polidioxanona absorbible y pueden ser fijados al extremo de una hebra única de Vicryl® revestido de 2-0, 3-0 o 4-0. El clip actúa como un nudo y evita así la realización intracorporal de nudos laparoscópicos, que insume mucho tiempo. Estos clips aseguran un anclaje firme de las suturas por un período de 14 días en contextos de baja y media tensión. Cuando se los utiliza para la fijación de una sutura única, el material de sutura debe contar con un lazo previamente armado en su extremo; se pasa entonces la aguja a través de los tejidos que se deben suturar y luego por el lazo preparado. A continuación se tensa la sutura reforzando así su fijación sobre el tejido abarcado; luego se fija el clip LaparTy® al material de sutura cuando éste sale del lazo. En las suturas continuas, se puede utilizar el clip LaparTy® tanto para anclar el extremo del material de sutura como para asegurar la sutura al finalizarla; esta combinación ha dado muy buenos resultados en pieloplastias con Endo-Stitch.

Instrumental para toma de material

Existen distintos sistemas de toma y recuperación de órganos. De acuerdo con el tamaño del tejido y la técnica programada, como una fragmentación in situ o una recuperación intacta del órgano, el cirujano laparoscópico puede optar entre bolsas, materiales y diseños de diferentes tamaños. Se han realizado estudios para comprobar la permeabilidad de las bolsas de recuperación de órganos a las células tumorales y a las bacterias antes y después de efectuar una fragmentación, y también se evaluaron la estabilidad durante la fragmentación y la resistencia frente al desgarro (Urban y col., 1993; Rassweiler y col., 1998). El diseño original LapSac® (Cook Urological, Spencer, IN) está confeccionado en nailon, posee un revestimiento interno de poliuretano y una cuerda de tracción de polipropileno; es la única bolsa que puede ser utilizada con un fragmen-

tador de tejidos eléctrico de alta velocidad y parece ser la menos propensa a sufrir desgarros o pérdida de elementos celulares. Sin embargo, el despliegue del LapSac y la posterior toma de material orgánico continúan resultando tareas tediosas. Si el objetivo es el atrapamiento del órgano y su remoción intacta más que la fragmentación tisular, es preferible utilizar otro tipo de bolsas con características más ventajosas. Estos dispositivos poseen alambres de tipo resorte que, tras ser introducidos en el abdomen y activados por el cirujano, despliegan la bolsa en el interior de la cavidad abdominal; esto facilita el procedimiento porque los alambres estabilizan la apertura de la bolsa y permiten que el cirujano tome la muestra literalmente como con una cuchara (fig. 100-8).

Instrumental para morcelación

Se han aplicado distintas técnicas para la morcelación de tejidos en la cirugía laparoscópica. El método más simple de fragmentar tejidos dentro de la bolsa de recuperación consiste en utilizar el dedo índice, pinzas circulares o pinzas de Kelly. Los primeros dispositivos mecánicos de morcelación se basaban en la obtención de muestras de tejido por punción (es decir, macrofragmentadores de bordes aserrados) (Semm, 1991) **y fueron diseñados para resecar cantidades relativamente pequeñas de tejido. El advenimiento de la nefrectomía laparoscópica condujo al desarrollo de un dispositivo eléctrico, activado a pedal y con mecanismo de aspiración destinado a la fragmentación y evacuación de tejidos (Cook Urological, Spencer, IN)** (Clayman y col., 1992). **La muestra es aprehendida primero por un dispositivo de atrapamiento LapSac®. Las cuerdas de tracción del LapSac son liberadas a través de la cánula de 12 mm; luego se retira la cánula y se tracciona el cuello de la bolsa hacia la pared abdominal. A continuación el cirujano y el asistente toman el cuello de la bolsa y lo traccionan hacia arriba hasta que la muestra atrapada queda firmemente presionada contra la pared abdominal. Al introducir la apertura roma de 10 mm del tambor del instrumento en la muestra, el tejido es expuesto a una navaja rotatoria retraída. Los fragmentos tisulares son aspirados y recogidos en la manija del morcelador, de donde se extraen periódicamente durante el procedimiento para permitir la aspiración continua. Aunque se puede determinar con certeza el grado, tipo celular e invasión vascular del tumor a partir de las piezas fragmentadas, no es posible efectuar la estadificación patológica del tumor.**

Se ha desarrollado un segundo morcelador eléctrico. El equipo Steiner® consiste en un dispositivo cortante hueco y un motor eléctrico. Se introducen pinzas potentes a través del centro hueco del dispositivo; el tejido es introducido en la apertura del tambor cortante rotatorio, y la pieza resultante de tejido es depositada en el extremo posterior del morcelador (Steiner y col., 1993). **En estudios de experimentación se ha demostrado que el tiempo de morcelador con el equipo Steiner es significativamente menor que con el morcelador Cook** (Landman, comunicación personal, 1999). **Además, como la muestra que se obtiene con el morcelador Steiner es de mayor tamaño, se simplifica la evaluación histopatológica. Sin embargo, no puede ser utilizado para tejidos neoplásicos porque no existe ningún sistema de recuperación que pueda utilizarse junto con este dispositivo.** Nótese que, lamentablemente, el fragmentador Cook fue retirado del mercado en el año 2001.

Instrumental para aspiración e irrigación

La combinación de las técnicas de aspiración e irrigación en un solo instrumento, descartable o no, es sumamente práctica. El aspirador consiste en un tubo metálico de 5 a 10 mm conectado a un sistema de succión controlado por una llave de paso de una sola vía o por una válvula tipo trompeta a resortes. El canal de irrigación también es operado por una llave de paso de dirección única o por una válvula tipo trompeta. El líquido de irrigación es presurizado en un rango de 250 a 700 mm Hg para permitir la liberación efectiva del irrigante y el lavado de cualquier sitio

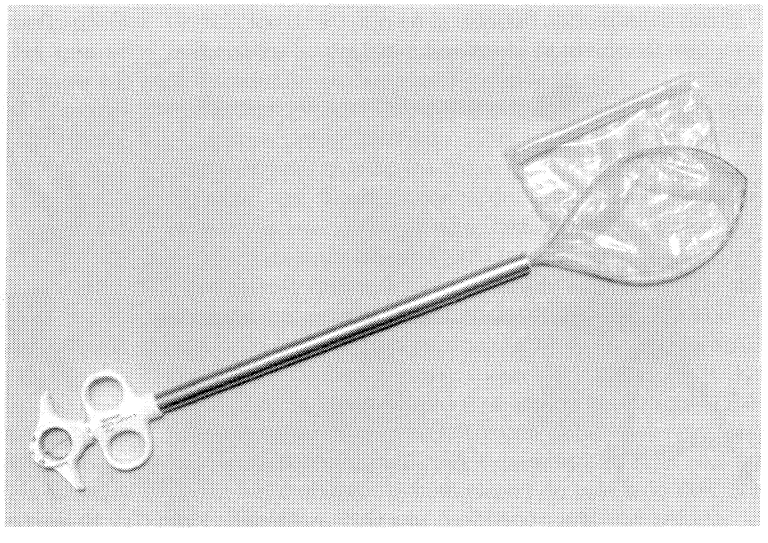


Fig. 100-8. Bolsa de recuperación de órganos.

sangrante para lograr una adecuada hemostasia. Por lo general el líquido irrigante que se utiliza es solución salina o Ringer lactato. Se puede agregar heparina (5000 unidades/L) para prevenir la formación de coágulos ante un eventual sangrado intraquirúrgico. Al finalizar el procedimiento se puede agregar un antibiótico de amplio espectro (p. ej., cefazolina sódica 1 g/L) a la solución de irrigación cuando se desea continuar lavando el sitio quirúrgico antes de salir del abdomen.

Instrumental para retracción

Los separadores son de gran ayuda en cirugía laparoscópica. Al mantener apartados los tejidos y órganos (p. ej., hígado, bazo, intestino) facilitan la exposición del área de interés quirúrgico. A veces facilitan también la disección vascular al tensionar los tejidos u órganos estrechamente asociados con las estructuras vasculares. Existe una gran variedad de separadores con características diferentes. El separador más simple consiste en una barra metálica con un extremo atraumático o una depresión curva; este último es útil para lograr la retracción vascular durante una disección ganglionar linfática. Sin embargo, los separadores más útiles son los de tipo expansible: separadores en abanico con tres o cuatro extensiones digitiformes atraumáticas, separadores en abanico con bisagras en V, separadores e instrumental de tipo balón (Brooks, 1993). **Los últimos son los separadores PEER® (J Jamner, Hawthorne, NY), que han demostrado su gran utilidad práctica en la nefrectomía laparoscópica, específicamente en la disección de los planos tisulares mediales y del hilio renal. El instrumento de 5 mm brinda un área de retracción de 2 cm y el de 10 mm duplica el área de retracción directa hasta 4 cm (fig. 100-9).**

Otros separadores son los de tipo maleable, que permiten su adaptación a las necesidades del cirujano. El separador triangular angulado articulado de 80 mm (Genzyme, Tucker, GA) se adapta a distintos ángulos, curvas y conformaciones, y ofrece la posibilidad de fijarlo en una configuración determinada. Esta característica le confiere un valor particular cuando se requiere retracción hepática.

La retracción de las estructuras tubulares (como los vasos, el uréter) también se logra colocando un punto, una lazada vascular o una cinta hilera alrededor del tejido, fijándolo o no con un clip de 9 mm, y aplicando tracción con un grasper (pinza de prensión) dentro del abdomen o tirando de los extremos de la lazada desde afuera del abdomen a través de una pequeña incisión por contraabertura con un dispositivo Carter-Thomason. Se fija entonces la lazada de tracción ejerciendo una leve presión sobre la superficie abdominal mediante una pequeña pinza hemostática. **Como alternativa, se pueden utilizar graspers agujoscópicos de 2 mm para la retracción intraquirúrgica tanto de estructuras tubulares como de órganos sólidos como el riñón.**

Se pueden utilizar dispositivos mecánicos externos como el Endoholder® (Codman, Raynham, MA) para mantener en su lugar los graspers o los separadores autoestáticos. Este instrumento se monta por lo general del costado de la camilla opuesto al cirujano; su brazo libre maleable se fija a la varilla del grasper o de un separador laparoscópico. Cuando el cirujano ya colocó el separador, se fija el brazo externo maleable del dispositivo mecánico externo en la posición requerida, lográndose así una tracción confiable y continua. En la mayoría de los casos este dispositivo puede reemplazar al segundo ayudante de cirugía.

Laparascopia con asistencia manual

Este concepto fue desarrollado originalmente como una técnica de soporte para la esplenectomía laparoscópica (Kusminsky, 1995). Más adelante los cirujanos urológicos también adoptaron la laparoscopia con asistencia manual (Saadeh y col., 1995; Tschada y col., 1995). El abordaje recibió importante estímulo por el desarrollo de dispositivos disponibles en el comercio (PneumoSleeve® [Dexterity, Blue Bell, PA], GelPort® [Applied Medical Resources, Laguna Hills, CA] y HandPort® [Smith y Nephew, Andover, MA]) (fig. 100-10). El primer informe sobre el uso del PneumoSleeve en una nefrectomía laparoscópica

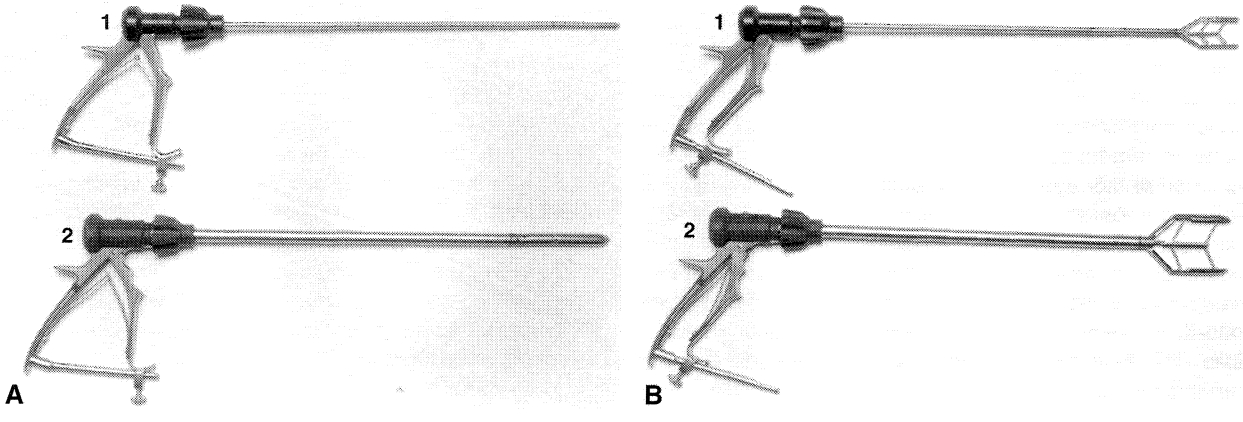


Fig. 100-9. Separador PEER. **A.** Cerrado: 5 mm (*1*) y 10 mm (*2*). **B.** Abierto: 5 mm (*1*) y 10 mm (*2*).

fue publicado en 1997 por Nakada y col. Mientras tanto las técnicas de asistencia manual han sido aplicadas con éxito en *una diversidad* de procedimientos laparoscópicos, entre ellos nefroureterectomía, colectomía, bypass gástrico Roux-en-Y, histerectomía compleja, pancreatectomía distal, rectopexia y fundoplicatura (Bemelman y col., 1996; Gorey y Bonadio, 1997; Klingler y col., 1998; Pelosi y Pelosi, 1999; Schweitzer y col., 1999).

En estudios con menos de 50 participantes por grupo de tratamiento no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración de la internación, el retorno a las actividades habituales y el dolor posquirúrgico en comparación con la nefrectomía laparoscópica estándar (Schichman y col., 1998; Wolf y col., 1998a). **Sin embargo, se observa una tendencia a una menor morbilidad en cada una de esas áreas cuando se utiliza un abordaje puramente laparoscópico** (Walther y col., 1999; Dunn y col., 2000).

Los defensores de este enfoque arguyen que los procedimientos de asistencia manual que utilizan una incisión de solo 7 a 8 cm ofrecen múltiples ventajas que por otra parte han sido los pilares de la cirugía a cielo abierto con incisiones amplias; la preservación de la sensibilidad táctil, la posibilidad de ejercer una tracción manual suave de los órganos delicados y frágiles (p. ej., bazo, hígado), la generación rápida de planos tisulares naturales, la rápida identificación digital y disección más sencilla de los principales vasos sanguíneos, y la posibilidad de lograr una rápida hemostasia en casos de hemorragia súbita. Al tener una mano dentro del campo operatorio mientras se lleva a cabo el procedimiento con instrumentos laparoscópicos exclusivamente, se combinan las ventajas potenciales de la cirugía incisional abierta con las que brinda la cirugía laparoscópica, a saber, reducción de los tiempos quirúrgicos, disminución de la estadía hospitalaria y una convalecencia más rápida. Sin embargo, en las técnicas de asistencia manual se deben practicar incisiones más amplias (de 7 a 8 cm) que en los procedimientos exclusivamente laparoscópicos. Por ende, se obtiene el máximo beneficio al aplicar esta técnica solo a procedimientos que involucran dificultades técnicas (p. ej.,, nefrectomía laparoscópica en la pielonefritis xantogranulomatosa o en la nefropatía poliquística dominante autosómica) o en los que se planifica efectuar la resección intacta del órgano (p. ej., nefrectomía laparoscópica de donantes, nefroureterectomía radical laparoscópica) (Wolf y col., 1998b; Nakada, 1999; Slakey y col., 1999).

Salida del abdomen

Retiro de los trocares

El retiro de los trocares y el cierre de las aponeurosis constituyen pasos esenciales del procedimiento, que deben ser ejecutados paso a paso y de manera organizada para evitar complicaciones importantes e incluso fatales. Un cierre descuidado o mal efectuado puede provocar herniación, constricción intestinal o hemorragia posquirúrgica.

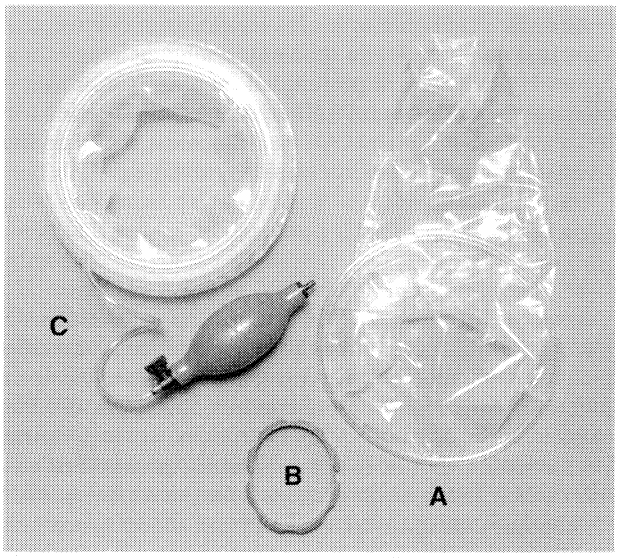


Fig. 100-10. Componentes del dispositivo para laparoscopia con asistencia manual. **A.** Manga; **B.** Brazalete; **C.** Anillo transabdominal inflable y protector de herida.

Antes de comenzar a retirar los trocares debe efectuarse una cuidadosa inspección del campo operatorio y de los sitios de ingreso intraabdominal de las cánulas. Al descender la presión intraabdominal a 5 mm Hg debería observarse cualquier sangrado venoso. Después de practicar una hemostasia rigurosa, se irriga el lecho quirúrgico y se puede optar por dejar en la cavidad 500 a 1000 mL de líquido de irrigación con 1 g/L de cefazolina y 5000 U/L de heparina. Se desconoce si esta maniobra se traduce realmente en menor incidencia de adherencias posquirúrgicas o de infecciones. El retiro de todos los trocares laparoscópicos debe efectuarse bajo control visual estricto a fin de evitar una posible herniación del contenido intraabdominal en los sitios de colocación de los trocares. A tal fin, y tras completar la inspección a 5 mm Hg, se retiran bajo control visual todas las fundas de más de 10 mm y se cierran las aponeurosis en los sitios de ingreso con Vicryl 0-0. Esta sutura no se anuda en el momento de realizarla sino que se introduce una varilla de plástico de 10 mm en la cavidad abdominal a través de la incisión. Se desliza entonces la funda de 10 mm sobre el introductor plástico de 10 mm y se retira el introductor. Esto permite seguir utilizando los trocares para pasar el laparoscopio de 10 mm y un grasper para facilitar el cierre de los sitios de los trocares de 10 mm. Por lo tanto, todas las suturas aponeuróticas son colocadas bajo control laparoscópico directo trasladando el laparoscopio de 10 mm de un trocar a otro para visualizar la realización de cada sutura. Una vez completados todos los puntos aponeuróticos se retiran los trocares de 5 mm uno por uno bajo control laparoscópico a una presión de 5 mm Hg. Luego pueden retirarse todos los trocares de 10 mm que no tienen laparoscopio y se anulan las suturas. El último trocar de 10 mm se retira con el laparoscopio colocado para detectar cualquier sangrado a lo largo del trayecto; sin embargo, la hemostasia de este sitio de trocar debe haberse asegurado en el momento de colocar los

puntos. De este modo todos los trocares son controlados visualmente permitiendo descartar cualquier sangrado a 5 mm Hg evitando la posibilidad de retirar un trocar y obviar una lesión vascular. Después de retirar todos los trocares, se deja salir el CO_2 pasivamente a través de los sitios de entrada de los trocares de 5 mm.

Instrumental para cerrar los sitios de introducción de trocares

Existen distintas posibilidades de cerrar los sitios de los trocares. El **método más simple** consiste en retraer la piel con separadores de Sinn, sujetar la aponeurosis con pinzas de Kocher y suturarla con hilo absorbible 0-0. La exposición de los bordes aponeuróticos, sobre todo **en los pacientes obesos**, puede facilitarse con **dos técnicas diferentes**: 1) Se puede introducir un catéter Foley 20-F (balón de 30 mL) a través del sitio del trocar y, una vez insuflado el balón, se lo utiliza para levantar la pared abdominal, o 2) se introduce un separador recto cerrado tipo Lowsley (Circon ACMI, Stamford, CT) a través de un trocar de más de 10 mm y se expone la aponeurosis levantando las ramas abiertas del separador. Aun aplicando estas maniobras, el cierre aponeurótico del sitio correspondiente a un trocar de 1 cm en un paciente con un panículo adiposo de más de 2 cm continúa representando un desafío.

Afortunadamente se han diseñado diversos **dispositivos descartables y no descartables para el cierre completo** en bloque de aponeurosis, músculos y peritoneo bajo visión directa (Carter, 1994; Monk y col., 1994; Garzotto y col., 1995; Elashry y col., 1996). Estos instrumentos se adaptan a todo tipo de pacientes.

El **introductor de suturas no descartable Carter-Thomason®** (Inlet Medical, Eden Prairie, MN) es un cono metálico de 10 mm que posee dos pasajes cilíndricos huecos, integrados en ángulo y ubicados a 180 grados uno del otro (fig. 100-11). Con el grasper de acción simple con punta se introduce el hilo de sutura Vicryl 0-0 a través de uno de los cilindros del cono atravesando las capas de músculo, aponeurosis y peritoneo en un ángulo cada vez más abierto; se sujeta el extremo del hilo de sutura con un grasper de 5 mm a través de uno de los orificios. Se reintroduce el grasper con punta en aguja a través del otro cilindro del cono metálico; el extremo intraperitoneal de la sutura se toma con el grasper en punta y se saca hacia afuera del abdomen. El cono de metal se desliza entre los dos extremos de la sutura. A continuación se completa el cierre de la aponeurosis, el plano muscular y el peritoneo anudando la sutura.

El **equipo no descartable Maciol® de agujas de sutura** (Core Dynamics, Jacksonville, FL) utiliza una guía recta o curva de agujas de sutura con un orificio para introducir un hilo de sutura a través del trocar en el abdomen. Bajo control visual directo y utilizando un grasper de 5 mm que se maniobra a través de otro trocar, se sujeta el hilo de sutura, se lo extrae del orificio y se lo traslada a un recuperador de sutura introducido por el otro extremo del trocar. Se extrae el extremo de la sutura mediante el dispositivo de recuperación. Luego se anuda la sutura.

El **dispositivo eXit® descartable de cierre por punción** (Progressive Medical, St. Louis, MO) se introduce a través de un trocar laparoscópico de más de 10 mm. Al levantar el dispositivo, una aguja de ángulo recto atraviesa el peritoneo, el músculo y la aponeurosis en forma retrógrada. Cuando la aguja protruye por el tejido subcutáneo se le agrega un hilo de sutura y se la reintroduce en el abdomen. A continuación se trae la aguja nuevamente hacia el lado opuesto al sitio de entrada del trocar y se anuda la sutura.

El **portador de sutura descartable Endo Close®** (U.S. Surgical, Norwal, CT) es un dispositivo que posee un portador con resortes en su extremo. Se coloca material de sutura y el dispositivo atraviesa la aponeurosis, el músculo y el peritoneo a lo largo del trocar. Después de reintroducirlo por el lado opuesto a la entrada del trocar, se vuelve a colocar una sutura utilizando un grasper de 5 mm y se lo retira bajo control visual para anudar la sutura.

La **ligadura descartable Tahoe Surgical Instrument®** (TSI, San Juan, Puerto Rico) utiliza dos trocares de aguja, uno para introducir la sutura y el otro para recuperarla, conectados a un instrumento manual autoestático. Después de perforar el tejido abdominal a ambos la-

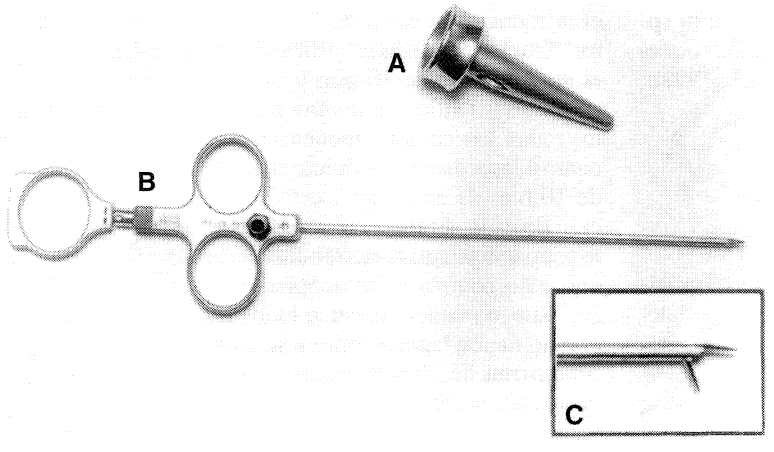


Fig. 100-11. Dispositivo no desechable Carter-Thomason®. Cono metálico **(A)**; pinza de movimiento único con punta en aguja **(B)** y extremo de la pinza en posición abierta **(C)**.

dos del sitio de inserción del trocar, se libera la traba manual y el material de sutura queda rodeado por la lazada de recuperación, que entonces se retira. Al extraer el dispositivo completo la sutura queda sobre la pared abdominal, donde se anuda.

Existe un método mucho más simple, económico y artesanal de cerrar los sitios de acceso de los trocares en un paciente corpulento. Los principios descritos anteriormente se aplican en la **técnica del angiocatéter**. Se atraviesan los planos abdominales a lo largo del trocar mediante una aguja recubierta de calibre 14. Se retira la aguja y se introduce un hilo de sutura Vicryl 0-0 por la cubierta del angiocatéter hasta ubicarlo en la cavidad peritoneal. Luego se retira la cubierta y se repite la misma operación del lado opuesto pero introduciendo esta vez, a través de la cubierta y en la cavidad peritoneal una sutura de Prolene 0-0 de 75 cm plegada por la mitad para que actúe como lazada de recuperación. Se introduce un grasper de 5 mm a través de otro trocar y luego por la lazada de Prolene 0-0 y se lo utiliza para sujetar el extremo de la sutura de Vicryl 0-0. Se pasa la sutura de Vicryl 0-0 a través de la lazada de Prolene y se suelta. Al levantar la lazada de Prolene por la cubierta del angiocatéter se recupera la sutura de Vicryl 0-0 anudada. Después de retirar la cubierta del angiocatéter se pueden ligar los dos extremos de la sutura.

En modelos animales se comprobó que tanto el dispositivo descartable eXit de cierre por punción como el introductor de sutura Carter-Thomason ofrecían ciertas ventajas con respecto a otros sistemas (Elashry y col., 1996). El dispositivo no descartable Carter-Thomason en punta resulta útil no solo para cerrar heridas sino también como quinto trocar durante una nefrectomía, para ayudar a mantener abierta la bolsa de recuperación o para rodear el uréter con una lazada vascular a través de una pequeña incisión puntiforme.

Retiro de trocares de 5 mm

Se retiran todas las cubiertas bajo control visual a 5 mm Hg. En los adultos la aponeurosis de los sitios de entrada de los trocares de 5 mm no se cierra; sin embargo, en los niños estos sitios requieren sutura con un solo punto reabsorbible.

Cierre de la piel

La piel de todos los sitios de trocares de 10 mm se cierra con sutura reabsorbible intradérmica 4-0. Se colocan tiras adhesivas en todos los sitios para cerrarlos (en incisiones menores de 10 mm) o para aproximar los bordes (en incisiones mayores de 10 mm).

Manejo posquirúrgico

Son escasos los procedimientos laparoscópicos (p.ej. varicocelectomía, laparoscopia diagnóstica) en los que el paciente puede irse de alta el mismo día de la intervención y ser manejado en forma ambulatoria. En los procedimientos más importantes se requieren 1 a 3 días de internación. Por lo general se indica una dieta líquida al retornar al área ambulatoria o a la sala de internación. Se indica una dieta normal la noche anterior a la cirugía o a la mañana siguiente.

El inicio de la deambulación depende del tipo de procedimiento realizado así como del estado general de salud del paciente antes de la cirugía. El paciente sano puede comenzar a deambular a las 4 horas de un procedimiento laparoscópico menor y a las 12 horas de un procedimiento mayor.

La sonda de Foley se retira en el quirófano (con neumoperitoneo por menos de 2 horas) o más tarde durante el día o a la mañana siguiente (con neumoperitoneo por más de 2 horas). La sonda nasogástrica se retira en el quirófano inmediatamente después de completar el procedimiento.

Se indican antibióticos antes del procedimiento y se mantienen durante 24 horas. Se practican análisis de rutina (hemoglobina, hematocrito, sodio, bicarbonato, cloro, potasio, creatinina) después del procedimiento y a la mañana siguiente, o según necesidad. En general no es necesario efectuar análisis en pacientes sanos sometidos a procedimientos laparoscópicos que no tuvieron complicaciones. Pero en los procedimientos mayores o en pacientes de alto riesgo se recomienda efectuar análisis después de la cirugía y a las 24 horas. Esto es de particular importancia en el paciente con enfermedad pulmonar, porque el mayor riesgo de hipercapnia se produce 2 o 3 horas después del procedimiento. Se practica una radiografía de tórax posquirúrgica solo cuando aparece enfisema subcutáneo extenso durante el procedimiento o en los pacientes con enfermedad pulmonar grave. Se indica analgesia por vía parenteral (p. ej., morfina, ketorolac trometamina) según necesidad durante el día de la cirugía y por lo general se pasa a analgésicos orales al día siguiente. Si al finalizar el procedimiento se dejó adrede solución de irrigación en el abdomen, debe advertirse a los pacientes varones que pueden notar edema escrotal cuando comienzan a deambular. El edema se debe al líquido de irrigación y se resuelve a lo largo de los días siguientes a medida que se va reabsorbiendo.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS EN EL ADULTO

El vertiginoso avance en los procedimientos laparoscópicos en cirugía urológica ha obligado a urólogos y anestesistas a familiarizarse tanto con la fisiología como con las complicaciones posibles asociadas con el neumoperitoneo. Esto reviste particular importancia hoy en día ya que la laparoscopia urológica avanzó en la cirugía ablativa y reconstructiva más compleja que requieren exposición más prolongada del paciente al neumoperitoneo.

Elección del gas para generar el neumoperitoneo

Dióxido de carbono

El CO_2 es el insuflante de uso más frecuente en cirugía laparoscópica. La mayoría de los laparoscopistas lo prefieren por sus propiedades específicas (incoloro, no

combustible y económico). La distensión abdominal posquirúrgica no es prolongada porque el CO_2 se absorbe rápidamente (Wolf y Stoller, 1994). El gas es altamente soluble en agua y se difunde con facilidad a los tejidos corporales. Por su elevado coeficiente de difusión en relación con el oxígeno y otros gases respiratorios, pasa rápidamente de la cavidad peritoneal a los sistemas vecinos (como la sangre) merced al elevado gradiente generado por la diferencia de concentración de CO_2 entre el espacio intraperitoneal y esos sistemas. La absorción rápida reduce la probabilidad de embolia gaseosa por CO_2 pero puede generar otros problemas (como hipercapnia, arritmias cardíacas asociadas). En particular, los pacientes con EPOC no siempre logran compensar el CO_2 absorbido con un incremento de la ventilación, lo que puede conducir a niveles peligrosamente elevados de este gas. El CO_2 también estimula el sistema nervioso simpático aumentando la frecuencia y la contractilidad cardíacas, así como la resistencia vascular. Por último, el CO_2 se almacena en diversos compartimientos corporales (como vísceras, huesos y músculos). Tras procedimientos laparoscópicos prolongados pueden transcurrir varias horas antes que el paciente elimine el excedente de CO_2 acumulado en estas áreas de depósito, situación más frecuente en pacientes con compromiso pulmonar (Lewis y col., 1972; Puri y Singh, 1992; Tolksdorf y col., 1992; Wolf y Stoller, 1994). Por consiguiente, todos los pacientes deben ser estrechamente controlados durante varias horas después de procedimientos laparoscópicos prolongados.

Gases alternativos

Comparado con el CO_2, el **óxido nitroso** es menos irritante para el peritoneo, produce menos alteraciones en el equilibrio ácido-base y menor cantidad de efectos cardiovasculares adversos (p. ej., arritmias) (Scott y Julian, 1972; El-Minawi y col., 1981; Sharp y col., 1982; Minoli y col., 1982). Sin embargo, se ha demostrado en algunos estudios que la insuflación con óxido nitroso reduce el gasto cardíaco e incrementa la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardíaca y la presión venosa central (Marshall y col., 1972; Shulman y Aronson, 1984). Como el óxido nitroso soporta la combustión solo puede ser utilizado en procedimientos laparoscópicos que no involucren el uso de instrumentos electroquirúrgicos.

El **helio** es un gas insuflante, inerte y no combustible. Estudios tempranos realizados en diversos modelos animales mostraron efectos favorables sobre la presión parcial de CO_2 arterial y el pH sin evidencias de hipercapnia (Fitzgerald y col., 1992; Leighton y col., 1993; Rademaker y col., 1995). Estos resultados fueron corroborados por estudios clínicos (Bongard y col., 1991, Neuberger y col., 1994; Jacobi y col., 1997). El helio es particularmente útil en el paciente con enfermedad pulmonar con mala tolerancia a la hipercapnia. Asimismo, si se desarrolla hipercapnia durante un procedimiento laparoscópico con CO_2, el cirujano puede cambiar el insuflante por helio en lugar de suspender la práctica o de utilizar un abordaje abierto, y habitualmente subsanar así este inconveniente. También existen evidencias acerca de una disminución del crecimiento celular tumoral y de las reacciones inflamatorias en el interior de la cavidad peritoneal secundarias al uso de helio (Jacobi y col., 1997, 1999). Más recientemente se ha demostrado que la insuflación con helio puede ser utilizada para procedimientos laparoscópicos (como colecistectomías, apendicectomías, reparación de hernias) realizados bajo anestesia local y regional en pacientes de alto riesgo, no solo por sus características metabólicas ventajosas sino también por la falta de irritación peritoneal y la disminución lógica del dolor posquirúrgico (Crabtree y Fishman, 1999). Sin embargo, los laparoscopistas deben tener presente que el helio se asocia con un riesgo más elevado de embolia gaseosa debido a su *menor solubilidad en sangre*. Cuando se prevé la utilización de helio se recomienda generar primero el neumoperitoneo con CO_2 y rotar luego a helio a fin de reducir las probabilidades de una embolia gaseosa por este gas. Por otra parte, el helio es bastante más caro que el óxido nitroso o el CO_2. Además, no se recomienda su uso cuando se requiere insuflación extraperitoneal dado que aumenta el riesgo de neumotórax.

En el pasado se han utilizado otros **gases insuflantes (como aire ambiental y oxígeno)** para generar un neumoperitoneo. Sin embargo la posibilidad de efectos colaterales graves (como embolia por aire, explosión intraabdominal, combustión con el oxígeno y el aire ambiental) inhiben su aplicabilidad clínica. Otras opciones de insuflación consisten en el empleo de algunos de los otros **gases nobles (xenón, argón, criptón)**, que son inertes y no inflamables; sin embargo, el costo elevado de estos gases ha impedido usarlos en la práctica clínica.

Efectos cardiovasculares del neumoperitoneo

Flujo venoso

Se ha demostrado en estudios animales que los efectos del neumoperitoneo sobre el retorno venoso dependen de la presión auricular, que a su vez es reflejo del estado de hidratación del sujeto (Ivankovich y col., 1975; Diamant y col., 1978; Kashtan y col., 1981). Durante un neumoperitoneo de hasta 20 mm Hg, si la presión auricular es baja (estado normal o hipovolémico), el retorno venoso disminuirá por el aumento de compresión de la vena cava que produce el neumoperitoneo. Cuando la presión auricular es elevada (estado hipervolémico), la vena cava resiste el aumento de la presión intraabdominal y en la práctica se produce un incremento del retorno venoso. Sin embargo, estos principios se aplican solamente a una presión intraabdominal inferior a 20 mm Hg. Si se continúa aumentando la presión del neumoperitoneo, sobre todo por encima de los 40 mm Hg, los vasos de capacitancia se colapsan, aumenta la resistencia vascular, disminuye marcadamente el flujo sanguíneo y el retorno venoso se reduce en forma significativa. El retorno venoso de las extremidades inferiores también disminuye con presiones intraabdominales elevadas. La reducción del flujo sanguíneo venoso en las extremidades inferiores podría facilitar la trombosis venosa profunda; sin embargo, esta complicación sigue siendo rara en laparoscopia (Jorgensen y col., 1993).

Estos conceptos fisiopatológicos obtenidos por experimentación en animales han sido corroborados por estu-

dios clínicos (Kelman y col., 1972; Motew y col., 1973; Lee, 1975). Como conclusión de estos ensayos se recomienda que las presiones intraabdominales utilizadas en laparoscopia no excedan los 20 mm Hg durante períodos prolongados (Arthure, 1970; Seed y col., 1970; Lee, 1975).

Arritmias cardíacas

Es posible observar taquicardia y extrasístoles ventriculares como consecuencia de la hipercapnia (Scott y Julian, 1972). La irritación peritoneal puede provocar estímulo vagal y bradiarritmias (Doyle y Mark, 1989). Por otra parte, las arritmias pueden representar signos de alerta clínicos por la ocurrencia de neumotórax, hipoxia y embolia gaseosa (Wolf y Stoller, 1994).

Falta de fiabilidad en las mediciones de presión venosa central

Como se explicó, es posible que las presiones intravenosas aumenten cuando las presiones intraabdominales son bajas. Además, el aumento de la presión intraabdominal puede elevar artificialmente la medición de la presión venosa central debido a un incremento de la presión intratorácica. Por ende, el anestesista no debe basar sus decisiones clínicas en las mediciones de la presión venosa central. Para obtener información acerca del volumen vascular y de la presión venosa central es necesario colocar un catéter de Swan-Ganz.

Efectos del neumoperitoneo sobre la función respiratoria

Efectos relacionados con la presión

El movimiento del diafragma se ve limitado por el aumento de la presión intraabdominal. El espacio muerto pulmonar no sufre modificaciones pero disminuye la capacidad de reserva funcional (Wolf y Stoller, 1994). La presión pico promedio de las vías aéreas necesaria para mantener un volumen corriente constante aumenta en forma paralela al aumento de la presión intraabdominal (Alexander y col., 1969; Motev y col., 1973).

Aunque no suele tener importancia clínica en una población de pacientes sanos, se recomienda utilizar técnicas de presión positiva de final de espiración cuando el procedimiento laparoscópico requiere el uso de anestesia general en pacientes con enfermedad pulmonar (Erkman y col., 1988; Wolf y Stoller, 1994).

Efectos no relacionados con la presión

La posición de la cabeza hacia abajo tiene un efecto adverso sobre la función respiratoria. Produce elevación del diafragma y disminuye la capacidad vital. También puede ocasionar el desplazamiento del tubo endotraqueal hacia el bronquio fuente derecho. Aunque la importancia clínica en los pacientes sanos es mínima, esta posición puede producir edema pulmonar en pacientes con presiones cardíacas izquierdas elevadas (Prentice y Martin, 1987).

Efectos del neumoperitoneo sobre el riñón y otras vísceras

Oliguria

Se constató que el aumento de la presión intraabdominal se asociaba con reducción significativa de la diuresis. Varios investigadores han observado oliguria y anuria asociadas con el aumento creciente de la presión intraabdominal; el estudio más antiguo sobre el tema data de 1923 (Thorington y Schmidt, 1923; Harmann y col., 1982; Richards y col., 1983). Se ha comprobado que la oliguria se debe más a la reducción del flujo sanguíneo venoso renal y a la compresión directa del parénquima renal que a cambios hormonales importantes o a compresión ureteral (Chiu y col., 1994; McDougall y col., 1996). Es interesante destacar que el flujo sanguíneo de la corteza renal disminuía con el incremento de las presiones intraabdominales mientras que el flujo sanguíneo de la médula renal aumentaba hasta alcanzar presiones de 20 mm Hg; por encima de este nivel el flujo sanguíneo medular también se reducía (Chiu y col., 1994). La oliguria secundaria al incremento de la presión intraabdominal no revirtió con la administración de dopamina ni con la colocación de sondas vesicales (McDougall y col., 1996). Estos cambios ocurrieron independientemente de que la insuflación fuera intraperitoneal o extraperitoneal. Es de destacar que la oliguria no constituyó un problema cuando no se utilizó gas para generar el espacio operativo intraabdominal como método de elevación de la pared abdominal.

Estos hallazgos obtenidos por experimentación en animales han sido corroborados en el contexto clínico (Iwase y col., 1992; Chang y col., 1994). Aún se desconoce el papel que desempeñan la hormona antidiurética y la vasopresina arginina plasmática, halladas en niveles elevados por algunos investigadores en la oliguria que se observa en los procedimientos laparoscópicos clínicos (Melville y col., 1985; Solis Herruzo y col., 1989). En general se recomienda utilizar una presión inferior a 10 mm Hg cuando se desea evitar por completo un estado de oliguria en el curso de un procedimiento laparoscópico.

Efectos sobre el flujo sanguíneo mesentérico y la motilidad intestinal

Durante los procedimientos laparoscópicos se constató disminución del flujo sanguíneo no solo en el riñón sino también en los vasos mesentéricos y en otros órganos (p. ej., hígado, páncreas, estómago, bazo, intestino delgado y colon) (Caldwell y Ricotta, 1987; Ishizaki y col., 1993; Hashikura y col., 1994). En raras ocasiones puede dar lugar a trombosis mesentérica con resultados catastróficos. Esta complicación puede demorar varios días en desarrollarse (Schorr, 1998).

La cirugía abdominal incisional a cielo abierto ocasiona por lo general ciertos trastornos posquirúrgicos en el vaciamiento gástrico e intestinal debido a parálisis intestinal (íleo fisiológico) (Kemen y col., 1991). **Es un hecho interesante que la observación clínica y los estudios realizados en colecistectomías laparoscópicas y de cirugía a cielo abierto han revelado que la vía laparoscópica produce trastornos más leves en el patrón de**

motilidad gastrointestinal, lo que redunda a su vez en menor íleo fisiológico posquirúrgico que con la cirugía a cielo abierto (Sezeur y col., 1993; Halevy y col., 1994). **Se desconocen aún cuáles son exactamente los mecanismos responsables de esta diferencia.**

A pesar del aumento de presión intraabdominal asociado con el procedimiento, tampoco se registró un incremento en la incidencia de reflujo gastroesofágico y de regurgitación en los pacientes sometidos a prácticas laparoscópicas (Schippers y col., 1992).

Efectos del neumoperitoneo sobre el metabolismo ácido-base

Se ha demostrado en estudios llevados a cabo en animales y en seres humanos que los procedimientos laparoscópicos prolongados pueden provocar hipercapnia y acidosis respiratoria (Motew, 1973). Durante la laparoscopia no aumenta el espacio muerto ventilatorio, por ende se ha atribuido la acidosis respiratoria hallada a la absorción transperitoneal de CO_2 durante la generación y el mantenimiento del neumoperitoneo (Motew, 1973; Leighton, 1993). Si bien esta ligera acidosis respiratoria no afecta a pacientes por otra parte sanos y se corrige con el aumento del volumen minuto ventilatorio, el incremento en la absorción de CO_2 es riesgoso para los pacientes con EPOC, cuya capacidad de eliminación de CO_2 pulmonar está alterada. Para lograr un correcto control del estado ácido-base en los pacientes con EPOC, deben solicitarse gases en sangre arterial, seriados al igual que en cualquier procedimiento laparoscópico que requiera insuflación de CO_2 por más de una hora.

Efectos hemodinámicos

Efectos relacionados con la posición del paciente

Los cambios hemodinámicos que producen las diferentes posiciones quirúrgicas han sido estudiados en diversos estudios realizados en animales y en seres humanos (Kelman y col., 1972; Joris y col., 1993; Williams y Murr, 1993). En decúbito dorsal, el gasto cardíaco no se modifica o bien disminuye cuando las presiones intraabdominales son inferiores a 15 mm Hg, mientras aumentan la PAM y la resistencia vascular sistémica (Pearle, 1996). Si las presiones del neumoperitoneo superan los 20 mm Hg, el volumen minuto cardíaco cae por disminución del retorno venoso.

Los cambios de posición del paciente ocasionan un impacto marcado en los parámetros hemodinámicos. Concretamente, en la posición cabeza arriba aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye la PAM, aumenta la resistencia vascular sistémica y se reduce el volumen minuto cardíaco; en cambio, en la posición cabeza abajo la frecuencia cardíaca disminuye, aumenta la PAM, cae la resistencia vascular sistémica y aumenta el gasto cardíaco (Pearle, 1996). Estos datos muestran que la posición cabeza abajo favorece al paciente durante la laparoscopia porque permite un volumen minuto cardíaco mayor secundario al aumento del retorno venoso. Sin embargo, este efecto benéfico queda completamente anulado si la presión del neumoperitoneo supera los 30 o 40 mm Hg; a este nivel tan elevado de presiones la disminución concomitante del retorno venoso ocasiona la disminución del volumen minuto cardíaco.

Efectos relacionados con la hipercapnia

Con presiones de CO_2 de 5 a 20 mm Hg se produce un efecto estimulante sobre el sistema cardiovascular: disminución de la resistencia vascular periférica, aumento de la frecuencia cardíaca y estímulo de la contractilidad miocárdica. Pero si la presión intraabdominal aumenta acercándose a los 40 mm Hg, independientemente del insuflante utilizado, se produce disminución del retorno venoso y del volumen minuto cardíaco. Los efectos hemodinámicos beneficiosos que induce el CO_2 en el rango de presiones de hasta 20 mm Hg no ocurren con el uso de otros insuflantes inertes (p. ej., helio) (Pearle, 1996).

Presión arterial: presión arterial media

Estudios clínicos han demostrado que la PAM disminuye tras la inducción de la anestesia general y que esta disminución persiste si el paciente es colocado en posición cabeza arriba (Joris y col., 1993). Estos cambios en la PAM son paralelos a las variaciones del volumen minuto cardíaco. Después de la insuflación peritoneal, la PAM y la resistencia vascular sistémica aumentan; el gasto cardíaco permanece igual o disminuye ligeramente. El aumento de la resistencia vascular sistémica es atribuible tanto a factores mecánicos que elevan la poscarga cardíaca (resistencia venosa aumentada y compresión de la aorta abdominal) como al incremento de la actividad simpática que genera el aumento de la presión parcial de CO_2. La PAM se eleva también en los pacientes colocados cabeza abajo con presiones intraabdominales de CO_2 de hasta 20 mm Hg; esto responde probablemente al aumento del retorno venoso y del gasto cardíaco, pese a registrarse una caída de la frecuencia cardíaca.

Efectos hormonales y metabólicos durante la cirugía laparoscópica

Al igual que en otros procedimientos quirúrgicos, se ha observado el aumento de varias hormonas (p. ej., β-endorfina, cortisol, prolactina, adrenalina, noradrenalina, dopamina) durante la cirugía laparoscópica como respuesta a la manipulación tisular, al trauma quirúrgico y al dolor posquirúrgico (Cooper y col., 1982; Lehtinen y col., 1987; Lefebvre y col., 1992). Se desconoce la importancia clínica de los niveles aumentados de vasopresina arginina sérica que se observan en la cirugía a cielo abierto y en respuesta a la insuflación intraperitoneal durante la laparoscopia (Cochrane, 1981; Melville y col., 1985; Solis Herruzo y col., 1989).

Varios efectos metabólicos adversos que se observan en la colecistectomía abierta son menos pronunciados en la colecistectomía laparoscópica, a saber: 1) menor elevación de la glucosa plasmática después de la cirugía, 2) menor resistencia a la insulina y 3) menor respuesta hepática por estrés (Thorell y col., 1993; Jakeways y col., 1994; Glerup y col., 1995). Además, la cirugía convencional a cielo abierto puede producir otras reacciones adversas como proteólisis muscular, aumento de la síntesis

proteica en la mucosa intestinal y aumento de la síntesis proteica hepática (Fischer, 1995).

Una característica importante de la respuesta catabólica consiste en un complejo desplazamiento intraorgánico del nitrógeno; esta reacción ha sido mejor estudiada en el hígado (Glerup y col., 1995). La transformación hepática de los aminoácidos en urea es mucho más pronunciada después de una colecistectomía incisional abierta que después de una colecistectomía laparoscópica; por lo tanto, la reacción catabólica corporal es de menor intensidad con un abordaje laparoscópico que con el de tipo incisional abierto (Fischer, 1995). Efectivamente, la reducción del estrés catabólico hepático posquirúrgico en el paciente sometido a laparoscopia, junto con la pérdida tisular menor de amino-nitrógeno, sería responsable en cierta forma de la convalecencia más corta que caracteriza a la laparoscopia en general. Por último, el abordaje laparoscópico también contribuiría a reducir la respuesta catabólica consistente en la liberación de citocinas y opioides debido a la mayor cantidad de estímulos neurohumorales secundarios al traumatismo tisular por la incisión (Fischer, 1995).

Efectos inmunológicos de la cirugía laparoscópica

En una serie de estudios efectuados en animales y en seres humanos se midieron un espectro amplio de mediadores de respuesta inflamatoria (p. ej., proteína C reactiva, interleucina-6) así como otros marcadores funcionales de inmunidad celular (como células pan-T [CD3], células T helper [CD4], células supresoras [CD8] y células natural killer [CD16]; pruebas cutáneas de hipersensibilidad de tipo retardada; proliferación de células T inducida por fitohemaglutinina) y los resultados sugieren que los procedimientos laparoscópicos producen por lo general menor grado de inmunosupresión que sus equivalentes de la cirugía a cielo abierto (Kloosterman y col., 1994; Trokel y col., 1994; Cristaldi y col., 1997; Karayiannakis y col., 1997; Nguyen y col., 1999). Este factor también puede incidir en la reducción del tiempo de convalecencia después de un procedimiento laparoscópico. Asimismo, ciertos datos sugieren que el neumoperitoneo con CO_2, genera de por sí en comparación con la exposición de los tejidos al aire ambiental, un estado inmunológico más favorable (Watson y col., 1995). También hay evidencias experimentales acerca de un menor crecimiento de las células tumorales después de procedimientos laparoscópicos en comparación con la cirugía a cielo abierto (Bouvy y col., 1997). Aunque estos datos resultan intrigantes, es necesario efectuar más estudios clínicos prospectivos bien diseñados y aleatorizados para poder comparar las respuestas inmunológicas asociadas con los procedimientos laparoscópicos y quirúrgicos convencionales en el tratamiento del cáncer urológico. Resta determinar si la disminución de los mediadores de respuesta inflamatoria y un mejor estado inmunológico posterior a la laparoscopia habrán de traducirse en un mejor pronóstico a largo plazo para los pacientes con cáncer urológico.

Elección de la presión del neumoperitoneo

En general la presión habitual que se utiliza para realizar una laparoscopia es de 15 mm Hg. Sin embargo, McDougall y col. (1994) mostraron una reducción marcada de la oliguria trabajando a 10 mm Hg. Por otra parte, Kavoussi prefería una presión de 20 mm Hg porque lograba un incremento del volumen de llenado del insuflante de 22% y una probable reducción del sangrado venoso durante el procedimiento (Adams y col., 1999). Sin embargo, McDougall y col. (1994) advirtieron que, pese al aumento de volumen, el incremento de presión solo producía un aumento muy pequeño del perímetro abdominal. El consenso sigue estableciendo que se debe trabajar a 15 mm Hg o incluso a 10 mm Hg cuando la preocupación se centra en la oliguria generada durante el procedimiento.

En el cuadro 100-2 se representan varios efectos cardiovasculares, renales y respiratorios observados a diferentes niveles de presión intraabdominal. Debe señalarse que el estado de salud y la posición del paciente pueden alterar de manera significativa estas modificaciones de los parámetros fisiológicos a diferentes niveles de presión (es decir, superarlos o revertirlos).

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La incidencia global de complicaciones laparoscópicas alcanza el 4% según se registra en series extensas. La mortalidad es extremadamente infrecuente, con tasas del 0,03 al 0,08% (Mintz, 1977; Winfield y col., 1991; Chapron y col., 1998; Fahlenkamp y col., 1999; Harkki-Siren y col. 1999).

Cómo minimizar la incidencia de complicaciones durante la curva de aprendizaje de la laparoscopia

En las etapas tempranas de formación en cirugía laparoscópica conviene aplicar este enfoque mínimamente invasivo en pacientes de riesgo bajo y hábito corporal normal. Según lo recomiendan muchas organizaciones laparoscópicas y comités hospitalarios de certificación, es aconsejable además que el cirujano laparoscópico novato se entrene en

Cuadro 100-2. *Efectos a presiones de 5, 10, 20 y 40 mm Hg*

Efectos	*5 mm Hg*	*10 mm Hg*	*20 mm Hg*	*40 mm Hg*
Cardiovasculares				
Frecuencia cardíaca	↑	↑	↑	↑
Presión arterial media	↑	↑	↑	↓
Resistencia vascular sistémica	↑	↑	↑	↑
Retorno venoso	→/↓	↓↑	↓↑	↓
Gasto cardíaco	→/↓	→/↑	→/↓	↓
Renales				
Índice de filtrado glomerular	→	↓	↓↓	↓↓
Diuresis	→	↓	↓↓	↓↓
Respiratorios				
CO_2 de final de espiración	→	→/↑	→/↑	↑
pCO_2	→	↑	↑	↑
pH arterial	→	→/↓	↓	↓

CO_2, dióxido de carbono; pCO_2, presión parcial de dióxido de carbono.

tres áreas: 1) cursos de instrucción intensivos que incluyan transmisión de "casos en vivo" y sesiones de laboratorio con "práctica manual", 2) entrenamiento **como instructor** de *preceptor* que permita al cirujano en formación observar más de cinco procedimientos llevados a cabo por un cirujano laparoscópico experimentado y 3) experiencia *supervisada* durante la cual un cirujano laparoscópico experimentado controla los primeros procedimientos del cirujano en formación (Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons, 1998). Se puede profundizar el entrenamiento en forma autodidacta mediante el uso de cintas de video y un dispositivo pelviano de entrenamiento. Este dispositivo es muy útil para desarrollar la propiocepción durante el procedimiento y adquirir destreza en la ejecución de suturas y nudos por laparoscopia. Los cirujanos que han dedicado tiempo a ejercitar sus habilidades laparoscópicas utilizando un dispositivo pelviano de entrenamiento muestran claras ventajas en todas las áreas de la laparoscopia (cortar, pinzar y suturar) en comparación con quienes no lo han hecho (Derossis y col., 1998).

Complicaciones generales asociadas con el procedimiento

Además del entrenamiento en habilidades manuales, el cirujano laparoscópico neófito debe capacitarse en la prevención, reconocimiento y tratamiento adecuado de las complicaciones. Por consiguiente, la siguiente sección versa sobre la miríada de complicaciones que pueden surgir en cualquier procedimiento laparoscópico. Se analizan el reconocimiento, la resolución y la prevención de estos problemas.

Complicaciones relacionadas con la obtención del neumoperitoneo

Funcionamiento inadecuado del equipo

El resultado exitoso de cualquier procedimiento laparoscópico depende no solo de las habilidades manuales del cirujano sino también del adecuado conocimiento sobre el funcionamiento de todo el equipo de alta tecnología que requieren estos procedimientos. Para asegurar el funcionamiento correcto de toda esta tecnología, el laparoscopista debe ser asistido por un equipo bien entrenado, capaz de reconocer rápidamente cualquier desperfecto y de corregir los problemas de manera inmediata y adecuada. Con este objeto la Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons ha publicado una guía para la resolución de desperfectos elecrónicos y de video.

Complicaciones asociadas con los accesos cerrados (colocación de la aguja de Veress)

Ubicación preperitoneal. La localización preperitoneal de la aguja de Veress puede impedir la correcta colocación del trocar (véase fig. 100-3). Si esta circunstancia no es reconocida a tiempo, es posible que igual se insuflen 1 a 2 L de CO_2; por cierto, una vez insuflada esta cantidad de CO_2 en el espacio preperitoneal, pueden aparecer muchos signos indicativos de correcta insuflación intraperitoneal (p.ej., distensión, sonido timpánico a la percusión). Por lo general se coloca el primer trocar y se hacen evidentes todos los signos de localización correcta.

El primer signo de insuflación preperitoneal es la distensión no uniforme del abdomen. Si no se advierte este signo temprano, después de colocar el trocar el laparoscopio solo revela tejido graso; no se observan las vísceras intraperitoneales.

El paso siguiente consiste en evacuar el CO_2 a través del brazo lateral del trocar y seguir con una técnica de inserción a cielo abierto. Se puede ampliar la incisión inicial, sujetar la superficie peritoneal con dos pinzas de Allis y proceder a su incisión. Luego se coloca una cánula de Hasson, como se describió, y se insufla la cavidad peritoneal.

Se pueden tomar varias medidas para evitar esta complicación. Primero, si la aguja de Veress se encuentra en el espacio preperitoneal durante la primera insuflación, las presiones habitualmente son superiores a la presión inicial máxima permitida de 10 mm. Segundo, si la aguja de Veress está en el espacio preperitoneal no puede ser introducida 1 cm en profundidad sin hallar resistencia. Si realmente se ingresó correctamente en la cavidad peritoneal, es posible introducir la aguja de Veress 1 cm en profundidad sin hallar ninguna resistencia ("prueba de la introducción").

Lesiones vasculares. Durante la colocación inicial de la aguja de Veress de calibre 14 puede ocurrir la punción accidental de los vasos sanguíneos intraabdominales menores o mayores. El primer signo de punción vascular es la aparición de sangre en el hueco de la aguja. Mediante aspiración se obtiene más sangre que llena la jeringa. Siempre y cuando no se haya manipulado la aguja, por lo general es posible retirarla sin que se produzca un sangrado excesivo. En esta instancia debe utilizarse un sitio alternativo para la colocación de la aguja de Veress o para la inserción abierta de la cánula.

Cuando se utiliza un abordaje umbilical, es importante dirigir la aguja de Veress hacia la cavidad pelviana a fin de evitar esta complicación. Otras maniobras destinadas a evitar este problema consisten en introducir la aguja de Veress a través de una incisión de 12 mm, separar groseramente el tejido graso subcutáneo y sujetar la aponeurosis anterior estabilizándola con dos pinzas de Allis. Estas maniobras son especialmente importantes en los niños dado que el espacio que presentan entre las estructuras intraabdominales y la pared abdominal es más reducido. Por último, en el caso de ocurrir esta complicación es importante rastrear el trayecto inicial que recorrió la aguja de Veress desde su ingreso en la cavidad peritoneal a fin de poder determinar el sitio de la lesión vascular; asimismo, cualquier signo de inestabilidad hemodinámica en el curso del procedimiento debe alertar al cirujano sobre la posibilidad de sangrado retroperitoneal.

Lesiones viscerales. Cuando se coloca la aguja de Veress puede ocurrir la punción accidental de órganos intraabdominales. Los primeros signos de esta complicación consisten en la aspiración de sangre, orina o contenido intestinal a través de la aguja de Veress o, en el

caso de órganos sólidos, el registro de presiones elevadas durante la insuflación inicial.

El manejo consiste simplemente en retirar la aguja de Veress. Luego se la puede reintroducir en otro sitio o efectuar una incisión en un sitio diferente para proceder a la colocación de la cánula a cielo abierto. Al reingresar en el abdomen puede electrocoagularse cualquier sitio de sangrado que se observe en el hígado; las laceraciones esplénicas pueden tratarse con el coagulador de rayos de argón, adhesivo de fibrina o parches de Gelfoam® o de colágeno bovino. La punción del intestino o la vejiga no requiere tratamiento.

Esta complicación puede ser fácilmente evitada mediante la colocación de una sonda nasogástrica y un catéter vesical transuretral para descomprimir el estómago y la vejiga, respectivamente, antes de introducir la aguja de Veress. La estabilización de la aponeurosis de la pared abdominal con pinzas de campo, o de Allis en el momento de la punción amplía el espacio para la inserción segura de la aguja de Veress. En todos los casos debe evitarse iniciar la insuflación sin antes comprobar los signos de ingreso correcto en la cavidad peritoneal (aspiración negativa, irrigación fácil con solución salina, aspiración negativa de la solución salina, prueba de la gota positiva y prueba de la progresión normal).

Complicaciones relacionadas con la insuflación y el neumoperitoneo

Insuflación intestinal. Cuando no se advierte la punción accidental del intestino en el momento de la irrigación y de la aspiración a través de la aguja de Veress, es muy posible que se insufle el intestino delgado o el colon. El primer signo de esta complicación es la distensión abdominal asimétrica. Los signos asociados pueden consistir en meteorismo y registro de presiones elevadas con la insuflación de escasa cantidad de CO_2 (menos de 2 L).

Cuando se sospecha esta complicación debe desconectarse la vía de insuflación; la salida de gas confirmará rápidamente el ingreso en el intestino. Se puede retirar la aguja y colocar la cánula de Hasson en una localización abdominal diferente.

La complicación descrita se previene efectuando apropiadamente las pruebas de aspiración e irrigación y nuevamente aspiración recomendadas para la ubicación segura de la aguja de Veress. La inserción inicial por acceso a cielo abierto también reduce la probabilidad de esta complicación.

Embolia gaseosa. El CO_2 presenta buena solubilidad en sangre en comparación con otros gases insuflantes como el aire, el helio o el óxido nitroso; igualmente puede ocasionar embolia aérea. La causa más común de embolia por CO_2 es la punción de un vaso sanguíneo o de un órgano con la aguja de Veress, seguida de insuflación; esto solo suele acontecer cuando el cirujano no efectúa las pruebas descritas anteriormente para controlar el ingreso correcto en la cavidad peritoneal. El primer signo de insuflación intravascular es el colapso cardiovascular agudo. Otros signos consisten en arritmias, taquicardia, cianosis y edema pulmonar. El anestesista es quien habitualmente establece el diagnóstico al observar un incremento repentino de la CO_2 de final de espiración acompañado de una caída súbita de la saturación de oxígeno y un posterior descenso marcado de la CO_2 de fin de espiración (Loris, 1994). **A veces se ausculta un soplo precordial tipo "rueda de molino"** (Keith y col., 1974). **Además, el anestesista puede observar formación de espuma en cualquier muestra de sangre debida a la presencia del CO_2 insuflado.**

El tratamiento consiste en el cese inmediato de la insuflación y la rápida evacuación del gas de la cavidad peritoneal. El paciente es colocado en decúbito lateral izquierdo (o sea con el costado derecho hacia arriba) para minimizar los trastornos del flujo ventricular derecho. Se lo hiperventila con oxígeno al 100%. Rara vez resulta útil introducir un catéter venoso central hasta el corazón derecho con la intención de aspirar gas. Se ha comunicado también la utilización de oxígeno hiperbárico y de bypass cardiopulmonar (McGrath y col., 1989; Diakun, 1991; Abdel-Meguid y Gomella, 1996).

Esta complicación devastadora puede ser evitada controlando meticulosamente la colocación de la aguja de Veress y realizando cada una de las pruebas recomendadas para el acceso intraperitoneal. Nunca debe iniciarse la insuflación si el cirujano tiene siquiera una mínima duda acerca del correcto posicionamiento de la aguja de Veress; en esta circunstancia, debe retirar la aguja de Veress y proceder de inmediato a un acceso a cielo abierto para la cánula.

Barotrauma. En los niños las presiones elevadas (superiores a 15 mm Hg) por períodos prolongados pueden producir barotrauma (Abdel-Meguid y Gomella, 1996). Estas presiones elevadas pueden responder a control insuficiente y de frecuencia inadecuada de la presión de CO_2, a funcionamiento defectuoso del insuflador o a generación de presiones adicionales por los instrumentos auxiliares (p. ej., el coagulador de rayos de argón, el láser refrigerado con CO_2). El barotruma también puede ser causado por técnicas de ventilación con presión positiva al final de la espiración que provocan ruptura de una vesícula o bulla pulmonar.

El primer signo de barotrauma puede ser hipotensión secundaria a disminución del volumen minuto cardíaco como consecuencia de una caída aguda del retorno venoso por compresión de la vena cava. También puede producirse un neumotórax o un neumomediastino por presiones de ventilación elevadas. Asimismo, el aumento de la presión intraabdominal puede causar una hernia hiatal.

Por lo general, el anestesista advierte al cirujano acerca del exceso de presión intraabdominal, que suele manifestarse como un aumento de las presiones ventilatorias. El cirujano debe evacuar el gas intraabdominal y, una vez corregidas las alteraciones hemodinámicas, reiniciar el neumoperitoneo a 10 mm Hg. Si el insuflador presenta defectos de funcionamiento debe ser reemplazado. Asimismo, cuando se utiliza un coagulador de rayos de argón o un dispositivo láser refrigerado con CO_2, debe dejarse abierto el brazo lateral de un trocar para permitir la salida rápida del gas cuando la presión es excesiva.

Estos problemas se evitan si el cirujano está alerta y es meticuloso. El insuflador siempre debe ser controlado antes de iniciar el procedimiento; a la máxima velocidad

predeterminada de flujo, el gas debe fluir libremente a una presión inferior a 2 mm Hg a través de la tubuladura de insuflación abierta y desconectada; cuando el cirujano pinza la tubuladura el registro de presión del insuflador debe ascender rápidamente hasta el nivel predeterminado (habitualmente 15 mm Hg), debe interrumpirse el ingreso de CO_2 y sonar la alarma de alta presión. Repetimos que el chequeo prelaparoscópico rutinario debe incluir siempre la identificación y resolución de los desperfectos asociados con el insuflador.

Enfisema subcutáneo. Este problema se debe a la colocación inadecuada de la aguja de Veress o, más frecuentemente, a la filtración de CO_2 alrededor de los trocares. Dicha filtración ocurre cuando se efectúan incisiones demasiado amplias para colocar los trocares, cuando el procedimiento es demasiado prolongado o cuando se emplean presiones intraabdominales elevadas. El signo patognomónico consiste en la crepitación fácilmente palpable sobre el abdomen y el tórax; en los varones también puede desarrollarse un neumoescroto.

Si el problema se debe a la colocación inadecuada de la aguja de Veress, se recomienda retirarla y proceder a la inserción a cielo abierto. Si surge en el curso de la cirugía, el cirujano debe buscar una fuga de gas alrededor de algún trocar. En ese caso puede colocar una sutura alrededor del trocar o reemplazarlo por uno de mayor calibre. Se debe evaluar también la disminución de la presión de insuflación.

Esta complicación es absolutamente evitable si el cirujano efectúa todas las pruebas para comprobar la adecuada colocación de la aguja de Veress y si adapta cuidadosamente las incisiones al calibre del trocar que colocará. En este sentido, es importante colocar los trocares con los extremos dirigidos hacia el campo quirúrgico a fin de evitar su redireccionamiento continuo y forzado a lo largo del procedimiento, lo que produce la dilatación del tejido que rodea el trocar y el consiguiente escape de CO_2 hacia el tejido subcutáneo circundante. Por otra parte, las cánulas deben ser fijadas de manera que no sufran retracción en los tejidos de la pared abdominal; con este fin el cirujano puede utilizar una cánula a rosca o simplemente colocar una sutura circular para fijar el brazo lateral del trocar a la piel, evitando de ese modo su retracción más allá de cierto límite. Si se opta por el primer método, el cirujano debe tomar la precaución de no utilizar un collar plástico de refuerzo junto con un trocar metálico, porque incrementa considerablemente la probabilidad de lesión electroquirúrgica inadvertida causada por la descarga de corriente inducida a lo largo del cuerpo expuesto del trocar metálico que ahora se encuentra aislado. También debe controlarse el funcionamiento correcto del insuflador antes de cada procedimiento para que el flujo de CO_2 se interrumpa automáticamente cuando se generan presiones de neumoperitoneo elevadas.

Neumomediastino y neumopericardio. La filtración de gas a lo largo de los vasos sanguíneos principales debida a malformación congénita o a dilatación secundaria de los orificios diafragmáticos puede dar lugar a neumomediastino o neumopericardio (Kalhan y col., 1990; Pascual y col., 1990; See y col., 1993). El neumomediastino no se asocia habitualmente con síntomas clínicos específicos, pero el neumopericardio puede producir trastornos de la función cardíaca. Es raro que el diagnóstico se realice durante el procedimiento a menos que se desarrolle insuficiencia cardíaca. Por lo general el diagnóstico es revelado por una radiografía de tórax efectuada en la sala de recuperación. Sin embargo, si se desarrolla una descompensación cardíaca aguda durante el procedimiento, deben implementarse las mismas maniobras que se describieron para el tratamiento de un cuadro compatible con embolia gaseosa, o sea interrumpir el procedimiento y procurar el egreso rápido del gas intraabdominal. La indicación de pericardiocentesis se plantea ante una fuerte sospecha de taponamiento cardíaco.

La prevención de este problema es similar a la del enfisema subcutáneo: se debe mantener la presión intraabdominal por debajo de 15 mm Hg, asegurarse que las cánulas laparoscópicas estén firmemente fijadas en las incisiones efectuadas para colocar los trocares y que estas cánulas se encuentren correctamente localizadas en la cavidad peritoneal.

Neumotórax. El neumotórax puede estar asociado con neumomediastino, barotrauma y la ruptura consecuente de alvéolos o con punción directa del espacio pleural por un trocar (Kalban y col., 1990; Pascual y col., 1990; Doctor y Hussain, 1973). La evidencia más temprana de esta complicación es el enfisema subcutáneo que predomina en el cuello y el tórax. Los signos más graves, como hipotensión y disminución de los ruidos respiratorios con aumento de la presión de ventilación, sugieren la presencia de un neumotórax a *tensión*. La radiografía de tórax confirma el diagnóstico, pero el desarrollo de colapso pulmonar con desaparición unilateral de los ruidos respiratorios obliga a la descompresión inmediata del tórax mediante la colocación de una aguja de calibre 16 a través del segundo o tercer espacio intercostal sobre la línea medioclavicular, o con un tubo de toracostomía si se diagnostica neumotórax a tensión (See y col., 1993). La prevención de esta complicación remite nuevamente a procurar mantener la presión de neumoperitoneo tan baja como posible (10 a 15 mm Hg) y asegurar que todos los trocares se coloquen por debajo de la 12ª costilla.

Complicaciones durante el acceso a cielo abierto (técnica de Hasson)

Aunque menos frecuentes, los problemas potenciales asociados con el pasaje inicial del trocar de Hasson son similares a los que pueden surgir con un neumoperitoneo cerrado efectuado con la aguja de Veress. El riesgo principal radica en la lesión de las vísceras subyacentes cuando se atraviesa el peritoneo. En un abdomen con muchas cicatrices quirúrgicas, el intestino puede estar adherido a la parte interna de la pared abdominal y resultar por ende dañado. El reconocimiento temprano de una lesión intestinal permite muchas veces su reparación a través de la misma incisión que se efectuó para introducir la cánula de Hasson. La lesión vascular es muy rara con este abordaje, pero el cirujano debe tener presente que esta complicación devastadora puede ocurrir incluso con un acceso a cielo abierto (Hanney y col., 1999).

El único riesgo leve que presenta la técnica de acceso a cielo abierto es que el cirujano no logre colocar puntos de refuerzo transaponeuróticos seguros a ambos lados de la cánula. En ese caso, el bulbo de la cánula de Hasson no estará fijado firmemente en la incisión, produciéndose una filtración importante de gas y la consiguiente aparición de enfisema subcutáneo significativo. Una forma de evitar este problema es colocar una jareta en la aponeurosis para fijarla mejor contra el bulbo de la cánula de Hasson. Por otra parte, algunas cánulas de Hasson poseen un balón de retención que se insufla dentro de la cavidad peritoneal para luego traccionar de la cánula hasta que quede firmemente fijado contra la parte interna de la pared abdominal; a continuación se puede introducir un anillo sellador externo de espuma a lo largo del cuerpo extraabdominal de la cánula encerrando la pared abdominal entre el balón insuflado y el sello de espuma; esta maniobra es eficaz para prevenir cualquier fuga de gas durante el procedimiento y cobra particular importancia en la realización de procedimientos retroperitoneoscópicos.

Complicaciones relacionadas con la colocación inicial "a ciegas" del primer trocar después de obtener el neumoperitoneo con aguja de Veress

Lesión de órganos gastrointestinales. La perforación del colon o del intestino delgado en el momento de introducir el primer trocar es la causa más común de lesión de órganos gastrointestinales por trocar. La lesión de otros órganos (como el estómago) es menos frecuente. Debido a la posición lateral que ocupan el bazo y el hígado, su lesión al introducir el trocar primario es muy poco frecuente (fig. 100-12). El primer signo de ingreso en el intestino depende de si la perforación compromete una o ambas paredes intestinales (perforación "de lado a lado"). En el primer caso, el cirujano observará los pliegues mucosos internos del intestino cuando introduce el laparoscopio. Pero en una lesión de lado a lado el diagnóstico recién se establece al colocar el segundo trocar; en ese momento el cirujano debe introducir siempre el laparoscopio a través del segundo trocar para inspeccionar el sitio de perforación del trocar inicial. Se observará que el trocar atraviesa completamente las dos paredes intestinales. Si el cirujano no realiza esta maniobra en forma rutinaria no se advertirá la lesión hasta que se retiren los trocares al finalizar el procedimiento, y puede incluso entonces pasar inadvertida. Una lesión intestinal de esta naturaleza que no ha sido advertida produce una peritonitis y puede provocar la muerte del paciente.

En el caso de lesión de una sola pared intestinal, el cirujano puede optar por dejar el trocar en su lugar y colocar un segundo trocar en otra ubicación utilizando una técnica de acceso a cielo abierto. Cuando se efectúa la inspección abdominal, el sitio de lesión intestinal se torna inmediatamente evidente porque el trocar inicial se encuentra aún localizado en el intestino. En ese momento el cirujano puede abrir y reparar el intestino o bien, si tiene mucha habilidad con la técnica laparoscópica, ubicar dos trocares más y proceder a cerrar el intestino mediante suturas laparoscópicas o técnicas de engrapado.

Cuando la lesión intestinal es de lado a lado, el método más seguro consiste en abrir y proceder a su reparación o bien, si es necesario, efectuar la resección del segmento intestinal perforado y la reanastomosis. En raras ocasiones se puede considerar la reparación laparoscópica mediante puntos o, si es necesario, la resección intestinal y reanastomosis con engrapadoras laparoscópicas GIA (gastrointestinal anastomosis).

En ambos casos se debe irrigar el abdomen con 4 a 5 L de una solución salina que contenga antibióticos e indicar triple cobertura antibiótica de amplio espectro.

La mejor manera de prevenir esta complicación es utilizar una técnica de acceso a cielo abierto (Hasson). Además, en los pacientes con antecedentes de cirugías abdominales múltiples o extensas, se recomienda indicar una preparación intestinal mecánica. La ingesta oral debe suspenderse 12 horas antes de la cirugía a fin de reducir el riesgo de perforación gástrica. La descompresión gástrica se logra mediante la colocación de una sonda nasogástrica u orogástrica antes de la punción abdominal con la aguja de Veress.

Lesión de estructuras vasculares intraabdominales. La lesión de los vasos principales es una complicación ra-

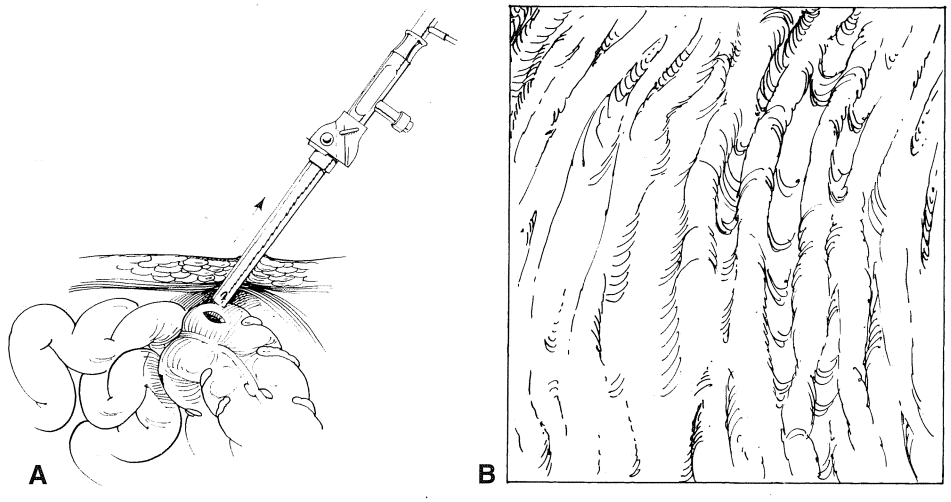


Fig. 100-12. A. El trocar ha atravesado una pared del intestino. **B.** Visión de la mucosa intestinal como se la observa a través del laparoscopio. (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

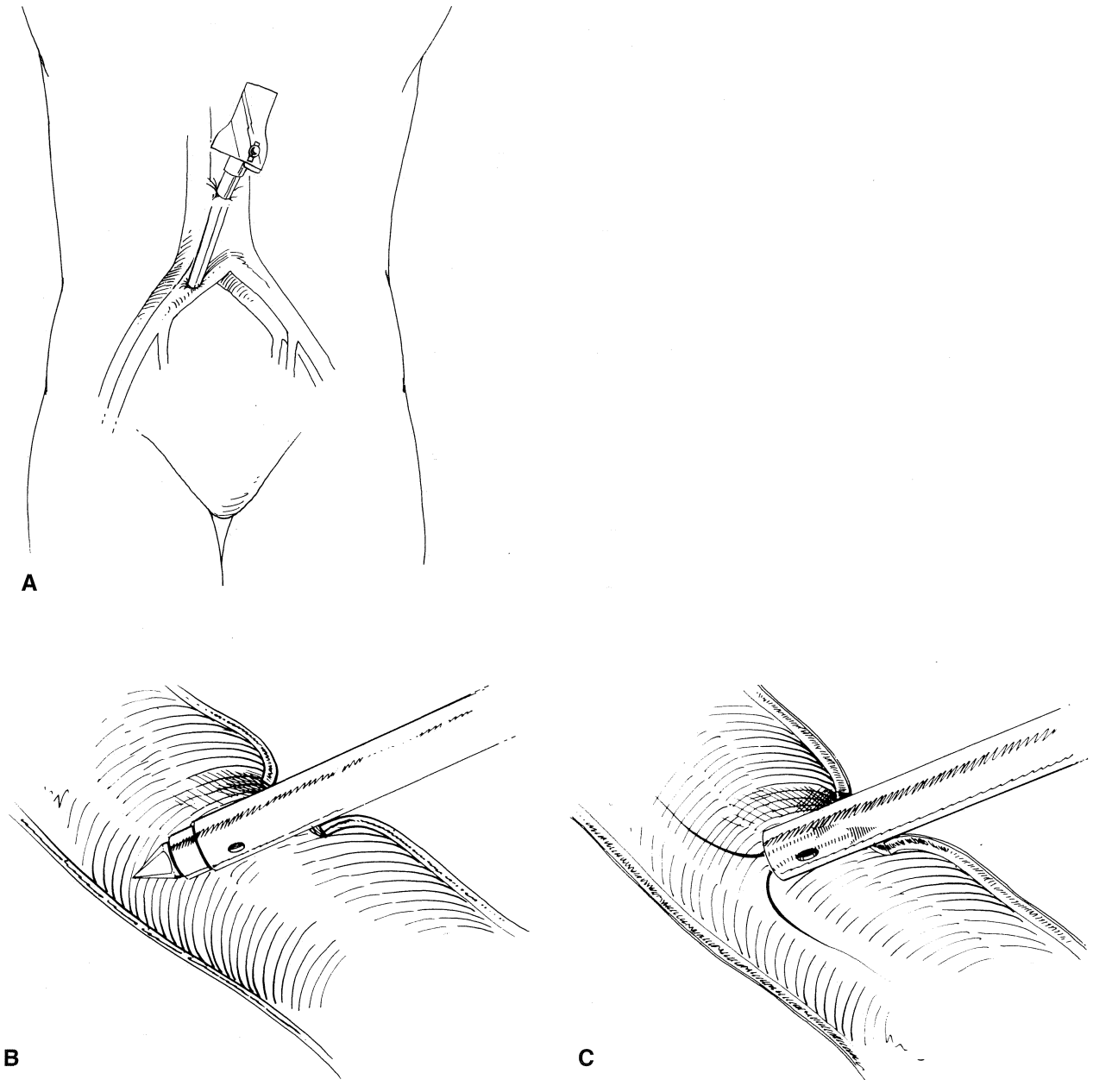


Fig. 100-13. **A** y **B.** Se ha punzado la arteria ilíaca común derecha con un trocar. **C.** En cuanto se retira el obturador, la envoltura del trocar se llena de sangre. (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

ra pero grave que sucede en el 0,11 al 2% de los casos (Hanney y col., 1995; Geers y Holden, 1996; Usal y col., 1998; Lin y Grow, 1999) (fig. 100-13). Los vasos involucrados con mayor frecuencia son la aorta y la ilíaca común. La vena cava inferior resulta menos afectada por su ubicación lateral en relación con la aorta; del mismo modo, el compromiso de la vena ilíaca común es raro debido a su localización posterior con respecto a la arteria ilíaca común. Rara vez puede producirse la lesión de los vasos mesentéricos intestinales que irrigan un asa intestinal "fija" en el caso de pacientes con adherencias o cirugías previas.

La primera señal de una complicación vascular mayor es la aparición de hipotensión súbita y taquicardia. Si el trocar no ha sido movido, el diagnóstico se establece de inmediato, en el momento de retirar el obturador, sobre la base de la característica pulsátil (arterial) o no pulsátil (venoso) del retorno sanguíneo profuso que se observa por la cubierta del trocar. De acuerdo con la estructura vascular que resultó comprometida, si se retiró el trocar del vaso lesionado, el cirujano observará un rápido cúmulo de sangre en la cavidad abdominal, un hematoma mesentérico o, más raramente, un cúmulo de sangre en el retroperitoneo; en este caso se observará una reducción activa del espacio intraperitoneal debido a la expansión del hematoma retroperitoneal.

La respuesta frente a esta complicación debe ser rápida. Es necesario convocar a un cirujano vascular o especialista en trauma. Si se observa retorno de sangre por el

trocar el dispositivo debe ser dejado en su lugar. Se efectúa una laparotomía de urgencia y se sigue el recorrido del trocar hasta su sitio de ingreso en el vaso. Se colocan puntos de contención a ambos lados del trocar para que al retirarlo se pueda efectuar el cierre rápido de la herida con pérdida de sangre mínima.

Si la lesión es descubierta en el momento de introducir el laparoscopio (es decir que el trocar no se encuentra más dentro del vaso) se puede llevar la cubierta y el laparoscopio hacia la parte inferior de la pared abdominal y efectuar un rápido corte por encima del laparoscopio y de la cubierta para obtener una laparotomía rápida y segura. El sitio de lesión debe ser localizado y controlado rápidamente. En estos casos también conviene contar con la asistencia de un cirujano vascular o especializado en trauma.

La mejor manera de manejar esta complicación es evitar que suceda. Por ende, el conocimiento sobre la localización exacta de los principales vasos sanguíneos intraabdominales y sus posibles variantes anatómicas es imperativo. Antes de introducir los trocares deben revisarse las imágenes obtenidas por TC para detectar cualquier anomalía de la vena cava o de otros grandes vasos. En los niños deben extremarse los cuidados cuando se colocan los trocares porque el espacio intraperitoneal es reducido. Para evitar esta complicación es importante adherir estrictamente a los lineamientos que guían la práctica laparoscópica, como por ejemplo asegurar la presencia de todos los signos que confirman el pasaje seguro de la aguja de Veress antes de introducir los trocares, obtener un neumoperitoneo adecuado antes de colocar el trocar (se puede aumentar transitoriamente la presión intraabdominal a 25 mm Hg cuando se coloca el primer trocar) y evitar introducir el trocar a través de una cicatriz abdominal. Con respecto al neumoperitoneo, "o es perfecto o no lo es; si no es perfecto, entonces es imperfecto" y conviene buscar un sitio alternativo para introducir la aguja de Veress o efectuar un acceso a cielo abierto. Si existen dudas sobre la calidad del neumoperitoneo, debe continuarse con una técnica de acceso a cielo abierto. No es la aguja de Veress la que produce el daño; es más bien el pasaje a ciegas del primer trocar en un neumoperitoneo inadecuado.

Lesión del tracto urinario. Según varios informes, las lesiones del tracto urinario por trocar solo suelen comprometer la vejiga. El signo inicial de esta complicación es la neumaturia o la hematuria macroscópica. El diagnóstico se confirma por instilación intravesical retrógrada de índigo carmín diluido en solución salina; esta maniobra permite al cirujano identificar rápidamente la localización de la cistotomía.

La lesión puede ser reparada laparoscópicamente, ya sea con técnicas de sutura laparoscópica o con la engrapadora tisular laparoscópica; las lesiones más extensas pueden requerir reparación quirúrgica abierta (Ostrzenski y Ostrzenska, 1998). Se recomienda proceder siempre al cierre de las lesiones y nunca dejar que curen "por su cuenta" con drenaje prolongado con sonda de Foley.

La prevención de este problema es simple. En todos los casos urológicos de laparoscopia mayor se recomienda la inserción prequirúrgica de un catéter uretral para drenar la vejiga. Esto no solo evita en gran medida las lesiones vesicales sino que brinda el instrumento necesario para controlar la diuresis durante los procedimientos urológicos de laparoscopia mayor, cuya duración supera casi invariablemente las dos horas.

Complicaciones asociadas con la colocación de los trocares secundarios

Problemas relacionados con la posición

Cuando los trocares secundarios no se encuentran correctamente ubicados pueden surgir tres complicaciones: "sables cruzados", "manguitos chocadores" y "rotación". El problema de los sables cruzados consiste en la ubicación demasiado cercana de los trocares entre sí; en consecuencia las porciones intraabdominales de dos trocares se cruzan entre sí de forma que ninguno pueda ser utilizado con comodidad para colocar los instrumentos en el mismo sitio quirúrgico (fig. 100-14). El problema de los manguitos chocadores también obedece a la ubicación demasiado cercana de los trocares entre sí; el resultado es que las porciones externas de los trocares chocan entre sí sobre la superficie abdominal dificultando la introducción del instrumental en un sitio quirúrgico específico. La "rotación" es una variante del problema de los sables cruzados que en este caso ocurre entre el laparoscopio y algún instrumento. Se produce un entrecruzamiento de la cánula primaria que porta el laparoscopio y uno de los trocares secundarios que sostiene los instrumentos, en lugar de mantener un trayecto paralelo al sitio quirúrgico; a medida que se progresa hacia el sitio quirúrgico, el instrumento choca contra el laparoscopio que es más grande y su curso resulta desviado, por lo que termina rodando sobre el laparoscopio y despareciendo del campo visual.

Por lo general estos problemas representan una molestia menor, y pasar por esta experiencia en alguna oportunidad suele alcanzar para que el cirujano y el asistente aprendan a prevenirlos. A fin de evitar específicamente el problema de los "manguitos chocadores", se puede retirar un poco las cubiertas de los trócares hacia afuera del abdomen; esto genera mayor espacio entre los mangos y los trocares. Los problemas de los "sables cruzados" y de la "rotación" pueden solucionarse acercando más los mangos de los trocares cruzados entre sí para obtener mayor separación de los extremos. Cuando se efectúa esta maniobra para corregir una "rotación", el sitio quirúrgico puede quedar desplazado en una esquina del monitor, pero de esta forma es posible lograr la ubicación deseada del instrumento en el sitio quirúrgico.

La mejor manera de manejar estas situaciones es no generarlas. En consecuencia, la colocación adecuada y el direccionamiento correcto de cada trocar son fundamentales. En algunos procedimientos, como una pieloplastia, esto se logra colocando todos los trocares sobre una misma línea (p. ej., la línea media) de manera que funcionen en forma paralela entre sí; mientras que en procedimientos como nefrectomías, el objetivo consiste en colocar los trocares de forma que rodeen el sitio quirúrgico conformando un patrón romboide en cuyo interior yace el riñón. Por último, el cirujano debe evitar que las cubiertas penetren demasiado en el interior del abdomen. Esto se logra seleccionando la longitud apropiada de trocares pa-

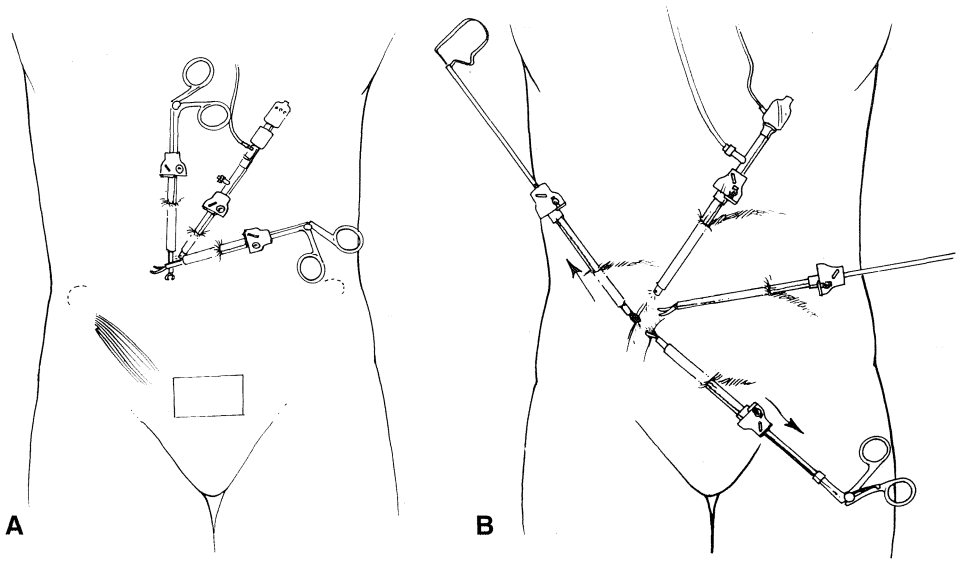


Fig. 100-14. A. Los trocares han sido colocados demasiado próximos entre sí; por ende, las porciones intraabdominales de las cubiertas de los trocares están demasiado cercanas entre sí e impiden el uso adecuado del instrumental que se introduce a través de los trocares. **B.** El espaciamiento correcto entre los trocares elimina este problema. (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

ra cada paciente. También se puede colocar un collar plástico sobre la cubierta que permita su fijación en el lugar y evitar de ese modo el avance inadvertido de la cubierta hacia el interior del abdomen, como sucede con la cánula de Hasson. Pero el cirujano debe tomar la precaución de no colocar nunca un collar plástico sobre un trocar metálico; esta combinación genera una situación en la que aumenta significativamente el riesgo de lesión visceral por dispersión de la corriente electroquirúrgica. Por último, si en el curso de un procedimiento las interacciones entre los trocares se vuelven muy incómodas, el cirujano no debe dudar en insertar un trocar secundario adicional de 5 mm para resolver el problema.

Lesión de los vasos de la pared abdominal

Los vasos epigástricos inferiores son los que se lesionan con mayor facilidad durante la colocación de los trocares secundarios. Estos vasos no se transiluminan. El primer signo de que un trocar produjo una lesión en un vaso de la pared abdominal es el goteo de sangre por la punta del trocar o gotitas de sangre visibles sobre el intestino que está por debajo del trocar. El diagnóstico del sitio de sangrado se puede realizar moviendo el trocar hacia cada uno de los cuadrantes abdominales hasta observar el cese de flujo sanguíneo.

A veces se puede resolver el problema con tijeras electroquirúrgicas articuladas que se introducen a través de uno de los trocares secundarios. Con un laparoscopio de 30 grados es posible visualizar y electrocoagular el sitio de sangrado. Cuando no se dispone de este instrumental especializado, se recomienda pasar un punto reabsorbible n° 1 por todo el cuadrante que corresponde al sitio de sangrado identificado. La maniobra puede efectuarse con sutura Prolene n° 1 y aguja gruesa o recta tipo Keith. Después de atravesar la pared abdominal se utilizan pinzas laparoscópicas para guiar la aguja a través del sitio sangrante y hacia la superficie de la piel. Como alternativa se puede retirar el trocar y colocar un cono Carter-Thomason en la herida; de ese modo es posible utilizar el sujetador de agujas Carter-Thomason para colocar la sutura n° 1, tras lo cual se vuelve a colocar el trocar. La sutura se anuda en la superficie del abdomen sobre una almohadilla de gasa; el trocar se deja en su lugar y puede seguir siendo utilizado durante el procedimiento.

Por lo general se puede evitar esta complicación examinando cuidadosamente la superficie interna de la pared abdominal con un laparoscopio de 30 grados antes de introducir los trocares. Además, ciertos estudios demuestran que la colocación de los trocares a más de 6 cm de la línea media evita el riesgo de lesión de los vasos epigástricos inferiores. La transiluminación de la pared abdominal durante la selección del sitio de inserción de los trocares también ayuda a evitar la lesión de los vasos más superficiales de la pared abdominal. Otros recursos para reducir aún más el riesgo de lesiones vasculares inadvertidas consisten en el uso de pinzas de Kelly para separar el tejido subcutáneo antes de colocar los trocares y el empleo de obturadores dilatadores de bordes dobles o con extremos coniformes en lugar de los obturadores de conformación piramidal.

Complicaciones asociadas con el procedimiento quirúrgico

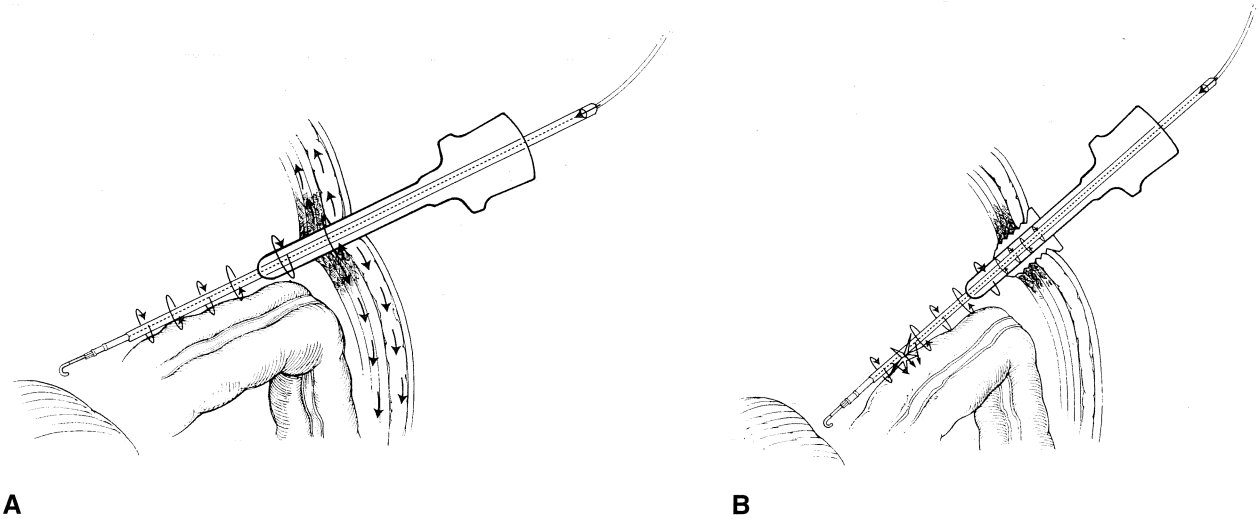
Lesión intestinal: etiología electroquirúrgica

La lesión térmica por electrocirugía puede ocurrir por alguno de los cuatro mecanismos siguientes: activación directa inadecuada, acoplamiento con otro instrumento, acoplamiento de capacitancia y fallas de aislamiento. *El trauma activo de electrodos por activación no intencional* ocasiona lesión directa del intestino o de otros órganos; el problema obedece a la activación accidental de un instrumento electroquirúrgico. Puede suceder cuando se deja el instrumento dentro de la cavidad peritoneal sin observarlo o cuando un integrante del equipo que no es el cirujano principal activa los electrodos. Además, el trauma por actuación de electrodos puede suceder cuando la coagulación

se extiende más allá del sitio previsto y alcanza estructuras adyacentes (p. ej., intestino, vasos sanguíneos, nervios, uréter); esto se observa con mayor frecuencia cuando se utilizan potencias elevadas de electrocoagulación que cuando se emplea corriente de corte pura o combinada. El *acoplamiento directo* sucede cuando el instrumento electroquirúrgico activado entra en contacto con otro instrumento que a su vez está en contacto directo con algún tejido (p. ej., el intestino). Si este acoplamiento sucede fuera del campo visual del laparoscopio, es posible que pase inadvertido por el equipo quirúrgico. La lesión por *acoplamiento de capacitancia* ocurre cuando la carga circundante, que es intrínseca a todos los electrodos monopolares activados, no puede hacer contacto con la pared abdominal y dispersarse por ella (Zucker y col., 1995; Munro, 1997). Esta situación se da cuando se fija a la piel una cánula metálica con un mango plástico no conductor (fig. 100-15). Por consiguiente, el campo eléctrico que se genera alrededor del instrumento electroquirúrgico activado no puede ser conducido a la pared abdominal porque el dispositivo plástico actúa como un aislante. Esto puede generar una potencia de alta densidad en la porción de la cánula metálica que se encuentra dentro del abdomen; la carga eléctrica generada sobre la cánula puede migrar entonces a otros tejidos que están en contacto con la cánula. También existe riesgo de acoplamiento por capacitancia cuando se introducen sondas electroquirúrgicas a través de laparoscopios quirúrgicos que a su vez están revestidos por cubiertas plásticas. El cuerpo metálico del laparoscopio se transforma entonces en un regenerador de corriente eléctrica y puede descargar esta energía en cualquier tejido que entre en contacto con el laparoscopio. El riesgo de esta complicación aumenta también cuando se utilizan generadores más viejos con voltajes de salida elevados o electrodos de mayor diámetro, sobre todo en el modo de coagulación más que en el de corte (Munro, 1997). Por último, la *pérdida del aislamiento* permite la fuga de corriente a lo largo del cuerpo del instrumento y el daño consiguiente de tejidos que por otra parte se encuentran fuera del campo visual del laparoscopio. La pérdida del aislamiento puede ser consecuencia del uso repetido, la reesterilización o el daño mecánico del instrumento por la introducción repetida a través de un trocar. Durante la cirugía, las lesiones térmicas del intestino aparecen como manchas blanquecinas sobre el revestimiento seroso. En los casos graves, es posible observar la muscularis mucosae o la luz intestinal. Sin embargo en muchos casos la lesión térmica intestinal no es advertida en el momento del procedimiento. En el posoperatorio, el paciente con traumatismo intestinal inadvertido puede presentar fiebre, náuseas o signos de peritonitis recién a los 3 a 7 días; el alcance total de la necrosis intestinal puede demorar hasta 18 días en desarrollarse completamente (Abdel-Meguid y Gomella, 1996). El problema, entonces, muchas veces se manifiesta cuando el paciente ya fue dado de alta del hospital.

Por consiguiente, debe sospecharse lesión intestinal en todo paciente que presente fiebre después del primer día posquirúrgico o refiera dolor abdominal en aumento. Las radiografías de abdomen son notablemente imprecisas porque el CO_2 de la laparoscopia puede permanecer como "aire libre" durante más de dos semanas después del procedimiento; sin embargo, por lo general existe un patrón de íleo. La prueba más sensible es una TC abdominal con contraste oral y con placas diferidas. Los valores de laboratorio pueden mostrar leucocitosis con desviación a la izquierda (es decir, porcentaje aumentado de neutrófilos) o en algunos casos desviación con recuento leucocitario normal.

Las lesiones térmicas posquirúrgicas menores del intestino pueden ser manejadas de manera conservadora con la administración de antibióticos y dieta elemental. Es posible que se desarrolle una fístula cerrada que curará aplicando esta metodología. Pero si el paciente no presenta respuesta rápida o desarrolla peritonitis, se impone la exploración quirúrgica a cielo abierto. La le-



A B

Fig. 100-15. Acoplamiento de capacitancia. **A.** La carga que rodea el electrodo monopolar activado es conducida hacia atrás en dirección al trocar metálico y se dispersa por la pared abdominal. **B.** El instrumento electroquirúrgico pasa a través de un trocar metálico que ha sido fijado a la piel mediante un dispositivo plástico no conductor; por consiguiente, el campo eléctrico no alcanza la pared abdominal porque el retenedor plástico actúa como aislante; por ende se transmite una carga eléctrica mayor a cualquier otro tejido que tenga contacto con la cánula.

sión térmica ocasionada por el electrocauterio monopolar produce a menudo daño tisular que se extiende más allá del área visible de necrosis. Con este concepto en mente, el cirujano debe practicar una resección intestinal que deje un margen de 6 cm en cada extremo y luego completar la anastomosis terminoterminal (Abdel-Meguid y Gomella, 1996). **La lesión térmica secundaria a electrocirugía bipolar suele estar más restringida al área visible de daño; por lo tanto, las lesiones pequeñas pueden resolverse mediante resección simple del defecto y cierre de la pared intestinal. Cuando las lesiones comprometen más de la mitad de la circunferencia intestinal, debe efectuarse la resección del segmento intestinal afectado y concluir con anastomosis terminoterminal** (Abdel-Meguid y Gomella, 1996).

El objetivo de todo cirujano laparoscópico es evitar una complicación térmica. Con este fin, puede adoptar una serie de precauciones para minimizar el riesgo. El primer paso consiste en una inspección cuidadosa de los instrumentos electroquirúrgicos antes de su utilización a fin de detectar cualquier falla en el aislamiento; de existir alguna, debe indicarse colocar un revestimiento nuevo. Además, los instrumentos electroquirúrgicos nunca deben dejarse adentro del abdomen sin supervisión; cuando no se encuentran en uso hay que retirarlos del abdomen. Por otra parte, el control de la activación de los electrodos debe ser responsabilidad *exclusiva* del cirujano principal. El pedal debe colocarse de manera tal que solo el cirujano lo pueda accionar. El riesgo de lesión térmica a otros tejidos también se reduce aislando el área que se debe cauterizar de los tejidos que la rodean (vasos, nervios, uréter) y utilizando un electrocauterio bipolar. Además, no debe activarse nunca el dispositivo electroquirúrgico sin visualizar la porción metálica del instrumento en toda su extensión. De esta manera es posible evitar tanto la lesión directa involuntaria de los tejidos adyacentes como el *acoplamiento directo* con otro instrumento. Los problemas de *acoplamiento de capacitancia* se previenen evitando situaciones en las que se combinen elementos conductores y no conductores (p. ej., trocares metálicos con fijadores plásticos, dispositivos electroquirúrgicos introducidos a través de laparoscopios quirúrgicos que pasan a su vez por trocares de plástico). Los generadores modernos y los electrodos de diámetro pequeño también contribuyen a reducir de manera significativa el riesgo de acoplamiento de capacitancia (Munro, 1997), al igual que el empleo creciente de corriente de corte mixta o pura. Los voltajes elevados que requiere el uso de corriente de coagulación pura constituyen el riesgo principal de lesión electroquirúrgica, básicamente por el mecanismo de acoplamiento de capacitancia. Por último, es sumamente útil implementar un sistema activo de control de los electrodos (Encision, Boulder, CO); cualquier interrupción repentina en el aislamiento de la sonda electroquirúrgica (producida p. ej. por tijeras o electrodos en gancho) provoca la desactivación inmediata del instrumento.

Lesión intestinal: mecánica

Las lesiones mecánicas inadvertidas son ocasionadas por una amplia variedad de instrumentos cortantes y romos (p. ej., pinzas laparoscópicas, tijeras, separadores). Este tipo de lesión es más visible para el cirujano y se detecta por lo general durante la cirugía. En el posoperatorio, los síntomas aparecen mucho antes que los de lesiones electroquirúrgicas. La identificación visual directa durante el procedimiento permite la reparación de la lesión por vía laparoscópica aun sin preparación intestinal formal. Dado que la lesión es localizada, es raro que se requiera resección intestinal. Al finalizar el procedimiento se debe irrigar profusamente el abdomen con 4 a 5 L de una solución con antibióticos.

Si la lesión no es advertida durante el procedimiento se manifestarán síntomas como fiebre, náuseas, íleo y peritonitis en el período posoperatorio temprano. El diagnóstico se confirma mediante TC de abdomen con contraste oral. El manejo de este tipo de lesión debe ser expeditivo, con reingreso al quirófano para su corrección quirúrgica; de acuerdo con el grado de lesión y los cambios inflamatorios concomitantes se efectuará una exéresis local o una resección intestinal seguida de anastomosis terminoterminal.

Para evitar esta complicación es importante que el cirujano principal y los asistentes manipulen delicadamente los tejidos con el instrumental laparoscópico. También es importante que la introducción de los instrumentos laparoscópicos en la cavidad peritoneal se efectúe bajo estricto control visual. Los instrumentos nunca deben ser dejados sin observación; cuando no están en uso, hay que retirarlos de la cavidad abdominal. La prudencia, la economía de movimientos y la destreza manual son atributos del cirujano hábil tanto en el terreno de la cirugía a cielo abierto o como en el de la laparoscopia.

Lesión vascular

Afortunadamente, la lesión vascular directa durante la disección laparoscópica es rara. Los elementos que disminuyen la incidencia de este problema eventual son las dimensiones reducidas del instrumental, la velocidad quirúrgica limitada y la magnificación del campo quirúrgico que brinda el laparoscopio.

La lesión de la vena cava o de la vena renal en el caso de una disección renal es una posibilidad muy concreta. Una vez ocurrida esta complicación, el cirujano puede implementar diversas medidas para resolverla. Primero, elevar la presión del neumoperitoneo a 25 mm Hg para detener o reducir el ritmo del sangrado venoso. Luego, limpiar la cavidad con el irrigador y aspirador e identificar el sitio de sangrado. A continuación, introducir en el abdomen una esponja de gasa a través de uno de los trocares de 12 mm y maniobrarla con pinzas de sujeción hasta identificar y taponar el área de sangrado. Si la lesión es pequeña, es posible repararla con un taponaje simple; otra posibilidad es aplicar un parche hemostático o adhesivo de fibrina. Cuando se trata de una lesión más grande, el cirujano debe decidir si solicitar una consulta vascular e implementar un procedimiento de tipo abierto o intentar reparar la lesión con un dispositivo Satinsky laparoscópico y efectuar una sutura intracorpórea, manual o con Endo Stitch®. Mientras se implementan estas medidas es fundamental que el anestesista

asegure la reposición hídrica o sanguínea necesarias para evitar un estado de hipovolemia que aumente el riesgo de embolia gaseosa (O'Sullivan y col., 1997).

Una lesión de la arteria aorta o renal es mucho más difícil de resolver por vía laparoscópica. Mientras que la lesión de la arteria renal durante una nefrectomía programada puede ser manejada en forma expeditiva sujetándola con una engrapadora vascular, la lesión aórtica impone casi invariablemente una reparación a cielo abierto. En este caso, debe taponarse el área de lesión con una pinza laparoscópica. Se puede convocar a un cirujano vascular y proceder rápidamente a efectuar una incisión mediana girando uno de los trocares de la línea media contra la parte inferior de la pared abdominal y seccionando por encima del cuerpo del trocar. La pinza laparoscópica utilizada en el taponamiento orienta al cirujano de inmediato hacia el sitio de lesión, que puede entonces ser adecuadamente reparado.

Lesión del tracto urinario

Lesión vesical. Las lesiones del tracto urinario que ocurren durante la laparoscopia han sido descritas más extensamente en la literatura ginecológica y su incidencia oscila entre el 0,02 y el 8,3% (Ostrzenski y Ostrzenska, 1998; Lin y Grow, 1999). Por lo general se trata de lesiones vesicales que se producen en el momento de la colocación inicial de los trocares. Las causas principales de lesión vesical que se han identificado son la disección con electrocauterio, la disección aguda y roma (con tijeras laparoscópicas) y la disección con láser (Ostrzenski y Ostrzenska, 1998). La presencia de anomalías vesicales o pelvianas concomitantes o de cuadros patológicos (inflamación aguda o crónica, cirugía previa de pelvis o vejiga, endometriosis, infiltración maligna, divertículos vesicales, amiloidosis o radiación previa) son factores predisponentes que incrementan la probabilidad de esta complicación (Ostrzenski y Ostrzenska, 1998).

La lesión vesical puede pasar desapercibida durante la cirugía y los pacientes presentar problemas clínicos después del alta hospitalaria. En algunos casos se desarrolla una fístula urinaria en el período posquirúrgico.

Cuando se produjo una lesión vesical, los signos intraquirúrgicos pueden ser sutiles. Uno de las primeras manifestaciones es la presencia de sangre o gas en la bolsa de la sonda de Foley. Otra posibilidad es que el cirujano advierta la presencia de líquido claro en la pelvis, pero este signo suele estar enmascarado si se utilizó irrigación durante el procedimiento.

Si la lesión vesical pasó desapercibida, el paciente puede desarrollar oliguria y ascitis urinaria en el período posquirúrgico; el cuadro puede acompañarse de hiponatremia y, en raras ocasiones, de hiperkalemia con aumento leve de la creatinina sérica. Los pacientes dados de alta después de un procedimiento laparoscópico menor pueden consultar por molestias en la región abdominal inferior, distensión abdominal, fiebre y, en el caso de procedimientos ginecológicos, secreción vaginal.

La sospecha intraquirúrgica de lesión vesical puede confirmarse con la inyección de solución salina mezclada con índigo carmín a través de la sonda de Foley. En el posoperatorio, el diagnóstico se basa en los estudios por imágenes (ecografía de abdomen, TC de pelvis o cistografía excretora). En el caso de sospechar la existencia de una fístula es útil efectuar un examen endoscópico con inyección de 5 mL de índigo carmín intravenoso; el cirujano puede pesquisar entonces la presencia de secreción vaginal o rectal teñida de azul (Chapron y col., 1995; Ostrzenski y Ostrzenska, 1998).

Una vez establecido el diagnóstico intraquirúrgico de lesión vesical se puede efectuar la reparación laparoscópica con puntos reabsorbible, cierre del defecto con engrapadora laparoscópica o colocación de lazadas preformadas que permiten rodear y fijar la cistotomía (Poffenberger, 1996; Ostrzenski y Ostrzenska, 1998). Las lesiones más extensas suelen requerir reparación quirúrgica a cielo abierto.

Cuando el diagnóstico de lesión vesical se establece después de la cirugía, el cirujano debe determinar primero si el drenaje es extraperitoneal o intraperitoneal. La lesión extraperitoneal sin complicaciones agregadas se puede resolver mediante la simple colocación de una sonda de Foley transuretral. El drenaje intraperitoneal es indicación de reparación quirúrgica laparoscópica o a cielo abierto.

La prevención de la lesión vesical requiere la colocación prequirúrgica de una sonda de Foley. El cumplimiento estricto de los principios laparoscópicos básicos asegura la realización de un procedimiento sin complicaciones; en este sentido es importante evitar una coagulación excesiva en las proximidades de la vejiga y conocer muy bien la anatomía vesical para efectuar la disección (uraco, ligamentos medianos umbilicales y vesicocervicales).

Lesión ureteral. La lesión ureteral es habitualmente secundaria al daño térmico ocasionado por la disección con electrocauterio monopolar efectuada en la vecindad inmediata del uréter. Su incidencia en la histerectomía laparoscópica es del 1%; también puede ocurrir en la ablación de focos de endometriosis y en la ligadura tubaria laparoscópicas, y ha sido informada durante linfadenectomías pelvianas (Baumann y col., 1988; Grainger y col., 1990; Liu y col., 1997; Lin y Grow, 1999). En general las lesiones ureterales pasan inadvertidas durante el procedimiento laparoscópico. Dos a tres días después de la cirugía, los pacientes pueden presentar dolor en el abdomen o en el flanco, fiebre, signos de peritonitis y leucocitosis (Grainger y col., 1990; Liu y col., 1997).

El laparoscopista avezado establece el diagnóstico intraquirúrgico al observar orina en la herida. Sin embargo, este signo queda invariablemente enmascarado cuando se utilizó irrigación durante el procedimiento. Al contrario de la lesión vesical, la hematuria o neumaturia macroscópicas son muy poco frecuentes en este tipo de lesión.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se establece en el período posquirúrgico mediante un urograma intravenoso o una TC de abdomen o de pelvis efectuados porque el paciente presenta distensión abdominal y signos físicos de ascitis urinaria. Dependiendo de la función del riñón contralateral y de la cuantía de la pérdida de orina, las determinaciones séricas pueden revelar hiponatremia y, más raramente, hiperkalemia con ascenso discreto de la creatinina sérica.

Cuando la lesión se identifica en el transcurso de la cirugía, puede intentarse su reparación por vía laparoscópica. Si la lesión es producto de un traumatismo mecánico se puede proceder al cierre simple del defecto mediante sutura laparoscópica seguida de la colocación de un tutor. Pero si fue producida por corriente electroquirúrgica monopolar, la indicación es la resección formal del área afectada y una ureteroureterostomía en espatulada termino terminal; si la lesión se encuentra a nivel de la unión ureterovesical, la indicación es la reimplantación ureteral. Esta puede efectuarse por vía laparoscópica pero por lo general requiere la conversión a un procedimiento a cielo abierto. Se coloca un tutor.

Si el problema se detecta en el período posquirúrgico, el primer paso es la colocación de un tutor permanente y de una sonda vesical. Una vez que se comprobó reflujo sin extravasación mediante cistografía, se puede retirar la sonda vesical. El tutor se deja colocado durante 6 a 8 semanas. El seguimiento debe ser cuidadoso para detectar el desarrollo potencial de estenosis ureteral pasible de reparación quirúrgica endourológica o a cielo abierto.

La prevención de esta lesión remite nuevamente a la importancia que tienen los conocimientos del cirujano sobre la anatomía laparoscópica y la relación topográfica del uréter con otras estructuras anatómicas (ligamento umbilical medio, ligamento redondo o vasos deferentes, y arteria ilíaca común). Si se utiliza corriente de coagulación electroquirúrgica monopolar alrededor del uréter durante la disección, debe manejarse con mucha prudencia. Específicamente, se aconseja no superar los 20 a 30 vatios, emplear instrumentos electroquirúrgicos de extremos finos y aplicar descargas breves (o sea, un disparo corto en lugar de una descarga de 2 a 5 segundos de duración).

Lesiones nerviosas

No existe problema más molesto para el médico y para el paciente que una lesión nerviosa posquirúrgica; un procedimiento exitoso en términos técnicos y quirúrgicos se malogra por una complicación aguda en un área no relacionada y con probables secuelas crónicas. Este problema es causado invariablemente por la posición en que se coloca al paciente y por la duración del procedimiento La lesión se produce por distensión o compresión nerviosa anómalas cuando el posicionamiento o protección del paciente no son adecuados. La lesión del plexo braquial es la que se asocia más a menudo con una posición inadecuada. El daño puede ocurrir por distintos mecanismos: 1) abducción del brazo que excede los 90°, 2) rotación externa extrema de la cabeza humeral y 3) daño por compresión cuando se colocan correas en los hombros en la posición de Trendenlenburg presionando la clavícula dentro del espacio retroclavicular. Otros nervios que pueden resultar afectados por un posicionamiento inadecuado son el femoral, debido a rotación lateral extrema y abducción de la articulación de la cadera, y el ciático, por elongación del miembro inferior con el paciente en decúbito lateral (Hershlag y col., 1990; Abdel-Meguid y Gomella, 1996). La lesión nerviosa puede ocurrir en el transcurso de la cirugía por traumatismo mecánico directo o por el uso de corriente electroquirúrgica monopolar. En laparoscopia urológica, los nervios más expuestos a sufrir lesiones son el nervio obturador durante una linfadenectomía pelviana y el genitofemoral durante la nefrectomía y nefroureterectomía radical.

El diagnóstico se establece invariablemente después de la cirugía. Al despertar de la anestesia, el paciente manifiesta debilidad o imposibilidad de contraer la musculatura afectada, parestesias y/o anestesia de las áreas cutáneas inervadas.

La lesión mecánica o electroquirúrgica de un nervio durante una laparoscopia se advierte a menudo durante la intervención. Un ejemplo común es la sección del nervio obturador en el curso de una linfadenectomía pelviana. Se puede solicitar una consulta neuroquirúrgica y reparar el nervio por abordaje incisional a cielo abierto con sutura 6-0.

Por el contrario, la parálisis nerviosa por posicionamiento inadecuado se reconoce normalmente después de la cirugía, muchas veces en la sala de recuperación posanestesia. Las implicaciones medicolegales de esta complicación siempre son significativas. Por este motivo, desde los puntos de vista médico y legal, debe obtenerse una consulta neurológica tan pronto como el paciente se comunica al cirujano síntomas compatibles con una posible lesión nerviosa. Es importante efectuar el examen neurológico y estudios de conducción nerviosa para documentar el daño agudo. La terapia física puede facilitar la recuperación. En estos casos, sin embargo, si la recuperación no se produce dentro de los primeros días del posoperatorio, suele ser lenta y prolongarse por meses.

La prevención es fundamental. Por consiguiente, cuando los brazos se acomodan a los costados del paciente, deben colocarse en pronación para proteger el plexo braquial. Si se ubica al paciente en decúbito lateral, deben protegerse todas las prominencias óseas (es decir, cadera, rodilla y tobillo del miembro inferior que queda hacia abajo) y colocarse almohadillas por debajo de las bandas de Velcro sobre la cadera y el hombro que quedan hacia arriba. No se aconseja el uso de correas en los hombros. Debe evitarse la abducción extrema de la cadera. Las almohadillas deben ser controladas cada vez que se modifica la posición de la camilla. Finalmente, como sucede en todas las áreas de la laparoscopia, el uso prudente de la corriente de coagulación y el conocimiento de la anatomía son elmentos fundamentales para evitar las lesiones nerviosas durante el procedimiento.

Complicaciones relacionadas con la salida del abdomen

Atrapamiento intestinal

Durante el retiro de los trocares laparoscópicos y la liberación del neumoperitoneo, es posible que ocurra el atrapamiento del epiplón o del intestino en uno de los sitios de los trocares. Si la complicación no es advertida en el momento, no habrá signos inmediatos al finalizar el procedimiento. En el período posquirúrgico temprano, por lo general en el segundo o tercer día, se desarrolla íleo y dolor en el sitio de entrada específico del trocar.

El tratamiento es laparoscópico. Se restablece el neumoperitoneo a través de uno de los sitios de ingreso de trocares no afectados y se reintroducen tres trocares: uno para la cámara y dos para pinzas. Se identifica la porción intestinal atrapada y se coloca una pinza atraumática a cada lado del área intestinal herniada. Luego se incide cuidadosamente la piel sobre el sitio afectado y es posible reducir manualmente el intestino dentro de la cavidad abdominal. En ese momento se efectúa la inspección minuciosa del intestino; si impresiona viable, como sucede en la mayoría de los casos, se lo deja en su lugar y se cierra el sitio del trocar. En raras ocasiones es necesario efectuar la resección y anastomosis intestinal formal.

Este problema específico es casi siempre producto de un error técnico. En efecto, la mayoría de los trocares laparoscópicos presenta un orificio al costado y a pocos milímetros del extremo del trocar. Este orificio equilibra las presiones entre el trocar y el abdomen en el momento de retirar el trocar del abdomen, evitando que alguna porción intestinal resulte arrastrada con el trocar. Además, la inspección endoscópica de cada sitio en el momento de retirar las cánulas permite la identificación rápida y la reintroducción en la cavidad abdominal de cualquier porción de intestino o epiplón que hubiera quedado atrapada en el sitio del trocar. En el momento de retirar el último trocar con endoscopio, el asistente debe traccionar las suturas de cierre y el cirujano retirar la cánula de la herida en dirección al cuerpo del endoscopio de manera que el endoscopio sea el último elemento que se retira del abdomen. Con esta maniobra el cirujano se asegura visualmente que no haya quedado intestino atrapado en el sitio de incisión del trocar.

Sangrado en el sitio de la envoltura

La primera señal de este problema es el goteo de sangre desde el sitio de entrada del trocar hacia las vísceras abdominales subyacentes. La localización exacta se determina rotando el trocar hacia cada uno de los cuadrantes para observar en qué posición se detiene el sangrado.

Existen tres alternativas para el tratamiento definitivo de esta complicación. El método más simple y más costoso es la introducción de tijeras o pinzas curvas electroquirúrgicas a través de otro trocar; este instrumento puede ser articulado hacia el sitio de inserción del trocar para electrocoagular la zona de sangrado. El método más económico consiste en suturar el área hemorrágica. Esto se logra mediante la inserción de una aguja recta de Keith con sutura reabsorbible 0-0 en un costado del cuadrante abdominal afectado; a continuación se sujeta la aguja con una pinza laparoscópica y se presiona desde el interior del abdomen hacia el lado opuesto del cuadrante afectado hasta recuper la aguja sobre la superficie abdominal (fig. 100-16). Luego se anuda esta sutura amplia sobre una almohadilla en la superficie abdominal; se puede utilizar el trocar a lo largo del procedimiento. Otra posibilidad es utilizar distintos dispositivos para cierre de trocares con el mismo objetivo de colocar una sutura para controlar el sangrado (Ortega, 1996).

Muchas veces se evita esta complicación con la transiluminación rutinaria de la pared abdominal antes de colocar los trocares, a fin de evitar los vasos superficiales grandes. También es útil apartar el tejido subcutáneo del sitio de colocación del trocar mediante una pinza roma (p. ej.,

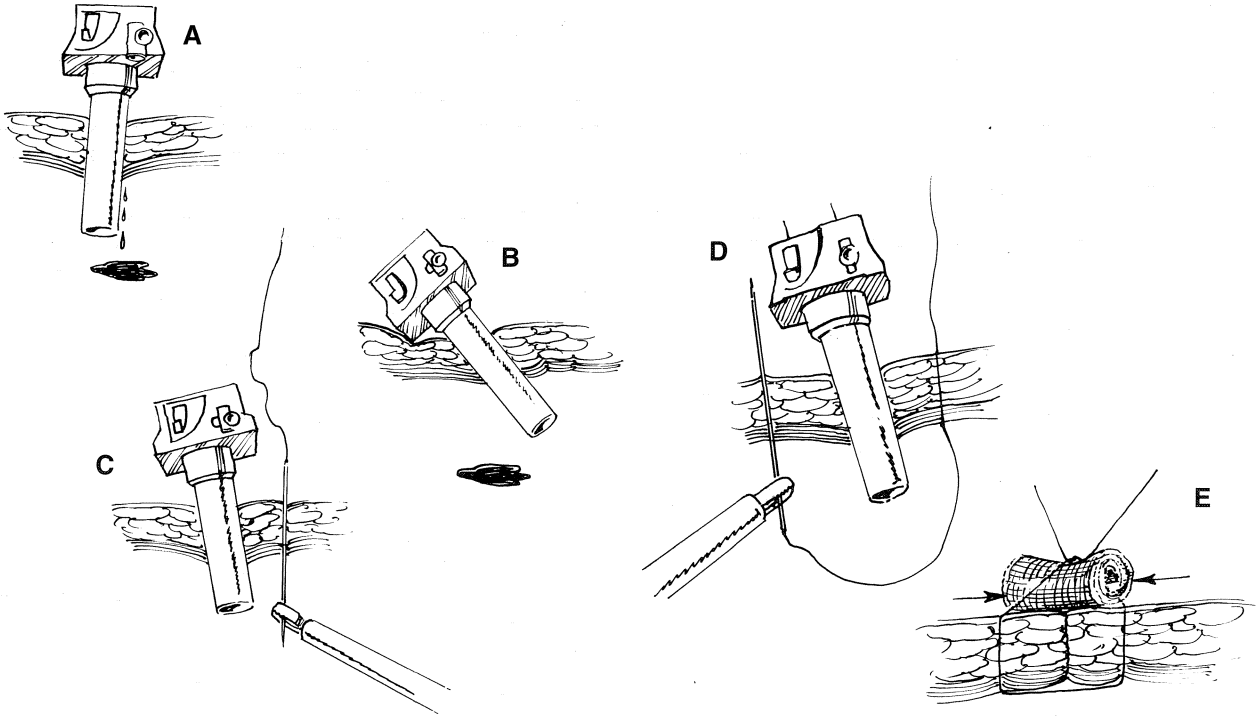


Fig. 100-16. **A.** Sangrado alrededor de la envoltura. **B.** Se orienta el trocar hacia cada uno de los cuadrantes para identificar la fuente de sangrado. **C** y **D.** Se puede utilizar una aguja recta de Keith para atravesar el sitio de sangrado. **E.** La sutura se anuda sobre una almohadilla de gasa. (De Clayman RV, McDougall EM [eds]: Laparoscopic Urology. St.Louis, Quality Medical Publishing, 1993.)

una pinza de Kelly). Finalmente, la inspección laparoscópica cuidadosa de la superficie peritoneal antes de colocar cada uno de los trocares secundarios ayuda a identificar la zona de los vasos epigástricos inferiores y cualquier vaso peritoneal suprayacente para poder evitarlos; en este sentido, es aconsejable que ningún sitio de inserción del trocar esté ubicado a menos de 6 cm de la línea media.

Hidrocele agudo

Cuando se utiliza mucha irrigación durante una laparoscopia en un varón no es raro que el líquido se acumule en el escroto si el paciente padece un proceso vaginal permeable o una pequeña hernia. Este problema no se evidencia por lo general hasta el día siguiente a la cirugía, cuando el paciente comienza a deambular. El escroto aumenta de tamaño de manera llamativa y el paciente puede experimentar un dolor sordo.

La inspección visual directa y la transiluminación alcanzan para establecer el diagnóstico. Si existe preocupación sobre la existencia de alguna patología testicular subyacente, puede practicarse una ecografía escrotal. En este caso, sin embargo, el dolor es habitualmente de mayor intensidad y el inicio más agudo.

El tratamiento del hidrocele agudo consiste simplemente en la observación y el soporte escrotal. La reabsorción del líquido se produce en el transcurso de una semana. El problema se evita aspirando el líquido de irrigación al finalizar el procedimiento.

Equimosis escrotales y abdominales

Este es otro problema que se manifiesta recién al segundo día de la cirugía. Por lo general es producto de sangrado diferido a partir de uno de los sitios de inserción de los trocares. No hay síntomas específicos, pero la coloración purpúrea de un área extensa de piel alrededor del sitio de inserción del trocar es muy desconcertante para el paciente y sus familiares. Es claro que la colocación de trocares pelvianos en el paciente varón puede producir cambios en la coloración también en el escroto. No existe tratamiento específico y el manejo se limita a la observación y a tranquilizar al paciente. La coloración vira de purpúrea a amarillenta con el transcurso del tiempo para luego desaparecer. Se recomienda informar al paciente acerca de estos cambios de coloración para evitar mayor alarma. La mejor prevención consiste en el cierre meticuloso y la inspección de cada sitio de ingreso después de extraer los trocares con el fin de detectar evidencias de sangrado.

Complicaciones posquirúrgicas

Dolor

El dolor puede ser localizado o difuso. Si se limita al sitio del trocar, puede ser secundario a herniación (inmediata o tardía) o a infección (tardía). El dolor localizado combinado con sobreelevación subcutánea puede indicar hematoma de la mucosa rectal, sangrado y formación de hematoma en un sitio de inserción del trocar o palpación de un nudo de sutura aponeurótica en el sitio del trocar en un paciente delgado.

En la evolución posquirúrgica temprana, el dolor moderado en el sitio de colocación de los trocares es normal; pero si parece ir en aumento en los días subsiguientes, debe sospecharse herniación. El dolor abdominal inmediato, severo y difuso puede ser provocado por la liberación de noxas durante el procedimiento (p. ej., líquido cístico en pacientes con nefropatía poliquística autosómica dominante) o por una lesión intestinal. El dolor escapular posquirúrgico inmediato puede ser causado por el neumoperitoneo de CO_2, que produce cierta irritación diafragmática; lamentablemente, el dolor puede ser de intensidad suficiente como para confundirse con los síntomas de una embolia pulmonar. El dolor abdominal difuso y el desarrollo de signos peritoneales diferidos o simplemente el dolor abdominal persistente acompañado de fiebre de bajo grado pueden ser consecuencia de una lesión intestinal no reconocida; por lo general, ésta es producto de una lesión electroquirúrgica y en ocasiones se manifiesta hasta una semana después del procedimiento. Llama la atención que estos pacientes no presenten leucocitosis; sin embargo, el recuento diferencial suele mostrar una desviación a la izquierda.

El cirujano avezado es habitualmente capaz de establecer la causa del dolor localizado. La palpación de un nudo apneurótico o de un hematoma que producen dolor localizado en el sitio de inserción del trocar permite un diagnóstico rápido y sencillo; de igual modo, la fluctuación y el eritema caracterizan a una infección del sitio del trocar. Cuando no se halla ninguno de estos signos en un paciente que presenta dolor localizado en un sitio de trocar, debe sospecharse la existencia de hernia; TC permite establecer rápidamente el diagnóstico.

La lesión intestinal se caracteriza por dolor difuso asociado con fiebre de bajo grado y leucocitosis moderada con desviación a la izquierda. El diagnóstico se confirma mediante TC con contraste oral; a veces es necesario efectuar placas diferidas o una segunda TC transcurridos uno o dos días para poder establecer el diagnóstico. En caso de omalgia deben efectuarse electrocardiograma y centellograma de ventilación-perfusión, así como pruebas de gases en sangre arterial, a fin de descartar infarto de miocardio y embolia pulmonar, respectivamente.

El tratamiento del dolor localizado depende del diagnóstico. Por consiguiente, el dolor localizado secundario a hematoma o sutura aponeurótica solo requiere tiempo, tranquilizar al paciente y el uso de una almohadilla calefactora. La hernia del sitio del trocar se resuelve con reducción laparoscópica, como se describió. En el caso de infección del sitio del trocar, la indicación es la incisión, el drenaje y una adecuada cobertura antibiótica.

El tratamiento del dolor difuso se basa en los resultados de la TC. Cuando en el período posquirúrgico temprano (es decir, cuando el paciente se encuentra todavía en el hospital) se sospecha lesión intestinal, la indicación es la reexploración y corrección quirúrgica. Si la lesión intestinal se detecta más tarde y la TC muestra que el proceso se encuentra delimitado, el manejo es similar al de una fístula cerrada y se limita a la observa-

ción y administración de una dieta elemental o parenteral; este manejo es efectivo, pero muchas veces transcurren varios meses antes que el problema se resuelva por completo.

La prevención de la mayoría de las causas de dolor posquirúrgico consiste simplemente en efectuar una inspección meticulosa y cuidadosa de toda la cavidad abdominal antes de finalizar el procedimiento. La liberación completa del neumoperitoneo puede evitar la irritación peritoneal y, la omalgia. Se han probado distintos métodos con eficacia variable para disminuir la molestia secundaria al neumoperitoneo, como la colocación de un drenaje para ayudar a eliminar todo el CO_2, el lavado del abdomen con óxido nitroso al finalizar el procedimiento para eliminar el CO_2 y reemplazarlo por un gas menos irritante, y el baño selectivo del sitio quirúrgico con una solución a base de un anestésico local (p.ej., bupivacaína).

Hernia incisional

En los adultos, las hernias incisionales suelen ocurrir solo en los sitios de ingreso de los trocares mayores de 10 mm. Pero en la población pediátrica esta complicación puede suceder incluso con los trocares de 5 mm. El paciente suele manifestar dolor localizado acompañado de náuseas y signos de íleo. En raras ocasiones hay dolor abdominal difuso o signos de obstrucción intestinal completa. El examen físico revela dolor a la compresión y a veces signos de inflamación sobre el sitio del trocar. La radiografía simple de abdomen puede mostrar un patrón ileal; sin embargo, el estudio definitivo consiste en una TC de abdomen que muestre la protrusión intestinal por encima de la aponeurosis.

Se puede intentar la reparación con disección de la hernia por vía laparoscópica, seguida del cierre intraabdominal. El método para realizar este procedimiento ha sido descrito. En los casos complicados con sospecha o confirmación laparoscópica de hernia estrangulada, la indicación es la reparación quirúrgica a cielo abierto.

Este problema se evita con facilidad en los adultos cerrando los sitios de entrada de los trocares de 10 mm o más mediante una sutura aponeurótica meticulosa. La maniobra debe efectuarse siempre bajo visualización endoscópica directa. En los niños, se recomienda efectuar el cierre aponeurótico de todos los sitios correspondientes a trocares de 5 mm o más. La capa aponeurótica se sutura por lo general con material reabsorbible 0-0.

Enfisema subcutáneo

El enfisema subcutáneo aparece como consecuencia de procedimientos laparoscópicos prolongados o fuga en los sitios de los trocares. En raras oportunidades se asocia también con neumotórax o neumomediastino. Los pacientes con enfisema subcutáneo desarrollan distensión subcutánea asimétrica con crepitación. Aunque es un problema que se manifiesta rápidamente y preocupa al paciente y al médico por igual, afortunadamente se resuelve en forma espontánea dentro de los 2 a 3 días.

El problema puede ser evitado aplicando ciertos principios: trabajar a presiones reducidas (o sea, 10 mm Hg), fijar las cánulas laparoscópicas de forma que no sufran retracción hacia los tejidos subcutáneos, y evitar la torsión excesiva del trocar para no ampliar el trayecto a través de los tejidos abdominales y comprometer la firmeza del sellado entre el trocar y la aponeurosis de la pared abdominal. La prevalencia parece ser mayor en los procedimientos prolongados (más de 200 minutos), también cuando se utilizan más de seis trocares y en la retroperitoneoscopia, debido a la dificultad de obtener un sellado firme entre la cánula de Hasson y el tejido retroperitoneal. En la retroperitoneoscopia, el empleo de una cánula de Hasson con un balón interno y una cubierta externa de espuma permiten al cirujano lograr un sellado firme, evitando en gran medida el enfisema subcutáneo que habitualmente se observa con este abordaje (Wolf y col., 1995; Ng y col., 1999; Murdock y col., 2000).

Trombosis venosa profunda

Aunque es razonable suponer que los pacientes sometidos a laparoscopia sufran disminución del retorno venoso y, por ende, aumento de la estasis venosa con el consiguiente incremento de riesgo de trombosis venosa profunda, en la práctica no suele suceder. En efecto, no hay evidencias que indiquen mayor frecuencia de esta complicación en los procedimientos laparoscópicos que en la cirugía incisional abierta (Abdel-Meguid y Gomella, 1996).

Los signos de trombosis venosa profunda consisten en dolor localizado en las pantorrillas con edema asociado. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con trombosis venosa profunda posquirúrgica el cuadro presenta una evolución subclínica. Por lo tanto el cuadro clínico más común consiste lamentablemente en la detección de la trombosis venosa profunda después que el paciente ha desarrollado una embolia pulmonar, tras lo cual se realiza una impedanciopletismografía o una ecografía Doppler de los miembros inferiores.

El tratamiento consiste en la anticoagulación inmediata, inicialmente con heparina y luego con warfarina. En los pacientes con embolia pulmonar que no pueden ser anticoagulados se coloca un filtro en la vena cava bajo control radiológico.

La prevención de esta complicación es posible en cierta medida con el empleo de dispositivos de compresión neumática seriada y con la deambulación posquirúrgica temprana. En pacientes con obesidad mórbida o en individuos con riesgo alto de trombosis se recomienda el uso de heparina no fraccionada en el perioperatorio (5000 unidades 2 horas antes de la cirugía y luego cada 12 horas) (Clagett y col., 1995; Capan y Miller, 1999).

Infecciones de herida

Las infecciones superficiales de la herida pueden producirse en cualquiera de los sitios de entrada de los trocares. El cuadro consiste por lo general en dolor local, eritema y edema; en raras ocasiones se acompaña de fiebre de bajo grado. El diagnóstico es obvio tanto para el paciente como

para el cirujano. La incisión y el drenaje del sitio del trocar son maniobras diagnósticas y terapéuticas al mismo tiempo; se administra antibioticoterapia sistemática.

La prevención de esta complicación sigue pautas similares a las de la cirugía a cielo abierto que consisten en extremar los recaudos durante la preparación antiséptica y la colocación de los campos estériles sobre la pared abdominal, la irrigación de cada sitio de trocar al finalizar el procedimiento y el cierre meticuloso de la herida.

Complicaciones asociadas con la anestesia general y específicas de la laparoscopia

Arritmias cardíacas y paro cardíaco

Las arritmias cardíacas durante la anestesia son frecuentes en los procedimientos laparoscópicos. La arritmia más común es la taquicardia sinusal; puede haber bradiarritmias (p. ej., disociación auriculoventricular, ritmo nodal, bradicardia sinusal) aisladas o asociadas con taquicardia durante el mismo procedimiento (Myles, 1991). Los cuadros que favorecen el desarrollo de arritmias son la insuflación de CO_2, la hipercapnia, el aumento del tono vagal por tracción de las estructuras pelvianas o peritoneales, la posición de Trendelenburg, las drogas anestésicas (especialmente el halotano en combinación con ventilación espontánea), la ansiedad del paciente antes de la cirugía, la intubación endobronquial y la embolia gaseosa (Harris y col., 1984; Myles, 1991). En raras ocasiones pueden ocurrir paro cardíaco asistólico y colapso cardiovascular (Shifren y col., 1992).

El papel del anestesista a lo largo del procedimiento laparoscópico es de máxima importancia. El control de los parámetros cardiovasculares (electrocardiograma, tensión arterial) y respiratorios (capnometría, oxígeno intraarterial, presiones de la vía aérea y volumen corriente, control frecuente de gases en sangre arterial) es fundamental. Se debe indicar control cardíaco invasivo en los pacientes cardiópatas (mediante un catéter de Swan-Ganz) o en los pacientes de alto riesgo (o sea, ASA 3 o 4) cuando se prevén procedimientos laparoscópicos prolongados y complicados.

Como la hipercapnia es uno de las causas más comunes de arritmia cardíaca, es fundamental controlar este problema. En general, la hipercapnia puede ser corregida rápidamente mediante el ajuste de la frecuencia ventilatoria y del volumen corriente, el uso de presión positiva al final de la espiración si es necesario y la reducción de la presión intraabdominal a 10 mm Hg. En las raras ocasiones en que no se logra controlar la hipercapnia con estas maniobras debe reemplazarse el CO_2 por helio como gas insuflante.

Cuando se produce un paro cardíaco el cirujano debe extraer inmediatamente el gas del abdomen y practicar masaje cardíaco mientras el anestesista administra oxígeno al 100% y las drogas necesarias. Si se sospecha una embolia de CO_2, se implementan maniobras adicionales como colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo e intentar aspirar el émbolo.

Las medidas preventivas consisten en evitar presiones intraabdominales excesivas (más de 25 mm Hg) por períodos prolongados y abstenerse de utilizar determinados agentes anestésicos y ciertas combinaciones (p. ej., halotano y ventilación espontánea). La premedicación con atropina puede evitar el estímulo vagal excesivo (Wolf y Monk, 1996).

Cambios en la presión arterial

La *hipertensión* puede ser secundaria a anestesia general inadecuada, presiones intraabdominales elevadas, hipercapnia o hipoxemia. La *hipotensión* puede responder a hipoxia, neumotórax, neumomediastino, embolia gasesosa o hemorragia (Abdel-Meguid y Gomella, 1996).

La determinación no invasiva intermitente o continua de la tensión arterial o el control invasivo de la presión intraarterial (es decir, de la arteria radial) forma parte de todo procedimiento laparoscópico. Cuando se detecta una modificación marcada de la presión arterial, debe descartarse alguno de los cuadros antes mencionados. Siempre y cuando no exista sangrado activo ni evidencias de hemorragia retroperitoneal, la respuesta inicial del cirujano debe ser la extracción del gas intraabdominal. Además, el tratamiento específico de una causa asociada con la laparoscopia puede consistir en la eliminación de CO_2 mediante aumento de la ventilación, aumento de la saturación de oxígeno, tratamiento de un neumotórax, neumomediastino o embolia gasesosa subyacentes, y tratamiento farmacológico (vasodilatadores o vasoconstrictores). En caso de una hemorragia transperitoneal o retroperitoneal oculta, deben implementarse las medidas antes recomendadas.

Aspiración de contenido gástrico

La aspiración del contenido gástrico sucede con mayor frecuencia en pacientes con hernia hiatal, obesidad mórbida, diabetes con antecedentes de gastroparesia o cualquier forma de obstrucción a la evacuación gástrica (Hanley, 1992). La combinación de presión intraabdominal elevada por el neumoperitoneo, obesidad mórbida y posición de Trendelenburg incrementa las posibilidades de esta complicación (Abdel-Meguid y Gomella, 1996).

El diagnóstico es sencillo porque la complicación se produce por lo general durante la intubación, con tos asociada. La conducta frente a la sospecha de aspiración depende del estado de intubación del paciente. Si el paciente no está intubado, se le inclina la cabeza hacia un costado y se aspiran enérgicamente todas las secreciones gástricas (Hagberg y Boin, 1999). Si el tubo endotraqueal ya está colocado, debe ser dejado en su lugar e implementar aspiración agresiva. Si la aspiración de contenido gástrico ocurre después de la cirugía la indicación puede ser la reintubación con ventilación mecánica y presión de final de espiración positiva (Hagberg y Boin, 1999). No está indicada la administración de esteroides ni de antibióticos de amplio espectro (Tasch, 1999).

Se recomienda prevenir este problema en los pacientes de alto riesgo mediante la administración oral o intravenosa de 10 mg de metoclopramida. Este fármaco reduce la incidencia de aspiración al aumentar el tono del esfínter esofágico inferior. Además, en los pacientes con reflujo gastroduodenal conocido, los bloqueantes H_2 disminuyen

la acidez gástrica y la morbilidad asociada en el caso de ocurrir aspiración de contenido gástrico (Hanley, 1992; Abdel-Meguid y Gomella, 1996). Por otra parte, en los pacientes con reflujo gastroesofágico conocido u otros factores predisponentes de aspiración gástrica, es aconsejable colocar siempre un tubo endotraqueal acolchado. Para finalizar, se recomienda evitar la administración de atropina en estos pacientes de alto riesgo porque produce disminución del tono del esfínter esofágico inferior (Duffey, 1979).

Hipotermia

La temperatura corporal central del paciente puede disminuir durante los procedimientos laparoscópicos prolongados, sobre todo si existe fuga de gas alrededor de los sitios de ingreso de los trocares. El CO_2 que se utiliza no suele ser tibio ni está humidificado. La caída resultante de la temperatura puede ser de 0,3 °C por cada 50 L de CO_2 insuflado (Ott, 1991a). La temperatura ambiente del quirófano puede exacerbar este efecto.

Los efectos clínicos de la hipotermia están bien descritos. Una temperatura corporal central alrededor de 35 °C puede ocasionar 1) tendencia al aumento de sangrado por trastornos de la función plaquetaria, disminución de la actividad de los factores de coagulación en la cascada de la coagulación y aumento de la fibrinólisis, 2) incremento de la respuesta adrenérgica con vasoconstricción y aumento de la tensión arterial, 3) prolongación del tiempo de recuperación por aumento de la solubilidad gaseosa en sangre y disminución de la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalados potentes, 4) en pacientes de alto riesgo, incremento de dos a tres veces en la incidencia de isquemia miocárdica en el período posquirúrgico temprano y 5) trastornos en la cicatrización de la herida y aumento de la susceptibilidad a las infecciones de la herida (Rosenberg y Frank, 1999).

En general no hay síntomas específicos durante la cirugía, salvo las arritmias cardíacas. En casos extremos de hipotermia (temperatura corporal central alrededor de los 30 °C) puede haber fibrilación auricular. En estas circunstancias, la reanimación en un eventual paro cardíaco debe ser más prolongada porque es necesario elevar la temperatura del paciente a fin de que las maniobras de reanimación tengan el impacto adecuado. El problema se resuelve calentando las soluciones de hidratación intravenosa y aplicando sistemas activos de calefacción.

Prácticamente en todos los casos es posible evitar la hipotermia. Resulta ciertamente útil calentar el CO_2 a temperaturas fisiológicas sobre todo cuando se prevé un procedimiento laparoscópico prolongado (Ott, 1991b). También se puede calentar las soluciones intravenosas y aplicar calefacción activa por sistemas de aire comprimido, colchones de agua caliente circulante y radiadores (Rosenberg y Frank, 1999).

Resumen

Lamentablemente, las complicaciones siempre son parte integrante de cualquier procedimiento quirúrgico. Aunque se realice a través de incisiones pequeñas, es evidente que la cirugía mínimamente invasiva ha venido a sumarse a la complejidad de las complicaciones potenciales. En consecuencia, para que los pacientes puedan obtener pleno beneficio de esta técnica, el urólogo no solo debe buscar la perfección técnica sino también lograr y mantener el conocimiento profundo y actualizado de las complicaciones asociadas con los usos generales y específicos del abordaje laparoscópico, así como de su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Historia de la laparascopia

Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al: Laparoscopic radical prostatectomy: Preliminary results. Urology 2000;55:630-633.

Atala A, Kavoussi LR, Goldstein DS, et al: Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux in an animal model. J Endourol 1992;6:168.

Bernheim BM: Organoscopy: Cystoscopy of the abdominal cavity. Ann Surg 1911;53:764-767.

Bloom DA: Two-step orchiopexy with pelviscopic clip ligation of the spermatic vessels. J Urol 1991;145:1030-1033.

Bozzini P: Lichtleiter, eine erfindung zur anschauung innerer teile und krankheiten, nebst der abbildung. J Praktischen Arzneykunde Wundarzneykunst (Berlin) 1806;24:107-124.

Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, et al: Laparoscopic nephroureterectomy: Initial clinical case report. J Laparoendosc Surg 1991a;1:343-349.

Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al: Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991b;146:278-282.

Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, et al: Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy 1976;8:33-34.

Das S: Laparoscopic removal of bladder diverticulum. J Urol 1992;148:1837-1839.

Davis CJ, Filipi CJ: A history of endoscopic surgery. In Arregui ME. Fitzgibbons Rl Jr, Katkhouda N, et al (eds): Principles of Laparoscopic Surgery. Basic and Advanced Techniques. New York, Springer-Verlag, 1995, p 15.

Docimo SG, Moore RG, Adams J, et al: Laparoscopic bladder augmentation using stomach. Urology 1995;46:565-569.

Donovan JF, Winfield HN: Laparoscopic varix ligation. J Urol 1992;147:77-81.

Dubois F, Berthelot G, Levard H: Cholecystectomy par celioscopy. Presse Med 1989;18:980-982.

Ehrlich RM, Gershman A: Laparoscopic seromyotomy (auto-augmentation) for non-neurogenic neurogenic bladder in a child: initial case report. Urology 1993;42:175-178.

Ehrlich RM, Gershman A, Fuchs G: Laparoscopic ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: Initial case reports. J Endourol 1993;7:171.

Eisenburg J: Über eine apparatur zur schonenden und kontrollierbaren gasfüllung der bauchhöhle für die laparoskopie. Klin Wochenschr 1966;44:593-594.

Eshghi AM, Roth JS, Smith AD: Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney for endourological removal of staghorn calculus. J Urol 1985; 134:525-527.

Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med 1992;327:1033.

Gaskin TA, Isobe JH, Mathews JL, et al: Laparoscopy and the general surgeon. Surg Clin North Am 1991;71:1085-1097.

Gill IS, Carbone JM, Clayman RV, et al: Laparoscopic live-donor nephrectomy. J Endourol 1994;8:143-148.

Gill IS, Fergany A, Klein EA: Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally—the initial 2 cases. Urology 2000a;56:26-30.

Gill IS, Rackley RR, Meraney AM: Laparoscopic enterocystoplasty. Urology 2000b;55:178-181.

Gill IS, Savage SJ, Senagore AJ: Laparoscopic ileal ureter. J Urol 2000c;163:1199-1202.

Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Monsouris technique. J Urol 2000;163:1643-1649.

Gunning JE: The hislory of laparoscopy. J Reprod Med 1974;12:222-226.
Hagood PG, Mehan DJ, Worischek JH, et al: Laparoscopic varicoceleclomy: Preliminary report of a new technique. J Urol 1992;147:73-76.
Harrison RM: The development of modern endoscopy. J Med Primatol 1976;5:73-81.
Hasson HM: Open laparoscopy: A report of 150 cases. J Reprod Med 1971;1:34-238.
Hulben JC, Fraley EE: Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: New approach to pathologic staging of clinical slage I germ cell tumors of the lestis. J Endourol 1992.6:123-125.
Jcobaeus HC: Über die möglichkeit die zystoskopie bei untersuchung seröer höhlen anzuwenden. Munch Med Wochenschr 1910;57:2090-2092.
Kelling G: Die tamponade der bauchhöhle mit luft zur stillung lebensgefährlicher intestinalblutungen. Munch Med Wochenschr 1901;48:1535-1538.
Kerbl K, Figenshau RS, Clayman RV: Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Laboratory and clinical experience. J Endourol 1993:7:23-26.
McCullough CS, Soper NJ, Clayman RV, et al: Laparoscopic drainage of a post-transplant lymphocele. Transplantation 1991;51:725-727.
McDougall EM, Clayman RV, Anderson K: Laparoscopic wedge resection of a renal tumor: Initial experience. J Laparosc Endosc Surg 1993;3:577-581.
McDougall EM, Clayman RV, Figenshau RS, Pearle MS: Laparoscopic retropubic auto-augmentation of the bladder. J Urol 1995;153:123-126.
Morgan C Jr, Rader D: Laparoscopic unrooling of a renal cyst. J Urol 1992;148:1835-1836.
Nadler RB, Pearle MS, McDougall EM, Clayman RV: Laparoscopic extraperitoneal bladder diverticulectomy: Initial experience. Urology 1995; 45:524-527.
Nezhat C, Nezhat F, Green B, González G: Laparoscopic urelereureterotomy . J Endourol 1992;6:143-145.
Nitze M: Eine neue heobachtungs-und unlersuchungsmethode für harnröhre, harnblase und rectum. Wien Med Wochenschr 1879;24:649-652.
Palmer R: Instrumentation et technique de la coeliosocopie gynecologique. Gynecol Obstet (Paris) 1947;46:420-431.
Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA: Laparoscopic cystectomy: Initial report on a new treatment for the relained bladder. J Urol 1992a;148:1140-1144.
Parra RO, Jones JP, Andrus CH, Hagood PG: Laparoscopic diverticulectomy: Preliminary report of a new approach for he trealment of bladder diverticulum. J Urol 1992b;148:869-871.
Raboy A, Fetz!i G, Albert P: Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. Urology 1997;50:849-853.
Ratner LE, Ciseck LJ. Moore RG, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation 1995;60:1047-1049.
Reddick EJ, Olsen DO: Laparoscopic laser cholecystectomy. A comparison with mini-lap cholecystectomy. Surg Endox 1989;3:131-133.
Ruddock JC: Peritoneoscopy: A critical clinical review. Surg Clin North Am 1957;37:1249-1260.
Sánchez-de-Badajoz E, Díaz-Ramírez F, Vara-Thorbeck C: Endoscopic varicocelectomy. J Endourol 1990;4:371-374.
Schuessler W, Grune MT, Tecuanhuey LV. Preminger GM: Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 1993;150:1795-1799.
Schuessler W, Kavoussi LR, Clayman RV, Vancaille TH: Laparoscopic radical prostatectomy: Initial case report. J Urol 1992;147:246.
Schuessler W, Schulam P, Clayman R, Kavoussi L: Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. Urology 1997;50:854-857.
Schuesler W, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP: Transperitoneal endosurgical lmphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol 1991;145:988-991.
Semm K: Endoscopic appendectomy. Endoscopy 1983;15:59-64.
Semm K: Operative Manual for Endoscopic Abdominal Surgery. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 61-76.
Silber SJ, Cohen R: Laparoscopy for cryptorchidism. J Urol 1980;124:928-929.
Suzuki K, Ihara H, Kurita Y, et al: Laparoscopic surgery for adrenal tumors. J Endourol 1992;6:57.
Thomas MD, Mercer LC, Saltzstein EC: Laparoscopic orchiectomy for unilaleral intra-abdominal testis. J Urol 1992;148:1251-1253.
Urban DA, Clayman RV, Kerbl K, et al: Laparoscopic nephropexy for symptomatic nephroptosis: Initial case report. J Endourol 1993;7:171.
Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, et al: Laparoscopic repair of vesicoureteral reflux utilizing the Lich-Gregoire technique in the pig model. J Minim Invasive Ther 1992;1:67.
Vancaillie TG, Schuessler W: Laparoscopic bladder neck suspension. J Laparoendosc Surg 1991;1:169-173.
Veress J: Neues instrument zur ausführung von brust-oder bauchpunktionen und pneumothoraxbehandlung. Deutsch Med Wochenschr 1938;64:1480-1481.
Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, Clayman RV: Human laparoscopic partial nephrectomy—case report. J Endourol 1992;6:59.

Manejo prequirúrgico

Cadeddu JA, Chan DY, Hedican SP, et al: Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. J Endourol 1999;13:567-571.
Dunn MD, Ponis AJ, Shalhav AL, et al: Laparoscopic vs. open radical nephrectomy: A 9 year experience. J Urol 2000;164:1153-1159.
Fazeli-Matin S, Gill IS, Hsu TH: Laparoscopic renal and adrenal surgery in obese patients: Comparison to open surgery. J Urol 1999;162:665-669.
Jeschke K, Wakonig J, Pitzler C, Henning K: Laparoscopic radical nephrectomy: A single-center experience of 51 cases. Tech Urol 2000;1:9-11.
Knos GB, Sung YF, Toledo A: Pneumopericardium asociated wilh laparoscopy. J Clin Anesth 1991:3:56-59.
Mendoza D, Newman RC, Albala D, el al: Laparoscopic complications in markedly obese urologic patients (a multi-institutional review). Urology 1996;48:562-567.
Nezhat FR, Tauke S, Nezhat CH, et al: Laparoscopy during pregnancy: A literature review. J Soc Laparoendoc Surg 1997;1:17-27.
Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, et al: Laparoscopic radical nephrectom for renal cell carcinoma: A five-year experience. Urology 1999:53 280-286.
Shalhav AL, Dunn MD, Portis AJ, et al: Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell cancer: The Washington University experience. J Urol 2000;163:1100- 1104.

Realización del procedimiento

Adams JB, Schulam PG, Moore RG, et al: New laparoscopic suturing device: Initial clinical experience. Urology 1995;46:242-245.
Amaral JF, Chrotstek C: Experimental comparison of the ultrasonically-activated scalpel to electrosurgery and laser surgery for laparoscopic use. Minim Invasive Ther Allied Technol 1997;6:324-331.
Araki K, Namikawa K, Yamamoto H, et al: Abdominal wall retraction during laparoscopic cholecystectomy. World J Surg 1993;17:105-107.
Bemelman WA, Ringers J, Meijer DW, et al: Laparoscopic-assisted colectomy with the Dexterity pneumo sleeve. Dis Colon Rectum 1996;39:9-61.
Bessell JR, Karatassas A, Patterson JR, et al: Hypothermia induced by laparoscopic insuflation. A randomized study in a pig model. Surg Endosc 1995;9:791-796.
Blander DS, Carpiniello VL, Harryhill JF, et al: Extraperitoneal laparoscopic urethropexy with Marlex mesh. Urology 1999;53:985-989.
Bordelon BM, Hunter JG: Laparoscopy in the pregnant patient. In Ballarttyne GH, Leahy PF, Modlin IM (eds): Laparoscopic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 69.
Brooks PG: New laparoscopic retactors. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1993;1:60-61.
Clayman RV, Kavoussi LR, McDougall EM, et al: Laparoscopic nephrectomy: A review of 16 cases. Surg Laparosc Endosc 1992;2:29-34.
Dickson C, Boone T, Preminger GM: Laparoscopic urethral sling. Minim Invasive Ther 1992;1:105.
Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL. et al: Laparoscopic vs. open radical nephrectomy: A 9 year experience. J Urol 2000;164:1153-1159.
Gorey TF, Bonadio F: Laparoscopic-assisted surgery. Semin Laparosc Surg 1997;4:102- 109.
Gossot D, Buess A, Cuschieri E, et al: Ultrasonic dissection for endoscopic surgery. Surg Endosc 1999;13:412-417.
Kennedy JS, Buysse SP, Lawes KR, Ryan TP: Recent innovations in bipolar electrosurgery. Min Invasive Ther Allied Technol 1999;8:95-99.

Kerbl K, Clayman RV: Acute hemostasis during laparoscopic procedures. Method for intraoperative application of hemostaic material. J Urol 1994;151:109-110.
Kitano S, Iso Y, Tomikawa M, et al: A prospective randomized trial comparing pneumoperitoneum and U-shaped retractor elevation for laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1993;7:311-314.
Klingler PJ, Hinder RA, Menke DM, Smith SL: Hand-assisted laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic cystadenoma. Surg Laparosc Endosc 1998;8:180-184.
Kusminsky RE, Boland JP, Tiley EH, Deluca JA: Hand-assisted laparoscopic splenectomy. Surg Laparosc Endosc 1995;5:463-467.
Leighton TA, Liu SY, Bongard FS: Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. Surgery 1993;113:527-531.
Moran ME, Radomski SB, Stone AR: Laparoscopic pubo-bladder neck sling: An animal model. Minim Invasive Ther 1991;1:46.
Nakada SY: Hand-assisted laparoscopic nephrectomy. Tech Urol 1999;1:9-15.
Nakada SY, Moon TD, Gist M, Mahvi D: Use of the pneumo sleeve as an adjunct in laparoscopic nephrectomy. Urology 1997;49:612-613.
Ott DE: Laparoscopic hypothermia. J Laparoendosc Surg 1991a;3:127-131.
Payne IH: Ultrasonic dissection. Surg Endosc 1994,8:416-418.
Pelosi MA, Pelosi MA 3rd: Hand-assisted laparoscopy for complex hysterectomy. J Am Assoc Cynecol Laparosc 1999;6:183-188.
Quinlan DM, Naslund MJ, Brendler CB: Application of argon beam coagulation in urological surgery. J Urol 1992;147:410-412.
Rassweiler J, Stock C, Frede T, et al: Organ retrieval system for endoscopic nephrectomy: A comparative study. J Endourol 1998;12:325-333.
Saadeh FM, Mulvin DW, Coker CB, Coptcoat MJ: Laparoscopy for renal cancer. J Endourol 1995;9:99.
Schweitzer MA, Broderick TJ, Demaria EJ, Sugerman HJ: Laparoscopic-assisted roux-en-Y gastric bypass. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1999;9:449-453.
Semm K: [Morcellement and suturing using pelviscopy—not a problem any more]. Geburtshilfe Frauenheilk 1991;51:843-846.
Shichman SJ, Wong JE, Herndon CDA, et al: Hand assisted laparoscopic (HAL) nephrectomy (N) and nephroureterectomy (NU): A new standard for the 21st century. J Endourol 1998;12:153.
Slakey DP, Wood JC, Hender D, et al: Laparoscopic living donor nephrectomy: advantages of the hand assisted method. Transplantation 1999;86:581-583.
Steiner RA, Wight E, Tadir Y, Haller U: Electrical cutting device for laparoscopic removal of tissue from the abdominal cavity. Obstet Gynecol 1993;8:471-474.
Strate T, Bloechle C, Broering D, et al: Hemostasis with the ultrasonically activated scalpel. Surg Endosc 1999;13:727.
Sung GT, Gill IS: Retroperitoneal renal surgery in patients with a pathologic aorta or vena cava. J Endourol 1999;13:128.
Suzuki K, Fujita K, Ushiyama T, et al: Efficacy of an ultrasonic surgical system for laparoscopic adrenalectomy. J Urol 1995:154:484-486.
Takeda M, Go H, Imai T, Komevama T: Experience with 17 cases of laparoscopic adrenalectomy: Use of ultrasonic aspirator and argon beam coagulator. J Urol 1994:152:902-905.
Takeda M, Go H, Watanabe R, et al: Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for functioning adrenal tumors: Comparison with conventional transperitoneal adrenalectomy. J Urol 1997;157:19-23.
Tschada RK, Rassweiler JJ, Schmeller N, Treodorakis V: Laparoscopic tumor nephrectomy in the German experiences. J Urol 1995;153:479.
Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, et al: Organ entrapment and renal morcellation: Permeability studies. J Urol 1993;150:1792-1794.
Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, Linehan WM: Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A pilot study. Urology 1999;53:496-501.
Wolf JS, Moon TD, Nakada SY: Hand assisted laparoscopic nephrectomy: Comparison to standard laparoscopic nephrectomy. J Urol 1998a;160:22-27.
Wolf JS, Tchetgen MB, Merion RM: Hand-assisted laparoscopic live donor nephrectomy. Urology 1998b;52:885-887.

Cierre abdominal

Carter JE: A new technique of fascial closure for laparoscopic incisions. J Laparoendosc Surg 1994;4:143-148.
Elashry OM, Wolf JS Jr, Nakada SY, et al: Comparative clinical study of port closure techniques following laparoscopic surgery. J Am Coll Surg 1996;183:335-344.
Garzotto MG, Newman RC, Cohen MS, et al: Closure of laparoscopic trocar sites using a spring-loaded needle. J Urol 1995;45:310-312.
Monk BJ, Gordon NS, Johnsrud JM, Montz FJ: Closure of fascial incision made at the time of laparoscopy: Development of a device. J Laparoendosc Surg 1994;4:257-259.

Consideraciones fisiológicas en el adulto

Adams JB, Moore RG, Micali S, et al: Laparoscopic genitourinary surgery utilizing 20 mm Hg intra-abdominal pressure. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1999;9:131-134.
Alexander GD, Noe FD, Brown EM: Anesthesia for pelvic laparoscopy. Anesth Analg 1969;48:14-18.
Arthure H: Laparoscopy hazard. Br Med J 1970;4:492-493.
Bongard FS, Planim M, Liu SY, et al: Usung helium for insufflation during laparoscopy. JAMA 1991;266:3131.
Bouvy ND, Marquet RL, Jeekel J, Bonjer HJ: Laparoscopic surgery is associated with less tumor growth stimulation than conventional surgery: An experimental study. Br J Surg 1997;84:358-361.
Caldwell CB, Ricotta JJ: Changes in visceral blood flow with elevated intra-abdominal pressure. J Surg Res 1987;43:14-20.
Chang DT, Kirsch AJ, Sawczuk IS: Oliguria during laparoscopic surgery. J Endourol 1994;8:349-352.
Chiu AW, Azadzoi KM, Hatzichristou DG, et al: Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. J Endourol 1994;8:99-103.
Cochrane JPS, Forsling ML, Gow NM, LeOuesne LP: Arginine vasopressin release following surgical operations. Br J Surg 1981;68:209-213.
Cooper GM, Scoggins AM, Ward ID, Murphy D: Laparoscopy—a stress-ful procedure. Anesthesia 1982;37:266-269.
Crabtree JH, Fishman A: Videoscopic surgery under local and regional anesthesia with helium abdominal insufflation. Surg Endosc 1999;13:1035-1039.
Cristaldi M, Rovati M, Elli M, et al: Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: A prospective and comparative study on 38 patients. Surg Laparosc Endosc 1997;3:255-261.
Diamant M, Benumof JL, Saidman LJ: Hemodynamics of increased intraabdominal pressure: Interaction with hypovolemia and halothane anesthesia. Anesthesiology 1978;48:23-27.
Doyle DJ, Mark PW: Laparoscopy and vagal arrest. Anesthesia 1989;44:448.
Ekman LG, Abrahamsson J, Biber B, et al: Hemodynamic changes during laparoscopy with positive end-expiratory pressure ventilation. Acta Anaesth Scand 1988;32:447-453.
El-Minawi MF, Wahbi O, El-Bagouri IS, et al: Physiologic changes during CO_2 and N_2O pneumoperitoneum in diagnostic laparoscopy. J Reprod Med 1981;26:338-346.
Fischer JE: The metabolic response to laparoscopic cholecystectomy. Ann Surg 1995;221:211-213.
Fitzgerald SD, Andrus CH, Baudendistel LJ, et al: Hypercarbia during carbon dioxide pneumoperitoneum. Am J Surg 1992;163:186-190.
Glerup H, Heindorff H, Flyvbjerg A, Jensen SL: Elective laparoscopic cholecystectomy nearly abolishes the postoperative hepatic catabolic stress response. Ann Surg 1995:221:214-219.
Halevy A, Kais H, Efrati Y, et al: Continuous esophageal pH monitoring during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 1994;8:1294-1296.
Harmann PK, Kron IL, McLachlan HD, et al: Elevated intra-abdominal pressure and renal function. Ann Surg 1982;196:594-597.
Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, et al: Effects of peritoneal unsufflation on hepatic and renal blood flow. Surg Endosc 1994;8:759-761.
Ishizah Y, Bandai Y, Shimomura K, et al: Safe intra-abdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. Surgery 1993;114:549-554.
Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, et al: Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide and nitrous oxide in the dog. Anesthesiology 1975;42:281-287.
Iwase K, Takenaka H, Ohata T, Oshima S: Serial changes in renal function during laparoscopic cholecystectomy. Gastroenterol Jpn 1992;27:686.

Jacobi CA, Ordemann J, Halle E, et al: Impact of laparoscopy with carbon dioxide versus helium on local and systemic inflammation in an animal model of peritonitis. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1999;3:305-312.
Jacobi CA, Sabal R, Bohm B, et al: Pneumoperitoneum with CO_2 stimulates malignant colonic cells. Surgery 1997;121:72-78.
Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim IA, et al: Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 1994;81:127-131.
Jorgensen JO, Hanel K, Lalak NJ, et al: Thromboembolic complications of laparoscopic cholecystectomy. Br Med J 1993;306:518-519.
Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al: Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1993:76:1067-1071.
Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzil-ka A, et al: Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy: A randomized trial. Br J Surg 1997;84:467-471.
Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW: Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. J Surg Res 1981;30:249-255.
Kelman GR, Swapp GH, Smith I, et al: Cardiac output and arterial blood-gas tenion during laparoscopy . Br J Anaesth 1972;44:1155-1162.
Kemen M, Bein N, Homann HH, et al: [Postoperative small intestinal motility after abdominal surgery]. Infusionstherapie 1991;18:233-235.
Kloosterman T, von Blomberg ME, Borgstein P, et al: Unimpaired immune function after laparoscopic cholecystectomy. Surgery 1994;11:5:424-428.
Lee CM: Acute hypotension during laparoscopy: A case report. Anesth Analg 1975;54:142-143.
Lefebvre G, Thirion AV, Vauthier-Brouzes D, et al: [Laparoscopic surgery versus laparotomy. Comparative analysis of stress markers]. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1992;21:507-511.
Lehtinen AM, Laatikainen T, Koskimies AI, Hovorka J: Modifying effects of epidural analgesia or general anesthesia on the stress hormone response to laparoscopy for in vitro fertilization. J Vitro Fert Embryo Trans 1987;4:23-29.
Leighton TA, Liu SY, Bongard FS: Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide verus helium pneumoperitoneum. Surgery 1993;113:527-531.
Lewis DG, Ryder W, Bum N, et al: Laparoscopy—an investigation during spontaneous ventilation with halothane. Br J Anaesth 1972:44:685-691.
Marshall RL, Jebson PJR, Davie IT, Scott DB: Circulatory effects of carbon dioxide insufflation of the peritoneal cavity for laparoscopy. Br J Anaesth 1972;44:680-684.
McDougall EM, Figenshau RS, Clayman RV, et al: Laparoscopic pneumoperitoneum: Impact of body habitus. J Laparoendosc Surg 1994;4:385-391.
McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, et al: The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. J Am Coll Surg 1996;182:317-328.
Melville RJ, Frizis HI, Forsling ML, LeQuesne LP: The stimulus for vasopressin release during laparoscopy. Surg Gynecol Obstet 1985;161:253-256.
Minoli G, Terruzi V, Spinzi GC. et al: The influence of carbon dioxide and nitrous oxide on pain during laparoscopy: A double-blind, controlled trial. Gastrointest Endosc 1982;28:173-175.
Motew M, Ivankovich AD, Bieniarz J, et al: Cardiovascular effects and acid-base and blood gas changes during laparoscopy. Am J Obst Gynec 1973:115:1002-1012.
Neuberger TJ, Andrus CH, Wittgen CM, et al: Prospective comparison of helium versus carbon dioxide pneumoperitoneum. Gastrointest Endosc 1994:40:P30.
Nguyen NT, Luketich JD, Schatz S, et al: Effect of open and laparoscopic surgery on cellular immunity in a swine model. Surg Laparosc Endosc 1999;3:176-180.
Pearle MS: Physiologic effects of pneumoperitoneum. In Smith, Badlani, Bagley, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical,1996, pp 755-772.
Prentice JA, Martin JT: The Trendelenburg position. Anesthesiologic coniderations. In Manin JT (ed): Positioning in Anesthesia and Surgery Philadelphia, WB Saunders, 1987, pp 127-145.
Puri GD, Singh H: Ventilatory effects of laparoscopy under general anaesthesia. Br J Anaesth 1992:68:211-213.
Rademaker BMP, Bannenberg IIG, Kalkmann CJ, Meyer DW: Effects of pneumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport: A comparison with carbon dioxide. J Laparoendosc Surg 1995;1:15-20.
Richards WO, Scovill W, Shin B, Reed W: Acute renal failure associated with increased intra-abdominal pressure. Ann Surg 1983:197:183-187.
Schippers E, Ottinger AP, Anurov M, et al: [Intestinal motility after laparoscopic vs conventional cholecystectomy. An animal experiment study and clinical observation. Langenbecks Arch Chir 1992;77:14-18.
Schorr RT: Regarding laparoscopy-associated mesenteric vascular events: description of an evolving clinical syndrome. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1998:8:249-250.
Scott DB, Julian DG: Observations on cardiac arrhythmias during laparoscopy. Br Med J 1972:1:411-413.
Seed RF, Shakespeare TF, Muldoon MJ: Carbon dioxide homeostasis during anesthesia for laparoscopy. Anesthesia 1970;25:223-231.
Sezeur A, Benoit J, LeClerc P, et al: Elective cholecystectomy by celioscopy versus subcostal approach cholecystectomy. Comparative study of postoperative pain and discomfort. Gastroenterol Clin Biol 1993;17:833-838.
Sharp JR, Pierson WP, Brady CE 3rd: Comparison of CO_2,- and N_2O-induced discomfort during peritoneoscopy under local anesthesia. Gastroenterology 1982;82:453-456.
Shulman B, Aronson HB: Capnography in the early diagnosis of carbon dioxide embolus during laparoscopy. Can Anaesth Soc J 1984;31:455-459.
Solis Herruzo JAJ, Castellano G, Larrodera L, et al: Plasma arginine vasopresin concentration during laparoscopy. Hepatogastroenterol 1989:36:499-503.
Thorell A, Nygren J, Essen P: The metabolic response to cholecystectomy: Open versus laparoscopic surgery. Clin Nutr 1993;12:1-2.
Thorington JM, Schmidt CF: A study of urinary output and blood-pressure changes resulting in experimental ascites. Am J Med Sci 1923;165:880-890.
Tolksdorf W, Strang CM, Schippers E, et al: The effects of the carbon dioxide pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy on postoperative spontaneous respiration. Anesthetist 1992;41:199-203.
Trokel MJ, Bessler M, Treat MR, et al: Preservation of immune response after laparoscopy. Surg Endosc 1994;8:1385-1388.
Watson RWG, Redmond HP, McCarthy JMC, et al: Exposure of the peritoneal cavity to air regulates early inflammatory responses to surgery in a murine model. Br J Surg 1995;82:1060-1065.
Williams MD, Murr PC: Laparoscopic insufflation of the abdomen depresses cardiopulmonary function. Surg Endosc 1993;7:12-16.
Wolf JS, Stoller ML: The physiology of laparoscopy: Basic principles, complications and other considerations. J Urol 1994;152:294-302.

Solución de problemas en cirugía laparoscópica

Abdel-Meguid TA, Gomella LG; Prevention and management of complications. In Smith, Badlani, Bagley, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 851-869.
Baumann H, Jaeger P, Huch A: Ureteral injury after laparoscopic tubal steriliation by bipolar electrocoagulation. Obstet Gynecol 1988;71:483-485.
Capan LM, Miller SM: Perioperative embolic complications. In Benumof JL, Saidman LJ (eds): Anesthesia and Perioperative Complications, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1999, pp 685-738.
Chapron C, Dubuisson JB, Ansquer Y, et al: Bladder injuries during total laparoscopic hysterectomy: Diagnosis, management and prevention. J Gynecol Surg 1995;11:95-98.
Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, et al: Surgical complications of diagnostic and operative gynecological laparoscopy: A series of 29,966 cases. Hum Reprod 1998;13:867-872.
Clagett PG, Anderson FA, Heit J, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 1995;108:312.
Derossis AM, Bothwell J, Sigman HH, Fried GM: The effect of practice on performance in a laparoscopic simulator. Surg Endosc 1998;12:1117-1120.
Diakun TA: Carbon dioxide embolism: Successful resuscitation with cardiopulmonary bypass. Anesthesiology 1991;74:1151-1153.
Doctor NH, Hussain Z: Bilateral pneumothorax associated with laparoscopy. Anesthesia 1973;28:75-81.
Duffey BL,: Regurgitation during pelvic laparoscopy. Br J Anaesth 1979;51:1089-1090.

Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P, et al: Complications of laparoscopic procedures in urology: Experience with 2,407 procedures at 4 German centers. J Urol 1999;162:765-770.
Geers J, Holden C: Major vascular injury as a complication of laparoscopic surgery: A report of three cases and review of the literature. Am Surg 1996;62:377-379.
Grainger DA, Soderstrom RM, Schiff SF, et al: Ureteral injuries at laparoscopy: insights into diagnosis, management, and prevention. Obstet Gynecol 1990;75:839-843.
Hagberg C, Boin MH: Management of the airway. In Benumof JL, Saidman LJ (eds): Anesthesia and Perioperative Complications, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1999, pp 3-24.
Hanley ES: Anesthesia for laparoscopic surgery. Surg Clin North Am 1992;72:1013-1019.
Hanney RM, Alle KM, Cregan PC: Major vascular injury and laparoscopy. Aust N Z J Surg 1995;65:533-535.
Hanney RM, Carmalt HL, Merrett N, Tait N: Use of the Hasson cannula producing major vascular injury at laparoscopy. Surg Endosc 1999;13:1238-1240.
Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T: Major complications of laparoscopy: A follow-up Finnish study. Obstet Gynecol 1999;94:94-98.
Harris MNE, Plantevin OM, Crowther A: Cardiac arrhythmias during anesthesia for laparoscopy. Br J Anaesth 1984;56:1213-1217.
Hershlag A, Loy RA, Lavy G, De Cherney AH: Femoral neuropathy after laparoscopy. J Reprod Med 1990;35:575-576.
Kalhan SB, Reaney JA, Collins RL: Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema during laparoscopy. Cleveland Clin J Med 1990;47:639-642.
Keith L, Silver A, Becker M: Anesthesia for laparoscopy. J Reprod Med 1974;1:227-233.
Lin P, Grow DR: Complications of laparoscopy. Strategies for prevention and cure. Obstet Gynecol Clin North Am 1999;26:23-38.
Liu CH, Wang PH, Liu WM, Yuan CC: Ureteral injury after laparoscopic surgery. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997;4:503-506.
Lons IL. Anesthetic management of laparoscopy. In Miller RD (ed): Anesthesia, 4th ed. New York, Churchill Livingston, 1994, pp 2011-2029.
McGrath RB, Zimmerman JF, Williams JF, Parmet J: Carbon dioxide embolism treated with hyperbaric oxygen. Can J Anaesth 1989;36:586-589.
Mintz M: Risks and prophylaxis in laparoscopy: A survey of 100,000 cases. J Reprod Med 1977;18:269-272.
Munro MG: Complications of laparoscopic electrosurgery. In Ponsky JL (ed): Complications of Endoscopic and Laparoscopic Surgery. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 265-284.
Murdock CM, Wolff AJ, Van Geem T: Risk factors for hypercarbia, subcutaneous emphysema, pneumothorax, and pneumomediastinum during laparoscopy. Obstetr Gynecol 2000;95:704-709.
Myles PS: Bradyarrhythmias and laparoscopy: A prospective study of heart rate changes with laparoscopy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991;31:171-173.
Ng CS, Gill IS, Sung GT, et al: Retroperitoneoscopic surgery is not associated with increased carbon dioxide absorption. J Urol 1999;162:1268-1272.
Ortega I: The Carter-Thomason needle suture passer to correct cannula induced defects and vascular injuries in the abdominal wall during laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;3:37.
Ostrzenski A, Ostrzenska KM: Bladder injury during laparoscopic surgery. Obstet Gynecol Surv 1998;53:175-180.
O'Sullivan D, Micali S, Averch T, et al: Risk of carbon dioxide embolism from laparoscopic venous injuries. J Urol 1997;157: 401.
Ott DE: Correction of laparoscopic insuflation hypothermia. J Laparoendosc Surg 1991b;1:183-186.
Pascual JB, Baranda MM, Tarrero MT, et al: Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, bilateral pneumothorax, and pneumopericardium after laparoscopy. Endoscopy 1990;22:59.
Poffenberger RJ: Laparoscopic repair of intraperitoneal bladder injury: A simple new technique. Urology 1996;47:248-249.
Rosenberg H, Frank SM: Causes and consequences of hypothermia and hyperthermia. In Benumof JL, Saidman LJ (eds): Anesthesia and Perioperative Complications, 2nd ed. St. Louis, Mosby, 1999, pp 338-356.
See WA, Monk TG, Weldon BC: Complications of laparoscopy. In Clayman RV, McDougall EM (eds): Laparoscopic Urology. St. Louis, Quality Medical,1993, pp 183-206.
Shifren JL, Adlestein L, Finkler NJ: Asystolic cardiac arrest: A rare complication of laparoscopy. Obstet Gynecol 1992;79:840-841.
Society of American Endoscopic Surgeons: Guidelines for granting of privileges for laparoscopic and/or thoracoscopic general surgery. Surg Endosc 1998;12:379-380.
Tasch MD: Pulmonary aspiration. In Atlee JL (ed): Complications in Anesthesia. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 167-170.
Usal H, Sayad P, Hayek N, et al: Major vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy. An institutional review of experience with 2589 procedures and literature review. Surg Endosc 1998;12:960-962.
Winfield HN, Donovan JF, See WA, et al: Urological laparoscopic surgery. J Urol 1991;146:941-948.
Wolf JS Jr, Monk TG: Anesthetic considerations. In Smith, Badlani, Bagley, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 731-753.
Wolf JS Jr, Monk TG, McDougall EM, et al: The extraperitoneal approach and subcutaneous emphysema are associated with greater absorption of carbon dioxide during laparoscopic renal surgery. J Urol 1995;1:4:959-963.
Zucker KA, Martin DT, Pegues RF, et al: Complications of Instrumentation and Equipment. In Bailey RW, Flowers JL (eds): Complications of Laparoscopic Surgery. St. Louis, Quaiity Medicaf, 1995, pp 58-74.

BASES DE LA LAPAROSCOPIA RETROPERITONEAL Y EXTRAPERITONEAL

A los fines de esta exposición, el término *retroperitoneo* se refiere al espacio preperitoneal lumbar ubicado por encima de la sínfisis pelviana, y el término *retroperitoneoscopia*, a la laparoscopia directa de este espacio con fines diagnósticos y terapéuticos. El *extraperitoneo pelviano* se refiere al espacio preperitoneal ubicado en sentido caudal con respecto a la sínfisis pelviana e incluye el espacio de Retzius. La laparoscopia directa de este espacio es denominada *extraperitoneoscopia*.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1973 Wittmoser intentó por primera vez el abordaje retroperitoneoscópico para practicar una simpatectomía lumbar. En el campo de la urología, Wickham aplicó por primera vez la retroperitoneoscopia en 1979 para una ureterolitotomía percutánea. En 1991, Figenshau y colaboradores describieron la primera nefrectomía retroperitoneoscópica. Al igual que en las primeras experiencias de extraperitoneoscopia pelviana, se hallaron dificultades para obtener un adecuado espacio operativo y para lograr un neumorretroperitoneo satisfactorio. La descripción inaugural de Gaur (1991) sobre la generación de un espacio operativo adecuado en el retroperitoneo mediante la dilatación atraumática con balón revolucionó esta forma de laparoscopia y promovió su aplicación en otros centros. La dilatación dirigida con balón transforma el espacio preperitoneal de manera rápida y atraumática en un área operativa amplia, fa-

cilitando la realización de maniobras laparoscópicas simples y avanzadas.

La manipulación endoscópica del espacio extraperitoneal se remonta históricamente a la descripción inicial de Bartel, en 1969, acerca del uso de un mediastinoscopio de 19 pulgadas para obtener un acceso mínimamente invasivo al espacio extraperitoneal pelviano. En 1980, Hald y Rasmussen aplicaron con éxito esta técnica de pelvioscopia para tomar muestras de ganglios linfáticos pelvianos. Ferzeli y colaboradores describieron la primera linfadenectomía extraperitoneoscópica pelviana en 1992, aplicando disección digital para generar un espacio extraperitoneal de trabajo antes de colocar los trocares. Sin embargo, el espacio de trabajo generado no era adecuado, lo que limitó la difusión del uso de estas técnicas.

ANATOMÍA APLICADA

Espacio retroperitoneal

El espacio retroperitoneal lumbar limita en el plano anteromedial con el peritoneo, en los planos posterior y lateral con los músculos paraespinales y del flanco, y en el plano superior con el diafragma; su extensión inferior se continúa con el espacio pelviano extraperitoneal. Aunque sus límites posterior y lateral son estructuras anatómicamente fijas, en los planos anterior y anteromedial limita con el peritoneo, que es móvil y puede ser desplazado por medios mecánicos como la dilatación con balón (Gill, 1998). El espacio retroperitoneal es un espacio virtual que contiene los grandes vasos, la glándula suprarrenal, el riñón y el uréter proximal a cada lado. También hay una cantidad variable de tejido adiposo perirrenal y tejido areolar tabicado. La fascia lateroconal conecta la fascia de Gerota con el peritoneo parietal lateral (Himpens, 1996). El espacio comprendido entre la fascia lateroconal y el peritoneo es el espacio pararrenal anterior. El espacio dorsolateral a esta fascia es el espacio pararrenal posterior; éste es el que se dilata con balón en la retroperitoneoscopia.

Al contrario de lo que ocurre con el decúbito dorsal, el decúbito lateral ocasiona un desplazamiento lateral de las vísceras intraperitoneales hacia el lado pendiente por la gravedad. Esta circunstancia produce una duplicación espontánea de la dimensión anteroposterior del espacio retroperitoneal que queda hacia arriba, no pendiente (Capelouto y col., 1994). **Estudios radiológicos y cadavéricos han mostrado que en el decúbito dorsal el repliegue peritoneal se ubica en sentido posterior con respecto a la línea medioaxilar. En el decúbito lateral, la tracción gravitacional sobre el mesocolon produce el desplazamiento anterior del repliegue peritoneal lateral. Chiu y col. (1995) demostraron que la modificación de la posición del paciente de decúbito dorsal a lateral producía un aumento de la distancia entre el colon y el músculo del cuadrado lumbar de 8,7 a 27,3 mm en el lado izquierdo y de 4,6 a 18,1 mm en el lado derecho. La distancia promedio entre el colon y el músculo del cuadrado lumbar en decúbito lateral a ambos lados era de 23 mm. Este incremento posicional espontáneo en la dimensión anteroposterior del espacio retroperitoneal, si bien favorable, es insuficiente en sí mismo a los fines de la retroperitoneoscopia operativa. Para poder efectuar una retroperitoneoscopia hace falta ampliar más este espacio y practicar la sección mecánica de los tabiques tisulares conectivos, objetivos ambos que pueden ser logrados en forma atraumática después de la dilatación con balón o la disección instrumental. Los referentes anatómicos retroperitoneales que se identifican inmediatamente después de la dilatación con balón incluyen siempre el músculo psoas, la fascia de Gerota, el repliegue peritoneal lateral, el uréter, las pulsaciones de la arteria renal recubierta de tejido adiposo, las pulsaciones aórticas intensas del lado izquierdo y las pulsaciones ondulantes suaves de la vena cava del lado derecho. En una evaluación prospectiva, Sung y col. (1998) demostraron que la misma dilatación retroperitoneal con balón efectuada con la técnica adecuada permite la identificación de diversas estructuras según las frecuencias siguientes: músculo psoas (100%), fascia de Gerota (100%) repliegue peritoneal (83%), uréter (61%), pulsaciones de la arteria renal (56%), aorta del lado izquierdo (50%) y vena cava inferior del lado derecho (25%). Dado que la retroperitoneoscopia implica un abordaje subcostal del riñón y de la glándula suprarrenal, la orientación renal es de caudal a cefálica. Inicialmente durante la retroperitoneoscopia se visualizan la cara posteroinferior de la fascia de Gerota y el polo renal inferior** (Gill, 1998). **Esto se halla en franco contraste con la laparoscopia transperitoneal, donde los referentes y la orientación renal (lateralizada) son similares a las que se observan en un abordaje quirúrgico transperitoneal.**

Espacio extraperitoneal pelviano

El espacio extraperitoneal pelviano, incluyendo el espacio prevesical de Retzius, es el espacio preperitoneal anterior a la vejiga. El abordaje extraperitoneoscópico de este espacio se logra desarrollando y extendiendo un plano de disección entre el músculo del recto por la parte anterior y la vaina posterior del recto y la aponeurosis transversa por la parte posterior, en dirección caudal, desde el ombligo hacia la sínfisis pubiana. La vaina posterior del recto, formada por la fusión de la aponeurosis transversa abdominal y la lámina posterior de la aponeurosis oblicua interna, finaliza abruptamente en la línea arqueada en el punto medio entre el ombligo y la sínfisis pubiana. La aponeurosis transversa yace por debajo del músculo abdominal transverso y se fusiona con la fascia ilíaca y la fascia pectínea en la región inguinal. El anillo inguinal profundo es un defecto de esta aponeurosis que aloja el cordón espermático en los varones y el ligamento redondo en las mujeres al ingresar en el canal inguinal (Williams y Warwick, 1980).

El espacio extraperitoneal, que contiene tejido adiposo y tejido conectivo laxo, es un espacio virtual entre el peritoneo parietal y la aponeurosis transversa. El tejido conectivo extraperitoneal une el peritoneo parietal a la pared abdominal. La consistencia de este tejido varía de una región a otra. Es denso en la zona que se encuentra por debajo de la línea alba, donde está fijado de manera relativamente firme. Sin embargo, la naturaleza laxa de

este tejido en la región de la pelvis permite que la vejiga cuente con cierta movilidad para adaptar los cambios de tamaño y conformación que producen su distensión y descompresión. En la cirugía pelviana extraperitoneal, tanto a cielo abierto como laparoscópica, se aprovecha la naturaleza endeble del tejido areolar de esta región para efectuar el desbridamiento mecánico y la retracción hacia arriba del peritoneo desde la superficie inferior de la pared abdominal anterior. De manera similar, se logra generar un espacio de trabajo en la cirugía pelviana extraperitoneoscópica mediante la expansión neumática de un balón dilatador ubicado con precisión (Meraney y Gill, en proceso de impresión). Los referentes anatómicos pelvianos identificables en el espacio preperitoneal tras la dilatación con balón son la vejiga vacía con el balón de Foley, la sínfisis pubiana en la línea media, la rama pubiana superior, los ligamentos de Cooper y las pulsaciones de la arteria ilíaca externa a cada lado.

POSICIONAMIENTO DEL PACIENTE

Los procedimientos auxiliares, como la cistoscopia para la colocación de un tutor J (durante la pieloplastia retroperitoneoscópica) y la resección en bloque del uréter distal y del cuello vesical (durante la nefroureterectomía radical retroperitoneoscópica), se realizan antes del procedimiento laparoscópico en la posición decúbito dorsal de litotomía.

Retroperitoneoscopia

El paciente es colocado en posición de flanco estándar (decúbito lateral). El lugar de acceso anatómico para la retroperitoneoscopia es el espacio comprendido entre la costilla más baja (12ª) en la parte superior, la cresta ilíaca en la parte inferior, el borde lateral de los músculos paraespinales en la parte posterolateral y el repliegue peritoneal lateral en la parte anteromedial. La dimensión de este acceso se maximiza elevando la zona de apoyo renal y flexionando la mesa quirúrgica (fig. 100-17). El riesgo de secuelas neuromusculares posquirúrgicas se minimiza flexionando la camilla lo mínimo necesario para obtener un acceso adecuado. Se protegen bien todos los puntos de presión, incluyendo cabeza y cuello, caderas, rodillas y tobillos y se coloca una almohada enrollada auxiliar. Además de colocar el cinturón de seguridad, el paciente es fijado firmemente a la mesa mediante tela adhesiva ancha (6 pulgadas) alrededor del tórax y de las caderas. Siempre se utilizan sondas de Foley y medias neumáticas.

Se coloca un pie de Mayo al pie de la mesa quirúrgica y se prepara y cubre al paciente con campos. El cirujano principal y el primer ayudante (operador de cámara) se ubican enfrentando la espalda del paciente. Si hace falta un segundo ayudante éste se coloca enfrentando el abdomen del paciente, frente al cirujano principal. La instrumentista se ubica al pie de la mesa quirúrgica. Se utilizan dos monitores de video, uno a cada lado del paciente.

Extraperitoneoscopia pelviana

Se coloca al paciente en decúbito dorsal con el sacro ubicado sobre el quiebre de la mesa quirúrgica a fin de obtener un área más amplia entre el ombligo y la sínfisis pubiana cuando se flexiona la mesa. Como alternativa se utiliza una posición de abducción de muslos para litotomía dorsal modificada en procedimientos que requieren acceso perineal simultáneo. Se aducen los miembros superiores del paciente para permitir al cirujano y al ayudante una movilidad sin obstáculos. La posición de Trendelenburg facilita el desplazamiento hacia arriba de las asas intestinales. Se utilizan dos monitores, uno a la izquierda y el otro a la derecha del pie de la mesa quirúrgica. El cirujano principal se ubica a la izquierda del paciente y el primer ayudante (operador de cámara) a la derecha. Se puede emplear un AESOP® (Automated Endoscope System for Optimal Positioning, Computer Motion, Goleta, CA) para manipular el laparoscopio en forma robótica con los comandos de voz del cirujano. La instrumentista se coloca al costado del cirujano. Si se requiere un asistente adicional, puede ubicarse en cualquiera de los dos costados.

TÉCNICAS DE ACCESO

Retroperitoneoscopia

Técnica abierta (de Hasson). Es la técnica de uso más común porque ofrece mayor precisión para desarrollar el espacio retroperitoneal (Gill y Rassweiler, 1998). El acceso inicial se obtiene a través de una incisión transversa de 15 mm en la línea medioaxilar, justo

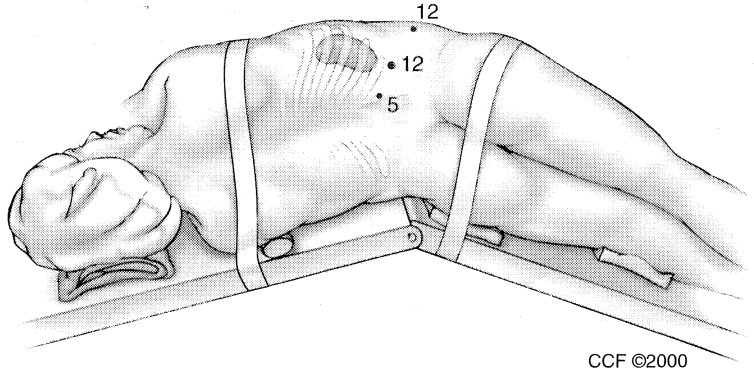


Fig. 100-17. Para la laparoscopia retroperitoneal se coloca al paciente en decúbito lateral estándar. Se eleva el descanso renal y se flexiona la mesa quirúrgica para maximizar el espacio entre la cresta ilíaca y la última costilla. Se utiliza un abordaje con tres trocares: **A.** El trocar principal se coloca por debajo del extremo de la 12ª costilla. **B.** Se ubica un trocar anterior cerca de la línea axilar anterior a 3 cm por arriba de la cresta ilíaca. **C.** Se coloca un trocar posterior en la unión del borde lateral de los músculos paraespinales y la 12ª costilla.

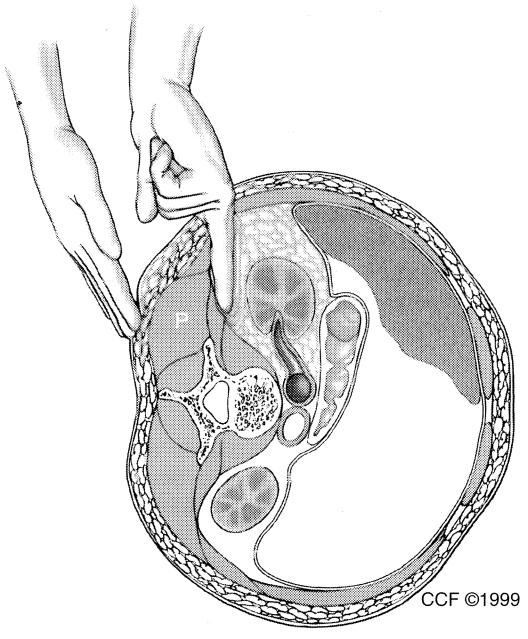


Fig. 100-18. Acceso al retroperitoneo derecho. El acceso abierto al retroperitoneo se logra a través de la incisión del trocar primario en el extremo de la costilla inferior (12ª) después de perforar la aponeurosis toracolumbar. Se efectúa disección digital por la parte anterior del músculo y la aponeurosis del psoas a fin de generar un espacio que permita la inserción del balón dilatador. La confirmación de que la disección digital se está realizando en el plano correcto se obtiene palpando los músculos psoas y erectores de la columna entre el dedo índice localizado en el retroperitoneo y la punta de los dedos de la mano opuesta ubicados sobre el dorso del paciente. Hacia arriba, es posible palpar el polo inferior del riñón recubierto de tejido adiposo girando el dedo en el sentido de las agujas del reloj en el retroperitoneo del lado derecho (Adaptado de Hsu TH, Sung GT, Gill IS: Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. *J Endourol* 1999;13:713-718.)

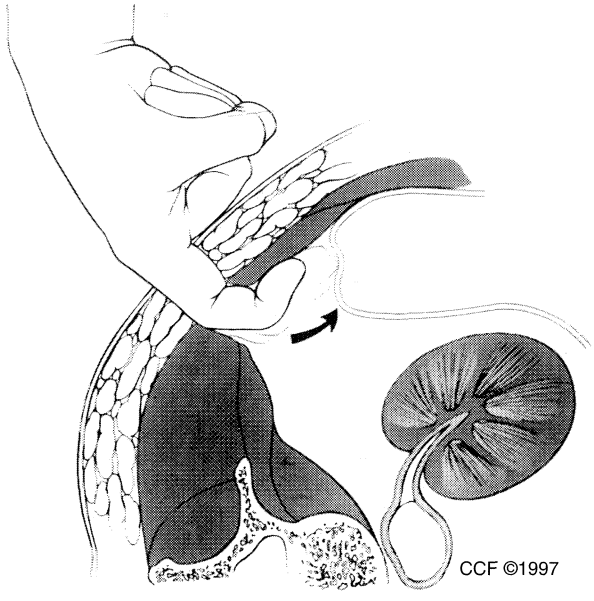


Fig. 100-19. Logrado el acceso retroperitoneal por la técnica a cielo abierto de Hasson se puede reflejar el peritoneo en sentido medial mediante disección digital, generando así el espacio para la inserción segura del trocar anterior. (Adaptado de Gill IS: Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. *Urol Clin North Am* 1998;25:343-360.)

debajo del extremo de la costilla inferior (12ª). Se secciona la hoja de la aponeurosis lumbodorsal y se separan las fibras musculares con un par de separadores S para exponer la hoja profunda de la aponeurosis. Se ingresa al espacio retroperitoneal mediante una pequeña incisión que se efectúa en la aponeurosis toracolumbar anterior con un bisturí electrocauterizador o simplemente perforando la aponeurosis con los dedos o con un hemostato. Debe procurarse que la apertura de la aponeurosis se ajuste al dedo índice y que no sea más amplia, para minimizar la fuga intraquirúrgica de aire. El ingreso correcto al espacio retroperitoneal se confirma mediante la palpación con el dedo índice de la curvatura del músculo psoas en la parte posterior y del polo inferior del riñón recubierto por la fascia de Gerota en la parte anterior (fig. 100-18). Con el dedo índice se genera un espacio en esta ubicación precisa para colocar el balón dilatador (fig. 100-19). Por ende, la dilatación con balón se realiza por delante del músculo psoas y la aponeurosis y por afuera y detrás de la fascia de Gero-

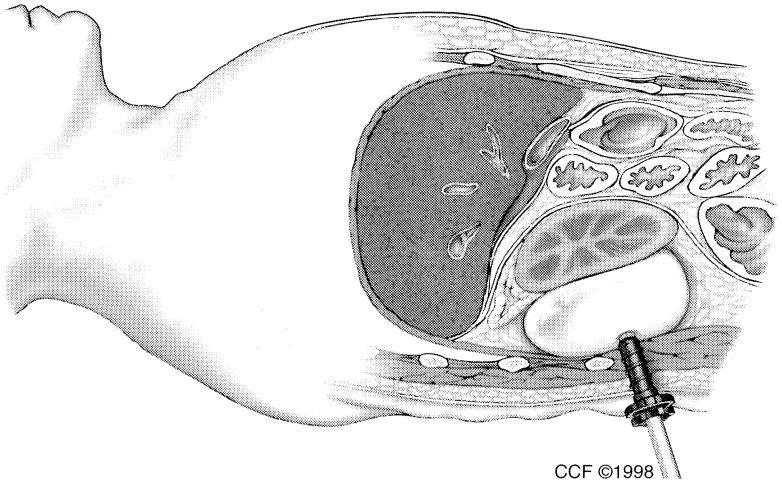


Fig. 100-20. La dilatación con balón en el espacio pararrenal posterior facilita la generación de un espacio de trabajo para practicar la nefrectomía laparoscópica retroperitoneal (*vista coronal*).

ta (fig. 100-20) En los casos que requieren resección ureteral definitiva (nefrectomía retroperitoneoscópica de donante, nefroureterectomía, ureterolitotomía, pieloplastia), nuestro equipo realiza de rutina una dilatación secundaria con balón en sentido caudal al sitio primario de dilatación (Gill y col., 1995) (fig. 100-21). De manera similar, en una suprarrenalectomía retroperitoneoscópica se practica una dilatación secundaria con balón en sentido cefálico sobre la superficie inferior del diafragma (Sung y col., 2000) (fig. 100-22).

Técnica cerrada (de Veress). El acceso al retroperitoneo se ha logrado mediante la colocación de una aguja de Veress en el triángulo lumbar inferior (de Petit) (Capelouto y col., 1994; McDougall y col., 1994). La insuflación con CO_2 genera un neumorretroperitoneo pequeño; el procedimiento continúa con la introducción a ciegas del trocar primario. Luego se genera el espacio con el laparoscopio para ubicar los trocares secundarios. En contraposición con la laparoscopia transperitoneal, no existe un espacio preexistente real en la grasa retroperitoneal para ubicar la aguja con toda precisión. Además, es posible que no se apliquen en este caso las pruebas estándares que confirman la posición correcta del extremo de la aguja (descritas en la sección precedente sobre laparoscopia transperitoneal). En ocasiones, la punta de la aguja queda inadvertidamente ubicada en el músculo cuadrado lumbar. La neumoinsuflación en esta ubicación superficial puede ocasionar trauma y desgarro de las fibras musculares e impedir un adecuado acceso retroperitoneal, obligando a efectuar una laparoscopia transperitoneal (Capelouto y col., 1994). Otras veces la aguja penetra demasiado en profundidad, lo que genera un neumoperitoneo inadvertido y complica el procedimiento retroperitoneoscópico desde el principio. Como ya se explicó, la técnica abierta de Hasson ofrece mayor seguridad, precisión y rapidez y permite la realización de dilatación con balón, características que la tansforman en la técnica de acceso preferida para la retroperitoneoscopia.

Extraperitoneoscopia

Técnica a cielo abierto (de Hasson)

Se practica una incisión curvilínea de 1,5 a 2 cm a lo largo del pliegue umbilical inferior. Se efectúa otra incisión vertical de 1,5 cm en el plano anterior del recto y se separa el músculo en la línea media para dejar expuesta el plano posterior. Con el dedo índice del cirujano ubicado por detrás del músculo recto y por delante del plano posterior del recto, se efectúan movimientos suaves de tunelación en dirección caudal hasta alcanzar el área de la sínfisis pubiana. En esta ubicación distal se perfora la aponeurosis transversa con la punta del dedo y se practica una disección digital delicada de lado a lado en el espacio prevesical, por detrás del hueso pubiano. Se inserta el balón dilatador en este espacio predesarrollado y se lo distiende para generar un espacio operativo adecuado. La dilatación con balón produce un efectivo desplazamiento de la grasa prevesical y el repliegue del peritoneo hacia arriba. Al principio se infla el balón en la línea media y luego a cada lado para expandir más aún el área operativa (Meraney y Gill, en proceso de impresión).

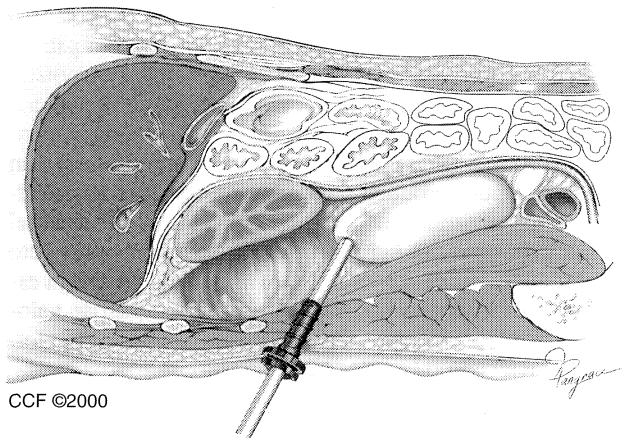


Fig. 100-21. La dilatación secundaria con balón en dirección caudal es especialmente útil en los procedimientos que requieren disección ureteral retroperitoneal, como la nefroureterectomía radical y la nefrectomía de donante vivo.

Técnica cerrada

Igual que con la retroperitoneoscopia, se ha descrito el acceso cerrado al espacio extraperitoneal (Lee y col., 1998). **Además de las desventajas inherentes a la inserción ciega del trocar, como la lesión iatrogénica de la vejiga** (Lee y col., 1998), **un inconveniente importante asociado con esta técnica es la localización relativamente cercana a la sínfisis pubiana del trocar primario. A diferencia de la técnica a cielo abierto de Hasson, donde el peritoneo es replegado mecánicamente hacia arriba generando un espacio craneocaudal más amplio, en la técnica cerrada el peritoneo prácticamente no es desplazado, lo que impide lograr una distancia mayor entre los sitios de los trocares. Por consiguiente, la ubicación de los trocares secundarios es más próxima a la sínfisis pubiana, lo que genera un ángulo operativo más cerrado y una visualización subóptima.**

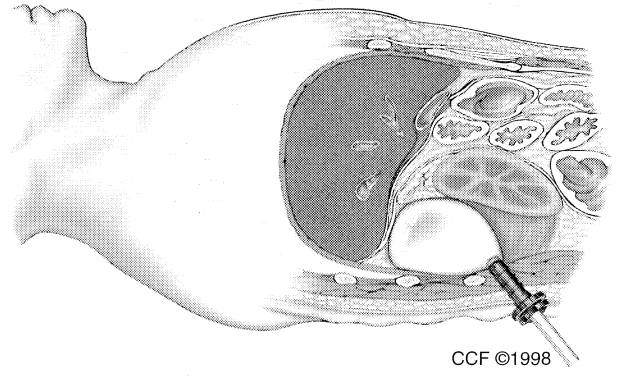


Fig.100-22. La dilatación secundaria con balón en dirección cefálica se utiliza en la suprarrenalectomía retroperitoneoscópica.

TÉCNICAS PARA AMPLIAR EL ESPACIO PREPERITONEAL

Dilatación con balón

La distensión gradual del espacio preperitoneal con balón dilatador produce separación atraumática de los tabiques preperitoneales de tejido conectivo y desplaza el tejido adiposo y el peritoneo, que son móviles respecto de la musculatura corporal inmóvil, generando así un espacio operativo amplio. Existen distintos tipos de balones dilatadores.

Balones comercialmente disponibles

Por lo general se emplea un balón dilatador de Silastic® montado sobre un trocar, disponible en el comercio (PDB, Origin Medsystems, Menlo Park, CA). Se infla el balón transparente de silicona de alta resistencia a la tensión con aire ambiente mediante un insuflador de esfigmomanómetro a bulbo. El balón se puede inflar hasta 800 mL según la cantidad de grasa preperitoneal y la edad y tamaño del paciente: 400 a 600 mL en pacientes pediátricos y 800 mL en pacientes adultos. Una ventaja importante es que el balón se fija al extremo de un mango rígido, hueco, transparente y plástico. El mango permite orientar con precisión la ubicación del balón dilatador en el retroperitoneo superior o inferior, según se desee. Además, permite confirmar laparosóopicamente la correcta dilatación radial controlada del retroperitoneo desde el interior del balón transparente. El balón se introduce en el espacio de Retzius en la laparoscopia extraperitoneal. Los balones dilatadores se encuentran disponibles en el comercio en dos modelos distintos: un balón esférico para la dilatación retroperitoneal y otro elíptico de orientación horizontal para la dilatación del espacio extraperitoneal pelviano (fig. 100-23). El Spacemaker® (GSI, Palo Alto, CA), otro balón dilatador de Silastic disponible en el comercio, es un balón plegado de Silastic que se despliega cuando se infla. Los balones Spacemaker están diseñados para contener aire o solución fisiológica. La presión intraluminal del balón durante la insuflación varía entre 50 y 100 mm Hg, y con la distensión completa oscila entre 100 y 140 mm Hg (Kieturakis y col., 1994).

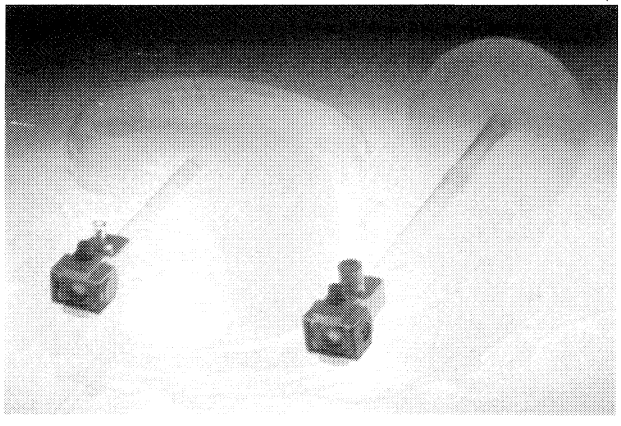


Fig. 100-23. Los balones dilatadores disponibles en el comercio son esféricos (para la disección retroperitoneal) o elipsoidales (para la disección pelviana extraperitoneal).

Dilatadores de diseño propio

La versión original de Gaur (1992) de balón dilatador consistía en un guante de cirujano número 7 montado sobre un catéter de goma rojo nº 8. El extremo externo del catéter se conectaba a un insuflador de esfigmomanómetro a bulbo y el balón se insuflaba hasta 110 mm Hg. Después de esta presentación inicial, se describieron otros dilatadores de diseño propio: el dedo de un guante número 7 u 8, dos dedos de guante montados uno encima del otro para otorgar mayor fuerza, un condón estéril o el dedal de un paño tipo O'Connor montado sobre un catéter de goma rojo de 16 o 18 F o un catéter en punta de silbato (Webb y col., 1993; Chiu y col., 1995). **El dispositivo puede ser montado sobre una cubierta Amplatz® para facilitar la introducción a través de un trocar laparoscópico. Pese a sus ventajas económicas, este tipo de balón presenta las desventajas asociadas a la falta de un mango rígido y por ende la imposibilidad de dirigir manualmente el balón en una ubicación específica para obtener una dilatación precisa, así como la imposibilidad de introducir un laparoscopio dentro del balón para obtener visualización.**

Un estudio de laboratorio ex vivo demostró que los volúmenes crecientes de solución salina inducían incrementos graduales de presión dentro del dedo de un guante. A un volumen de 1000 mL la presión promedio era de 15 mm Hg. Con 1500 mL las presiones se mantenían en 15 mm Hg y ascendían a 17 mm Hg con 2000 mL (McDougall y col., 1994). Sin embargo, nuestra experiencia indica que los volúmenes superiores a 1000 mL no son clínicamente necesarios; un volumen rutinario de 800 a 1000 mL es suficiente (Gill, 1998). Los balones de látex tienen menor resistencia a la tensión que los de silicona, lo que aumenta su riesgo de ruptura. En la práctica clínica, inflamos el dilatador de balón de PDB siempre con aire. En las pocas oportunidades en que se rompió el balón de PDB por sobredistensión, no hubo ninguna complicación aparente y se observó un fragmento grande único de balón que pudo ser rápidamente recuperado por vía laparoscópica.

Las complicaciones asociadas con la dilatación con balón se deben a su ubicación incorrecta o a su ruptura. La dilatación intermuscular puede dar lugar a la formación de una hernia y también pueden ocurrir laceraciones peritoneales inadvertidas (Gaur, 1995; Adams y col., 1996).

Disección exclusivamente digital e instrumental

Es posible lcrear un espacio operativo dentro del retroperitoneo así como la lisis de los tabiques de tejido conectivo exclusivamente combinando la disección digital con laparoscopia instrumental (Rassweiler y col., 1998). Después acceder al área preperitoneal, se efectúan movimientos de un lado a otro con el laparoscopio para generar un espacio operativo (McKernan, 1995). La técnica ha sido empleada en diversos procedimientos simples y avanzados en el retroperitoneo (Rassweiler y col., 1998; Abbou y col., 1999). Aunque es efectiva, las desventajas

potenciales de esta técnica consisten en la necesidad de limpieza frecuente del laparoscopio y escasa claridad de los referentes claros al principio del procedimiento en un espacio operatorio más reducido.

Laparoscopia preperitoneal sin gas

Extraperitoneoscopia. Se ha utilizado el sistema Laprofan-Laprolift® disponible en el comercio (Origin Medsystems, Menlo Park, CA) para retraer la pared abdominal anterior después de dilatar con balón el espacio extraperitoneal pelviano a través de una incisión infraumbilical (Etwaru y col., 1994). El Laprofan es un separador especializado en forma de abanico que tiene hojas de 10 cm. Las hojas del abanico, articuladas en 90 grados, se insertan a través de la incisión infraumbilical y se despliegan por debajo de la pared abdominal anterior. Se conecta entonces el Laprofan al Laprolift, que consiste en un brazo motorizado que se sujeta a la mesa quirúrgica a fin de permitir la elevación vertical. Como esta técnica no requiere insuflación de CO_2 para distender el espacio extraperitoneal, a diferencia de la laparoscopia extraperitoneal convencional, desaparece el riesgo de hipercapnia. Por tratarse de una técnica que no emplea gas es posible utilizar trocares sin válvulas y, en caso de necesidad, recurrir al instrumental convencional de cirugía abierta. Sin embargo, en comparación con la laparoscopia convencional, la exposición que brinda esta técnica es limitada, sobre todo en los pacientes obesos (Goldberg y Maurer, 1997). Aunque se han realizado procedimientos como linfadenectomías pelvianas y suspensiones de cuello vesical, la técnica sin gas no ha obtenido aceptación (Etwaru y col., 1994; Davila, 1995).

Retroperitoneoscopia asistida sin gas

La retroperitoneoscopia asistida sin gas ha sido utilizada para practicar suprarrenalectomías, nefrectomías, nefroureterectomías, nefrectomías de donantes vivos, nefrectomías parciales y pieloplastias (Chung y col., 1996; Stackl y col., 1996, 1997; Suzuki y col., 1996a, 1996b; Yang y col., 1997; Sakakibara y col., 2000). Después de efectuar la dilatación con balón se utiliza el sistema Laprofan-Laprolift. Se introduce un laparoscopio a través de un trocar para obtener una adecuada visualización y el procedimiento real se realiza en forma abierta, a través de una incisión de 4 a 6 cm, y utilizando instrumental de cirugía a cielo abierto o de laparoscopia.

COLOCACIÓN DE TROCARES

Retroperitoneoscopia

Después de efectuar la dilatación controlada del retroperitoneo, se reemplaza el balón dilatador por un Bluntport de 10 mm (Origin Medsystems, Menlo Park, CA). Una característica particular del trocar es la combinación de un balón de refuerzo aponeurótico en forma de rosca y de una almohadilla externa ajustable de espuma, que conforman un sello efectivo a prueba de aire en la ubicación del sitio del trocar primario (fig. 100-24). El empleo de este dispositivo minimiza la fuga de CO_2 alrededor de la incisión de 1,5 cm correspondiente al trocar primario y reduce por ende la incidencia de enfisema subcutáneo. En nuestra experiencia, los métodos más económicos utilizados para minimizar la fuga de aire, como colocar una sutura profunda tipo colchonero o una gasa con vaselina alrededor de una cánula corriente de Hasson, son menos efectivos. En la retroperitoneoscopia se utiliza un abordaje con tres trocares (Gill, 1998; Hsu y col., 1999). Se emplea un laparoscopio de 30 grados y se introducen los dos trocares secundarios bajo control laparoscópico. El trocar secundario posterior se coloca sobre el borde lateral de los músculos paraespinales a lo largo del borde inferior de la última costilla (12ª) y se ubica otro trocar en posición anterior cerca de la línea axilar anterior, dos a tres traveses de dedo por encima de la espina ilíaca anterosuperior (véase figura 100-17). Si este trocar anterior se coloca más cerca de la cresta ilíaca, queda limitado el movimiento de rotación del instrumento. Según la dificultad técnica que se anticipe en el procedimiento, como por ejemplo la obesidad del paciente o el tamaño del tumor, se emplearán dos trocares secundarios de 12 mm, o uno de 5 mm y otro de 12 mm. En cualquiera de las dos situaciones se coloca siempre un trocar de 12 mm para que el cirujano pueda manejar distintos instrumentos de calibre amplio con su mano

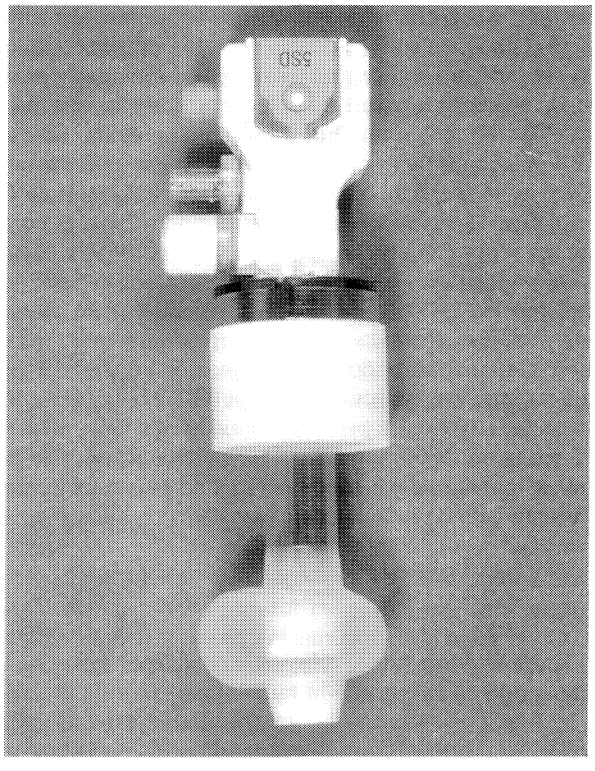


Fig. 100-24. Después abordar el retroperitoneo por la técnica a cielo abierto de Hasson, se coloca un trocar Bluntport®, que posee una almohadilla de espuma y un balón interno de refuerzo aponeurótico en forma de rosca, e impide la fuga de dióxido de carbono alrededor del trocar durante la laparoscopia retroperitoneal. Nuestra experiencia indica que el uso de este dispositivo como trocar primario resulta crítico para reducir el riesgo de fuga de aire y enfisema subcutáneo durante la cirugía retroperitoneoscópica.

Cuadro 100-3. *Equipamiento para nefrectomía laparoscópica retroperitoneal*

Hoja de bisturí nº 15 (1)
Separadores en S
Balón dilatador
Trocares laparoscópicos (Bluntip® de 10 mm × 1, 12 mm × 1,5 mm × 1)
Laparoscopio (de 10 mm y 30 grados; ocasionalmente de 5 mm y 30 grados)
Tijeras electroquirúrgicas (de 5 mm)
Ansa electroquirúrgica (de 5 mm)
Disector laparoscópico de ángulo recto (de 5 y 10 mm)
Pinzas laparoscópicas de contención (cortas, rectas, clamp de intestino delgado, clamp bloqueante de contención)
Separador laparoscópico en abanico (de 10 mm × 2)
Sonda laparoscópica de irrigación/succión
Aplicador laparoscópico de clips (de 10 mm; en ocasiones de 5 mm)
Engrapadora Endo-GIA® (vascular)
Bolsa Endocatch® (cuerpo de 10 mm para muestras pequeñas; cuerpo de 15 mm del Endocatch® II para muestras más grandes)

Datos de Hsu TH, Sung GT, Gill IS: Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. *J Endourol* 1999;13:713-718.

dominante, como un aplicador Endoclip® de 10 mm, una engrapadora EndoGIA® de 12 mm, un disector de ángulo recto de 10 mm y un separador metálico no desechable en abanico de 10 mm (cuadro 100-3). Los dos trocares secundarios deben insertarse lo más separado posible para minimizar la probabilidad de que las puntas de los instrumentos choquen entre sí dentro del retroperitoneo. En los procedimientos reconstructivos retroperitoneoscópicos puede a veces ser necesario colocar otro trocar para mantener la tracción en una línea de sutura continua. En este caso utilizamos un trocar de 2 mm, que se inserta a lo largo de la línea axilar anterior en el extremo de la 11ª costilla. Otros autores utilizan siempre cinco trocares en la cirugía retroperitoneoscópica (Abbou y col., 1999). Cuando se utilizan varios trocares (más de tres), en general por preferencias del operador o procedimientos técnicamente complicados, la colocación de los trocares secundarios se efectúa mejor aplicando una combinación juiciosa de guía laparoscópica y palpación bimanual (Gill y col., 1996; Abbou y col., 1999). La peritoneotomía accidental en el curso de una retroperitoneoscopia no suele interferir con los pasos siguientes del procedimiento y no es una indicación absoluta de pasar a una técnica laparoscópica transperitoneal (Gill y col., 2000).

Extraperitoneoscopia

Una vez practicada la dilatación con balón, se inserta el Bluntport® en la incisión infraumbilical. Se infla el balón de refuerzo y se ajusta la almohadilla de espuma hacia abajo. Se insufla el espacio extraperitoneal con CO_2 a una presión de 12 o 15 mm Hg y se introducen los trocares secundarios bajo control visual. Según el tipo de procedimiento programado, se insertan tres o cuatro trocares secundarios dispuestos en forma de triángulo, rombo, abanico o W. El neumoextraperitoneo se reduce a una presión de 10 o 12 mm Hg durante el resto del procedimiento. A diferencia de lo que ocurre en la retroperitoneoscopia, el evento de una peritoneotomía durante la extraperitoneoscopia puede interferir con la disección extraperitoneal posterior. Es posible que sea necesario pasar a una técnica transperitoneal (Meraney y Gill, en proceso de impresión).

FISIOPATOLOGÍA

Efectos respiratorios. La neumoinsuflación con CO_2 provoca una absorción variable de gas, elevando por ende la presión parcial de CO_2 en sangre. El CO_2 se absorbe a partir de la membrana peritoneal durante la laparoscopia transperitoneal y de los tejidos preperitoneales adiposo y conectivo en la retroperitoneoscopia y extraperitoneoscopia (Collins, 1981). Otros autores han atribuido la absorción de CO_2 en la laparoscopia preperitoneal a la ruptura de los canales microvasculares y linfáticos (Glascock y col., 1996). El desarrollo potencial de hipercapnia ocurre tanto en la laparoscopia transperitoneal como en la preperitoneal. Es probable que esto cobre mayor importancia en pacientes con compromiso preexistente de vías aéreas y cardiovascular. Si bien son numerosos los centros en todo el mundo que aplican de manera rutinaria y segura abordajes transperitoneales y retroperitoneoscópicos, el cuidado en el manejo anestésico periquirúrgico es fundamental para evitar el desarrollo de complicaciones asociadas con la generación de CO_2.

Se efectúa el control intraquirúrgico del CO_2 de final de espiración y de la saturación de O_2 mediante un capnógrafo. Además, se controlan los gases en sangre arterial en procedimientos laparoscópicos prolongados y en pacientes que presentan riesgo aumentado para el desarrollo de hipercapnia (por enfermedad de vías aéreas, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva o edad avanzada). Un aumento en el CO_2 de final de espiración indica al anestesista que debe corregir la frecuencia respiratoria y el volumen corriente para estimular la eliminación de CO_2. Al mismo tiempo, el cirujano debe reducir la presión de insuflación de CO_2. Se ha demostrado en varios estudios que la absorción de CO_2 durante cualquiera de los dos abordajes laparoscópicos (transperitoneal o retroperitoneal) aumenta de manera significativa en los 30 a 60 minutos iniciales del procedimiento para luego alcanzar una meseta (Wolf y col., 1995; Ng y col., 1999). El debate acerca de cual de los dos enfoques se asocia con mayor absorción de CO_2 permanece abierto. Aunque en algunos estudios se ha comprobado mayor absorción durante la laparoscopia transperitoneal (Giebler y col., 1997), en otros la absorción hallada fue mayor en el curso de la laparoscopia retroperitoneal (Wolf y col., 1995). Sin embargo, en la experiencia de la Cleveland Clinic no se observaron diferencias clínicas significativas (Ng y col., 1999) (fig. 100-25). En una comparación prospectiva entre laparoscopia renal transperitoneal en 18 casos y retroperitoneal en 33 casos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la absorción de CO_2 entre ambos grupos. Parece lógico que un procedimiento simple no presente diferencias significativas. Durante los procedimientos renales transperitoneales, una vez que el colon homolateral ha sido replegado para ingresar en el retroperitoneo, ambos compartimientos se encuentran en realidad unificados y por ende

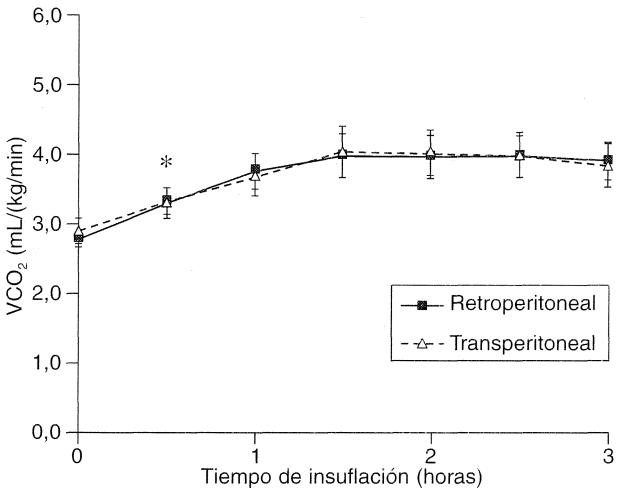


Fig. 100-25. Eliminación de dióxido de carbono (VCO_2) en pacientes sometidos a laparoscopia retroperitoneal (N = 33) o transperitoneal (N = 18). El asterisco indica un incremento significativo con respecto al valor anterior y exclusivamente en el grupo retroperitoneal. (Adaptado de Ng CS, Gill IS, Sung GT y col.: Retroperitoneoscopic surgery is not associated with increased carbon dioxide absorption. *J Urol* 1999;162:1268-1272.)

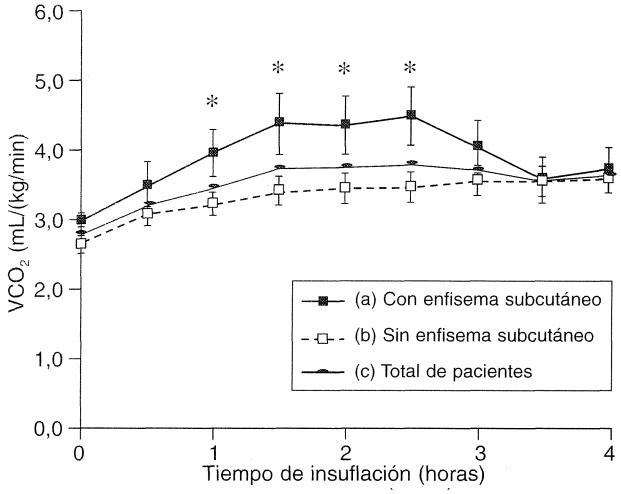


Fig. 100-26. Eliminación de dióxido de carbono (VCO_2) en los pacientes con enfisema subcutáneo significativo (N = 16) y sin él (N = 31) y en el total de los pacientes. Los asteriscos representan los puntos de la curva en los que se advirtieron diferencias significativas. (Adaptado de Ng CS, Gill IS, Sung GT, y col.: Retroperitoneoscopic surgery is not associated with increased carbon dioxide absorption. *J Urol* 1999;162:1268-1272.)

tanto los órganos y tejidos transperitoneales como los retroperitoneales están expuestos a la neumoinsuflación con CO_2 durante el resto del procedimiento (Ng y col., 1999). Sin embargo, independientemente del abordaje laparoscópico empleado, un factor que se asocia en forma consistente con la absorción aumentada de CO_2 es el enfisema quirúrgico (fig. 100-26). Dos estudios han revelado que la incidencia de enfisema quirúrgico es algo mayor en la laparoscopia retroperitoneal que en la transperitoneal, pero esta diferencia no tiene consecuencias clínicamente significativas: 45% frente a 12,5%, p = 0,09 (Ng y col., 1999) y 94% frente a 71%, p = 0,07 (Wolf y col., 1995).

Es posible reducir de manera efectiva el riesgo de enfisema quirúrgico y de otras complicaciones relacionadas con el CO_2 en la cirugía retroperitoneoscópica y extraperitoneoscópica aplicando una serie de medidas prácticas (Gill, 1998; Ng y col., 1999). Primero, se recomienda crear un adecuado espacio operativo y lisar los tabiques de tejido conectivo mediante la dilatación atraumática con balón antes de establecer el neumorretroperitoneo con CO_2. De ese modo el gas insuflado llena el espacio predisecado, limitando su difusión a lo largo de los tabiques y hacia los planos de tejido blando. Segundo, la dilatación con balón debe practicarse bajo guía laparoscópica para asegurar que se realiza entre los planos aponeuróticos adecuados (es decir, por delante de la aponeurosis del psoas y por detrás de la fascia de Gerota). Consideramos que la dilatación efectuada por detrás de la aponeurosis del psoas, entre ésta y el músculo psoas, predispone a la difusión del CO_2 en dirección cefálica a lo largo de las fibras musculares y dentro del espacio extrapleural, creando un "falso" neumotórax. Tercero, antes de iniciar la insuflación para establecer un neumorretroperitoneo, debe sellarse el sitio de entrada del trocar primario al nivel de la aponeurosis lumbodorsal para evitar la fuga de aire. A tal fin, consideramos que las características particulares del dispositivo Bluntport para obtener un sellado adecuado son fundamentales. Mantener una presión de insuflación de 10 a 12 mm Hg puede ser de cierta ayuda. En un estudio, entre los 20 primeros casos que recibieron presión de insuflación de 15 mm Hg, se constató enfisema subcutáneo en tres pacientes (15%); en los 180 casos siguientes la presión de insuflación se mantuvo por debajo de los 12 mm Hg y solo se verificó enfisema subcutáneo en dos pacientes (1,1%) (Rassweiler y col., 1998). Debe tenerse presente que, una vez lograda la presión de insuflación deseada, el flujo de CO_2 debe descender rápidamente a cero. El flujo continuo o excesivo de CO_2 desde el insuflador debe alertar al cirujano acerca de la posibilidad de fuga de aire, ya sea externa alrededor del sitio del trocar primario o interna a lo largo de los planos aponeuróticos. Este problema se resuelve reajustando el Bluntport y reduciendo la presión de insuflación a 10 mm Hg. Se practican radiografías de tórax de rutina en el período posquirúrgico inmediato.

Efectos cardiovasculares

Los cambios cardiovasculares que se registran durante la laparoscopia transperitoneal consisten en la disminución del volumen sistólico y el aumento de la presión diastólica, la TAM y la frecuencia cardíaca. También se ha señalado un incremento del gradiente de presión venosa a lo largo de la vena cava inferior. El aumento de presión venosa central que ocurre durante la laparoscopia transperitoneal obedece a la redistribución de sangre desde las vísceras y vasos abdominales hacia el compartimiento torácico y también al aumento de la presión sobre el diafragma, lo que ocasiona un aumento de las presiones intratorácica, intrapleural e intrapericárdica (Giebler y col., 1997). Algunos datos sugieren que el abordaje extraperitoneal puede ser más beneficioso en este aspecto que la laparoscopia

transperitoneal. Giebler y colaboradores (1997) demostraron que la laparoscopia transperitoneal se asociaba con cambios más pronunciados en el gasto cardíaco ($p < 0,001$), presión de la arteria pulmonar ($p < 0,007$), presión venosa central ($p=0,001$), presión venosa ilíaca (0,001) y gradiente de presión de la vena cava inferior ($p < 0,00001$) que la laparoscopia retroperitoneal. En la retroperitoneoscopia la neumoinsuflación solo afecta un área limitada de la superficie de los grandes vasos y se compromete básicamente un hemidiafragma.

LIMITACIONES

La retroperitoneoscopia se asocia con una orientación anatómica particular y un área inicial de trabajo relativamente restringida en comparación con la laparoscopia transperitoneal. Por ende la pendiente de la curva de aprendizaje en retroperitoneoscopia es mayor. Además, la disponibilidad de un espacio comparativamente limitado requiere mucha precisión en la ubicación estratégica de los trocares. El grado de dificultad técnica aumenta en presencia de muestras de gran tamaño. La toma de estas muestras más voluminosas también puede resultar complicada; esto se resuelve efectuando una peritoneotomía intencional por vía laparoscópica que permita aferrar la muestra dentro de la cavidad peritoneal más amplia hacia el final del procedimiento. La reconstrucción laparoscópica y la sutura intracorpórea son procedimientos técnicamente exigentes; en el espacio retroperitoneal la reconstrucción puede ser más complicada que en la laparoscopia transperitoneal.

El antecedente de cirugía preperitoneal abierta impide efectivamente los intentos subsiguientes de procedimientos extraperitoneoscópicos o retroperitoneoscópicos. Sin embargo, nuestra experiencia indica que los procedimientos renales percutáneos previos no representan necesariamente una contraindicación a una retroperitoneoscopia ulterior.

Cuando se produce pérdida posquirúrgica de linfa después de una linfadenectomía pelviana laparoscópica transperitoneal ésta será absorbida por la membrana peritoneal. Pero en una linfadenectomía extraperitoneoscópica la ausencia de superficie absortiva peritoneal puede aumentar el riesgo de linfocele posquirúrgico.

VENTAJAS

La laparoscopia preperitoneal evita toda morbilidad asociada con la exposición de la cavidad peritoneal (Kavoussi y col., 1993). Disminuye el riesgo de lesión intestinal inadvertida y de íleo posquirúrgico, aunque no se elimina (cuadro 100-4). Por ende la recuperación posquirúrgica es rápida. En la retroperitoneoscopia y la extraperitoneoscopia, el intestino puede ser desplazado en forma segura y eficaz dentro de la cavidad peritoneal. Aunque se encuentre fuera del campo visual, el intestino siempre debe estar presente en la mente del cirujano, dado que pueden ocurrir lesiones intestinales durante la retroperitoneoscopia. La laparoscopia transperitoneal puede asociarse con incidencia aumentada de omalgia posquirúrgica, que es rara en la preperitoneoscopia. Además, la incidencia de hernias posquirúrgicas en el sitio del trocar es

Cuadro 100-4. *Retro/extraperitoneoscopia: complicaciones mayores: análisis multicéntrico (N = 1043)**

Complicación	*Nº de eventos*	*Etiología*	*Conversión a cirugía a cielo abierto*
Visceral (N = 26; 2,5%)			
Neumotórax	6	Nefrectomía (6), ureterólisis (1), linfadenectomía pelviana (1)	2
Neumomediastino	4	Cistectomía renal (2), nefrectomía (1), pieloplastia (1)	0
Vejiga	4	Suspensión de cuello vesical (4)	4
Uréter	3	Linfadenectomía pelviana (2), ureterolitotomía (1)	3
Colon	3	Ureterólisis (1), nefrectomía (1), nefrectomía durante la morcelación (1)	2
Intestino delgado	2	Linfadenectomía pelviana (1), no especificado (1)	2
Páncreas	2	Nefrectomía (1), suprarrenalectomía izquierda (1)	2
Bazo	1	Suprarrenalectomía izquierda (1)	1
Hígado	1	Suprarrenalectomía derecha (1)	0
Total	26		16
Vascular (N = 23; 2,2%)			
Vena renal	6	Nefrectomía (6)	4
Vena cava inferior	4	Suprarrenalectomía (3), no especificado (1)	2
Vena gonadal	3	Nefrectomía (2), linfadenectomía pelviana (1)	0
Vasos epigástricos inferiores	3	Linfadenectomía pelviana (2), no especificado (1)	0
Arteria ilíaca externa	2	Linfadenectomía pelviana (1), ureterectomía (1)	2
Vena ilíaca externa	2	Linfadenectomía pelviana (2)	1
Sangrado no especificado	2	no especificado (2)	2
Vaso lumbar	1	pieloplastia (1)	1
Total	23		12

* 49/1043 = 4,7%.
Datos de Gill IS, Clayman RV, Albala DM, y col.: Retroperitoneal and pelvic extraperitoneal laparoscopy: An international perspective. *Urology* 1998;52:566-571.

significativamente menor en la extraperitoneoscopia y la retroperitoneoscopia.

Un beneficio significativo de la técnica es que un procedimiento transperitoneal anterior no impide la ejecución de este tipo de laparoscopia. El acceso rápido y directo al hilio renal es una característica singular de la retroperitoneoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

Aboou CC, Cicco D, Gasman D, et al: Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. J Urol 1999;161:1776-1780.

Adams JB 2nd, Micali S, Moore RG, et al: Complications of extraperitoneal balloon dilation. J Endourol 1996;10:375-378.

Bartel VM: Die retroperitoneoskopie. Zentralblatt für chirurgie. 1969;94:377-383.

Capelouto CC, Moore RG, Silverman SG, et al: Retro-peritoneoscopy: Anatomical rationale for direct retroperitoneal access. J Urol 1994;152:2008-2010.

Chiu AW, Chen KK, Wang JH, et al: Direct needle insufflation for pneumoretroperitoneum: Anatomic confirmation and clinical experience. Urology 1995;46:432-437.

Chung H, Chiu A, Chen K, et al: A comparison study on retroperitoneoscopy-assisted and traditional nephroureterectomy. J Endourol 1996;10:139.

Collins JM: Inert gas exchange of subcutaneous and intraperitoneal gas pockets in piglets Respir Physiol 1981;46:391-404.

Davila GW: Gasless laparoscopic Burch colposuspension. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1995;2:512.

Etwaru D, Raboy A, Ferzli G, et al: Extraperitoneal endoscopic gasless pelvic lymph node dissecfion. J Laparoendosc Surg 1994,4:113-116.

Ferzli G, Trapasso J, Raboy A, et al: Extraperitoneal endoscopic pelvic lymph node dissection. J Laparoendosc Surg 1992;2:39-44.

Figenshau RS, Clayman RV, Kavoussi LR, et al: Retroperhoneal laparoscopic nephrectomy: Laboratory and initial clinical experience. J Endourol 1991;5:130.

Gaur DD: Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. J Urol 1992;148:1137-1139.

Giebler RM, Kahatnik M, Stegen BH, et al: Retroperitoneal and intraperitoneal CO_2 insufflation have markedly different cardiovascular effects. J Surg Research 1997;68:153-160.

Gill IS, Grune MT, Munch LC: Access technique for retroperitoneoscopy. J Urol 1996;156:1120-1124.

Gill IS, Munch LC, Lucas BA: Retroperitoneal laparoscopic nephroureterectomy: Double-balloon technique. Urology 1995;46:747-750.

Gill IS, Rassweiler JJ: Retroperfloneoscopic renal surgery: Our approach. Urology 1994;54:734-738.

Gill IS, Schweizer D, Hobart MG, et al: Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: The Cleveland Clinic experience. J Urol 2000;163:1665-1670.

Gill IS: Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. Urol Clin North Am 1998;25:343-360.

Glascock JM, Winfield HN, Lund GO, et al: Carbon dioxide homeostasis during transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenopathy: a real-intraoperative comparison. J Endourol 1996;10:319-323.

Goldberg JM, Maurer WG: A randomized comparison of gasless laparoscopy and CO_2 pneumoperitoneum. Obstet Gynecol 1997;90:416-420.

Hald T, Rasmussen F: Extraperitoneal pelviscopy: A new aid in staging of lower urinary tract tumors. A preliminary report. J Urol 1980;124:245-248.

Himpens J: Techniques, equipment and exposure for endoscopic retroperitoneal surgery. Semin Laparosc Surg 1996;3:109-116.

Hsu TH, Sung GT, Gill IS: Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. J Endourol 1999;13:713-718.

Kavoussi LR, Sosa E, Chandoke P, et al: Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. J Urol 1993;149:322-325.

Kieturakis MJ, Nguyen DT, Vargas H, et al: Balloon dissection facilitated laparoscopic extraperitoneal hemioplasty. Am J Surg 1994;168:603-608.

Lee CL, Yen CF, Wang CJ, et al: Extraperitoneoscopic colposuspension using CO_2 distension method. Int Surg 1998,83:262-264.

McDougall EM, Clayman RV, Fadden PT: Retroperitoneoscopy: The Washington University Medical School experience. Urology 1994;43:446-452.

McKernan JB: Extraperitoneal prosthetic inguinal hernia repair using an endoscopic approach. Int Surg 1995;80:26-28.

Meraney AM, Gill IS: Pelvic extraperitoneoscopy. AUA Update Series (in press).

Ng CS, Gill IS, Sung GT, et al: Retroperitoneoscopic surgery is not associated with increased carbon dioxide absorption. J Urol 1999;162:1268-1272.

Rassweiler JJ, Seemann O, Frede T, et al: Retroperitoneoscopy: Experience with 200 cases. J Urol 1998;160:1265-1269.

Sakakibara N, Shinojima H, Matugase Y, et al: Gasless retroperitoneoscopic partial nephrectomy for a case with renal cell carcinoma. Int J Urol 2000;7:112-114.

Stackl W, Baierlein M, Hammer C, et al: Gasless lumboscopy-assisted pyeloplasty. J Urol 1996;10:165.

Stackl W, Baierlein M, Hammer C, et al: Gasless lumboscopy-assisted renal surgery. J Urol 1997;157:403.

Sung GT, Gill IS, Soble JJ, et al: Anatomical landmarks and time management during retroperitoneoscopic radical nephrectomy. J Endourol 1998;12:7-10.

Sung GT, Hsu TH, Gill IS: Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Our technique. J Endourol 2001;15:501-511.

Suzuki K, Ushiyama T, Ishikawa A, et al: Retroperitoneoscopy-assisted live donor nephrectomy. J Endourol 1996a;10:138.

Suzuki K, Ushiyama T, Ohtsuka A, et al: Retroperitoneoscopy-assisted total nephroureterectomy for renal pelvic tumors. J Endourol 1996b;10:139.

Webb DR, Redgrave N, Chan Y, et al: Extraperitoneal laparoscopy: Early experience and evaluation. Aust N Z J Surg 1993;63:554-557.

Wickham JEA: The surgical treatment of renal lithiasis. In Urinary Calculous Disease. New York, Churchill Livingstone, 1979, pp 145-198.

Williams PL, Warwick R: In Gray's Anatomy, 36th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980, pp 1319-1321.

Wittmoser R: Die Retroperitoneoskopoie als neue methode der lumbalen sympathicotomie, Fortsch der Endoskopie 1973;4:219-223.

Wolf SJ Jr, Monk TG, McDougall EM, et al: The extraperitoneal approach and subcutaneous emphysema are associated with greater absorption of carbon dioxide during laroscopic renal surgery. J Urol 1995;154:959-963.

Yang C, Ou Y, Chang Y, et al: Gasless retroperitoneoscopy-assisted adrenalectomy and nephrectomy. J Endourol 1996;10:S135.

101
LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

E. Darracott Vuaghan, (h.), Jon D. Blumenfeld
Joseph Del Pizzo, Steven J. Schichman
y R. Ernest Sosa

Reseña histórica

Anatomía, histología y embriología

Fisiología suprarrenal
Corteza suprarrenal
Médula suprarrenal

Síndrome de Cushing
Diagnóstico de laboratorio
Localización radiográfica
Tratamiento

Carcinoma suprarrenal
Hallazgo accidental de masas suprarrenales
Mielolipoma
Metástasis suprarrenales
Adenoma benigno
Tumores funcionantes
Carcinoma de corteza suprarrenal en niños
Manejo del carcinoma de corteza suprarrenal

Oncocitoma suprarrenal

Quistes suprarrenales

Insuficiencia suprarrenal
Insuficiencia suprarrenal selectiva

Hiperaldosteronismo primario
Fisiopatología
Características clínicas
Estudios diagnósticos
Estrategia diagnóstica
Tratamiento
Resumen

Feocromocitoma
Signos y síntomas
Niños
Diagnóstico de laboratorio
Exámenes radiológicos
Manejo prequirúrgico
Manejo anestésico

Cirugía de las glándulas suprarrenales
Opciones quirúrgicas
Técnicas quirúrgicas
Resección parcial de las glándulas suprarrenales
Criocirugía
Ablación

Suprarrenolectomía laparoscópica
Indicaciones
Contraindicaciones
Abordajes laparoscópicos para la resección de la glándula suprarrenal

RESEÑA HISTÓRICA

La comprensión del papel fisiológico esencial de las glándulas suprarrenales evolucionó desde la descripción inicial de Eustaquio en la *Opuscula Anatomica* en 1563 hasta el elegante análisis bioquímico de los productos secretorios suprarrenales y la precisión de los estudios radiológicos y por imágenes disponibles en el presente (Vaughan, 1999).

A pesar de que la presencia de las glándulas suprarrenales y su división en corteza y médula se reconociera con anterioridad (Cuvier, 1800-1805) no fue hasta que Addison elaborara sus observaciones precisas en 1855 acerca del papel fundamental de estas glándulas, que reconoció en los pacientes que fallecían con destrucción suprarrenal secundaria a tuberculosis. Poco después, Brown-Séquard (1865) efectuó resecciones suprarrenales bilaterales en animales y afirmó que estas glándulas eran esenciales para la vida.

La hiperfunción de la corteza suprarrenal se documentó recién en 1912 con un informe definitivo sobre 11 pacientes, que describía las características ahora clásicas del síndrome de Cushing, y que en 1932 se informó en pacientes portadores de adenomas basófilos de la hipófisis (Cushing, 1912, 1932). Sin embargo, no fue hasta que se logró la purificación de extractos de corteza suprarrenal que se pudo mantener con vida a los animales supra-

rrenalectomizados; a partir de ese momento se comprobó que la corteza suprarrenal era el sitio de producción de esteroides críticos y esenciales (Hartman y col., 1927). Los avances progresivos y secuenciales en la comprensión de la producción esteroidea suprarrenal condujeron al desarrollo de pruebas diagnósticas precisas para identificar a los pacientes con síndrome de Cushing (Orth, 1995), formas corticosuprarrenales de hipertensión (Biglieri y col., 1995), hiperplasia suprarrenal congénita (New y col., 2001), carcinoma suprarrenal (Schulick y Brennan, 1999a, b) y otros trastornos suprarrenales.

Fränkel fue el primero en describir un tumor suprarrenal medular en 1886. Fisiólogos londinenses demostraron la presencia de una sustancia presora en la médula suprarrenal que denominaron *adrenalina* (Oliver y Sharpey-Schafer, 1895). A continuación Abel (1897) acuñó el término *epinefrina* y Kohn describió el *sistema cromafín* (Kohn, 1902). En 1912 el anatomopatólogo Pick formuló el término descriptivo *feocromocitoma* –del griego *phaios* (oscuro o polvoriento) y *chroma* (color)– para describir los tumores de médula suprarrenal y su reacción cromafín.

El desarrollo de pruebas urinarias y plasmáticas precisas llevó a la identificación más exacta de los pacientes con trastornos de la médula suprarrenal (Stein y Black, 1990; Rosano y col., 1991). Más aun, es sobre todo en el terreno de la identificación y la localización de los feocromocitomas que las técnicas de imagen se volvieron muy precisas y esenciales (Heinz-Peers y col., 1991; Teeger y col., 1999; Sohaib y Reznek, 2000).

El diagnóstico de los trastornos suprarrenales principales es más simple en la actualidad que en el pasado debido a la disponibilidad de técnicas diagnósticas y pruebas radiológicas precisas. La evaluación de un trastorno suprarrenal no suele requerir hospitalización y puede efectuarse con eficacia por un urólogo clínico conocedor de la patología suprarrenal. Además los abordajes quirúrgicos son accesibles a la destreza y la experiencia de un urólogo y se encuentran descritos con precisión (Vaughan, 1991a). Para finalizar, la suprarrenalectomía laparoscópica (SL) en la actualidad es el procedimiento quirúrgico de elección para la mayoría de los tumores suprarrenales (Gagner y col., 1992).

En este capítulo se revisa la anatomía, la anatomía patológica y la fisiología suprarrenal relevante que sirve de base a los diagnósticos clínico, biológico y radiológico de los trastornos suprarrenales principales. Además, se describen las estrategias médicas y quirúrgicas de uso habitual. Los trastornos suprarrenales asociados con el neuroblastoma y la hiperplasia suprarrenal congénita se describen en detalle en otra sección de este libro y aquí sólo se mencionan en forma breve.

ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA

Las glándulas suprarrenales son órganos pares retroperitoneales que se localizan en la grasa perinéfrica de la parte anterosuperior y media de los riñones. Miden hasta 5 cm de largo por 3 cm de ancho y tienen un espesor de 1 cm. En el adulto sano, sin estrés, las glándulas pesan alrededor de 5 g cada una. **En contraposición, al momento de nacer el peso es bastante considerable (5 a 10 g) debido al papel importante que la corteza fetal suprarrenal desempeñaría en la embriogénesis y la homeostasis fetal** (Pepe y Albrecht, 1990; Anaud y col., 1998). La corteza suprarrenal fetal se retrae con rapidez en el transcurso de las primeras 6 semanas de vida (Scott, 1990; la remodelación tisular suprarrenal en el nacimiento se produce por apoptosis después de que las suprarrenales fetales funcionen como reservorio de las células progenitoras que se desplazan en sentido central para poblar las zonas definitivas de las suprarrenales adultas (Jaffe y col., 1998; Wolkersdorfen y Bornstein, 1998). La presencia de receptores peptídicos activadores de la adenilciclasa en la hipófisis durante el desarrollo de las células cromafines en las glándulas suprarrenales fetales sugiere que los neuroéptidos desempeñan un papel en su de-

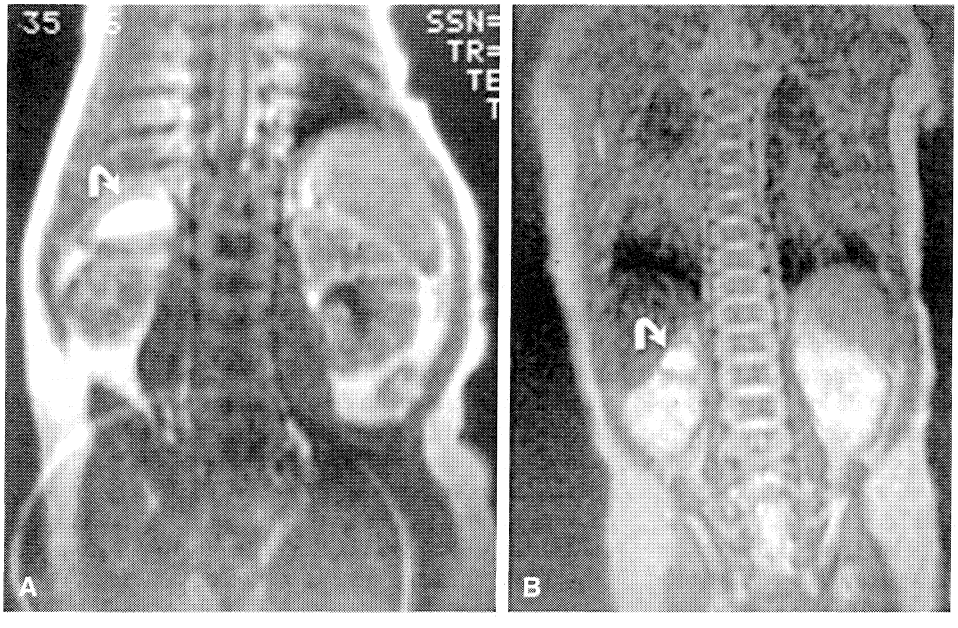


Fig. 101-1. Imagen brillante en una resonancia magnética **(A)** correspondiente a una hemorragia suprarrenal (flecha) y su resolución posterior **(B)**.

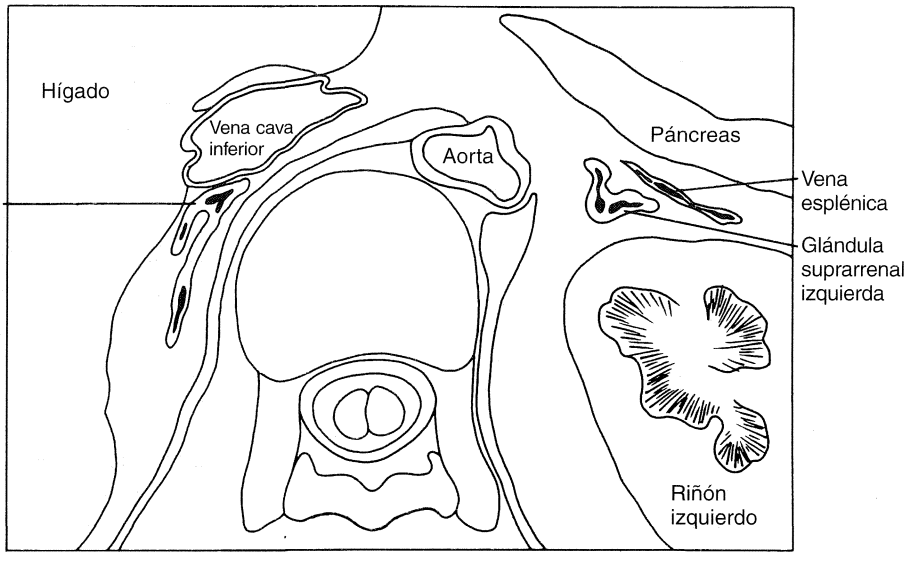


Fig. 101-2. Esquema anatómico que muestra la posición de las glándulas suprarrenales en relación con el diafragma, la vena cava inferior y los riñones. (De Vaughan ED Jr, Carey RM [eds.]. Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.)

sarrollo (Breault y col., 1998), pero las glándulas presentan riesgo de **hemorragia en el momento del nacimiento, cuadro que en la actualidad se diagnostica con rapidez por resonancia magnética (RM)** (fig. 101-1).

El diagnóstico por imágenes en secciones brindó una comprensión más acabada sobre la apariencia precisa de las glándulas suprarrenales. Ambas son aplanadas en su parte anterior con un sector central más grueso que los mediales y laterales (Kazam y col., 1989). Los pliegues corticales pueden confundirse con adenomas pequeños, sobre todo cuando se los observa en secciones sagitales y en especial en el hiperaldosteronismo primario, cuyas lesiones son pequeñas.

La glándula suprarrenal derecha se encuentra ubicada sobre el riñón homolateral en posición posterolateral con respecto a la vena cava inferior. La superficie anterior guarda contacto directo con la superficie posteroinferior del hígado. Por consiguiente, desde un abordaje anterior y desplazando con suavidad el hígado en sentido cefálico es posible exponer hacia el extraperitoneo la superficie anterior de la glándula, con la cava inferior en ubicación medial (fig. 101-2). Al seguir la curvatura lumbar de la columna vertebral ambas glándulas suprarrenales adoptan una ubicación más posterior y se vuelven inaccesibles a la disección quirúrgica superior.

La glándula suprarrenal izquierda guarda un contacto más estrecho con el riñón y muchas veces la arteria renal izquierda corre por debajo de la vena suprarrenal homolateral cuando ésta ingresa en la vena renal izquierda. La glándula se encuentra en el polo superior del riñón, y su superficie anterior, así como la porción medial se localizan detrás del páncreas y de la arteria esplénica (véase fig. 101-2). La exposición de la superficie anterior de la glándula suprarrenal izquierda se logra al mantenerla en ubicación retroperitoneal y desplazar el bazo con delicadeza en sentido cefálico hacia el peritoneo. La sección del ligamento esplenorrenal facilita esta disección.

La irrigación sanguínea de las glándulas suprarrenales es delicada y abundante, estimado en 6 a 7mL/g por minuto y no depende de una sola arteria dominante. La arteria frénica inferior representa el suministro sanguíneo principal con ramas adicionales procedentes de la aorta y la arteria renal (fig. 101-3) (Pick y Anson, 1940; Anson y col., 1947). Además, en el 60% de las disecciones vasculares suprarrenales fetales se advierte un suministro arterial suprarrenal que proviene de las arterias gonadales (Bianchi y Ferrari, 1991). Las pequeñas arterias ingresan en la glándula en forma circunferencial y estrellada mientras que las superficies anterior y posterior permanecen avasculares. El drenaje venoso derecho suele producirse por una vena común que egresa por la parte superior de la glándula e **ingresa en la superficie posterior de la vena cava inferior; esta vena es corta, frágil y es la fuente más común de sangrado clínicamente significativo en el curso de la suprarrenalectomía derecha** (fig. 101-4).

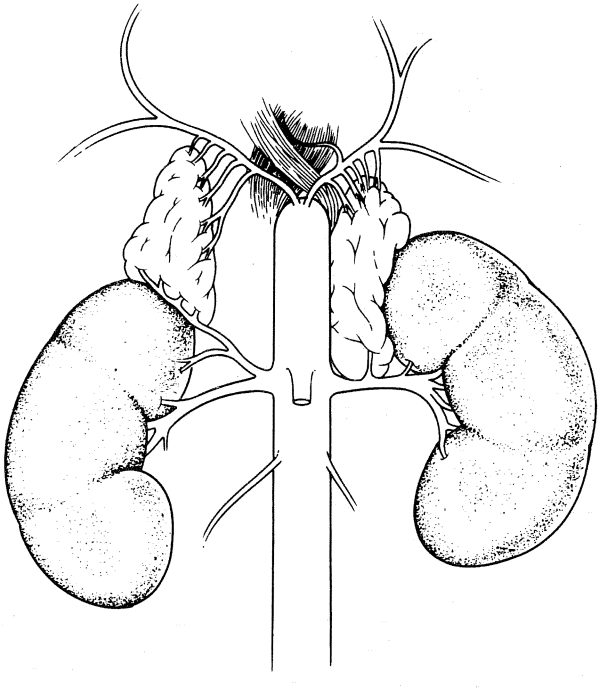


Fig. 101-3. Riego arterial de las glándulas suprarrenales izquierda y derecha. (De Vaughan ED Jr, Carey RM [eds.]. Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.)

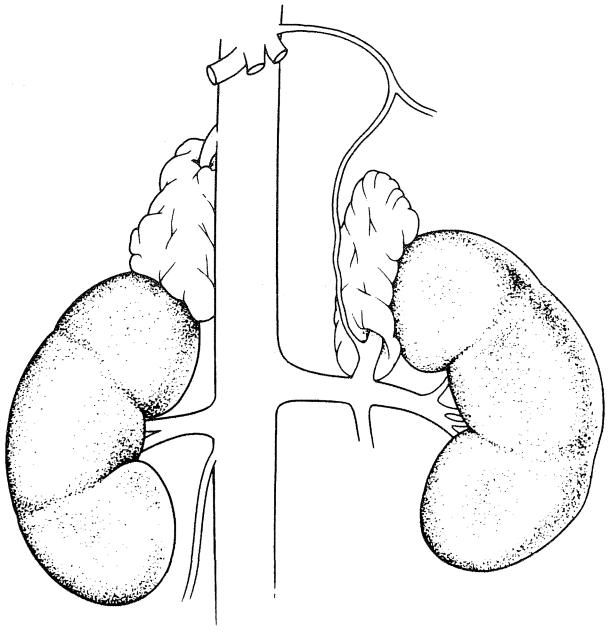


Fig. 101-4. Drenaje venoso de las glándulas suprarrenales izquierda y derecha con especial atención a la vena comunicante izquierda que es medial y drena en el sistema frénico. (De Vaughan ED Jr, Carey RM [eds.]. Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.)

La vena izquierda desemboca directamente en la vena renal izquierda, a unos 3 cm de la vena cava inferior y a menudo enfrentada a la vena gonadal (Johstone, 1957). **A veces no es posible reconocer de manera adecuada la vena frénica inferior izquierda, que habitualmente se comunica con la vena suprarrenal, pero luego sigue un recorrido medial y puede ser lesionada durante la disección del borde medial de la glándula.**

El desarrollo de la corteza suprarrenal se produce a partir del mesodermo y el de la médula a partir del neuroectodermo. Durante la quinta semana de desarrollo proliferan las células mesoteliales localizadas entre la raíz del mesenterio y las gónadas en desarrollo, e invaden el mesénquima. Estas células dan origen a la corteza fetal y una segunda migración de células conforma la corteza definitiva; hay un tipo celular adicional que es de origen mesonéfrico (Crowder, 1957). La relación estrecha entre las gónadas, los riñones y las glándulas suprarrenales en desarrollo explica en general el hallazgo de tejido suprarrenal ectópico o aberrante. El tejido suprarrenal heterotópico suele asociarse con el riñón pero se constató también su relación con el ligamento ancho, los vasos gonadales, el cordón espermático, el canal de Zuck, el útero, los testículos y sitios de fijación peritoneal (Culp, 1959; Schechter, 1968).

En el microscopio la corteza suprarrenal madura constituye el 90% de la glándula y se divide en tres zonas:

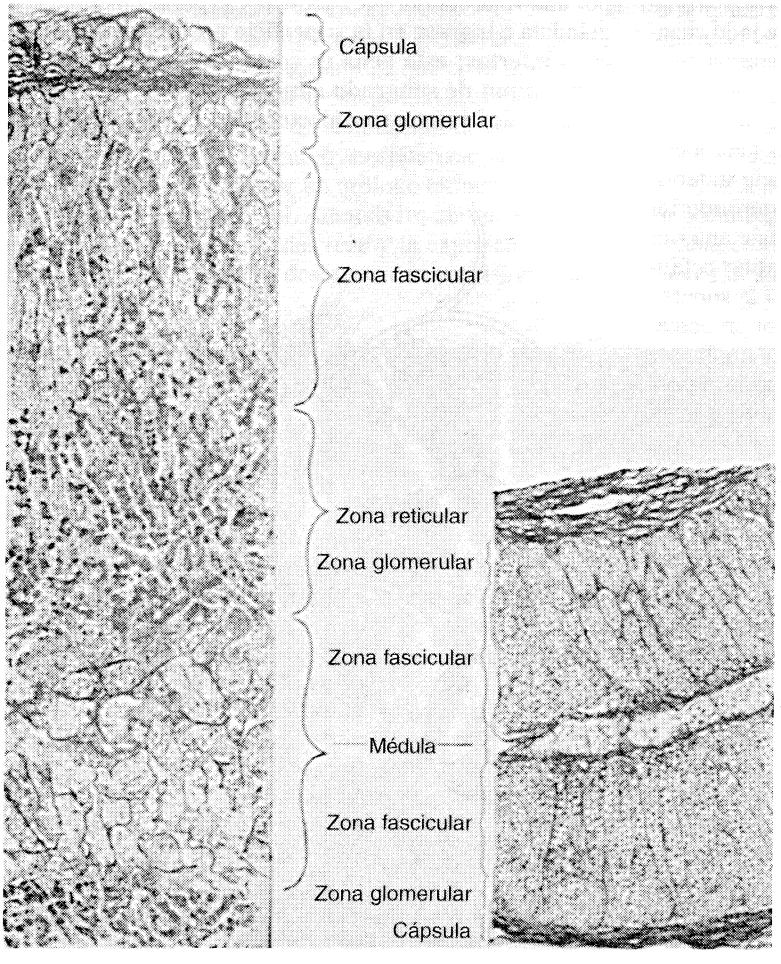


Fig. 101-5. Sección de la glándula suprarrenal de un hombre (*izquierda*) y de un bebé de 6 meses (*derecha*) (Tinción de azan de Mallory, aproximadamente X105). (De Fawcett DW. Bloom y Fawcett. A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986. Con autorización del Dr. Don W Fawcett.)

glomerular, fascicular y reticular (fig. 101-5). La división en zonas se completa a los 18 meses, aunque no se alcanza la configuración adulta hasta los 10 a 12 años (Moore y col., 1989). La zona glomerular es menos prominente en los seres humanos que en otras especies y es el sitio de producción de aldosterona. Las zonas fascicular y reticular conforman un área funcional única que produce glucocorticoides, andrógenos y estrógenos.

La médula suprarrenal deriva de células de la cresta neural que migran en la séptima semana para formar cúmulos que penetran en la corteza fetal y dejan nódulos de neuroblastos diseminados en la corteza. Los nódulos corticales neuroblásticos experimentan regresión a medida que se forma la médula, pero es posible que persistan y no deberían confundirse con un neuroblastoma in situ. Hacia la semana 20 se observa una médula primitiva, pero no hay una médula definida hasta que se atrofia la corteza fetal.

La médula es blanda y de aspecto gelatinoso; puede disecarse y separarse de manera sencilla de la corteza para un trasplante de médula suprarrenal (Madrazo y col., 1987). La médula produce noradrenalina y adrenalina, y la reacción se ve facilitada en presencia de glucocorticoides. Además hay evidencias morfológicas acerca de una interacción estrecha entre las células cromafines y las corticales de la glándula suprarrenal, lo que sugiere un posible papel paracrino en la neurorregulación de la corteza suprarrenal (Bornstein y col., 1991). Las células cromafines son poliédricas, se disponen en cordones y están ricamente inervadas. Las células secretoras de adrenalina y noradrenalina difieren entre sí (Tannebaum, 1970).

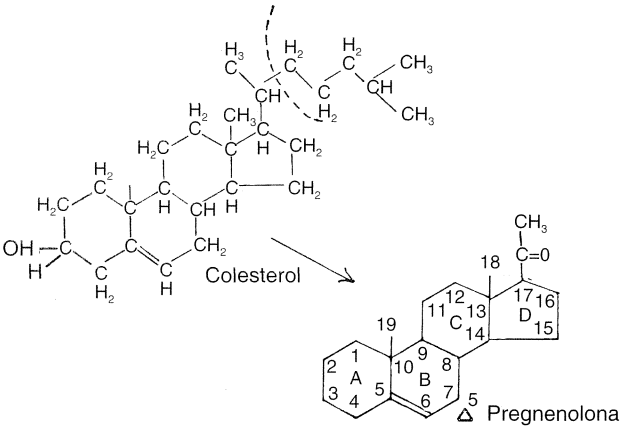


Fig. 101-6. Conversión de colesterol en pregnenolona. La fórmula del colesterol muestra la estructura esteroide completa; la fórmula de la pregnenolona muestra la representación convencional de la molécula esteroide con la designación de los anillos mediante letras y la numeración de los átomos de carbón.

FISIOLOGÍA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales pueden considerarse dos órganos distintos desde el punto de vista funcional: la corteza y la médula. Cada una tiene su fisiología particular y sus propios productos secretorios de activación hormonal.

Corteza suprarrenal

A partir de un precursor común las zonas de la corteza suprarrenal producen una serie de hormonas esteroides que muestran un abanico de acciones, entre las que se incluyen la retención de sal, la homeostasis metabólica y el desarrollo sexual (adrenarca). En la figura 101-6 se representa la estructura esteroide básica de la pregnenolona, derivada del colesterol. La zona glomerular es la única fuente del principal mineralocorticoide aldosterona, que regula la reabsorción de sodio en el riñón, el intestino y las glándulas salivales y sudoríparas (Carey y Sen, 1986). Las otras zonas producen y segregan cortisol, el principal glucocorticoide humano, y los **andrógenos principales dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEAS) y androstenodiona**. Las figuras 101-7 y 101-8 representan las vías de producción de estos esteroides. El paso inicial en la formación de todas estas hormonas es la producción de pregnenolona (véase fig. 101-6) (Lindzey y Korach, 1997).

Como se expone con más detalle en otro apartado de este texto, la deficiencia de una de las cinco enzimas necesarias para convertir el colesterol en cortisol es la causa del conjunto de patologías denominado *hiperplasia suprarrenal congénita* (New, 2001). La presentación de los complejos sintomáticos depende de la deficiencia enzimática específica, la falta de retroalimentación hipofisaria y, como consecuencia, la hiperplasia suprarrenal y el exceso de precursores proximales.

El exceso de uno o varios productos esteroides produce los signos y los síntomas característicos del síndrome de Cushing, el hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) o el carcinoma suprarrenal.

Ahora que estas vías se establecieron con claridad es posible alterar el sistema adrede con fines diagnósticos. Por ende, es posible estimular el sistema con hormona

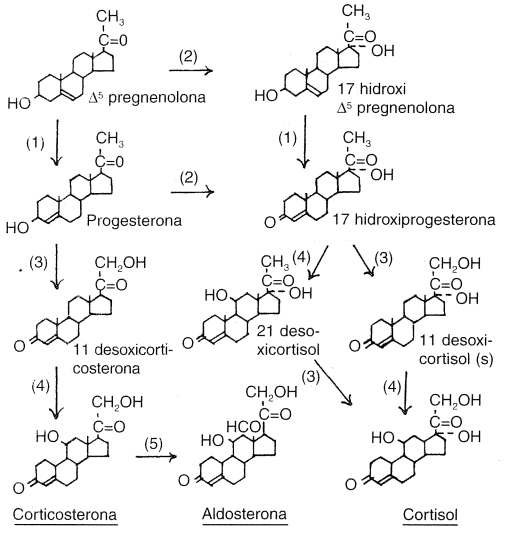


Fig. 101-7. Síntesis de corticoesteroides en la corteza suprarrenal. Los sistemas enzimáticos están numerados: *1*, β-hidroesteroide deshidrogenasa: complejo β5-oxosteroide isomerasa; *2*, C-17 hidroxilasa; *3*, C-21 hidroxilasa; *4*, C-11 hidroxilasa; *5*, C-18 hidroxilasa. La β significa una doble ligadura, y los números conexos muestran su posición en el núcleo.

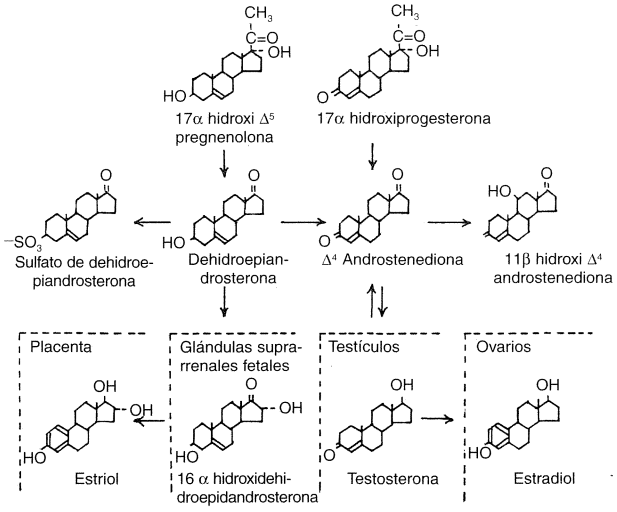


Fig. 101-8. Síntesis de hormonas sexuales. Los dos paneles superiores del esquema muestran la síntesis de los andrógenos suprarrenales. El panel inferior muestra la conversión de androstenodiona en testosterona (testículos, corteza suprarrenal y, en menor medida, el hígado); la hidroxilación 16β de la dehidroepiandrosterona por las suprarrenales fetales y la conversión a estrógenos en la placenta; y la conversión de andrógenos en estrógenos en el ovario. Nótese que los pasos iniciales en la síntesis de las hormonas sexuales son iguales en todos estos órganos.

adrenocorticotrófica (ACTH), también conocida como corticotrofina, para investigar la insuficiencia suprarrenal; suprimirlo con dexametasona, un glucocorticoide sintético, para identificar diversos tipos de síndrome de Cushing; o interrumpirlo con metirapona, un fármaco que inhibe la enzima 11β hidroxilasa y genera la disminución del cortisol circulante y la estimulación del eje hipotálamo-hipofisario para aumentar el nivel de ACTH (Liu y col., 2001).

Regulación de la liberación hormonal

La regulación de la liberación de corticoesteroides involucra una interacción compleja entre el hipotálamo, la glándula hipófisis y las glándulas suprarrenales. El ACTH es un polipéptido 39-aminoacídico que ejerce gran influencia sobre la corteza suprarrenal (Hoffman, 1974). Lo produce una proteína voluminosa (290 aminoácidos) denominada pro-opiomelanocortina (POMC). Otros péptidos derivados de la POMC son la β-

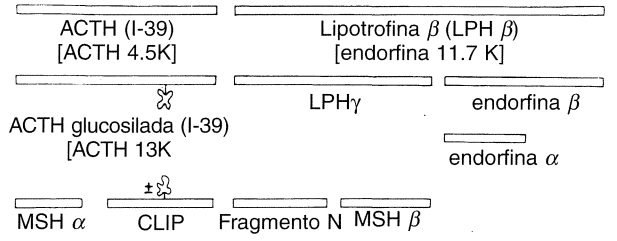


Fig. 101-9. Relaciones estructurales de los péptidos con un compuesto relacionado con la proopiomelanocortina. (Adaptado de Eipper BA, Mains RE. Structure and biosynthesis of pro-adrnocorticotropin/endorphin and related peptides. Endocr Rev 1980;1:2.)

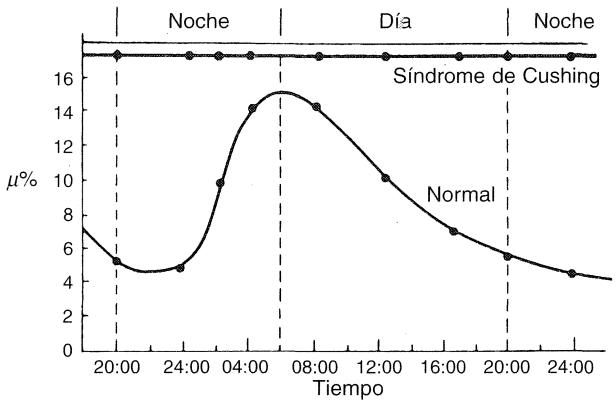


Fig. 101-10. Comparación entre el ritmo circadiano de la secreción plasmática de cortisol en un sujeto normal y la ausencia de ritmo en un paciente con síndrome de Cushing. (De Bergland RM, Harrison TS. Pituitary and adrenal. En: Schwartz SI [ed.]. Principles of Surgery, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1979, p 1493.)

lipotrofina (β-LPH), hormona estimulante de melanocitos alfa (α-MSH), hormona estimulante de melanocitos beta (β-MSH), β-endorfina y encefalina metionina (fig. 101-9) (Mains y Eipper, 1980; Tepperman y Tepperman, 1987). La secreción de ACTH se caracteriza por un ritmo diurno intrínseco que produce modificaciones paralelas en el cortisol y el ACTH (fig. 101-10) (Orth y col., 1967; Kreiger, 1975). La ausencia de las variaciones diurnas normales en el cortisol plasmático constituye un hallazgo crítico en los pacientes con síndrome de Cushing. **La hormona liberadora de corticotrofina (CRH) se sintetiza en el hipotálamo y se conduce a la hipófisis anterior por la sangre portal** (Taylor y Fishman, 1988). **La CRH es un péptido 41-aminoacídico lineal** (Speiss y col., 1981; Vale y col., 1981) **que estimula la liberación de ACTH** y otros productos de la POMC, quizá por medio de un proceso dependiente del monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) que requiere calcio (Vale y col., 1981). Otros factores estimulantes del ACTH son la vasopresina, oxitocina, adrenalina, angiotensina II (AII) péptido intestinal vasoactivo (VIP), serotonina, péptido liberador de gastrina, factor natriurético auricular (FNA) y ácido γ-aminobutírico (GABA) (Antoni, 1986). **Para finalizar, la secreción de ACTH se relaciona en forma recíproca con el nivel circulante de cortisol.**

La producción suprarrenal de andrógenos en las zonas reticular y fascicular también se halla bajo la influencia del ACTH, pero intervienen otros mecanismos. El nivel de DHEA aumenta luego de la administración de ACTH; se produce una elevación posterior de DHEAS, que es probable que se deba a la conversión periférica lenta (Vaitukaitis y col., 1969). Sin embargo, hay situaciones en que la estimulación suprarrenal de andrógenos está disociada conclaridad del ACTH, como en la adrenarca, la pubertad, el envejecimiento, el ayuno y el estrés (Parker y Odell, 1980).

Al contrario de lo que sucede con los glucocorticoides y los andrógenos suprarrenales, **el control fisiológico primario de la secreción de aldosterona es la AII** (Laragh y col., 1969; Laragh y Sealey, 1992). **El control del ACTH es secundario.** En los capítulos 6 y 7 se efectúa

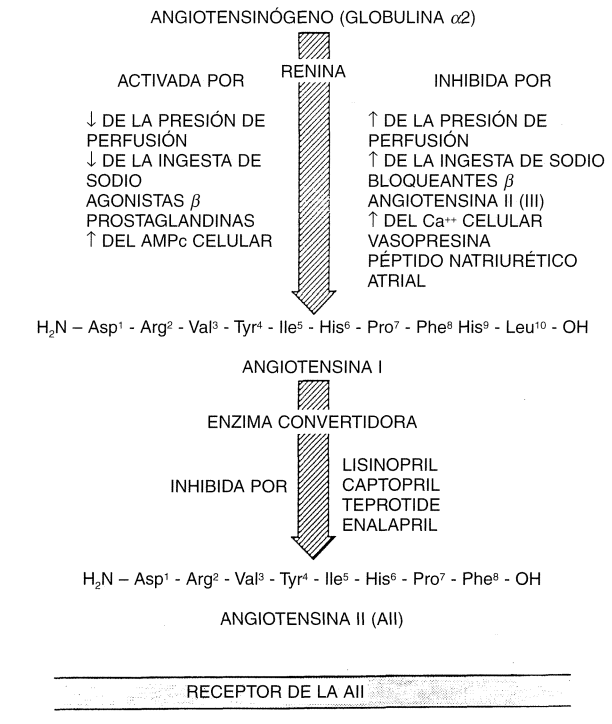


Fig. 101-11. Factores estimulantes e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

una revisión exhaustiva de la fisiología del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se requiere un conocimiento preciso del sistema para comprender la fisiopatología del hiperaldosteronismo primario y asistir a los pacientes.

El sensor crítico del sistema renina-angiotensina-aldosterona reside en el aparato yuxtaglomerular renal. En consecuencia, en respuesta a una variedad de estímulos, pero sobre todo a la disminución de la perfusión renal (fig. 101-11), se produce la liberación de renina, la formación de AII y la subsiguiente secreción de aldosterona, que promueve la retención de sodio en un intento por restaurar la perfusión renal (fig. 101-12). Por el contrario, si hay retención de sodio, la secreción de renina se suprime, cae la secreción de aldosterona y aumenta el sodio urinario. En la figura 101-13 se representa la relación inversa hallada en voluntarios normales entre la actividad de la renina plasmática (ARP) o la aldosterona y la excreción urinaria de sodio.

El potasio es otro estímulo menos potente para la liberación de aldosterona; por lo tanto, en el sistema renina-angiotensina-aldosterona hay un segundo sistema cibernético que controla el nivel de potasio sérico (Laragh y Sealey, 1992). La hipopotasemia deprime la capacidad suprarrenal de sintetizar aldosterona y puede reducir la aldosterona plasmática hasta llevarla a niveles normales en pacientes con hipopotasemia e hiperaldosteronismo (Herf y col., 1979).

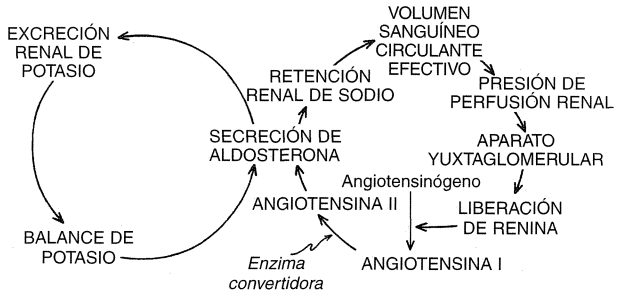


Fig. 101-12. Control de la secreción de aldosterona por medio de las interrelaciones entre los circuitos de realimentación del potasio y el sistema renina-angiotensina.

Acciones hormonales

Todas las hormonas esteroides se difunden de manera pasiva al interior de las células, se unen a las proteínas del receptor esteroide (SR) nuclear y producen su activación. A continuación el complejo SR-ligando activado se une a secuencias específicas de DNA, denominadas elementos de respuesta esteroide (SRE), que se asocian con regiones promotoras que regulan la transcripción de genes (Lindzey y Kurach, 1997). En ausencia de receptores estrogénicos (ER) los receptores androgénicos (AR) y de progesterona (PR) se localizan en primer término en el núcleo, mientras que los receptores de glucocorticoides (GR) lo hacen en el citoplasma.

Los glucocorticoides poseen una vía no nuclear adicional que es importante en el control del ACTH. Esta vía participa de numerosas actividades, como inhibición de la síntesis de prostaglandina, del flujo cálcico y de la cAMP proteincinasa, entre otras (Hubbard y col., 1990).

Los glucocorticoides son esenciales para la vida, incluso después de implementarse el reemplazo mineralocorticoide. Los glucocorticoides ejercen sus efectos sobre un espectro amplio del metabolismo celular que implica la acumulación de glucógeno en el hígado y el músculo, aumento de la gluconeogénesis, alteración en la utilización de la glucosa periférica, atrofia muscular y miopatía, osteopenia, inflamación por mecanismo inmune y numerosas interacciones con otras hormonas (cuadro 101-1) (Howards y Carey, 1991; Chrousos, 1995).

La aldosterona ejerce el 95% de la actividad mineralocorticoide suprarrenal y su finalidad es mantener el equilibrio del sodio y el potasio, como se explicó antes. Entre los sitios activos se incluyen el riñón, el intestino, las glándulas salivales y las sudoríparas. En todas las localizaciones el efecto consiste en estimular la reabsorción de sodio y aumentar la secreción de potasio e hidrógeno mediante la activación de la Na^+-K^+ ATPasa o de las permeasas en la membrana luminal (Biglieri y col., 1990).

La actividad de los andrógenos suprarrenales es débil en comparación con la testosterona y solo parece adquirir relevancia en estados patológicos como la hiperplasia suprarrenal congénita, en la que puede haber un exceso de producción.

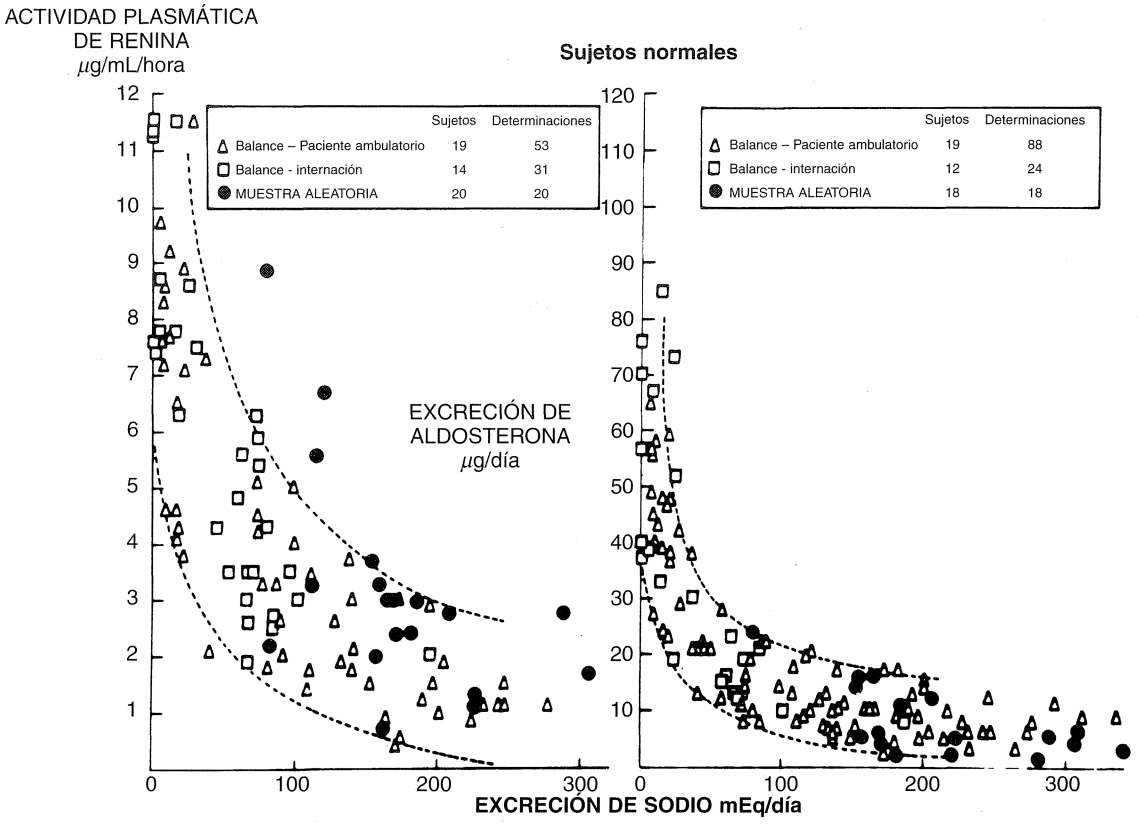


Fig. 101-13. Muestras plasmáticas obtenidas al mediodía que definen la relación entre la actividad de renina, y la correspondiente excreción urinaria de aldosterona en 24 h, con el ritmo diario simultáneo de excreción de sodio. Para estos sujetos normales, los datos describen una relación hiperbólica dinámica entre cada hormona y la excreción de sodio. Las fluctuaciones dinámicas de la renina en respuesta a las modificaciones en la ingestión de sodio ayudan a mantener una tensión arterial constante en presencia de variaciones amplias en el equilibrio de sodio. En el riñón, la renina y la aldosterona colaboran para conservar o eliminar sodio en respuesta a las modificaciones en la ingestión dietética de sodio. Los sujetos estudiados mostraron relaciones similares tanto con dietas ambulatorias aleatorias como con dietas hospitalarias cuidadosamente controladas. Esto convalida el uso de este nomograma en el estudio de pacientes ambulatorios o en sujetos que no siguen dietas controladas. (De Laragh JH, Baer L, Brunner MR, et al. Angiotensin – the renin-aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular diseases. En: Laragh JH [ed.]. Hypertension Manual. Stoneham, Butterworth, Yorke Medical, 1974, p 313.)

Cuadro 101-1. *Efectos e implicancias de los glucocorticoides*

Efectos	*Implicancias clínicas*
Estimulan la contracción muscular esquelética y cardíaca	Su ausencia produce debilidad
Producen catabolismo proteico	Su exceso produce caquexia y debilidad
Inhiben la formación de hueso	Su exceso ocasiona adelgazamiento de la piel y fragilidad capilar
Inhiben la síntesis de colágeno	
Aumentan la contractilidad vascular y disminuyen la permeabilidad	Su ausencia dificulta el mantenimiento de la tensión arterial
Poseen actividad antiinflamatoria	Los esteroides exógenos son útiles en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias
Poseen actividad antiinmune	Los esteroides exógenos son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades inmunitarias y en trasplantes
Mantienen el filtrado glomerular normal	Su ausencia reduce el filtrado glomerular

De Howards SS, Carey RM: The adrenals. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1991.

Metabolismo

El conocimiento de la liberación, el metabolismo y las vías de excreción de estos esteroides es crítico para comprender las pruebas utilizadas en el diagnóstico de los trastornos suprarrenales. El 80% del cortisol plasmático circula ligado a la globulina ligadora de corticosterona, un 10 a un 15% lo hace ligado a la albúmina y otro 7 al 10% circula libre.

En consecuencia, las variaciones que experimentan las proteínas ligadoras repercuten sobre el valor total del cortisol plasmático pero no sobre el valor del cortisol libre, que es metabólicamente activo (Baxter y Tyrrell, 1981). En la actualidad se dispone de pruebas precisas para determinar el nivel de cortisol plasmático. Por ello la variación diurna del cortisol plasmático y su respuesta a la inhibición con dexametasona se transformaron en pruebas críticas en la evaluación de los pacientes con presunción de síndrome de Cushing (Orth, 1995; Liu y col., 2001). También se utiliza la medición del cortisol libre urinario como tprueba de screening, aunque 3,3% de los individuos delgados, obesos o con enfermedades crónicas muestra valores elevados, y en los niños éstos no están bien establecidos. Asimismo, se hallaron dificultades para establecer los

límites superiores de la secreción de 17 hidroxiesteroides. Esta determinación es muy útil para evaluar la función suprarrenal normal y en particular para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal o la hiperplasia suprarrenal congénita, que cursan ambas con niveles bajos de 17 hidroxiesteroides y elevados de 11 hidroxilasa.

El control preciso de los andrógenos suprarrenales no está claro por completo, aunque hay cierta participación del ACTH. La conversión periférica de DHEA a DHEAS contribuye con el nivel de DHEAS (Liu y col., 2001). La DHEA muestra cierta variación diurna. No hay producción significativa de DHEA en otros tejidos, salvo en ocasiones en la enfermedad poliquística ovárica y en los tumores gonadales productores de andrógenos (Osborn y Yannone, 1971; Nelson, 1980). Los pacientes con niveles elevados de DHEA cursan con un aumento paralelo de los 17 cetoesteroides que no se registra en los pacientes con virilización secundaria a un aumento de testosterona. Los niveles elevados de DHEA, androstenodiona o 17 cetoesteroides que no guardan proporción con la producción de glucocorticoides deben alertar acerca de la presencia de un carcinoma suprarrenal (Cohn y col., 1986). La prueba de función androgénica suprarrenal más utilizada en la actualidad es la determinación del valor plasmático de la DHEAS dado que es más exacta que la medición de androstenodiona. **Las concentraciones séricas elevadas de testosterona y DHEA son características de los tumores suprarrenales en mujeres que presentan hirsutismo** y se utilizan en la identificación del 5% de las mujeres con hirsutismo afectadas por una patología suprarrenal significativa (Derksen y col., 1994).

La aldosterona es la hormona principal retenedora de sodio y es segregada por la zona glomerular. Su unión a la albúmina y a las proteínas plasmáticas es débil (Laragh y Sealey, 1992), y tiene una vida media corta de 20 a 30 minutos. La aldosterona plasmática puede determinarse por radioinmunoensayo. Su valor plasmático debe relacionarse con el nivel de sodio del paciente y medirse junto con la ARP. Si se aplica la misma metodología, la excreción de aldosterona urinaria muestra una exactitud equivalente (fig. 101-13).

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal está compuesta por grandes células cromafines que segregan en mayor medida adrenalina, pero también noradrenalina y dopamina. Ante la exposición a sales de cromo las células se tiñen de color pardo como resultado de la oxidación de la adrenalina y la noradrenalina, lo que constituye el origen del término *célula cromafín* (fig. 101-14). La enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT), que cataliza la metilación de la noradrenalina para formar adrenalina, se localiza casi con exclusividad en la médula suprarrenal (Axelrod, 1962). En consecuencia, si se constata producción excesiva tanto de noradrenalina como de adrenalina, la lesión causante por lo geneal se localiza en las suprarrenales y no en otras localizaciones de tejido cromafín. Los datos sugieren que se requieren niveles elevados de glucocorticoides para mantener niveles elevados de PNMT y por ello de secreción de adrenalina (Wurtman y Axelrod, 1965). Estas observaciones explican la ubicación única que ocupa la médula suprarrenal y el sistema de drenaje venoso central en el interior de las glándulas suprarrenales que baña las células medulares con niveles elevados de glucocorticoides.

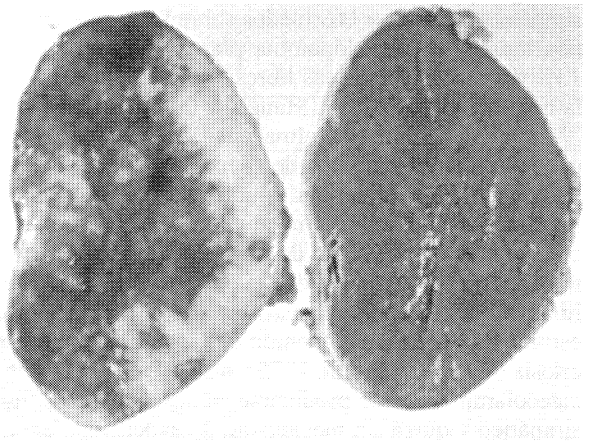


Fig. 101-14. Feocromocitoma con reacción cromafín (*a la derecha*).

La síntesis de catecolaminas comienza con la tirosina y la fenilalanina procedentes de la dieta, que son los sustratos (fig. 101-15). La síntesis de catecolaminas se produce en las glándulas suprarrenales, el sistema nervioso central y las terminales nerviosas adrenérgicas. La regulación principal de la biosíntesis de catecolaminas implica la activación y la inhibición de la actividad de la tirosina hidroxilasa, y la corteza suprarrenal ejerce cierta influencia (Mueller y col., 1970). La noradrenalina es la catecolamina principal y es segregada por las neuronas

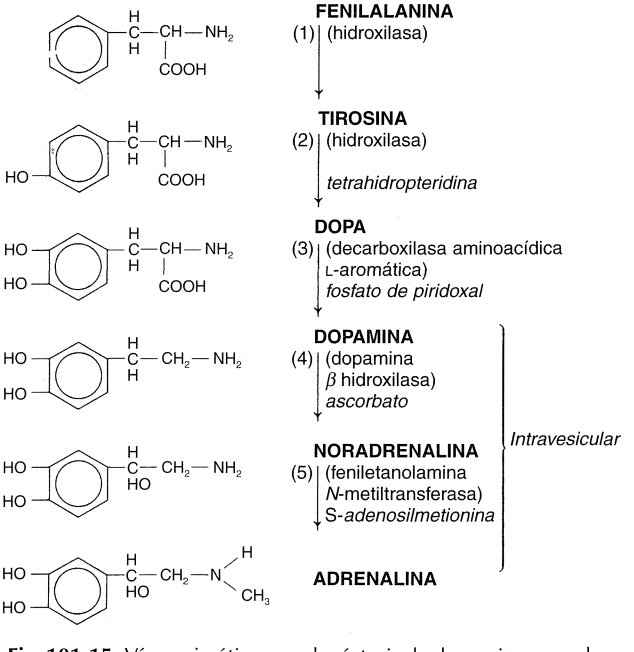


Fig. 101-15. Vía enzimática para la síntesis de dopamina, noradrenalina y adrenalina. Las enzimas se representan entre paréntesis; los cofactores en itálica. (Adaptado de Goodman AG, Goodman LS, Gilman A [eds.]. The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 6th ed. New York, Macmillan, 1980, p 72.)

simpáticas. Estudios efectuados sobre seres humanos sanos indican que la dopamina plasmática constituye el 13% de las catecolaminas libres; la adrenalina el 14% y la noradrenalina el 73% (Manger y Gifford, 1990).

Las catecolaminas se almacenan en vesículas separadas junto con el trifosfato de adenosina, las cromograninas y la enzima dopamina β-hidroxilasa. El estímulo de los nervios simpáticos preganglionares desencadenado por factores como estrés, dolor, frío, calor, asfixia, hipotensión, hipoglucemia y depleción de sodio aumenta la liberación de catecolaminas (Lewis, 1975). Después del estímulo se libera el contenido de las vesículas por exocitosis (Winkler y Smith, 1975). Además, la liberación de catecolaminas puede producirse en ausencia de estímulo simpático y quizá sin mecanismo de exocitosis, fenómeno que se postula en los pacientes con feocromocitoma.

Metabolismo de las catecolaminas

Las catecolaminas se eliminan con rapidez de la circulación y su vida media plasmática no alcanza los 20 segundos (Ferreira y Vane, 1967). En la figura 101-16 se representan las vías metabólicas de las catecolaminas. La recaptación neuronal es un mecanismo de gran importancia para la remoción de la noradrenalina del espacio sináptico con el fin de permitir su nueva liberación; este mecanismo recibe la denominación de *captación* (Iverson, 1975). Las catecolaminas se degradan por la acción de la catecol-*O*-metiltransferasa y la monoaminooxidasa, proceso iniciado por cualquiera de las dos enzimas. **El metabolito urinario primario es el ácido vainillilmandélico, acompañado de otros productos metabólicos, como metanefrina, normetanefrina y sus derivados,** que a menudo se miden en la evaluación de pacientes con feocromocitoma (Reckler y col., 1989).

Acciones de las catecolaminas

Las catecolaminas ejercen diversos efectos por medio del estímulo de receptores celulares específicos (adrenorreceptores), que son sitios fijadores de proteínas (cuadro 101-2). La diversidad de efectos que ejercen las catecolaminas circulantes sobre distintos órganos al actuar sobre receptores específicos determina la diversidad de síntomas que exhiben los pacientes con feocromocitomas. Además, los distintos tumores pueden producir diferentes cantidades de noradrenalina, adrenalina o dopamina.

Las acciones de la adrenalina y la noradrenalina no son autónomas por completo y dependen de las dosis. En consecuencia, la clasificación de las hormonas adrenérgicas naturales en alfa o beta, o de los agentes bloqueantes, como un antagonista α_1, es útil pero no caracteriza plenamente la actividad de la hormona o el antagonista en todos los contextos clínicos.

SÍNDROME DE CUSHING

El *síndrome de Cushing* describe el complejo sintomático causado por el exceso de glucocorticoides circulan-

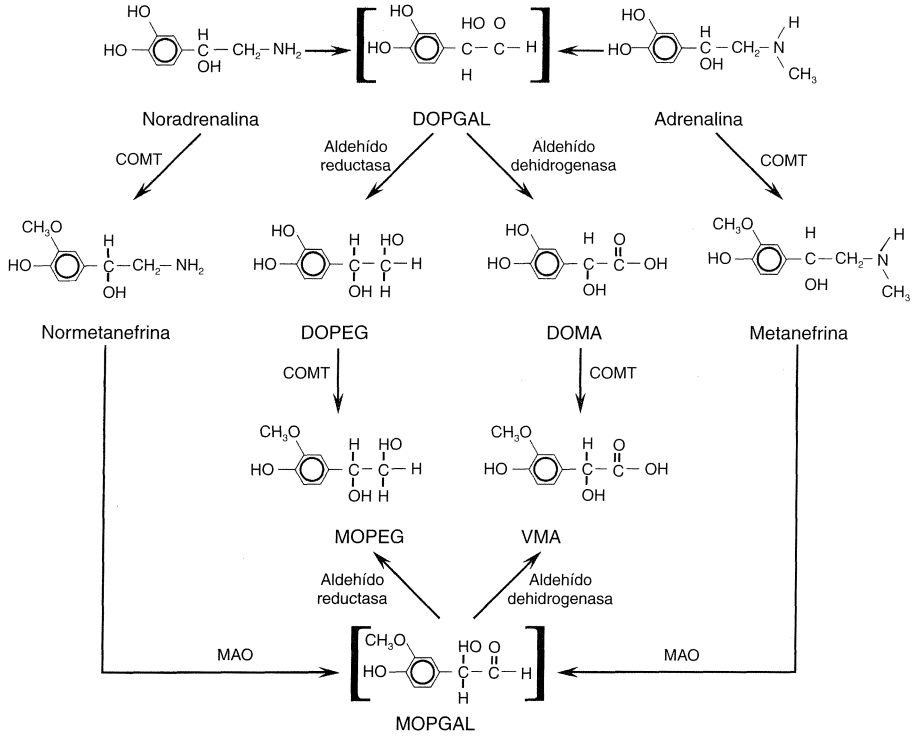


Fig. 101-16. Etapas en la disposición metabólica de las catecolaminas. Tanto la noradrenalina como la adrenalina sufren primero una desanimación oxidativa por parte de la monoaminooxidasa (MAO) transformándose en 3,4 dihidroxifenilglucoaldehído (DOPGAL) y luego una reducción a 3,4 dihidroxifeniletilenglicol (DOPEG) o una oxidación a 3,4 ácido dihidroximandélico (DOMA). Alternativamente pueden metilarse al inicio por la catecol-*O*-metiltrasnferasa (COMT) a normetanefrina y metanefrina, respectivamente. La mayor parte de los productos de ambas reacciones luego se metaboliza por la otra enzima para formar los productos excretorios principales que son 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (MOPEG o MHPG) y ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (VMA). El MOPEG libre se convierte casi en su totalidad en VMA. Las glucolaminas y hasta cierto grado las aminas *O*-metiladas y las catecolaminas pueden conjugarse a los sulfatos o glucuronatos respectivos. (De Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. Neurotransmission: The autonomic and somatic nervous system. En: Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P [eds.]. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1996, p 105.)

Cuadro 101-2. *Receptores de las catecolaminas*

Receptores adrenérgicos
Alfaadrenérgicos
α_1
Agonistas postsinápticos
Músculo liso vascular: vasoconstricción
Próstata: contracción
Hígado: glucogénesis
α_2
Presinápticos: inhiben la liberación de noradrenalina
Postsinápticos: agonistas
Grandes venas: venoconstrictores
Cerebro: disminuyen el flujo simpático
Páncreas: inhiben la secreción de insulina
Intestino: relajación
Adipocitos: inhiben la lipólisis
Betaadrenérgicos
β_1
Corazón: efectos inotrópico y cronotrópico
Adipocitos: lipólisis
Riñón: estimulan la liberación de renina
β_2
Pulmón: broncodilatación
Músculo liso vascular: vasodilatación
Hígado: gluconeogénesis
Útero: relajación
Intestino: relajación
Dopaminérgicos
DA_1: vascular, vasodilatación
DA_2: presinápticos, inhiben la liberación de noradrenalina

Cuadro 101-3. *Prevalencia relativa de diversos tipos de síndrome de Cushing en 630 pacientes estudiados en diferentes períodos**

Diagnóstico	*Porcentaje de pacientes*
Síndrome de Cushing dependiente de corticotrofina	68
Enfermedad de Cushing	12
Síndrome de corticotrofina ectópica	<1
Síndrome de hormona ectópica liberadora de corticotrofina	
Síndrome de Cushing independiente de corticotrofina	10
Adenoma suprarrenal	8
Carcinoma suprarrenal	<1
Hiperplasia micronodular	<1
Hiperplasia macronodular	
Seudosíndrome de Cushing	
Depresión mayor	<1
Alcoholismo	<1

*Los datos se basan en un estudio que comprendía 146 pacientes consecutivos observados antes de 1993 en el Vanderbilt University Medical Center y en informes publicados que describen un total de 484 pacientes. Dado que estas series así como muchas otras fueron comunicadas por grandes centros de referencia, la proporción de pacientes con diagnósticos poco habituales puede ser exagerada en comparación con el número de sujetos con diagnósticos más frecuentes. La prevalencia del seudosíndrome de Cushing depende en gran medida del umbral de sospecha clínica de cada médico. Las proporciones de las diferentes causas de síndrome de Cushing en niños y adolescentes pueden diferir ligeramente de las constatadas en los adultos; por ejemplo, el síndrome de corticotrofina ectópica es menos común en niños.

De Orth DN: Cushings syndrome. N Engl J Med 1995;332:791.

tes (Cushing, 1912, 1932; Nicman y Cutler, 1995). El concepto es amplio e implica pacientes con hipersecreción hipofisaria de ACTH (corticotrofina), **enfermedad de Cushing –que representan el 75 al 85% de los sujetos con síndrome de Cushing endógeno–**; adenomas o carcinomas suprarrenales y secreción ectópica de ACTH o CRH (Carey y col., 1984), o cerca del 20% de los que presentan enfermedad dependiente de ACTH (Meador y col., 1962; Hardy, 1982; Howlet y col., 1985; Carpenter, 1986; Scott, 1990) (cuadros 101-3 y 101-4).

La afección es poco frecuente, se presenta más a menudo en adultos jóvenes y es más común en mujeres. **Siempre se debe comenzar por descartar la presencia de una fuente exógena, dado que la causa más común de síndrome de Cushing son los tratamientos basados en esteroides.** Es frecuente que el paciente no tenga conciencia de utilizar un preparado con esteroides, sobre todo en el caso de cremas o lociones (Champion, 1974; Flavin y col., 1983). La enfermedad presenta numerosas manifestaciones que son producto de las acciones variadas de los glucocorticoides (véase cuadro 101-1). Hay pocas enfermedades en las que la apariencia clínica del paciente es de tanta utilidad para la presunción diagnóstica (fig. 101-17 y 101-18). Las fotografías viejas son útiles para documentar las modificaciones producidas en la apariencia. En el cuadro 101-5 se describen las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome de Cushing, según se constataron en varias series de pacientes. Los hallazgos clínicos no distinguen a los pacientes con enfermedad de Cushing de los portadores de adenomas o carcinomas suprarrenales. La mayoría de los sujetos con ACTH ectópica no presenta las características típicas (Bagshaw, 1960) pero cursa con caquexia secundaria al tumor subyacente e hipertensión, alcalosis hipopotasémica y pigmentación de la piel (Bagshaw, 1960; Schambelan y col., 1971). En los niños las características más frecuentes son aumento de peso y retraso en el crecimiento (Magiakou y col., 1994). La virilización en la mujer o la feminización en el hombre deberían plantear la sospecha de carcinoma suprarrenal, aunque es mayor la proporción de pacientes que se presentan con las

Cuadro 101-4. *Fuentes de ACTH ectópica en 100 casos*

Tumor	*Cantidad*
Carcinoma de pulmón	52
Carcinoma de páncreas (incluido el carcinoide)	11
Timoma	11
Adenoma bronquial benigno (incluido el carcinoide)	5
Feocromocitoma	3
Carcinoma de tiroides	2
Carcinoma hepático	2
Carcinoma de próstata	2
Carcinoma de ovario	2
Carcinoma indiferenciado de mediastino	2
Carcinoma de mama	1
Carcinoma de glándula parótida	1
Carcinoma de esófago	1
Paraganglioma	1
Ganglioma	1
Sitio primario no determinado	3

ACTH, hormona adrenocorticotrófica.

De Scott HW Jr, Orth DN. Hypercortisolism (Cushing's syndrome). En: Scott HW (ed.: Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990, p 145.

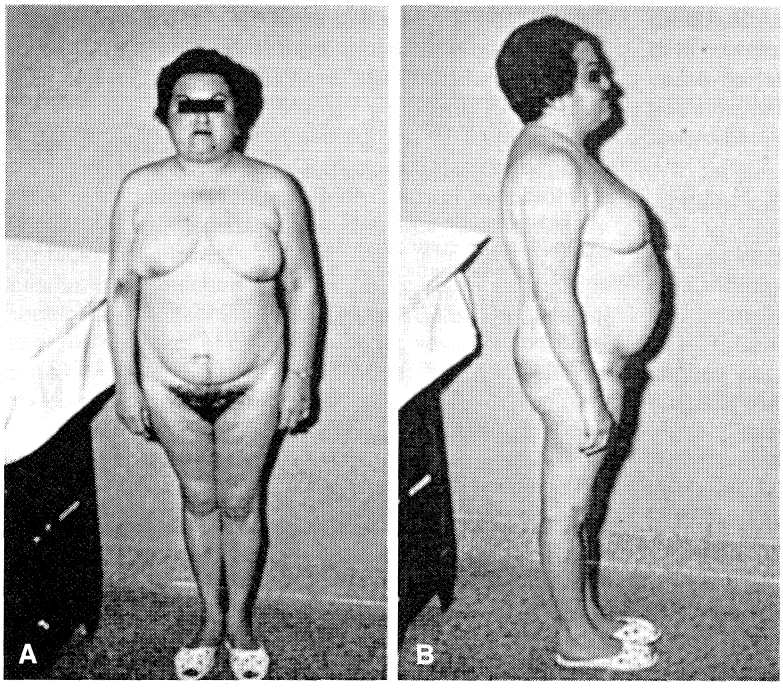


Fig. 101-17. A. Mujer de 34 años con síndrome de Cushing. La paciente muestra obesidad de tronco e hirsutismo leve. **B.** Nótese la ausencia de estrías cutáneas y equimosis, al contrario de lo que sucede con la mayoría de los casos presentados en los libros de texto.

manifestaciones tradicionales del exceso de glucocorticoides (Luton y col., 1990).

El manejo de los pacientes con síndrome de Cushing persigue los siguientes objetivos, que han sido articulados por investigadores de larga experiencia en la enfermedad: 1) descender la secreción diaria de cortisol a valores normales, 2) erradicar todo tumor que ponga en riesgo el estado de salud, 3) evitar la deficiencia endocrina permanente y 4) evitar la farmacodependencia permanente (Orth y Liddle, 1971; Orth, 1995). Es obvio que estos objetivos no pueden alcanzarse en todos los pacientes; sin embargo, son útiles como marco de referencia. Para iniciar la evaluación debe establecerse la causa del síndrome de Cushing en un paciente determinado. **Es importante diferenciar a los individuos que presentan trastornos de origen no endocrino con manifestaciones clínicas y a veces bioquímicas similares a las del síndrome de Cushing, de los que presentan el síndrome de Cushing verdadero;** estos cuadros recibieron la denominación de pseudosíndrome de Cushing. Es posible observar una secreción anómala cortical leve en casi un 80% de los pacientes con depresión mayor, y es fre-

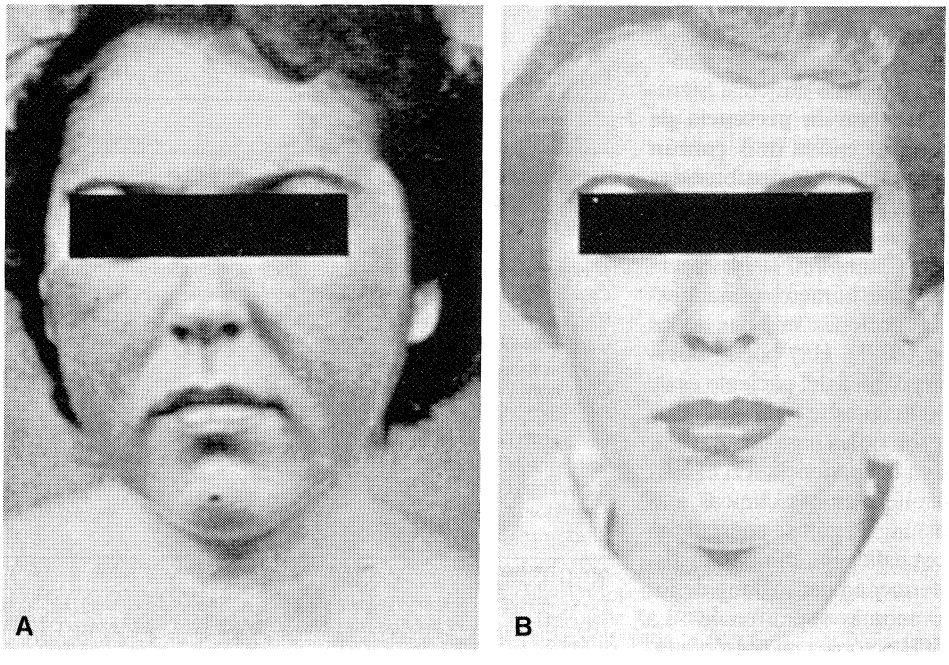


Fig. 101-18. A. Mujer de 23 años 6 meses después de haber desarrollado facies de luna llena y otros signos tempranos de síndrome de Cushing debido a un adenoma corticosuprarrenal izquierdo. **B.** La misma paciente 6 meses después de la resección quirúrgica del adenoma de corteza suprarrenal. (De Harrison JH. Surgery of the adrenals. En: Davis L [ed.]. Cristopher's Textbook of Surgery, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1964.)

cuente en los pacientes con alcoholismo crónico (Gold y col., 1986; Stewart y col., 1993; Orth, 1995).

Diagnóstico de laboratorio

La función glucocorticoide se evalúa mediante una batería de pruebas desarrolladas con el objeto de determinar la presencia de síndrome de Cushing y diferenciar las causas hipofisarias, suprarrenales y de secreción ectópica de ACTH (Orth y col., 1995; Liu y col., 2001) (fig. 101-19). El diagnóstico clínico de síndrome de Cushing se confirma con la demostración de secreción aumentada de cortisol. **La determinación de la excreción de cortisol urinario en 24 horas es el índice más directo y confiable de secreción de cortisol.** Orth (1995) recomendó que se midiera el cortisol urinario en dos o preferiblemente tres muestras consecutivas de orina de 24 horas recolectadas en forma ambulatoria. El investigador consideraba que era necesario tomar varias muestras para descartar errores en la recolección, y porque la excreción de cortisol presenta variaciones horarias y diarias. Al igual que en otras determinaciones sobre orina de 24 horas, la excreción de cortisol debe calcularse en función de la excreción de creatinina.

En el paciente que presenta aumento del cortisol urinario de 24 horas, recomendamos evaluar la presencia o la ausencia del ritmo circadiano normal mediante la determinación ambulatoria de los niveles de cortisol plasmático matinal y nocturno con el fin de continuar el diagnóstico. Tras la liberación de ACTH, los sujetos sanos muestran un aumento característico del cortisol plasmático en la mañana y un descenso por debajo de 5 ng/dL en la noche (véase fig. 101-10). Los pacientes con síndrome de Cushing pierden la variación diurna (Besser y Edwards, 1972) o presentan algunas variaciones en niveles basales más elevados (Glass y col., 1984).

Por lo general se continúa con la prueba de inhibición con dexametasona, tal como fuera desarrollada por Liddle (1960). La secreción hipofisaria de ACTH se regula por un mecanismo de realimentación inhibidor negativo que ejerce el cortisol. Liddle utilizó dexametasona, un esteroide sintético 30 veces más potente que el cortisol, para estudiar el mecanismo de retroalimentación hipofisario en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing. En sujetos normales la administración oral de 0,5 mg cada 6 horas durante 2 días produce una caída espectacular de los 17-hidroxicorticosteroides, el cortisol libre urinario o el cortisol plasmático (a menos de 5 ng/dL). Una simplificación de la prueba es administrar una dosis oral única de 1 mg entre las 11 PM y la medianoche, y determinar el nivel de cortisol plasmático entre las 8 y las 9 AM (fig. 101-20) (Paulotos y col., 1965; Sarvin y col., 1968). Sin embargo, este método es menos confiable que la prueba formal "a bajas dosis" en dos días descrita antes, sobre todo en pacientes obesos. Los pacientes con síndrome de Cushing muestran resistencia a la inhibición con dexametasona a bajas dosis. Esta resistencia era característica en todos los pacientes con síndrome de Cushing estudiados por Scott y Orth (1990). En la actualidad estas pruebas de inhibición a bajas dosis se reservan para los casos en que la excreción de cortisol urinario de 24 horas arroja datos dudosos (Orth, 1995) y son de especial utilidad para identificar pacientes con seudosíndrome de Cushing.

Cuadro 101-5. *Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing*

Manifestación	*Todos (%)**	*Enfermedad (%)†*	*Adenoma/ carcinoma (%)‡*
Obesidad	90	91	93
Hipertensión	80	63	93
Diabetes	80	32	79
Obesidad centrípeta	80	—	—
Debilidad	80	25	82
Atrofia muscular	70	34	—
Hirsutismo	70	59	79
Trastornos menstruales/disfunción sexual	70	46	75
Estrías purpúricas	70	46	36
Facies de luna llena	60	—	—
Osteoporosis	50	29	54
Hematomas	50	54	57
Acné/hiperpigmentación	50	32	—
Modificaciones en el psiquismo	50	47	57
Edema	50	15	—
Cefalea	40	21	46
Trastornos en la cicatrización	40	—	—

*Hunt y Tyrrell, 1978.
† Wilson, 1984
‡ Scott, 1973
De Scott HW Jr. En: Scott HW (ed.). Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.

Como alternativa, **la forma ideal de determinar si un paciente padece hipercorticismo dependiente o independiente del ACTH es efectuar la determinación simultánea de ACTH y de cortisol en plasma** (Raff y Findling, 1989). A pesar de que el momento ideal para determinar estas hormonas es cuando su concentración es más baja, entre la medianoche y las 2 AM, un enfoque más práctico es efectuar la prueba al atardecer. De nuevo, Orth (1995) recomendó efectuar las determinaciones de ambas hormonas en 2 días distintos por lo menos, y preferiblemente en 3. Si la concentración de cortisol plasmático es mayor que 50 μg/dL y la de corticotrofina menor que 5pg/mL, la secreción cortical es independiente de ACTH (el paciente tiene síndrome de Cushing suprarrenal primario). Si el nivel plasmático de ACTH supera los 50 pg/ml, la secreción cortical es dependiente de esta hormona (el paciente padece enfermedad de Cushing o síndrome de ACTH o CRH ectópicos) (Orth, 1995). Cuando no se dispone de los dos ensayos inmunoradiométricos se utiliza la prueba de inhibición con dexametasona en altas dosis que siempre fue la prueba estándar para diferenciar el síndrome de Cushing hipofisario del suprarrenal. Se administran altas dosis de dexametasona (2 mg cada 6 horas durante 2 días) y se determinan los niveles de cortisol plasmático y libre urinario. En los pacientes con enfermedad de origen hipofisario la inhibición de la secreción de cortisol debería superar el 50%. Los pacientes con adenomas o carcinomas suprarrenales no presentan esta inhibición. Además, las pruebas por lo general permiten establecer la diferencia entre la enfermedad de Cushing, que sólo presenta resistencia relativa a la retroalimentación negativa glucocorticoide, y el sín-

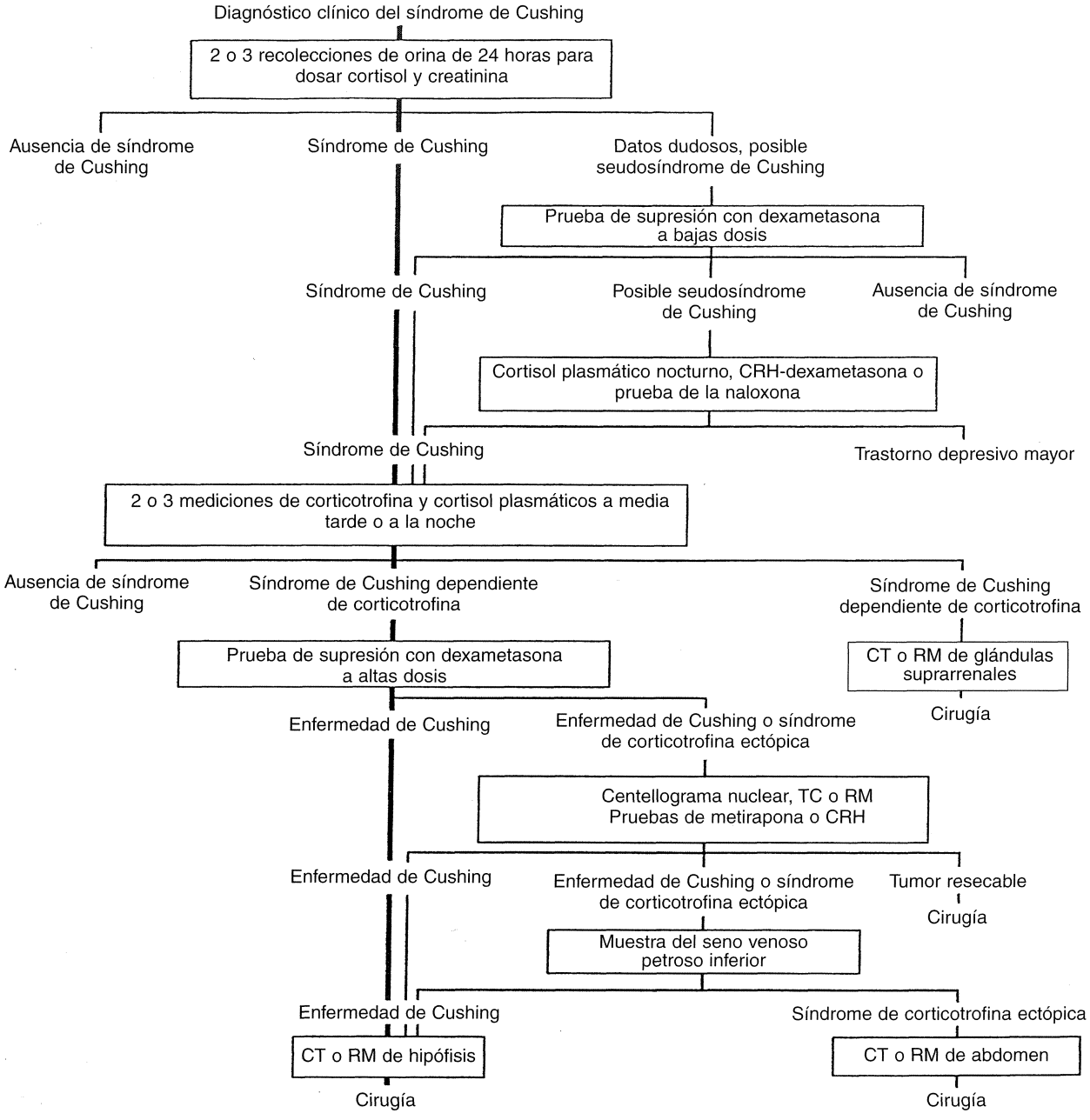


Fig. 101-19. Identificación del síndrome de Cushing y sus etiologías. (De Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995; 332:791.)

drome de ACTH ectópica que cursa en general con resistencia completa. Se han establecido una serie de criterios para intentar aumentar la sensibilidad en la identificación correcta de pacientes con enfermedad de Cushing, pero casi todos los estudios revelaron falta uniforme de inhibición del cortisol tanto en los pacientes con ACTH ectópica como en los que cursan enfermedad suprarrenal (Avgerinos y col., 1994; Miller y Crapo, 1994).

Otros métodos utilizados para diferenciar la enfermedad de Cushing de origen hipofisario de la secreción ectópica de ACTH son las pruebas de estimulación con metapirona y el cateterismo del seno venoso petroso. La prueba de estimulación con metapirona se utilizó por primera vez en el diagnóstico de la insuficiencia hipofisaria. La metapirona bloquea la conversión del 11-desoxicortisol en cortisol y, a medida que cae la concentración plasmática de cortisol, la hipófisis segrega más ACTH, lo que aumenta la concentración de los 17-hiroxicorticosteroides urinarios. Los pacientes con enfermedad de Cushing presentan un incremento normal o supranormal de la excreción urinaria de 17-hidroxicorticosteroides en contraste con los pacientes portadores de tumores secretores de ACTH ectópica, que presentan un incremento escaso o nulo debido a la inhibición del ACTH hipofisario (Avgerinos y col., 1994). **Es obvio que el método más directo para demostrar la hipersecreción hipofisaria de ACTH es determinar su**

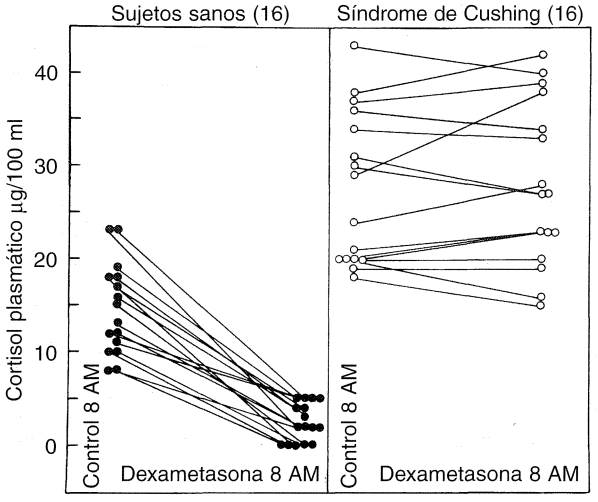


Fig. 101-20. La prueba rápida de supresión con dexametasona establece la diferencia entre los pacientes con síndrome de Cushing y los sujetos sanos u otros sujetos obesos. Nótese la superposición en los niveles de cortisol que presentan ambos grupos antes de la supresión. Los niveles elevados de cortisol basal corresponden a pacientes con producción ectópica de hormona adrenocorticotrófica secundaria a un tumor no endocrino como causa subyacente. (De Melby J. Assessment of adrenocortical function. N Engl J Med 1971; 285:735.)

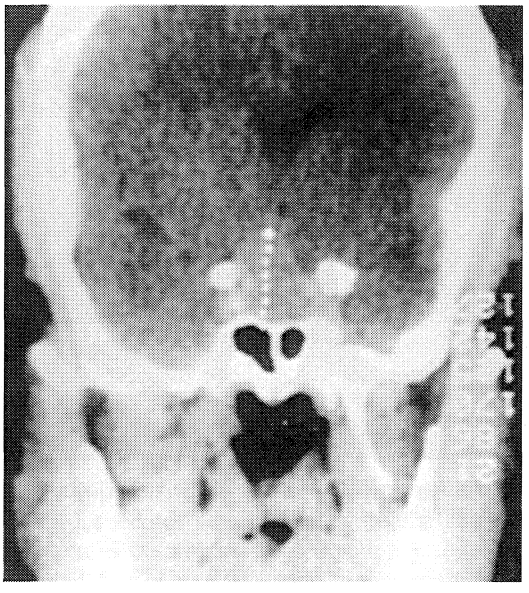


Fig. 101-21. Tomografía computarizada de silla turca que muestra un adenoma cromófobo en un paciente con síndrome de Cushing que presentaba hiperpigmentación, cefalea y alteraciones del campo visual.

nivel en el seno venoso petroso y compararlo con el nivel periférico. La recolección de la muestra también puede efectuarse antes y después de la estimulación con CRH. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo y se informaron complicaciones significativas (Oldfield y col., 1991, Miller y col., 1992). Antes de indicarse el cateterismo del seno petroso deben agotarse los estudios para descartar tumores ocultos secretores de ACTH. Muchos de estos tumores pueden identificarse mediante tomografía computarizada estándar (TC) o RM y, en época más reciente, estudio radioisotópico único para receptores de somatostatina, presentes en los carcinomas pulmonares de células pequeñas y en los tumores carcinoides tímicos (Phlipponneau y col., 1994).

En esta instancia, y pese a la disponibilidad de muchas otras pruebas estimulantes e inhibidoras (Liu y col., 2001), los avances espectaculares logrados en las pruebas de localización radiológica por lo general tornan innecesaria la realización de más estudios bioquímicos (Mezrich y col., 1986; Reinig y col., 1986; Kazam y col., 1989; Korobkin, 1989; Dunnick, 1990; Newhouse, 1990).

Localización radiográfica

El desarrollo de imágenes seccionadas computarizadas y de la RM revolucionaron el diagnóstico por imágenes de las glándulas suprarrenales. Por lo tanto en el presente rara vez se utilizan las pruebas más viejas, como urografía intravenosa con tomografía, ecografía y arteriografía y flebografía suprarrenales. En general, la TC se convirtió en el procedimiento inicial del diagnóstico por imágenes.

En los pacientes con enfermedad de Cushing la TC o la RM pueden aportar información adicional sobre las características de la silla turca cuando se busca un adenoma hipofisario (fig. 101-21) (Mitty y Yeh, 1982). En época más reciente se utiliza la RM sin contraste o con gadolinio; sin embargo, solo se detecta el 50% de los microadenomas (Klibanski y Zervas, 1991; Hall y col., 1994).

En los pacientes con hiperplasia se puede observar espesamiento difuso y elongación de las ramas suprarrenales (fig. 101-22) o, lamentablemente, glándulas prominentes bilaterales que caen en el rango normal (Teeger y col., 1999). Una segunda variante que se encuentra en un 10 a un 20% de los casos es hiperplasia cortical nodular, que se caracteriza por multinodularidad de ambas suprarrenales (fig. 101-23). El aspecto tomográfico no distingue entre pacientes con exceso glucocorticoide o hiperal-

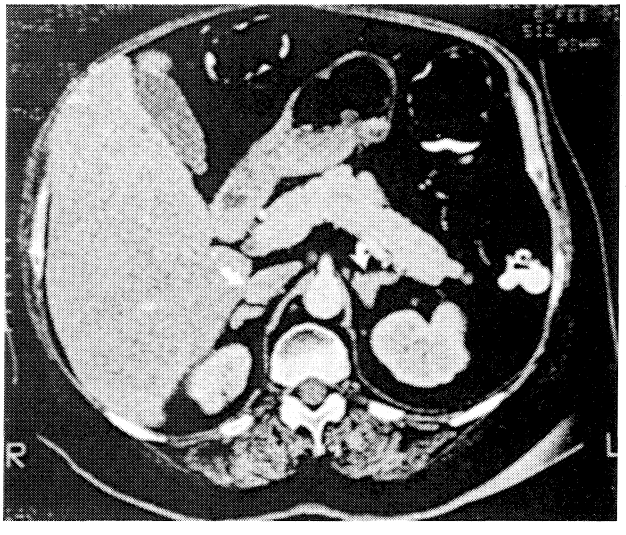


Fig. 101-22. Tomografía computarizada que muestra hiperplasia suprarrenal bilateral en un paciente con enfermedad de Cushing.

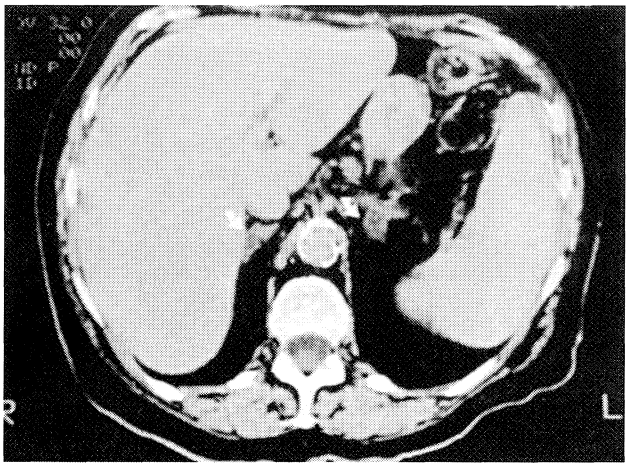


Fig. 101-23. Tomografía computarizada de un paciente con hiperplasia suprarrenal macronodular.

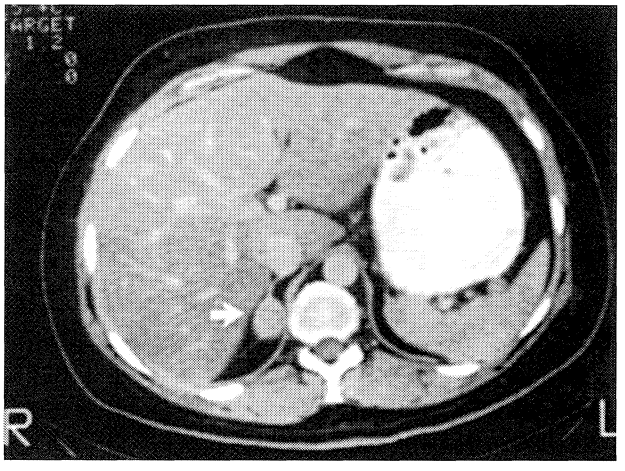


Fig. 101-24. Tomografía computarizada de un paciente con adenoma suprarrenal derecho.

dosteronismo idiopático (seudohiperaldosteronismo primario) secundario a hiperplasia suprarrenal bilateral. Las características distintivas de los adenomas de Cushing son su tamaño reducido (menos de 2 cm), la variedad de nódulos y su distribución bilateral. En raras oportunidades se presentan casos de hiperplasia macronodular con desarrollo de secreción glucocorticoide autónoma que pueden requerir suprarrenalectomía.

Los adenomas suprarrenales suelen ser solitarios, de un tamaño superior a 2 cm y se asocian con atrofia de la glándula contralateral. La densidad es baja debido a la concentración elevada de lípidos. El diagnóstico diferencial con un quiste suprarrenal se establece mediante ecografía y estudios contrastados que revelan refuerzo (fig. 101-24) (Huebener y Treugut, 1984). Sin embargo, a menudo se observan adenomas benignos voluminosos (de 5 cm o más) que en la imagen obtenida por TC muestran calcificaciones, heterogeneidad y características quísticas, así como señales hiperintensas en T2 en la RM (Newhouse y col., 1999). En consecuencia, estos adenomas de gran tamaño comparten las características radiológicas del carcinoma suprarrenal.

Los carcinomas suprarrenales a menudo son indistinguibles de los adenomas, excepto por su tamaño más voluminoso (mayor que 6 cm) (fig. 101-25) (Belldegrun y deKernion, 1989). **La asociación con necrosis y calcificación también es más frecuente en el caso del carcinoma suprarrenal, pero no es diagnóstica.** Está claroque las lesiones suprarrenales voluminosas e irregulares representan carcinomas; sin embargo, el carcinoma metastásico suprarrenal tiene el mismo aspecto.

En general no es necesario efectuar una RM en pacientes con síndrome de Cushing, a menos que se sospeche carcinoma suprarrenal. En ese contexto clínico **la señal es mucho más intensa en el caso de carcinoma, que la correspondiente al bazo, lo que diferencia con preci-**

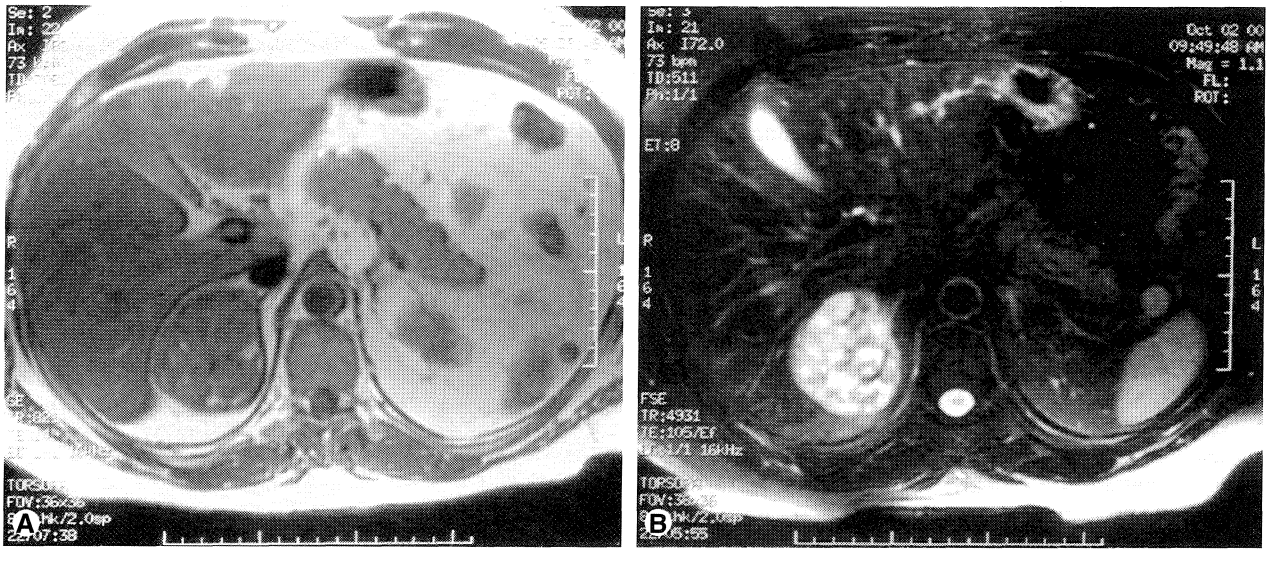


Fig. 101-25. Carcinoma suprarrenal derecho voluminoso que muestra un patrón heterogéneo (*A*) y refuerzo brillante en la secuencia T2 de una imagen por resonancia magnética (*B*).

sión los adenomas de los carcinomas (Bilbey y col., 1995). La RM también brinda información útil acerca de los órganos adyacentes o sobre invasión vascular.

El estudio radioisotópico cortical suprarrenal con agentes yodados del colesterol no se utiliza más de rutina, pero puede ser de utilidad para diferenciar tejido suprarrenal funcionante de otras lesiones retroperitoneales (Kazerooni y col., 1990; Nakajo y col, 1993), e identificar tejido cortical residual. No es útil en el diagnóstico del carcinoma suprarrenal (Pasieka y col., 1992).

Tratamiento

Enfermedad de Cushing y hormona adrenocorticotrófica ectópica

Al recordar los objetivos delineados por Liddle para el manejo del síndrome de Cushing resulta evidente que el diagnóstico preciso es fundamental. Por lo tanto, el manejo del paciente con síndrome de ACTH ectópica implica el tratamiento del tumor primario. El empleo de agentes bloqueantes para reducir la secreción de esteroides funcionales puede aportar mayor alivio sintomático. Entre los agentes utilizados se incluyen aminoglutetimida –que bloquea la conversión de colesterol en pregnenolona–, la metirapona –que bloquea la conversión del 11-desoxicortisol en cortisona y cortisol– y un agente antimicótico que bloquea la división y la hidroxilación de la cadena lateral mediados por la citocromo P-450 tanto en las etapas tempranas como en las tardías de la biosíntesis esteroide (Loose y col., 1983; Farwell y col., 1988; Mortimer y col., 1991). En los pacientes tratados con aminoglutetimida debe controlarse la aparición de insuficiencia corticosuprarrenal, dado que también se altera la producción de aldosterona. En la dosis usual de 250 a 500 mg tres veces por día la metirapona en general no produce pérdida de sal debido al aumento de producción de la desoxicorticosterona, un mineraolocorticoide potente (véanse figs. 101-7 y 101-8) (Scott y Orth, 1990). Otros agentes utilizados con cierto éxito son el ketoconazol (Sonino y col., 1991) y mifepristona, un bloqueante del receptor del cortisol (Bertagna y col., 1986).

La síntesis de cortisol en 1950 (Wendler y col., 1950) permitió disponer de esteroides de reemplazo no solo para los pacientes con enfermedad de Addison sino también para los casos de suprarrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing. Por ello, en los pacientes con enfermedad de Cushing severa se efectuaba la suprarrenalectomía bilateral por abordaje bilateral posterior. Por lo general los pacientes presentaban buena evolución con resolución de la enfermedad (Scott y col., 1977, 1990). **Sin embargo, un 10 a un 20% desarrollaba posteriormente tumores hipofisarios, por lo general adenomas cromófobos, quizá secundarios a la falta de retroalimentación hipotálamo/hipofisaria y a los niveles elevados de ACTH y otros compuestos relacionados** (Nelson y col., 1958; Cohen y col., 1978). **Esta entidad recibe la denominación de síndrome de Nelson y puede aparecer muchos años después de la resección suprarrenal bilateral.** En consecuencia, los pacientes deben controlarse con determinación de los niveles de ACTH y evaluación de la silla turca (fig. 101-26). El síndrome de Nelson puede prevenirse con radioterapia hipofisaria profiláctica (Jenkins y col., 1995).

El desarrollo de la técnica de irradiación hipofisaria que se inició en la década de 1950 limitó el uso de la suprarrenalectomía bilateral para la enfermedad de Cushing (Orth y Liddle, 1971). El seguimiento en el largo plazo reveló tasas de remisión del orden del 83% luego del fracaso de la cirugía transesfenoidal, que es el tratamiento inicial de elección (Estrata y col., 1997). La terapia radiante es útil en el tratamiento del síndrome de Nelson. La terapéutica con acelerador de partículas de protones es efectiva, pero la probabilidad de inducir panhipopituitarismo es mayor (Burch, 1985).

En 1971, Hardy comunicó su experiencia con microcirugía hipofisiaria transesfenoidal en la resección de adenomas hipofisarios con preservación de la función glandular. La técnica continuó en evolución hasta transformarse en el tratamiento más efectivo y seguro de la enfermedad de Cushing. Las tasas de curación alcanzan un 85 a un 95%, los resultados son inmediatos, con baja incidencia de complicaciones y las recurrencias son raras (Ludecke, 1991; Swearington y col., 1999). Los pacien-



Fig. 101-26. A. Facies de una paciente con hipercorticismo suprarrenal en 1954, tratada en aquel entonces con suprarrenalectomía total. **B.** La misma paciente 6 meses después de la cirugía, con notable mejoría. Todos los síntomas y signos del síndrome de Cushing desaparecieron. **C.** En 1957 aparecieron hiperpigmentación, cefalea y alteraciones visuales; fue necesario efectuar una craniotomía de urgencia después del tratamiento radiante. **D.** Desaparición de la hiperpigmentación tras la resección del adenoma cromófobo hipofisario efectuada por el doctor Donald Matson. (De Rothenberg RE [ed.]. Reoperative Surgery. New York, McGraw-Hill, 1969.)

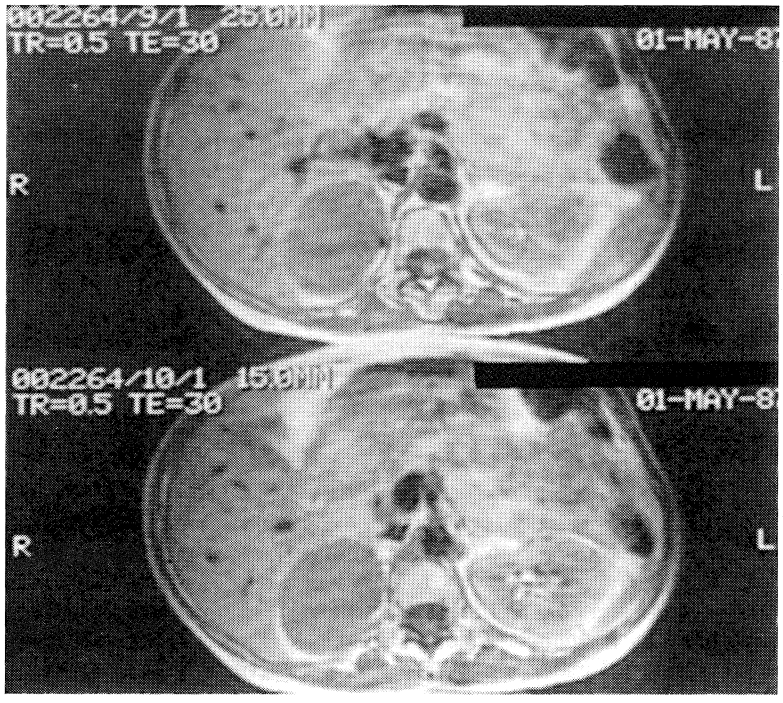


Fig. 101-27. Resonancia magnética con imágenes en secuencias T1 y T2 de una paciente que desarrolló síndrome de Cushing durante el embarazo; se observa un adenoma suprarrenal derecho de gran tamaño. (De Vaughan ED Jr, Carey RM [eds.]. Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.)

tes a menudo presentan descensos transitorios en los niveles de cortisol, y a veces requieren terapia de reemplazo y monitoreo durante algunos meses (Fitzgerald y col., 1982). También puede aparecer diabetes insípida transitoria. En los adultos la irradiación se reserva para los que no mejoraron con la cirugía transesfenoidal (Estrata y col., 1999). Por último, en raras ocasiones puede producirse regresión espontánea de la enfermedad de Cushing (Dickstein y col., 1991).

El manejo médico se utiliza también en adenomas hipofisarios específicos secretores de hormonas, y a menudo forma parte de un enfoque terapéutico multimodal e integrado (Shimon y Melmed, 1998).

Síndrome de Cushing durante el embarazo

Los tumores suprarrenales (Harrington y col., 1999), incluidos los que producen síndrome de Cushing, son raros durante el embarazo (Mulder y col., 1990; Guilhaum y col., 1992; Kamiya y col., 1998) dadas las irregularidades menstruales características de la enfermedad. Sobre los casos informados, el 59% fue independiente de ACTH y el 33% dependiente. Los demás no se clasificaron. Durante el embarazo normal aumenta la proteína que liga el cortisol plasmático y los niveles plasmáticos de cortisona ligados y no ligados a proteína; sin embargo, se mantiene la variación diurna normal (Liu y col., 2001). El nivel de cortisol libre urinario también se eleva ligeramente. Además, hay cierta resistencia a la inhibición con dexametasona que aumenta en cada trimestre; sin embargo, se mantiene cierto grado de supresión, de manera que la ausencia total de inhibición en bajas dosis de dexametasona es compatible con síndrome de Cushing.

Es obvio que los estudios por imágenes están contraindicados durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre. **Hemos utilizado RM para identificar un adenoma en una embarazada con síndrome de Cushing** (fig. 101-27).

El tratamiento reduce la morbilidad tanto materna como fetal. La resección quirúrgica puede ser exitosa, como en el caso de nuestra paciente, en especial durante el segundo trimestre. Como alternativa, algunas pacientes han sido tratadas con metapirona o adenectomía transesfenoidal en los casos en que estaban indicadas (Casson y col. 1987).

Dada la baja transferencia transplacentaria de los corticosteroides suprarrenales, felizmente el feto no resulta afectado en la mayoría de los casos y no requiere terapia de reemplazo esteroide después del nacimiento; sin embargo, la tasa de nacimientos pretérmino es elevada.

Adenoma suprarrenal

El tratamiento de los adenomas suprarrenales que producen síndrome de Cushing implica resección quirúrgica, que se describe en la sección sobre cirugía suprarrenal (van Heerden y col., 1995).

CARCINOMA SUPRARRENAL

El carcinoma suprarrenal es una enfermedad rara de mal pronóstico (Luton y col., 1990; Schulich y Brennan, 1999). La incidencia se estima en 1 caso por 1,7 millones, constituye el 0,02% de los cánceres y es causa del 0,2% de todas las muertes por cáncer (Nader y col., 1983; Plager, 1984; Brennan, 1987).

La etiología se desconoce; podría atribuirse un papel a la heterocigosidad en los cromosomas 11P, 13Q o 17P (Fogt y col., 1998; Scholich y Brennan, 1999). Además, se comunicaron anomalías en la p53, pero podrían representar un acontecimiento tardío (McNicol y col., 1997).

Una subclasificación práctica de los carcinomas suprarrenales se basa en su capacidad de producir hormonas suprarrenales. En el cuadro 101-6 se observan las variedades de tumores funcionantes. La mayoría de los tumores segrega numerosos compuestos. Luton y col. (1990) constataron en una serie que el 79% de los tumores suprarrenales era funcionante, lo que representa un porcentaje más elevado que el informado con anterioridad, es probable que esto se deba a la disponibilidad de ensayos más sensibles. Por otra parte, los tumores no funcionales, pueden transformarse en funcionales mientras que otros pueden comenzar a producir numerosas hormonas (Grunberg, 1982; Arteaga y col., 1984). También es posible que los tumores elaboren metabolitos no funcionantes o lo hagan en cantidades tan reducidas que no producen cambios fisiológicos. De manera que aunque sea conveniente la clasificación de los tumores basada en sus productos resulta algo arbitraria, y por otra parte se debate si los tumores "no funcionantes" tienen peor pronóstico que los funcionantes (Heinbecker y col., 1957; Lewinsky y col., 1974).

Cuadro 101-6. *Clasificación del carcinoma suprarrenal*

Funcional
Síndrome de Cushing
Virilización en mujeres
Aumento de DHEA 17 cetoesteroides
Aumento de testosterona
Síndrome de feminización en varones
Hiperaldosteronismo
Combinación de los anteriores
No funcional

DHEA, dihidroepiandrosterona.

Hallazgo accidental de masas suprarrenales

El incremento en el uso de la ecografía y la TC abdominales condujo al hallazgo frecuente de masas suprarrenales inesperadas, o "accidentalomas" (fig. 101-28) (Belldegrun y deKernion, 1989; Pender y col., 1998; Barzon y Boscaro, 2000).

Las neoplasias suprarrenales por lo general muestran un tamaño superior a los 6 cm. Belldegrun y col. efectuaron una revisión de seis series (1986) y constataron que sobre un total de 114 carcinomas corticosuprarrenales 105 superaban los 6 cm (Heinbecker y col., 1957; Knight y col., 1960; Lewinsky y col., 1974; Sullivan y col., 1978; Bertagna y Orth, 1981). Por lo tanto, las lesiones suprarrenales sólidas de más de 6 cm deben considerarse malignas hasta tanto la exploración y la suprarrenalectomía demuestren lo contrario.

El problema surge en el manejo de lesiones suprarrenales halladas en forma accidental que miden menos de 6 cm. Se detectaron masas suprarrenales no sospechadas en el 0,6 al 1,3% de las TC abdominales (Copeland, 1983; Abecassis y col., 1985; Ross y Aron, 1990). Además, la prevalencia de adenomas suprarrenales benignos y clínicamente silentes constatada en series de autopsia oscila entre el 1,4 y el 8,7% (Russi y col., 1945; Hedeland y col., 1968). En contraposición, es raro el hallazgo necrópsico de carcinomas corticosuprarrenales ocultos no funcionantes. Por lo tanto, la atención se centró en el manejo adecuado del "accidentaloma" (Prinz y col., 1982; Copeland, 1983; Belldegrun y col., 1986; Ross y Aron, 1990; Osella y col., 1994).

En el cuadro 101-7 se observa un enfoque posible. Hay diversos puntos que no generan controversia. Primero, hay acuerdo en cuanto a efectuar determinaciones bioquímicas en todos los pacientes con masas suprarrenales sólidas. Cuando se detectan anomalías bioquímicas, las lesiones deben tratarse en forma adecuada de acuerdo con lo descrito antes en este capítulo –por lo general mediante resección de la lesión causal–. Se revisaron los alcances de la evaluación bioquímica (Ross y Aron, 1990) y se definió un enfoque selectivo que disminuye en grado significativo los costos sin sacrificar la precisión diagnóstica. Se recomienda una evaluación limitada que implica realizar las pruebas para descartar feocromocitoma, medir el nivel de potasio en los casos de hipertensión arterial y determinar los glucocorticoides solo cuando hay signos clínicos de síndrome de Cushing o virilización. Las lesiones sólidas no funcionantes de más de 6 cm deben resecarse dada la probabilidad de que sean malignas. **La TC puede subestimar el tamaño de una lesión suprarrenal, por lo que sugerimos proceder a la exploración quirúrgica cuando la TC o la RM muestren una lesión que supera los 5 cm** (Cerfolio y col., 1993). Además, puede efectuarse también el seguimiento de lesiones cuyas características quísticas se demostraron con claridad por TC, RM o punción, que muchas veces no es necesaria. Otros enfoques son la remoción de lesiones más pequeñas (de 3 cm) en pacientes menores de 50 años (Staren y Prinz, 1995) o bien reducir el criterio de resección a los 4 cm (Barzon y Boscaro, 2000).

La estrategia para el manejo de las lesiones suprarrenales menores de 5 cm es objeto de controversias. Glazer y col. (1982) sugirieron considerar la suprarrenalectomía en las lesiones sólidas mayores que 3 a 4 cm. Prinz y col. (1982) también plantearon el abordaje quirúrgico, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Copeland (1983) desafió el criterio de los 3 a 4 cm y sugirió una conducta expectante y observación en todos los sujetos con lesiones no funcionantes menores que 6 cm. Estos autores estima-

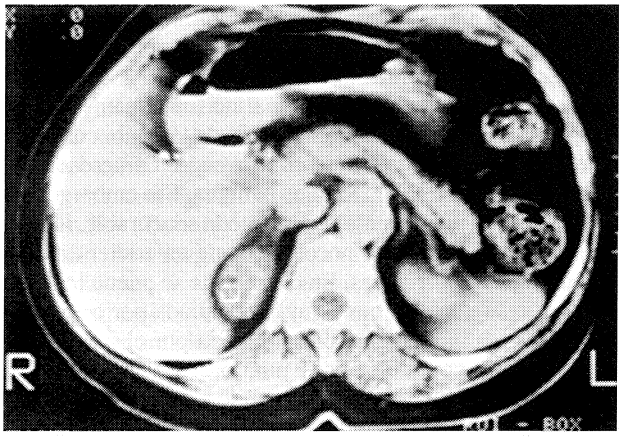
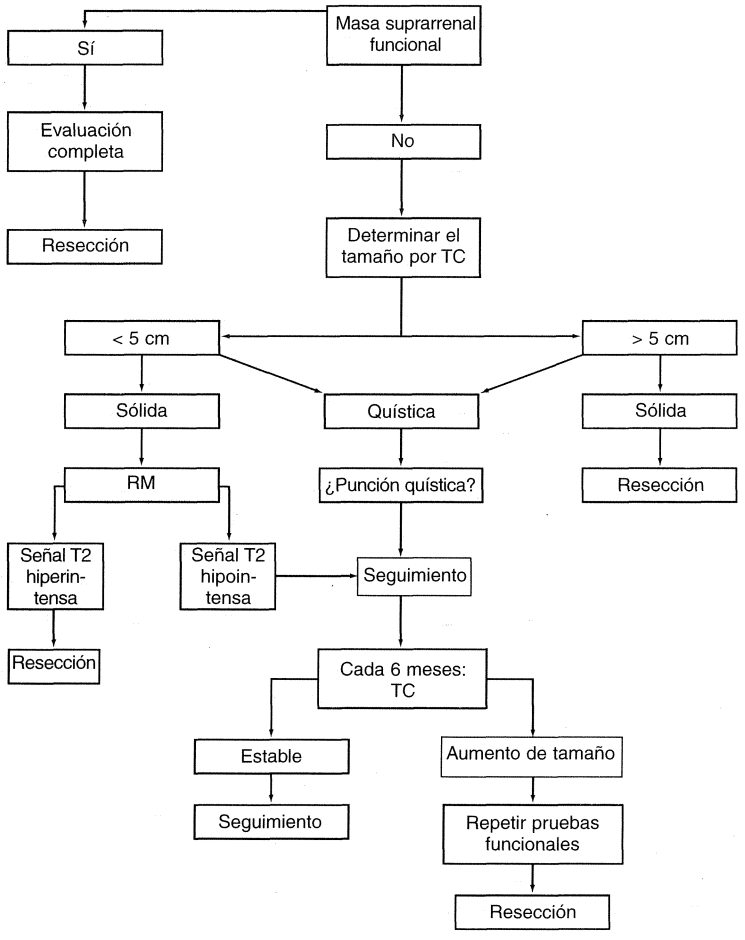


Fig. 101-28. Tomografía computarizada que muestra el hallazgo accidental de una masa suprarrenal no funcionante de 5 cm.

Cuadro 101-7. *Evaluación de una masa suprarrenal hallada por accidente*



ron que sería necesario realizar más de 4.000 suprarrenalectomías en pacientes con masas de 1,5 cm o más de diámetro para resecar un carcinoma. Sin embargo, en la mayoría de las revisiones más importantes sobre neoplasias suprarrenales se demostró la presencia ocasional de lesiones menores que 6 cm. En una revisión sobre 311 lesiones de hallazgo accidental se demostró que 22 eran carcinomas con tamaños que oscilaban entre los 3,2 y los 20 cm. Es de destacar que tanto la enfermedad localizada como la supervivencia fueron superiores a las de un grupo de 51 pacientes con carcinoma suprarrenal clínicamente manifiesto (Zaluska y col., 1998).

Por lo tanto, la masa suprarrenal no funcionante de hallazgo accidental, sólida, de 3 a 6 cm de tamaño, continúa siendo el sujeto principal de controversia. Es verdad que para la estadística la mayoría es benigna. Sin embargo, en ocasiones una masa es maligna y puede ser curable, lo que configura una situación poco frecuente en pacientes con carcinomas suprarrenales. En el presente se puede realizar la biopsia suprarrenal con aguja fina guiada por ecografía y TC, que es una técnica bien tolerada por el paciente y asociada con complicaciones mínimas. La tasa de falla diagnóstica llega al 28%, pero cuando se efectúa punción-aspiración la posibilidad de identificar con precisión la lesión suprarrenal supera el 95% (Nguyen y Akin, 1998; Augstin y col., 1999). Además, mediante reacción en cadena de la polimerasa y microdisección, se puede investigar la pérdida de heterocigosidad de diversos genes supresores para establecer la diferencia entre carcinoma y adenoma suprarrenales (Abati y col., 1999).

La RM es otra técnica de gran utilidad dado que una lesión con señal hiperintensa en las secuencias T2 sugiere que no se trata de un adenoma benigno (véase fig. 101-25) (Reinig y col., 1986). La fiabilidad de las características de las señales para diferenciar entre masas benignas y malignas es controvertida (Lubat y Weinreb, 1990; Bilbey y col., 1995; Teeger y col., 2001). Sin embargo, hay una **serie de entidades diferentes que puede dar señales hiperintensas similares a las del carcinoma suprarrenal, como tumores neurales, tumores metastásicos suprarrenales y hemorragias de diversas lesiones suprarrenales** (Lubat y Weinreb, 1990). Para finalizar, es imperativo realizar el seguimiento en el largo plazo dado que algunas lesiones pueden aumentar de tamaño, otras tornarse activas desde el punto de vista hormonal, lo que hace necesaria la resección quirúrgica (Barzon y col., 1999).

Mielolipoma

En el pasado esta lesión benigna no funcionante constituía un hallazgo accidental en el curso de una autopsia. Por lo general las lesiones tienen un tamaño me-

nor que 5 cm, son unilaterales, asintomáticas y benignas, y contienen elementos hematopoyéticos y grasos (DelGaudio y Solidoro, 1986; 1991; Sanders y col., 1995).

La lesión se reconoció con frecuencia creciente en las imágenes obtenidas por TC y RM debido a su aspecto característico (Casey y col., 1994) que ayuda a establecer el diagnóstico y descarta la necesidad de efectuar una exploración quirúrgica. La excepción es la presencia de lesiones voluminosas (fig. 101-29) que pueden confundirse con un carcinoma suprarrenal necrótico (Wilhelmus y col., 1981).

La causa de esta lesión se desconoce pero es posible que integre un grupo de entidades caracterizadas por el depósito de tejido mieloide y adiposo (Papavasiliou y col., 1990). Los pacientes en general son obesos y la relación hombre-mujer es de 1,75:1. El dolor es el síntoma más común de presentación. Es raro que las lesiones se calcifiquen o produzcan hormonas. No obstante, es necesario determinar los niveles hormonales porque se describió la coexistencia de adenomas corticales y mielolipomas (Vyberg y Sestof, 1986). Muchas veces las lesiones aumentan de tamaño con el transcurrir del tiempo, pero por lo general pueden monitorearse sin necesidad de resección (Han y col., 1997).

Metástasis suprarrenales

En realidad el carcinoma corticosuprarrenal primario es menos frecuente que el tumor suparrenal metastásico. En una serie de 500 casos de autopsia Willis (1952) halló un 9% de metástasis suprarrenales. Se constató de manera específica que las glándulas suprarrenales eran una localización de metástasis en más del 50% de los pacientes con melanomas y carcinomas de mama y pulmón; en el 40% de los pacientes con carcinomas de células renales y, en orden de frecuencia, en sujetos con carcinomas de glándula suprarrenal contralateral, vejiga, colon, esófago, vesícula, hígado, páncreas, próstata, estómago y útero (Bullock y Hirst, 1953).

Debido a que en la actualidad los estudios por imágenes obtenidas por TC y RM son más comunes es posible identificar mayor cantidad de lesiones suprarrenales en estadios más tempranos en los pacientes con cáncer (Thomas y col., 1982). Como es obvio, el manejo depende de la neoplasia subyacente. El objetivo clínico principal es no confundir una lesión suprarrenal metastásica con un proceso suprarrenal primario. En general la lesión suprarrenal forma parte de un cuadro clínico de enfermedad metastásica difusa. Sin embargo, se comunicó supervivencia prolongada después de la suprarrenalectomía y el tratamiento intensivo del proceso primario en casos de carcinoma pulmonar y metástasis suprarrenales (Twomey y col., 1982; Reyes y col., 1990). Además, el hallazgo accidental de una masa suprarrenal debe plantear la sospecha clínica de una neoplasia en otra localización. Una RM con un patrón no característico de adenoma benigno eleva el índice de sospecha de enfermedad metastásica (fig. 101-30) (Reinig y col., 1986; Bilbey y col., 1995). Se ha comunicado insuficiencia suprarrenal como consecuencia de adenomas benignos, así como de metástasis suprarrenales bilaterales (Sheeler y col., 1983).

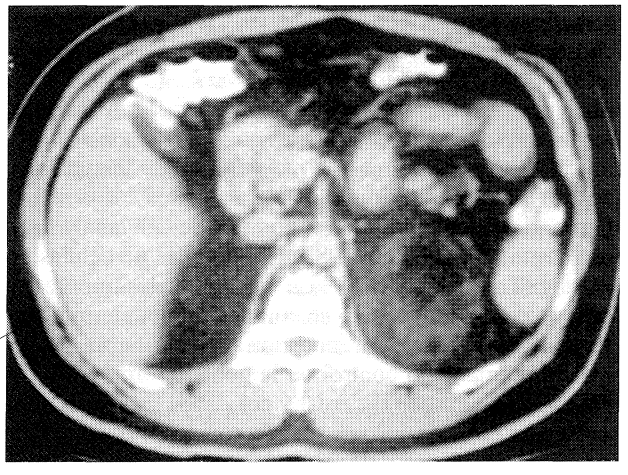


Fig. 101-29. Mielolipoma de glándula suprarrenal izquierda.

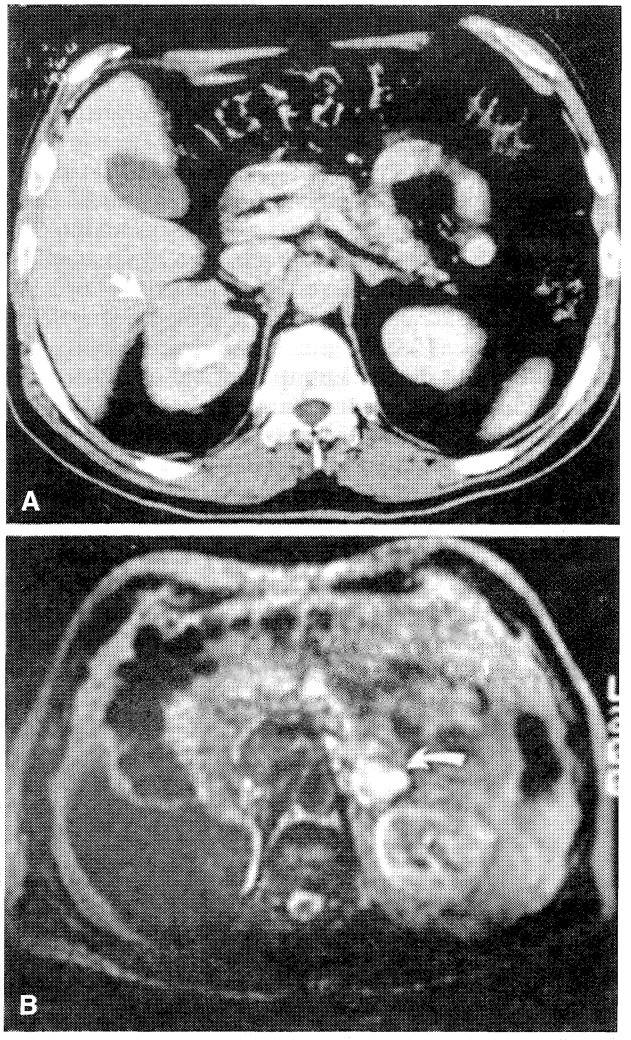


Fig. 101-30. **A.** Tomografía computarizada que muestra un carcinoma de células renales izquierdo. **B.** Posterior metástasis suprarrenal derecha con imagen hiperintensa. La anatomía patológica se comprobó en la resección quirúrgica.

Adenoma benigno

La dificultad para diferenciar un adenoma de un carcinoma en el examen anatomopatológico representa un problema importante para los patólogos (Amberson y Gray, 1989; Medeiros y Weiss, 1992). No todas las lesiones suprarrenales voluminosas se comportan biológicamente como carcinomas. Algunas lesiones que al examen histológico parecen benignas finalmente producen metástasis. Por lo tanto, como se explicó antes, se recomienda la resección quirúrgica de todas las lesiones mayores que 5 cm.

Klein y col. (1985) comunicaron que en cuatro casos clasificados desde el punto devista histológico como carcinomas la citometría de flujo estableció con precisión la presencia de líneas pluripotenciales aneuploides. Nosotros también constatamos que, salvo en un caso, todos los pacientes que desarrollaban enfermedad metastásica posterior presentaban tumores primarios aneuploides (fig. 101-31). Estas observaciones fueron confirmadas más tarde por Amberson y col. (1987).

Otros investigadores también demostraron que los carcinomas suprarrenales pueden mostrar características aneuploides o diploides; sin embargo, hay evidencias acerca de supervivencia libre de enfermedad más prolongada en los pacientes con carcinomas hipodiploides o hiperdiploides en comparación con los que presentan patrones aneuploides (Haak y col., 1993a). En el caso de los niños con tumores corticosuprarrenales el hallazgo de anomalías en el contenido de DNA no sería de la misma utilidad (Moore y col., 1993). Las expectativas para diferenciar los adenomas suprarrenales de los carcinomas se centran en la determinación de mutaciones p53 (Sameshima y col., 1992; Reincke y col., 1994) y en otras pruebas que permitan establecer la pérdida de heterocigosidad o la presencia de anomalías cromosómicas (Abati y col., 1999).

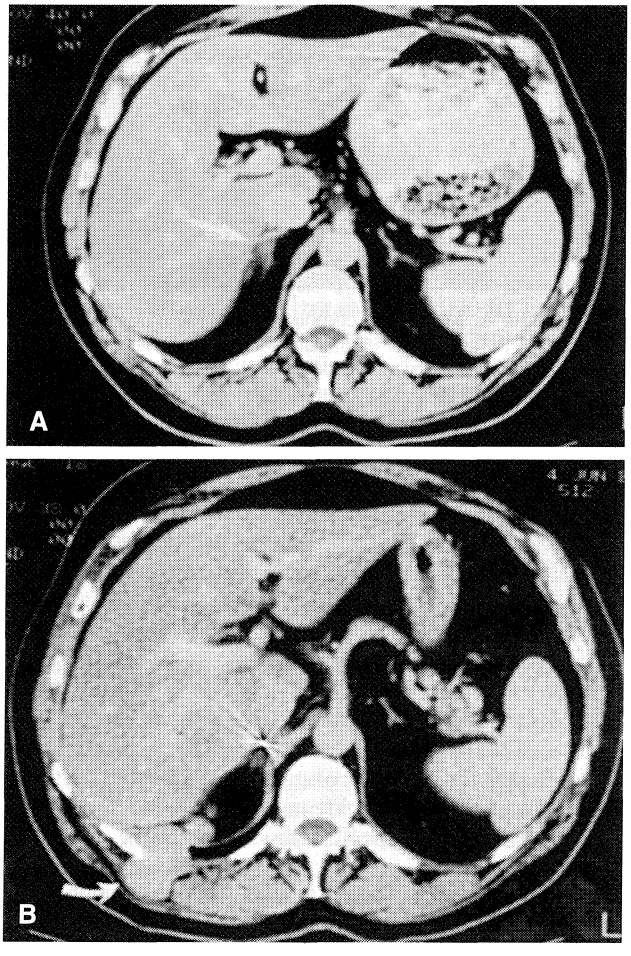


Fig. 101-31. Pequeño adenoma derecho productor de aldosterona **(A)**, que resultó maligno y presentó recurrencia en el lecho suprarrenal y en el sitio de la incisión de flanco **(B)**. La enfermedad causó la muerte del paciente.

Tumores funcionantes

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se describió en detalle y una de las causas del exceso de corticosteroide es el carcinoma suprarrenal. Este tipo de tumor funcionantes es el más común tanto en su forma pura como asociado con virilización. En un estudio que comparaba datos clínicos y de laboratorio de pacientes con síndrome de Cushing secundario a adenomas y carcinomas, Bertagna y Orth (1981) comprobaron que la virilización sin evidencias de exceso de cortisol indicaba carcinoma, salvo en los niños. Otros parámetros clínicos no resultaron de ayuda, a excepción del hirsutismo que es más frecuente en pacientes con carcinoma. El hallazgo de signos como piel adelgazada, estrías purpúricas, pelo fino y pérdida de cabello en la región temporal fue más frecuente en pacientes con adenomas. Desde un punto de vista metabólico, los niveles de 17-cetoesteroides (Forbes y Albright, 1951) y DHEAS (Yamaji y col., 1984) se encuentran a menudo aumentados en los portadores de carcinomas, por lo general en forma paralela con el aumento de producción de los glucocorticoides (Luton y col., 1990). El pronóstico es malo.

Tumores corticosuprarrenales secretores de testosterona

La virilización es el sello distintivo del síndrome de Cushing secundario a carcinoma suprarrenal. Sin embargo, la virilización sin aumento de los 17-cetoesteroides urinarios es poco frecuente y debería plantear la posibilidad de una lesión de ovario o suprarrenal secretora de testosterona (Imperato-McGinley y col., 1981; DelGaudio y DelGaudio, 1993). Entre estas dos localizaciones, los tumores corticosuprarrenales que segregan testosterona son enextremo raros. La mayor parte de los tumores suprarrenales es adenoma, pero en algunos casos se hallaron glanglioneuromas con nódulos de células de Leydig (Aguirre y Sculley, 1983) o adenomas de células de Leydig (Trost y col., 1981). La mayoría de los tumores se constató en mujeres, pero se comunicaron algunos casos en hombres y niños. La secreción de testosterona puede ser autónoma, bajo control de la gonadotrofina (Werk y col., 1973) o el ACTH (Trost y col., 1981).

Al contrario de lo que sucede con los otros tumores descritos en el presente capítulo, éstos en general son menores que 6 cm y muestran comportamiento benigno.

Sin embargo, en una revisión de 47 casos documentados de tumores productores de testosterona se demostró que ocho eran carcinomas virilizantes (Gabrilove y col., 1981; Mattox y Phelan, 1987).

Tumores corticosuprarrenales secretores de estrógenos

La mayoría de los tumores feminizantes afecta a hombres entre los 25 y los 50 años y, en contraposición con los tumores secretores de testosterona, por lo general son voluminosos, con frecuencia palpables y de alta malignidad (Gabrilove y col., 1965). Es característico que los pacientes se presenten con ginecomastia. Además, pueden mostrar atrofia testicular, impotencia o disminución de la libido. En uno de nuestros casos la presentación clínica consistió en infertilidad y oligospermia.

Estos tumores segregan androstenodiona que periféricamente se convierte en estrógenos. También puede haber secreción de otros esteroides y configurar un cuadro clínico mixto con rasgos cushingoides asociados.

El 80% de estos tumores es maligno. La mitad de los pacientes fallece en los 18 meses que siguen al diagnóstico. La tasa de supervivencia a los tres años no llega al 20%.

El tratamiento es quirúrgico y por lo general se efectúa un abordaje toracoabdominal en el que se practica la resección amplia del tumor, los órganos adyacentes si es necesario y de los ganglios regionales. A pesar de la resección amplia el pronóstico no es bueno y no se desarrolló terapia adyuvante efectiva alguna.

Carcinoma corticosuprarrenal secretor de aldosterona

El hiperaldosteronismo primario se produce casi siempre por un adenoma pequeño, benigno y solitario, el síndrome de Conn, o la hiperplasia suprarrenal bilateral. Sin embargo, el síndrome en su forma pura rara vez lo ocasiona un carcinoma suprarrenal (Vaughan y Carey, 1989b). De hecho, en la mayoría de los casos con evidencias de exceso mineralocorticoide e hipopotasemia por un carcinoma suprarrenal, también hay signos de anomalías en la secreción de glucocorticoides y andrógenos.

La revisión de los casos muestra que la diferencia más llamativa entre los tumores que presentan estos pacientes y los adenomas benignos asociados con el síndrome de Conn es el tamaño de la lesión. Los adenomas benignos rara vez exceden los 3 cm mientras que todos los casos informados de carcinomas secretores de aldosterona, a excepción de dos, superaban ese tamaño (Vaughan y col., 1989). Por lo tanto, el síndrome clínico y bioquímico de hiperaldosteronismo sumado a la evidencia tomográfica de una masa suprarrenal sugieren con firmeza la presencia de un carcinoma. De manera similar a la mayoría de los pacientes con estos tumores, presentan mala evolución a pesar de la resección inicial. La terapéutica coadyuvante es inefectiva.

Carcinoma de corteza suprarrenal en niños

El carcinoma corticosuprarrenal representa apenas el 0,002% de todas las neoplasias infantiles (Young y Miller, 1975) y solo el 6% de los tumores suprarrenales malignos de la infancia, debido a que la mayoría es neuroblastoma (Stewart y col., 1974) (véanse caps. 68 y 69). A pesar de que los niños presentan una mayor tasa de supervivencia –que duplica la de los adultos– la afección aún es altamente letal y refractaria a las terapéuticas adyuvantes, aunque no se desarrollaron ensayos adecuados (Kay y col., 1983; Teinturier y col., 1999).

A diferencia de los adultos, la mayoría de los tumores en la infancia es activa desde el punto de vista hormonal, y quizá su mejor supervivencia responde a la detección más temprana. Entre los síndromes clínicos se incluyen síndrome de Cushing, por lo general secundario en los niños a un carcinoma –y no a un adenoma–, virilización en las niñas y pubertad temprana isosexual en los varones. La evaluación sigue los mismos lineamientos descritos para los adultos, incluida la búsqueda minuciosa de precursores esteroides y productos colaterales. Éstos pueden servir de marcadores tumorales después de efectuar la resección inicial del tumor. Además de recurrencia, se comunicó aparición posterior de nuevos tumores (Andler y col., 1978). El carcinoma corticosuprarrenal es más frecuente también en niños con síndrome de Beckwith-Wiedemann, en niños con hemihipertrofia aislada y en asociación con el síndrome de Li-Fraumeni. Se comprobó una frecuencia elevada de mutaciones en la línea germinal p53, como se observa en el síndrome de Li-Fraumeni, lo que sugiere una posible relación entre ambas patologías (Wagner y col., 1994; Venara y col., 1998).

Manejo del carcinoma de corteza suprarrenal

A excepción de los tumores secretores de testosterona, los carcinomas corticosuparrenales son muy malignos, presentan diseminación tanto local como hemática y una tasa de supervivencia a los 5 años de alrededor del 35% (Icard y col., 1992; Schulick y Brennan, 1999a, b). Según una serie de Richie y Gittes (1980) los sitios más comunes de metástasis fueron el pulmón, el hígado y los ganglios linfáticos. En un amplio estudio realizado sobre 132 casos de autopsia se observó metástasis en pulmones (60%), hígado (50%), ganglios linfáticos (48%), hueso (24%), y pleura y corazón (10%) (Didolkar y col., 1981). Además, muchas veces estos tumores invaden enforma directa las estructuras adyacentes, en particular el riñón, y pueden comprometer la vena cava inferior (Long y col., 1993) o la vena esplénica (Stein y col., 1998). El tratamiento implica la resección quirúrgica del tumor primario intentando extirpar la lesión completa aunque sea necesario resecar en bloque los órganos adyacentes (como el riñón o el bazo) y los ganglios linfáticos locales. En una serie se observó que los pacientes con resección completa presentaron una tasa de supervivencia superior a los 5 años (37% en total) (Schulick y Brennan, 1999a, b). Después de la resección quirúrgica de tumores suprarrenales funcionantes el paciente puede monitorearse con determinación de los niveles hormonales como marcadores de recurrencia tumoral.

Terapéutica médica

A pesar de la precisión actual para determinar las características anatómicas y bioquímicas del carcinoma su-

prarrenal, muchos pacientes se presentan con enfermedad metastásica. Otros tantos con enfermedad localmente resecable fallecen finalmente por recurrencias locales o distantes. La búsqueda de una terapia adyuvante efectiva ha sido frustrante; la terapia radiante no resultó de utilidad salvo para fines paliativos (Percarpio y Knowlton, 1976). Además, la quimioterapia convencional, si bien no se estudió de manera sistemática y amplia, no es efectiva, quizá debido a la expresión de glucoproteína P (Flynn y col., 1992; Haak y col., 1993b).

El mayor éxito se informó con fármacos adrenolíticos (1,1-dicloro-2-[*o*-clorofenil]-2-[*p*-clorofenil]-etano; *o,p*(-DDD) o mitotano (Bergenstal y col., 1960). Hutter y Kayhoe (1966) demostraron que este derivado DDT inducía respuesta tumoral en el 34% de los casos; en una revisión bibliográfica de 551 casos, Wooten y King (1993) comprobaron respuesta tumoral en el 35% de los sujetos. Se utilizó sobre todo en pacientes con enfermedad metastásica y, pese a las tasas de respuesta referidas, solo se comprobó prolongación del tiempo de supervivencia (Hoffman y Mattox, 1972; Luton y col., 1990) cuando se lograban niveles séricos elevados (Haak y col., 1994; Khorram-Manesh, 1998) o se administraban en forma posquirúrgica como terapia adyuvante (Vassilopoulou-Sellin y col., 1993). Además, el régimen de tratamiento habitual implica incrementar la dosis a 8 a 10 g por día hasta que se produzca toxicidad. La toxicidad significativa se manifiesta por trastornos gastrointestinales, neurológicos y dérmicos, que en su mayor parte retrogradan al interrumpir la terapéutica.

Durante la terapia puede producirse insuficiencia suprarrenal, por lo que es necesario monitorear los niveles de cortisol y aldosterona. Dada la alta liposolubilidad del fármaco es posible hallar rastros de él por varios meses después de suspender el tratamiento, lo que obliga al monitoreo continuo de los esteroides durante este período.

La respuesta global al mitotano fue decepcionante, incluso en regímenes combinados (Bukowski y col., 1993). El agente antiparasitario suramina también muestra eficacia limitada (Arit y col., 1994). El fármaco antimicótico ketoconazol, que posee un efecto adrenolítico, también indujo regresión en el carcinoma suprarrenal metastásico (Contreras y col., 1985), igual que el cisplatino y el etopósido (Berruti y col., 1998; Bonacci y col., 1998).

En consecuencia los fármacos como el mitotano, el ketoconazol, la metirapona y la aminoglutetimida pueden contribuir para aliviar los síntomas devastadores del exceso de glucocorticoide o mineralocorticoide. Sin embargo, hay pocas evidencias acerca de una prolongación de la supervivencia en la mayoría de los casos.

Se comunicó remisión parcial de los síntomas en un paciente con enfermedad metastásica mediante la técnica de embolización transarterial (Koh y col., 1991).

ONCOCITOMA SUPRARRENAL

Los tumores oncocíticos son neoformaciones compuestas histológicamente por células epiteliales con abundante citoplasma granular acidófilo que pueden adoptar un patrón alveolar, tubular o sólido (Chang y Harawi, 1992). Los tumores oncocíticos de las glándulas suprarrenales por lo general son benignos, no funcionantes y muchas veces alcanzan un tamaño voluminoso antes de detectarse (Lin y col., 1998; Baloch y LiVolsi, 1999). El tratamiento es quirúrgico, dada la dificultad para diferenciarlos del carcinoma suprarrenal.

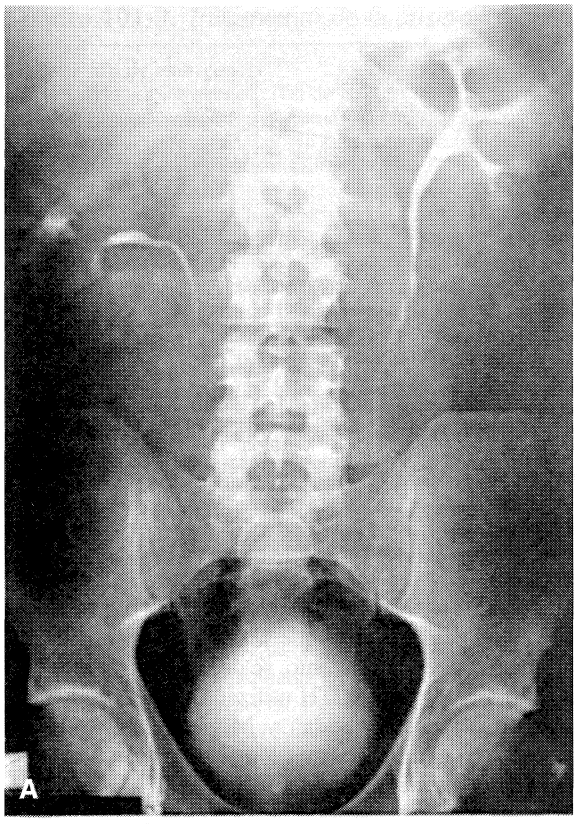
QUISTES SUPRARRENALES

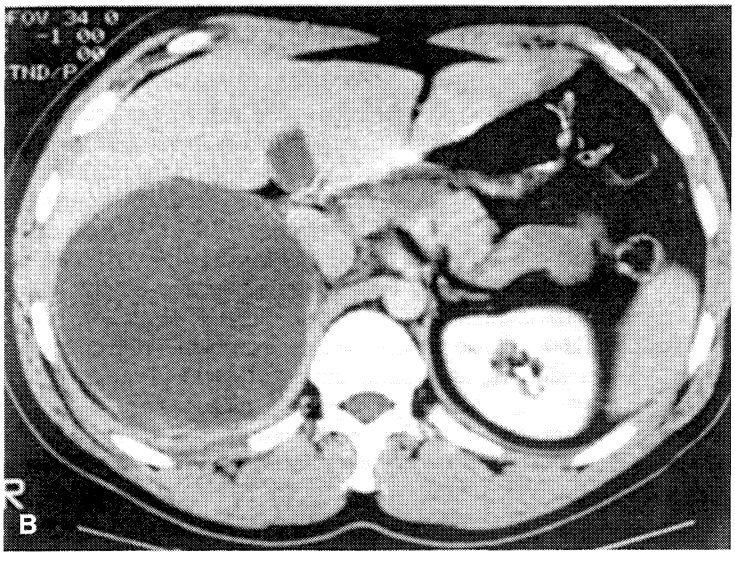
Éstas son lesiones por lo general unilaterales que se descubren por accidente durante un procedimiento de imágenes o en el curso de una cirugía y en autopsias. Cerca del 15% de los casos presenta calcificaciones que no siempre implican malignidad. Los quistes endoteliales o linfangiomatosos representan casi el 45% de estas lesiones que por lo general son pequeñas y miden de 0,1 a 1,5 cm de diámetro. La variedad que les sigue en orden de frecuencia son los seudoquistes suprarrenales (39%) que carecen de revestimiento epitelial y que es probable que representen residuos encapsulados de hemorragias suprarrenales anteriores. Los seudoquistes pueden alcanzar un tamaño importante y producir síntomas por compresión de estructuras vecinas (fig. 101-32). En el caso representado la hemorragia aguda se identificó con rapidez por RM. El resto de los quistes suprarrenales está constituido por quistes parasitarios secundarios a equinococosis (7%) y por quistes epiteliales verdaderos (9%) (Kazam y col., 1989; Sroujieh y col., 1990).

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Es raro hallar insuficiencia suprarrenal en la práctica urológica. Es conveniente revisar las características principales de esta entidad que, de no reconocerse, puede ser fatal.

La enfermedad de Addison es rara; tiene una tasa de mortalidad aproximada del 0,3 por 100.000 y sus causas más comunes son tuberculosis o atrofia suprarrenal (Dunlop, 1963; Irvine y Barnes, 1972; Eason y col., 1982). Otras causas son infiltración maligna (Cedermark y col., 1977), sarcoidosis (Rickards y Barrett, 1954; Irvine y Barnes, 1972), histoplasmosis (Crispel y col., 1956), blastomicosis norteamericana (Fish y col., 1960), blastomicosis sudamericana (Osa y col., 1981) y coccidioidomicosis (Moloney, 1952). El término general *atrofia suprarrenal* alude en realidad a un proceso anatomopatológico de adenitis linfocítica con fibrosis (Maisey y Stevens, 1969). Sin embargo, desde un punto de vista clínico el cuadro de insuficiencia suprarrenal suele presentarse en pacientes hospitalizados con antecedentes no reconocidos de uso prolongado de esteroides exógenos, que se suspenden de manera brusca. En un paciente con cáncer la insuficiencia suprarrenal puede representar un aspecto importante del tratamiento; el cuadro obedece al reemplazo de las glándulas suprarrenales por metástasis, infiltración por linfoma, necrosis hemorrágica en asociación con anticoagulación, o sepsis, y también a trastornos en la producción suprarrenal de esteroides en pacientes que reciben tratamiento con aminoglutetimida, ketoconazol, mitotano o suramina (Ihde y col., 1990).





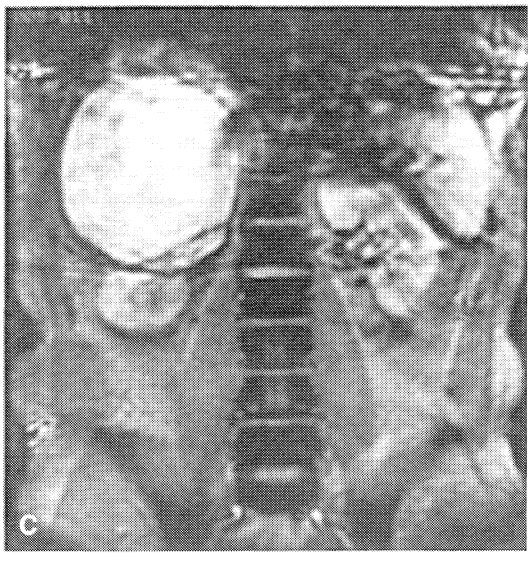


Fig. 101-32. A. Quiste masivo suprarrenal derecho. El paciente se presentó con fiebre, dolor y anemia. **B.** Tomografía computarizada del quiste. **C.** Resonancia magnética que muestra una hemorragia brillante luminal y quística, que se comprobó en la exploración.

Los síntomas y signos de la insuficiencia suprarrenal crónica son inespecíficos y pueden asociarse con numerosas enfermedades (cuadro 101-8). De igual modo son inespecíficas las anomalías detectadas por las pruebas de laboratorio de rutina. Las más comunes son hiponatremia e hiperpotasemia; en una serie se constató al menos una anomalía electrolítica en 99 pacientes sobre un total de 108 (Nerup, 1974). La tríada clásica hiponatremia, hiperpotasemia y azoemia solo se connstató en el 50 al 60% de los casos. También puede haber hipercalcemia como anomalía inicial. Entre el 10 y el 30% de los pacientes con enfermedad de Addison presenta otros trastornos endocrinos, como hipertiroidismo o hipotiroidismo (17%), diabetes mellitus (12%), disfunción gonadal (12%) e hipotiroidismo (5%) (May y col., 1989).

Los síntomas de "crisis" de insuficiencia suprarrenal aguda, por lo general ocasionados por la suspensión de esteroides exógenos, sepsis, hemorragia suprarrenal bilateral o el estado postsuprarrenalectomía difieren algo de los que se observan en la enfermedad de Addison, en particular por la fiebre que presenta el 70% de los pacientes (véase cuadro 101-8) (Liu y col., 1982). También es frecuente el dolor abdominal que puede ser consecuencia de hemorragia unilateral o bilateral, que se detecta por TC

(Liu y col., 1982) o RM (Falke y col., 1987). Una prueba de screening útil es la determinación del nivel de cortisol sérico a las 8 AM (Dullart y col., 1999).

Sin embargo, la prueba confirmadora esencial de enfermedad de Addison es demostrar la falta de elevación (Perkoff y col., 1954) de los niveles plasmáticos o urinarios de corticosteroides luego de la infusión de ACTH (Renold y col., 1952; Schlaghecke y col., 1992). Es importante realizar esta prueba de estimulación porque en numerosos informes se indicó la presencia de casos de insuficiencia suprarrenal primaria con niveles normales de cortisol plasmático o de 17 hidroxicortcoides urinarios (May y col., 1989). La determinación del nivel de ACTH plasmática puede revelar un aumento importante, pero esta prueba no siempre está disponible. El examen de screening más simple es la prueba rápida de ACTH que mide los niveles de cortisol plasmático antes de la administración intravenosa de 0,25 mg de cosintropina y 60 minutos después; a la hora los niveles de cortisol deberían superar los 18 g/dL (fig. 101-33) (Speckard y col., 1971). Como alternativa se pueden utilizar 100 μg de CRH humana (Schlaghecke y col., 1991). Los pacientes con carencia relativa o absoluta de ACTH pueden presentar respuesta normal a la cosintropina pero no al estrés quirúrgico (Jasani y col., 1968; Kehlet y Binder, 1973). Sin embargo, en la mayoría de los casos éste se tolera bien y no hace falta administrar esteroides.

Cuadro 101-8. *Signos y síntomas de la enfermedad de Addison crónica y la insuficiencia suprarrenal aguda*

Prevalencia		
Cantidad	*Porcentaje*	*Síntoma*
Enfermedad de Addison		
435/462	94	Debilidad, cansancio, fatiga
393/438	90	Pérdida de peso
303/351	86	Anorexia
178/268	66	Náuseas y vómitos
100/164	61	Trastornos gastrointestinales inespecíficos
35/127	28	Dolor abdominal
44/246	18	Diarrea
15/94	16	Dolor muscular
24/168	14	Sed de sal
24/166	14	Hipotensión ortostática, mareos o síncope
4/33	12	Letargo, desorientación
Insuficiencia suprarrenal aguda		
165/165	100	Deterioro clínico severo
98/140	70	Fiebre
20/31	64	Náuseas y vómitos
21/46	46	Dolor abdominal o en flancos
59/165	36	Hipotensión
9/28	32	Distensión abdominal
25/101	26	Letargo, obnubilación
55/122	45	Hiponatremia
21/83	25	Hiperpotasemia

De May ME, Vaughan ED Jr, Carey RM. Adrenocortical insufficiency – clinical aspects. En: Vaughan ED Jr, Carey RM (eds.): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.

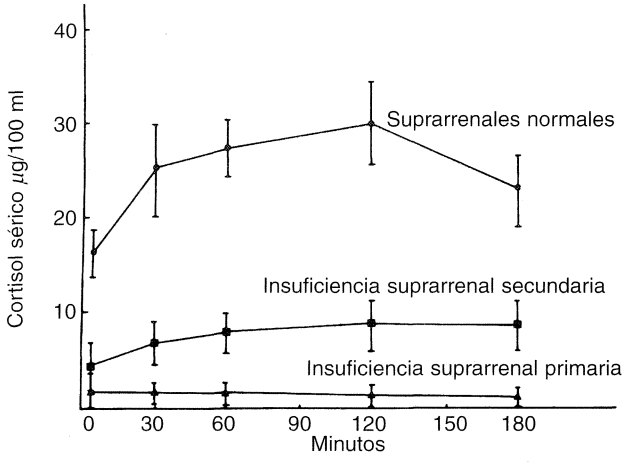


Fig. 101-33. Respuesta del cortisol sérico a la infusión de hormona adrenocorticotrófica en personas normales y pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria. (De Vaughan ED Jr, Carey RM [eds.]. Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.)

Cuando en un paciente en el que se sospecha insuficiencia suprarrenal requiere tratamiento, se puede realizar la prueba de estimulación con ACTH utilizando el esteroide sintético dexametasona (Sheridan y Mattingly, 1975). Hay otras pruebas de infusión más precisas pero de mayor complejidad y duración (Liu y col., 2001).

El tratamiento de la insuficiencia suprarrenal aguda o crónica implica naturalmente la administración de glucocorticoides. En la crisis suprarrenal aguda se indica dexametasona en niveles de estrés (8 a 12 mg/día) y reposición salina (Smith y Byrne, 1981), y se realiza una prueba simultánea de estimulación con ACTH para confirmar el diagnóstico (Sheridan y Mattingly, 1975) (cuadro 101-9).

El tratamiento de la enfermedad de Addison crónica es de mantenimiento mediante la administración oral de alrededor de 30 mg de hidrocortisona más 0,05 a 0,1 μg de fluohidrocortisona diarios, o un esteroide sintético (cuadro 101-10).

La terapia de reemplazo que se implementa después de una suprarrenalectomía unilateral se describe en otro apartado. Sin embargo, rigen los mismos lineamientos y es conveniente utilizar dexametasona para poder emplear la prueba de ACTH en el monitoreo de la recuperación de la glándula contralateral.

Insuficiencia suprarrenal selectiva

El hipoaldosteronismo selectivo es raro y suele responder a hiporreninemia o hipoaldosteronismo funcional secundario a falta de sensibilidad tubular a los niveles normales de aldosterona (Schambelan y col., 1972; Williams y col., 1983). En ocasiones el urólogo observa este fenómeno en adultos o en niños que presentan hiperpotasemia inexplicada luego de la corrección de una uropatía obstructiva crónica, sobre todo en asociación con azoemia (Schambelan y col., 1980; Pelleya y col., 1983; Kozeny y col., 1986).

Otros tipos de hipoaldosteronismo selectivo pueden deberse a alteraciones primarias de la zona glomerular, trastornos endógenos en la producción de AII (Findling y col., 1987) o deficiencia de los receptores de aldosterona

Cuadro 101-9. *Tratamiento de la crisis suprarrenal*

Tratamiento de emergencia

Colocar una vía intravenosa (IV) de calibre 19. Obtener una muestra sanguínea para determinar electrólitos séricos, glucosa, cortisol y ACTH plasmática. No esperar los resultados.

Administrar 2-3 L de solución salina al 0,9% (154 mmol/L) o dextrosa al 5% (50 g/L) en solución salina al 0.9% lo más rápido posible. Monitorear la sobrecarga de líquidos controlando la presión venosa central o periférica, o bien la aparición de rales pulmonares. Reducir el ritmo de infusión si es necesario.

Inyectar 4 mg de fosfato sódico de dexametasona (Decadrón) IV al comienzo de la infusión IV o administrar 100 mg de succinato sódico de hidrocortisona (Solu-Cortef) o de fosfato sódico de hidrocortisona (Hydrocortone Phosphate) IV y continuar con 100 mg cada 8 horas.

Implementar las medidas de sostén necesarias.

Los mineralocorticoides no son necesarios; el ACTH no es útil.

Tratamiento subagudo tras la estabilización del paciente

Continuar la infusión IV de solución salina al 0,9% a un ritmo más lento por 24-48 horas o el tiempo necesario.

Buscar y corregir, en lo posible, la causa precipitante de la crisis suprarrenal.

En pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad de Addison efectuar la prueba rápida de estimulación con ACTH para confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

Disminuir los glucocorticoides a las dosis de mantenimiento en 1-3 días si la causa precipitante o complicante lo permite.

Al suspender la infusión salina, iniciar o retomar el reemplazo mineralocorticoide mediante la administración oral de 0,1 mg diarios de fludrocortisona (Florinef).

ACTH, hormona adrenocorticotrófica

De Magiakou MA, Chrousos GP. Corticosteroid therapy, nonendocrine disease, and corticosteroid withdrawal. En: Bardin CW (ed.): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 1994, p 120.

(Armanini y col., 1985). El hipoaldosteronismo primario congénito puede ser esporádico o familiar (May y col., 1989).

La deficiencia glucocorticoide familiar selectiva se describió en la bibliografía pediátrica que concentra casi la totalidad de los casos (May y col., 1989). La hipoglucemia recurrente, tanto de ayuno como reactiva, domina la presentación clínica junto con las convulsiones asociadas. Los niños por lo general tienen un nivel normal de electrólitos, que a menudo retrasa el diagnóstico correcto.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El término *hiperaldosteronismo primario* fue acuñado por Conn (1955a, 1955b) para describir el síndrome clínico caracterizado por hipertensión, hipopotasemia, hipernatremia, alcalosis y parálisis periódica secundaria a un adenoma secretor de aldosterona. Debido a la disponibilidad de metodología precisa para cuantificar los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en la actualidad el síndrome de hiperaldosteronismo primario se identifica por el hallazgo combinado de hipopotasemia, inhibición de ARP y niveles elevados de aldosterona urinaria y plasmática en pacientes hipertensos. El término *aldosteronismo primario* debería ampliarse para abarcar un conjunto de formas suprarrenales de hiperaldosteronismo entre las que se incluyen los adenomas suprarrenales, aunque no con exclusividad (Biglieri y col., 1990; Brownie, 1990).

Addison (1855) asoció al principio el síndrome de debilidad, postración, deshidratación y coma a la insuficiencia suprarrenal. Más tarde Loeb (1933) demostró la pérdida renal de sodio en pacientes con enfermedad de Addison y perros con insuficiencia suprarrenal, así como el efecto terapéutico de la reposición de sodio.

En 1949 Hench y col. demostraron por primera vez que la administración de cortisol restauraba el equilibrio de sodio y reiniciaba la kaliuresis, a la vez que revertía las características de la deficiencia de glucocorticoides, lo que condujo a la hipótesis de que el cortisol era la única y omnipotente hormona cortical suprarrenal. Sin embargo, las variaciones del exceso glucocorticoide, el síndrome de Cushing y la toxicidad por administración excesiva del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona, indujeron a Luetscher y col. a investigar la presencia de otro esteroide. Se constató una actividad intensa en pacientes con retención renal de sodio (Deming y Luets-

Cuadro 101-10. *Comparación entre la vida media y la actividad biológica de diversos esteroides naturales y sintéticos*

Compuesto	*Vida media biológica (h)*	*Vida media plasmática (h)*	*Equivalencias de dosis (mg)*	*Relación de actividad retenedora de sodio*
Cortisona*	8-12	0,5	25	0,8
Cortisol (hidrocortisona)	8-12	1,5	20	1
Prednisona*	12-36	1	5	0,8
Prednisolona	12-36	2-4	5	0,8
6-α-Metilprednisolona	12-36	1-3	4	0,5
Dexametasona	36-72	2-3	0,75	0-2
Betametasona	36-72	0,2	0,60	0
Desoxicorticosterona†			0	20
9-α-Fluorhidrocortisona			2	125-400
Aldosterona			0,1	400

*Requiere metabolismo hepático para la bioactividad.

†Se inactiva con la administración oral.

De May ME, Vaughan ED Jr, Carey RM. Adrenocortical insufficiency – clinical aspects. En: Vaughan ED Jr. Carey RM (eds.): Adrenal Disorders, New York, Thieme.

cher, 1950; Luetscher y Johson, 1954). La sustancia hallada también mostraba actividad retenedora de sodio en ratas suprarrenalectomizadas. En la misma época, Simpson y col. (1954) iniciarion una serie de estudios que culminarían en el aislamiento y la identificación de 18-oxicorticosterona, electrocortina o aldosterona. El impacto clínico de esta información encontró su mejor expresión en las propias palabras de Conn (1977):

En abril de 1954, durante la recorrida de guardia, se me presentó una mujer de 34 años que mostraba un llamativo conjunto de manifestaciones clínicas y de laboratorio. Entre ellas se incluían parálisis periódica, debilidad muscular intermitente, episodios tetánicos, polidipsia y poliuria nocturnas, cefalea, hipertensión, signos de Chvostek y Trousseau positivos, hipopotasemia, hipernatremia, alcalosis y orina alcalina con proteinuria leve, así como una observación que sugería un diagnóstico de tetania por hiperventilación.

Aunque esa mañana junto al lecho de la paciente establecí el diagnóstico correcto, esto es, actividad excesiva del recientemente descrito esteroide suprarrenal electrocortina, no fui consciente del escepticismo suscitado en mi equipo. Se necesitaron 8 meses de estudios metabólicos continuos en esta paciente para estructurar de manera satisfactoria las numerosas manifestaciones en un síndrome que denominé "aldosteronismo primario". Solo entonces junté el coraje suficiente para requerir la exploración suprarrenal en indicaciones que nunca antes se habían aplicado. En mi cabeza resonaban las objeciones de mis colaboradores: "¿y si solo resulta ser una simple nefritis perdedora de potasio?". Pero no fue así, y con el tiempo en la mayoríade los casos la denominada nefritis perdedora de potasio resultó un aldosteronismo primario.

Fisiopatología

En los capítulos 6 y 7 se efectúa una revisión sobre la fisiología normal del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluidos los estímulos para la liberación de aldosterona. Cuando la secreción de aldosterona es desproporcionadamente elevada para el estado del equilibrio de sodio, se produce una reabsorción adicional del catión en el nefrón distal (O'Neil, 1990; Verrey, 1990). Hay aumento del sodio extracelular que se acompaña de agua, de manera que se mantiene la isotonicidad. **Pueden observarse aumentos leves del sodio sérico que es característico que se acompañen de hipopotasemia y alcalosis leves.** La acumulación suele ser gradual y depende de la disponibilidad del catión y el grado de hiperaldosteronismo. Sin embargo, después de un aumento de líquido extracelular de alrededor de 1,5 kg, disminuye la reabsorción tubular proximal de sodio y se produce el fenómeno del *escape renal* (Espiner y col., 1967). El mecanismo del escape renal todavía es poco claro, pero parece haber una reabsorción disminuida de sodio en sitios que no son los responsables de la reabsorción inicial. El escape se asocia con aumento de la presión arterial renal e incremento del FNA, que podrían desempeñar papeles críticos (Haas y Knox, 1990; Rocco y col., 1990; Atlas y Maack, 1991). Esta limitación en la retención de sodio explica los hallazgos clínicos característicos de hipertensión leve, escasa frecuencia de hipertensión maligna y ausencia de edemas en los pacientes con aldosteronismo primario.

Por el contrario con el mecanismo de escape ante la mayor retención de sodio inducida por la aldosterona, no hay un mecanismo similar para la pérdida de potasio. Además, la aldosterona aumenta la secreción de potasio desde todos los sitios en los que estimula la absorción de sodio: los túbulos renales, las glándulas sudoríparas y salivales, y el intestino. Por lo tanto, es posible determinar la sobreactividad de la aldosterona si se analiza el contenido electrolítico de la saliva (Wotman y col., 1970) o las diferencias de potencial transluminal en el intestino (Carey y col., 1974). La aldosterona también aumenta la secreción tubular renal del ion hidrógeno que se elimina en mayor medida como ion amonio. La alcalosis consiguiente parece guardar relación con el grado de depleción del potasio. Tomados en conjunto estos trastornos fisiológicos explican los hallazgos clínicos y bioquímicos de los pacientes con hiperaldosteronismo. Sin embargo, es raro observar el síndrome clínico tal cual lo describiera Conn por primera vez, porque en el presente hay un grado mayor de sospecha acerca de esta afección en los pacientes hipertensos y por lo general se llega al diagnóstico y al tratamiento en etapas más tempranas de su evolución.

A medida que progresó la comprensión acerca de la fisiología, la bioquímica, la histopatología y la biología molecular y genética de las glándulas suprarrenales, se hizo evidente que hay distintos subgrupos en el síndrome de hiperaldosteronismo primario. En informes procedentes de diversos centros se indicó que la mayoría de los pacientes con aldosteronismo primario que cursan con hipertensión y anomalías metabólicas relacionadas presentan mejoría después de la suprarrenalectomía unilateral (Bravo y col., 1988; Irony y col., 1990; Blumenfeld y col., 1994). **Los pacientes que muestran mayores probabilidades de respuesta favorable a la cirugía son los que presentan producción autónoma de aldosterona** (véase el apartado sobre estudios diagnósticos). **Las características que identifican la autonomía son: 1) estímulo limitado de la producción de aldosterona ante maniobras que en condiciones normales incrementan los niveles de AII (p. ej., infusión de angiotensina, estímulo postural) o los disminuyen (p. ej. infusión salina, inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina), 2) niveles aumentados de precursores biosintéticos de la aldosterona (p. ej., relación 18-hidroxicorticosterona/cortisol) y 3) niveles elevados de esteroides poco habituales (p. ej. metabolitos C-18 metiloxigenados del cortisol [18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol])** (Biglieri y col., 1995). La identificación de los pacientes con estos rasgos diagnósticos tiene implicaciones importantes para determinar el manejo clínico y prever la respuesta al tratamiento (véase apartado sobre tratamiento).

La respuesta de la ARP a la retención de sodio inducida por aldosterona y a la elevación de la tensión arterial representan los pilares del diagnóstico temprano de esta entidad (fig. 101-34). En concordancia, las repuestas yuxtaglomerulares renales normales ante el incremento de la tensión arterial (mecanismo barorreceptor) y el aumento en la liberación distal de cloruro de sodio (mecanismo de la mácula densa) producen inhibición de la ARP (Conn y col.,

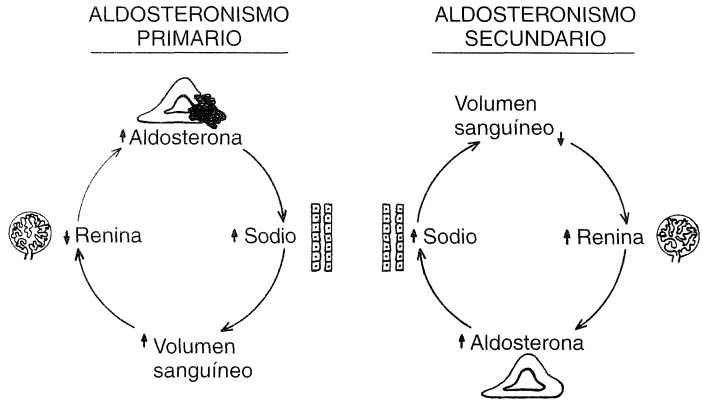


Fig. 101-34. El hiperaldosteronismo puede estar asociado con niveles elevados (secundario) o disminuidos (primario) de actividad de la renina plasmática. La causa del aldosteronismo primario es un tumor suprarrenal o la hiperplasia bilateral. El aldosteronismo secundario se observa con frecuencia en los trastornos edematosos (p. ej. cirrosis, insuficiencia renal) en los que los niveles elevados de renina representan un ajuste fisiológico a la contracción del volumen sanguíneo; se observa también en la estenosis de la arteria renal en forma secundaria a los niveles elevados de renina y angiotensina II.

1964; Laragh y Sealey, 1992; Briggs y col., 1995). Por otra parte, la ARP permanece baja incluso en presencia de depleción de sodio o la administración aguda de furosemida (Spark y Melby, 1968; Carey y col., 1972; Weinberger y col., 1979). Esta observación contrasta en gran medida con el aumento de ARP que se observa en pacientes con aldosteronismo secundario causado en general por enfermedad renal arterial o parenquimatosa. En este último contexto clínico la secreción aumentada de aldosterona es secundaria a la producción excesiva de AII, que estimula la zona glomerulosa suprarrenal (véase cap. 7).

La posibilidad de determinar aldosterona urinaria y plasmática aportó mayor comprensión sobre los trastornos que afectan su secreción (Dolan y Carey, 1989). Por ejemplo, el aumento en la secreción de aldosterona no se suprime por una carga de sodio (Espiner y col., 1967; Weinberger y col., 1979) como sucede en los sujetos sanos. Por el contrario, los pacientes portadores de un adenoma productor de aldosterona (APA) no presentan el incremento característico de la secreción de aldosterona asociado con la deambulación que se constata en los individuos normales, incluso puede producirse una caída paradójica de los niveles de aldosterona plasmática (Herf y col., 1979; Ganguly y col., 1981). Estas observaciones resaltan la secreción autónoma que se constata en los pacientes con APA y son útiles para comenzar a delinear las diferencias en la fisiopatología del APA y la hiperplasia suprarrenal idiopática (Fontes y col., 1991; Biglieri y col., 1995).

En un subgrupo con APA se constató, mediante infusión de AII y estímulo postural, que el sistema renina-angiotensina-aldosterona estimulaba la producción de aldosterona (Gordon y col., 1987). Gordon y col. comprobaron que poco tiempo después de la suprarrenalectomía la infusión de AII ya no estimulaba la liberación de aldosterona, lo que sugería que el adenoma constituía la única fuente de aldosterona. Esta variante, denominada APA la sensible AII (AII-R), presenta otras características bioquímicas e histológicas únicas (Tunny y col., 1991). A diferencia del APA típico, que no responde a la angiotensina (APA AII-U) y presenta superproducción de metabolitos cortisol C-18-oxigenados (como el 18-oxocortisol y el 18-hidroxicortisol), el APA AII-R no se asocia con aumento en el nivel de estos esteroides híbridos. Además, en el APA AII-U los niveles de cortisol plasmático son sensibles a la inhibición, lo que no sucede en el APA AII-R. Los hallazgos enumerados, sumados a informes previos, indican que algunos APA presentan superproducción autónoma de cortisol (Imai y col., 1991). Estas respuestas bioquímicas heterogéneas son coherentes con las características histológicas: los APA AII-U están compuestos básicamente por células de tipo fascicular, mientras que en los APA AII-R predominan las células de tipo glomerular. Tunny y col. (1991) constataron una relación recíproca entre el incremento de aldosterona plasmática durante la infusión de AII y el porcentaje de células de tipo fascicular que presentaba el adenoma, y llegaron a la conclusión de que la susceptibilidad de la aldosterona a la AII se relacionaba con el tipo celular predominante del tumor.

Biglieri y col. (1995) detallaron un subgrupo de pacientes con producción autónoma de aldosterona en quienes no fue posible identificar un adenoma suprarrenal (Banks y col., 1984; Irony y col., 1990). Esta variante recibió la denominación *hiperplasia suprarrenal primaria* (HSP). En esta afección las glándulas suprarrenales son hiperplásicas y a menudo presentan un nódulo dominante. Al igual que en los pacientes con APA AII-R la producción de aldosterona en la HSP es autónoma. Además, en este subgrupo la suprarrenalectomía unilateral corrige las anomalías metabólicas y la hipertensión.

El carcinoma suprarrenal es una causa en extremo rara de aldosteronismo primario (Arteaga y col., 1984; Isles y col., 1987). La producción de aldosterona es autónoma, y alcanza niveles elevados que ocasionan hipopotasemia severa. A diferencia del APA benigno, los tumores malignos son voluminosos (más de 3 cm), presentan calcificaciones internas que se evidencian por TC y pueden producir cantidades excesivas de andrógenos y cortisol. La patogenia de la hiperplasia nodular suprarrenal es dudosa, pero las lesiones bilaterales sugieren presencia de algún estímulo diferente a la AII o al ACTH que induce hiperplasia suprarrenal e hiperaldosteronismo.

Se identificaron y detallaron otros trastornos menos frecuentes asociados con hiperplasia suprarrenal bilateral e hiperaldosteronismo (Blumenfeld, 1993; Biglieri y col., 1995). Por ejemplo, el aldosteronismo dependiente de glucocorticoides (ADG) es un tipo de hipertensión mineralocorticoide autosómica dominante en el que la biosíntesis de aldosterona se encuentra regulada por ACTH y no por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Sutherland y col., 1966; Lifton y col., 1992). Clínica-

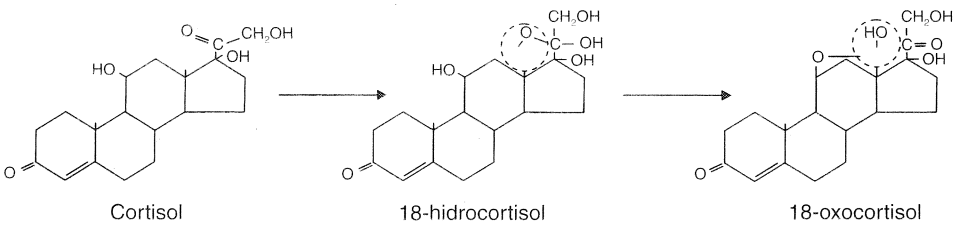


Fig. 101-35. Biosíntesis de los metabolitos C-18 metiloxigenados del cortisol. (De Blumenfeld JD. Hypertension and adrenal disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2:274.)

mente se caracteriza por hipertensión de inicio temprano, que puede complicarse con hemorragia cerebral o disección aórtica, y fuertes antecedentes familiares de hipertensión. El dato de laboratorio más frecuente es el nivel bajo de ARP y es posible que no se hallen otras manifestaciones del exceso de aldosterona (p. ej., niveles de aldosterona en orina de 24 h, hipopotasemia, alcalosis metabólica [Rich y col., 1992]). Una característica diagnóstica clave es la superproducción de híbridos estructurales cortisol-aldosterona C-18, como 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol, que se forman cuando la aldosterona sintetasa P-450$_{C18}$ acepta el cortisol como sustrato para la metiloxidación (Ulick y Chan, 1989) (fig. 101-35). La expresión de esta enzima suele predominar en la zona glomerular (White, 1994). Sobre la base de estas características bioquímicas y de la hiperplasia de la zona fascicular característica del ADG, Ulick y col. formularon la hipótesis de que la zona fascicular adquiriría actividad P-450$_{C18}$, para anular de ese modo la zonificación normal de la función suprarrenal (Ulick y Chan, 1989; Ulick y col., 1992). La hipótesis está avalada por el hallazgo de un gen quimérico P-450$_{11}$/P-450$_{C18}$ que surgió de un entrecruzamiento desigual entre la región reguladora 5 (del P-450$_{11}$) y las secuencias de codificación del P-450$_{C18}$ (Lifton y col., 1992) (fig. 101-36). El gen híbrido puede catalizar las reacciones terminales de metiloxidación requeridas para la síntesis de aldosterona pero se regula como el P-450$_{11}$ por acción del ACTH en lugar de regularse por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además, debido a su expresión aberrante en la zona fascicular, el producto enzimático de este gen quimérico utiliza cortisol como sustrato para la oxidación C-18 de los esteroides híbridos cortisol-aldosterona. El tratamiento de este síndrome con dosis bajas de glucocorticoides exógenos inhibe la secreción de ACTH, suprime la producción de aldosterona, normaliza la ARP y corrige en consecuencia la hipertensión y otras anomalías metabólicas.

El ADG es un trastorno raro. Sin embargo, cuando se utilizaron los niveles urinarios elevados de 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol para evaluar a los familiares de un probando, se descubrieron 11 sujetos sin diagnóstico previo a lo largo de tres generaciones (Rich y col., 1992). Todos los adultos afectados eran hipertensos desde antes de los 20 años de edad y mostraban ARP más baja que sus familiares no afectados. Sorprendió que ninguno de los afectados presentara hipopotasemia, y la excreción de aldosterona urinaria era similar a la del grupo no afectado. Por lo tanto, una prueba diagnóstica útil para este trastorno es la recolección de orina de 24 horas para demostrar la superproducción de metabolitos C-18 oxidados del cortisol. Una consecuencia de este estudio es la mayor frecuencia del ADG en relación con lo considerado con anterioridad y el diagnóstico incorrecto de hipertensión esencial en algunos pacientes afectados por esta patología (Rich y col., 1992).

Gordon y col. (1992) describieron una forma familiar de aldosteronismo primario (denominado FHII), distinto del ADG (FHI), en el que la administración de glucocorticoides exógenos no suprime la producción de aldosterona. El grupo FHII no se define por una presentación histológica común e implica miembros familiares con APA AII-R, APA AII-U e hipersecreción bilateral de aldosterona. Estos investigadores plantearon que habría una base genética para todas las formas de aldosteronismo primario (Stowasser y col., 1991). De acuerdo con esta hipótesis, hay superproducción de esteroides híbridos cortisol-aldosterona en el APA AII-U, que presenta una mutación genética de características similares a la del ADG. Esta hipótesis no es avalada por un informe en el que se demuestra la ausencia del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 en una serie de APA (Fallo y col., 1995). Sin embargo, en este estudio no

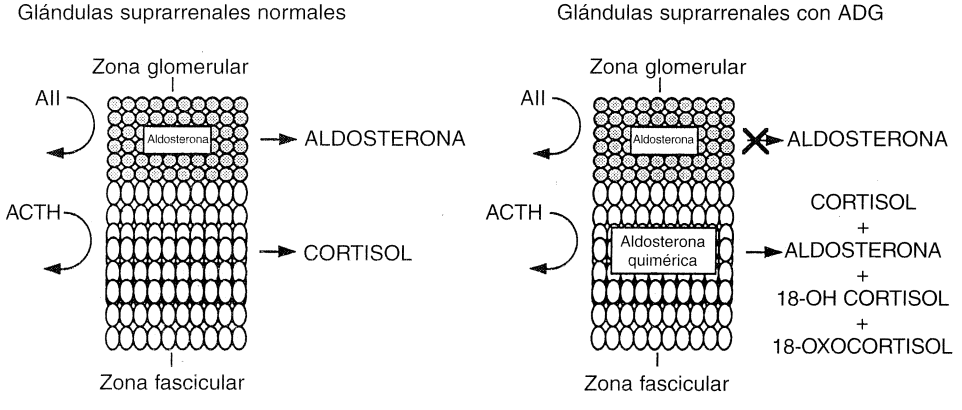


Fig. 101-36. Respuesta de la corteza suprarrenal a la hormona adrenocorticotrófica y a la angiotensina II en sujetos normales y pacientes con aldosteronismo dependiente de glucocorticoides. (De Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. Nature Genet 1992; 2:66-74.)

Cuadro 101-11. *Distribución por 6000 de 266 tumores de la corteza suprarrenal en el hiperaldosteronismo con renina plasmática baja*

Modificaciones suprarrenales (Nº de casos)	*Sexo*	*Edad (años)*							
		15-20	*21-30*	*31-40*	*41-50*	*51-60*	*61-70*	*> 70*	*Total*
Adenomas (241)	Femenino	6	16	59	67	17	5	1	171
	Masculino	2	7	20	28	9	3	1	70
Carcinomas (25)	Femenino	-	2	5	3	5	1	-	16
	Masculino	-	1	4	1	2	1	-	9

De Neville AM, O'Hare MJ. The Human Adrenal Cortex: Pathology and Biology – An Integrated Approach. New York, Springer-Verlag, 1982.

se determinaron los metabolitos específicos C-18 metiloxigenados del cortisol.

Características clínicas

El aldosteronismo primario es relativamente infrecuente; afecta solo al 1% de la población hipertensa, con una prevalencia de APA que supera la de la hiperplasia suprarrenal no adenomatosa. Las manifestaciones clínicas responden básicamente al incremento del contenido de sodio corporal total y al déficit de potasio corporal total (Ferriss y col., 1978) (véase capítulo 6). En orden aproximado de frecuencia, los síntomas son nocturia, aumento de la frecuencia urinaria, debilidad muscular, cefalea frontal, polidipsia, parestesias, trastornos visuales, parálisis temporarias, calambres y tetania. Si la potasemia es normal estos síntomas típicos por lo general son leves o no están presentes. La restricción de sodio atenúa la pérdida renal de potasio y el paciente puede advertir que se siente mejor si ingiere una dieta hiposódica (Pedrinelli y col., 1988).

La probabilidad de presentar un adenoma es mayor en los sujetos más jóvenes y en las mujeres. En el cuadro 101-11 (Neville y O'Hare, 1982) se representa la distribución por edad y sexo de 266 tumores procedentes de pacientes con hiperaldosteronismo. En el cuadro 101-12 se muestran las dimensiones y las localizaciones de los adenomas y los carcinomas suprarrenales. Se establecieron las bases genéticas del ADG, una forma hereditaria de aldosteronismo primario, y la disponibilidad de métodos eficientes de screening (analizados antes) hizo que la frecuencia de comunicación de esta patología sea cada vez mayor en la actualidad (Lifton y col., 1992). No fue posible establecer en la misma medida la presencia de un patrón hereditario para los APA (Gordon y col., 1992).

Los pacientes con exceso primario de aldosterona no presentan edemas porque en este síndrome la retención de sodio se ve limitada por el fenómeno del *escape mineralocorticoide* (Nakada y col., 1989) (véase capítulo 6). Sin embargo, los pacientes con adenoma por lo general presentan mayores manifestaciones del exceso mineralocorticoide que los afectados por hiperplasia, incluida hipertensión más severa (Ferriss y col., 1978; Blumenfeld y col., 1994). Por lo general la expresión clínica no se diferencia de la que presenta la hipertensión esencial, a menos que curse con hipopotasemia severa. La hipertensión maligna es poco frecuente (Tarazi y col., 1973).

El APA es la causa más común de aldosteronismo primario (Weinberger, 1979; Bravo y col., 1983; Melby, 1984; Quinn y col., 1990; Gleason y col., 1993). En una revisión efectuada sobre 82 pacientes con aldosteronismo primario controlados en el New York Hospital-Cornell Medical Center, Blumenfeld y col. (1994) constataron la presencia de APA en el 63% de los casos. Se efectuaron estudios diagnósticos adicionales en 56 pacientes (34 adenomas, 22 hiperplasias) después de suspender los fármacos antihipertensivos. En estos estudios los pacientes con adenoma presentaban tensiones arteriales sistólicas (184 vs. 161 mm Hg) y diastólicas (112 vs. 105 mm Hg) significativamente más elevadas que los individuos con hiperplasia. La tensión arterial sistólica superó los 175 mm Hg en el

Cuadro 101-12. *Hiperaldosteronismo*

Peso de 151 adenomas suprarrenales		*Porcentaje (%)*	*Pesos de 25 carcinomas suprarrenales*	
Peso (g)	*Nº*		*Peso (g)*	*Nº*
< 2	51	34	< 30	1
2-4	36	24	30-100	5
4-5	16	11	100-200	3
5-10	26	17	200-500	4
10-20	11	7	500-1.000	6
20-30	3	3,5	1.000-2.000	5
> 30	8	3,5	> 2.000	1
Total	151	100		

Distribución de localizaciones de adenomas suprarrenales en 218 pacientes

Localización	*Nº de pacientes*		
	Varones	*Mujeres*	*Total*
Único			
Glándula suprarrenal derecha	22	37	59
Glándula suprarrenal izquierda	25	70	95
Bilateral	2	1	3
Desconocido	14	40	54
Subtotal	63 (91%)	148 (93%)	201 (92%)
Múltiple			
Glándula suprarrenal derecha	4	2	6
Glándula suprarrenal izquierda	1	8	9
Bilateral	1	1	2
Desconocido	-	-	-
Subtotal	6 (9%)	11 (7%)	17 (8%)
Total	69 (30%)	159 (70%)	218 (100%)

De Neville AM, O'Hare MJ. The Human Adrenal Cortex: Pathology and Biology – An Integrated Approach. New York, Springer-Verlag, 1982.

66% de los pacientes con adenoma, en comparación con solo el 15% de los sujetos con hiperplasia. La tensión arterial diastólica superó los 114 mmg Hg en el 50% de los pacientes con adenoma en comparación con solo el 19% de los afectados por hiperplasia. En los que presentaban adenomas se observó una relación directa ($r = 0{,}58$) entre el ritmo de excreción de aldosterona y la tensión arterial media.

A diferencia del fenómeno de escape a la retención de sodio que caracteriza a este síndrome, la secreción renal de potasio mediada por aldosterona se mantiene inalterada, lo que ocasiona un déficit corporal total del ion, hipopotasemia y síntomas relacionados (Ferriss y col., 1978). En el estudio de Cornell los niveles de potasio sérico se hallaron disminuidos en grado significativo en los pacientes con adenoma (3 vs. 3,5 mEq/L). En el 44% de los sujetos con adenoma los niveles fueron inferiores a 2,8 mEq/L en comparación con sólo el 6% del grupo con hiperplasia. La hipopotasemia severa de los pacientes con adenoma contribuye con el grado mayor de alcalosis metabólica, evidenciado por el aumento de dióxido de carbono plasmático que se observó en este estudio así como en otros. Por el contrario, el 18% de los pacientes con hiperplasia mostró una concentración sérica de potasio superior a 3,5 mEq/L en comparación con solo el 6% de los pacientes con adenoma. En diversos estudios previos también se informaron niveles normales de potasio sérico en alrededor del 20% de los pacientes con aldosteronismo primario (Conn, 1967; Bravo, 1983; Melby, 1984), por lo general en sujetos con hiperplasia suprarrenal. **Dado que la hipopotasemia severa es menos frecuente en individuos con restricción dietética de sodio, no recomendamos investigar este síndrome sin asegurar una carga adecuada de sal** (véase Estudios diagnósticos). Sin embargo, Conn y col. (1967) reconocieron el hiperaldosteronismo normopotasémico, y otros autores observaron este cuadro durante la carga de sodio (Bravo y col., 1983).

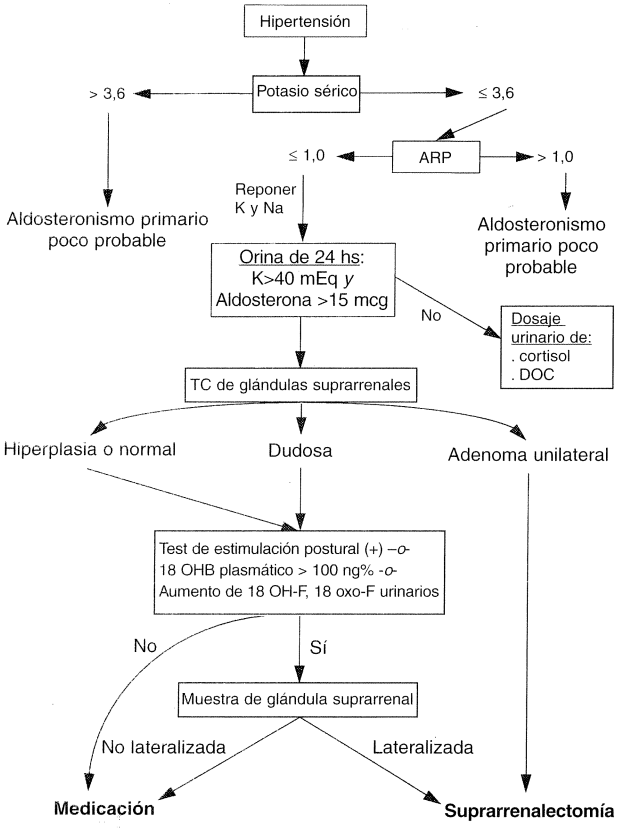


Fig. 101-37. Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento del aldosteronismo primario. (De Blumenfeld JD, Schlussel Y, Sealey JE, et al. Diagnosis and treatment of hyperaldosteronism. Ann Intern Med 1994; 121:877-885.)

Estudios diagnósticos

Los estudios diagnósticos descritos están diseñados para cumplir con dos objetivos: 1) investigar hiperaldosteronismo primario en la extensa población de hipertensos y 2) diferenciar los pacientes con adenoma suprarrenal de los que presentan bilateral suprarrenal. La ausencia de un cuadro clínico característico de hiperaldosteronismo condujo a una batería de pruebas sugeridas para lograr estos objetivos. Nuestro enfoque se encuentra representado en la figura 101-37.

Pruebas de screening

La hipopotasemia inexplicable constituye ciertamente el sello característico del hiperaldosteronismo, pero como se explicó antes, no es infrecuente hallar niveles de potasio sérico entre 3,5 y 4 mEq/L en pacientes en quienes luego se diagnostica aldosteronismo primario. Los sujetos con hipertensión esencial pueden presentar hipopotasemia. El monitoreo del K^+ sérico después de administrar una carga de sodio reduce los casos falsos negativos de hipopotasemia, pero el aldosteronismo primario normopotasémico está bien reconocido (Weinberger y col., 1979; Bravo y col., 1983). Además, los pacientes con aldosteronismo primario excretan más sodio y potasio en la orina después de la carga de sodio. Otras mediciones, como la relación sodio/potasio en la saliva y las diferencias en el potencial eléctrico oral-rectal, son demasiado engorrosas e inexactas para utilizarse como pruebas de screening (Espiner y col., 1967; Wotman y col., 1970; Christleib y col., 1971).

La identificación precisa de la afección requiere una combinación de estudios. El primer avance importante significó la capacidad de determinar la ARP con exactitud. En 1964 Conn y col. demostraron la inhibición de la ARP en pacientes con aldosteronismo primario. En esa época la posibilidad de diferenciar los pacientes con aldosteronismo primario de los que presentaban secreción excesiva de aldosterona como consecuencia de una enfermedad renal primaria y sobreexcreción de renina (hiperaldosteronismo primario) representaba un dilema importante. Esta determinación única superó la prueba del tiempo, y se demostró que es crítica para diferenciar a los pacientes afectados por ambos trastornos (Streeten y col., 1979; Weinberger y col., 1979; Vaughan y col., 1989; McDougal y col., 1990). Con ulterioridad se refinó la prueba al demostrarse que en los pacientes con hiperaldosteronismo primario la ARP se mantenía baja pese a la depleción de sodio (Baer y col., 1970), la deambulación (Ganguly y col., 1973) y la administración de furosemida (Carey y col., 1972). Sin embar-

go, un 25% de pacientes con hipertensión esencial presenta ARP baja (Brunner y col., 1972). Aunque la mayoría de estos sujetos es normopotasémica, es necesario efectuar pruebas adicionales de screening.

El desarrollo de una metodología precisa para medir la aldosterona plasmática posibilitó un screening preciso. **El sello distintivo bioquímico de esta afección es la elevación del nivel plasmático o urinario de aldosterona indexado con respecto a la excreción urinaria de sodio, medida después de una carga de sodio, en combinación con una ARP baja constatada con anterioridad durante la depleción de sodio** (véase fig. 101-13). Esta medición no diferencia los pacientes con APA de los que presentan hiperaldosteronismo idiopático.

Relación aldosterona-renina. La relación aumentada entre la aldosterona plasmática y la ARP es otro indicador de secreción autónoma de aldosterona que se propuso como método de detección del aldosteronismo primario (Hamlet y col., 1985; Hiramatsu y col., 1991; McKenna y col., 1991); este índice puede ser ser de utilidad particular en la identificación de pacientes que cursan con potasemia normal (Gordon y col., 1992). En el estudio de Cornell, la relación aldosterona plasmática-renina mayor que 50 (aldosterona ng/dL, a ARP ng/mL/h) fue más frecuente en el aldosteronismo primario que en la hipertensión esencial o en la enfermedad renovascular (Blumenfeld y col., 1994). Sin embargo, hubo superposición considerable entre los subgrupos correspondientes a hiperplasia y adenoma; por lo tanto, este índice no resulta útil para diferenciar estos grupos. Por otra parte, tampoco resultó predictor de la resolución del cuadro por vía quirúrgica (Blumenfeld y col., 1994).

Prueba postural. En los individuos normales el ortostatismo estimula la secreción de renina y, en consecuencia, el aumento de los niveles plasmáticos de aldosterona (Herf y col., 1979; Laragh y Sealey, 1992). **Sin embargo, esta estimulación postural no se presenta en los subgrupos de aldosteronismo primario asociados con producción autónoma de aldosterona, incluidos adenoma AII-U y HSP** (Ganguly y col., 1973; Fontes y col., 1991). Para efectuar la prueba de estimulación postural se determinan los niveles de cortisol y aldosterona plasmáticos a las 8 AM luego del reposo nocturno en decúbito dorsal, y se repite después de 2 a 4 h de deambulación con el paciente de pie. En los sujetos con aldosteronismo primario y producción elevada de aldosterona autónoma, los niveles de aldosterona plasmática *disminuyen* durante esta prueba por la influencia de la caída diurna de ACTH, que en condiciones normales constituye un estímulo relativamente menor de la producción de aldosterona (Schambelan y col., 1976). Es posible detectar una respuesta falso-negativa, por ejemplo, por aumento de ACTH secundario a estrés, cuando los niveles de cortisol plasmático se incrementan durante la posición erguida. En contraposición, los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático o adenoma AII-R muestran aumento de producción de aldosterona en ortostatismo debido a incremento en la formación de AII y aumento de sensibilidad de la zona glomerular ante la AII. En el ADG, la producción de aldosterona cae durante la prueba debido a que su biosíntesis depende de ACTH, y esto puede inducir un diagnóstico incorrecto.

Cuadro 101-13. *Resultados de los estudios de localización*

Resultados	*Adenoma unilateral*
Respuesta de la tensión arterial a la suprarrenalectomía	26/38
Normotensión	0/38
Sin cambios	16/27
Venografía suprarrenal*	13/28
Centellografía suprarrenal*	35/35
Hormonas suprarrenales*	23/32
Declinación postural de la aldosterona plasmática*	

*Positivo/total.
De Weinberger MH, Grim Ce, Hollifield JW, et al. Primary hiperaldosteronism: Diagnosis, localization and treatment. Ann Intern Med 1979; 93:86.

Carga de sodio. Las maniobras de carga de sodio son útiles para identificar a los pacientes con aldosteronismo primario (Weinberger, 1979; Arteaga y col., 1985). La expansión de volumen en los individuos normales o en los que presentan hipertensión esencial disminuye los niveles de ARP y, en consecuencia, de la secreción de aldosterona. La inhibición de la secreción de renina en los pacientes con aldosteronismo primario es previa a la carga de sodio y por lo tanto la expansión adicional de volumen no reduce los niveles de aldosterona en la misma medida que lo hace en los sujetos normales o en los pacientes con hipertensión esencial. Se convalidaron diversos protocolos de carga de sodio para utilizar en el screening diagnóstico, entre ellos una carga dietética de sodio durante 3 días (un mínimo de 200 mEq/día) y la administración oral de fludrocortisona (0,4 mg/día) durante 5 días. Con una dieta rica en sodio la excreción urinaria de aldosterona en 24 h en los individuos normales es inferior a 10 μg/día pero supera los 14 μg/día en los pacientes con hiperaldosteronismo primario (Bravo y col., 1983).

Las maniobras descritas son útiles para identificar a los pacientes con aldosteronismo primario, pero no discriminan de manera adecuada los casos de APA de los que presentan hiperplasia suprarrenal no adenomatosa. En cambio, es posible diferenciar estos subgrupos diagnósticos si se determinan los niveles matinales de cortisol, aldosterona y 18-hidroxicorticosterona después de una carga intravenosa de sodio (1,25 a 2,1 en 90 a 120 minutos); en el APA, la relación de aldosterona a cortisol es mayor que 2,2 y la relación de 18-hidroxicorticosterona a cortisol es mayor que 3, mientras que para los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático, las proporciones son menores (Arteaga y col., 1985). Como alternativa, la depleción aguda de sodio que sigue a la administración de furosemida estimula la renina en los sujetos normales pero no en los que presentan aldosteronismo primario (Weinberger, 1979). Con una ingestión normal de sodio, el nivel matinal en decúbito dorsal de 18-hidroxicorticosterona mayor que 50 ng/dL es característico de aldosteronismo primario, y un nivel de 100 ng/dL o más es diagnóstico de aldosteronoma (Biglieri y Schambelan, 1979; Bravo y col., 1983).

Metabolitos del cortisol. Los metabolitos C-18-metiloxigenados del cortisol, 18-hidroxicortisol y 18-oxocorti-

sol, están aumentados en el aldosteronismo primario secundario a un adenoma, pero no en la hiperplasia suprarrenal no adenomatosa (Ulick y Chan, 1989; Ulick y col., 1992). Este patrón esteroide parece reflejar la pérdida de la zonificación funcional normal en las glándulas suprarrenales (analizada con anterioridad). En el estudio de Cornell, dos pacientes con adenomas que presentaban niveles de esteroides híbridos en el rango de hiperplasia también mostraron pruebas de estimulación postural negativas, así como mejoría, pero no resolución, de su hipertensión arterial luego de la cirugía (Blumenfeld y col., 1994). Estos hallazgos concuerdan con un informe anterior en el que se demostraba la presencia de niveles bajos de los metabolitos híbridos del cortisol en los pacientes con adenomas cuya producción de aldosterona aumenta con el ortostatismo o la infusión de AII exógena (Gordon y col., 1987).

Pruebas de lateralización

Los APA suelen ser pequeños, por lo que su identificación mediante estudios, como pielografía intravenosa, neumorretroperitoneo y a arteriografía, a menudo era dificultosa. El primer avance importante en esta área se produjo tras la demostración de que era relativamente simple cateterizar las venas suprarrenales para efectuar una inyección retrógrada de radiocontraste y obtener un trazado de la circulación venosa de las glándulas suprarrenales (Bucht y col., 1964). Es obvio que los tumores más grandes se visualizan con más facilidad, pero también es posible evidenciar muchos APA por este método. Sin embargo, las imprecisiones asociadas con la venografía y la publicación de informes acerca de la producción inadvertida de infartos suprarrenales obligaron a buscar metodologías más precisas (Fisher y col., 1971).

La capacidad de determinar la concentración de aldosterona plasmática sumó una dimensión novedosa y de gran utilidad al cateterismo de la vena suprarrenal (Horton y Finck, 1972; Dunnick y col., 1982; Geisinger y col., 1983). Los escollos principales que afronta esta técnica son la dificultad para cateterizar la vena corta suprarrenal derecha, el riesgo de traumatismo, la dilución con sangre procedente de otras fuentes no suprarrenales y las modificaciones episódicas en la secreción de aldosterona coincidentes con las modificaciones en el cortisol (Weinberger y col., 1979). La mayoría de estos inconvenientes puede controlarse mediante la inserción cuidadosa del catéter, las determinaciones simultáneas de cortisol plasmático para documentar el emplazamiento adecuadado del catéter y la recolección de sangre por flujo gravitacional o durante la administración de ACTH. Weinberger y col. (1979) constataron que esta última maniobra aumentaba en tal grado la sensibilidad a la producción de aldosterona que permitía identificar con claridad los pacientes con APA.

La determinación de aldosterona en muestras de sangre venosa suprarrenal aún es la piedra angular para localizar la producción de esta hormona. En los pacientes con APA la concentración de aldosterona está aumentada en la sangre procedente de la glándula comprometida mientras se constata inhibición contralateral desde la glándula normal. En cambio, en el hiperaldosteronismo idiopático hay secreción bilateral, aunque ésta puede ser asimétrica en algunos casos. En el cuadro 101-13 se representan los resultados de los distintos estudios de lateralización.

Los inconvenientes para obtener muestras de sangre venosa suprarrenal y la búsqueda de un método no invasivo condujeron al desarrollo de un análogo radioyodado del colesterol que se concentra en las glándulas suprarrenales. En 1971 Beirwaltes y col. comunicaron la posibilidad de visualizar las glándulas suprarrenales humanas mediante ^{131}I-6-yodometil-19-nor-colesterol. Sin embargo, y pese al perfeccionamiento de la metodología, la precisión del estudio radioisotópico suprarrenal se limitó por factores como subjetividad en la interpretación y asimetría en la captación, tanto en sujetos sanos como en pacientes con aldosteronismo primario. Según se representa en el cuadro 101-13, Weinberger y col. demostraron la escasa fiabilidad del método en relación con otras modalidades diagnósticas. En el presente el estudio radioisotópico se utiliza como método complementario cuando las demás pruebas no arrojan resultados concluyentes, y la TC lo superó con claridad (White y col., 1980; Dunnick y col., 1982; Geisinger y col., 1938; Kazam y col., 1989).

El estudio por TC se convirtió en el examen anatómico más preciso de las enfermedades suparrenales. Antes no era posible determinar lesiones pequeñas de APA por TC, **pero en el presente los avances tecnológicos permiten identificar lesiones de apenas 1 cm de tamaño con un grado elevado de precisión. La TC acoplada a la toma de sangre venosa suprarrenal para determinar aldosterona plasmática se transformó en la técnica que preferimos para el diagnóstico de localización.** En contraposición, las lesiones suprarrenales pequeñas no suelen visualizarse bien en la RM suprarrenal (Newhouse, 1990).

La sensibilidad y la especificidad asociadas con estas técnicas de diagnóstico por imágenes pueden diferir en grado significativo entre los diferentes centros médicos, de acuerdo con la disponibilidad de recursos y la experiencia locales. Es importante reconocer el hallazgo accidental relativamente común de masas suprarrenales no funcionantes; se encuentran en el 0,6% de todas las TC de abdomen, y en un 2 a un 9% de las necropsias efectuadas en adultos se constata la presencia de adenomas macroscópicos. Por el contrrio, en un subgrupo de pacientes con hiperaldosteronismo primario de resolución quirúrgica las glándulas suprarrenales presentaban aspecto radiográfico normal (Robbins y Cotran, 1979; Glazer y col., 1982; Radin y col., 1992). Por lo tanto, y con el fin de minimizar la confusión durante la evaluación diagnóstica, los procedimientos radiográficos por imágenes deberían realizarse después de haber logrado la confirmación bioquímica del aldosteronismo primario.

Estrategia diagnóstica

Los resultados de la evaluación diagnóstica de los pacientes con este síndrome a menudo son ambiguos, sobre todo cuando el nivel de potasio sérico se encuentra en el rango normal. Las pruebas relativamente simples que pueden optimizar la precisión diagnóstica son: 1) un ritmo de excreción urinaria de aldosterona en 24 h superior a 14 μg después de una carga de sodio de por lo menos 3 días (con-

tenido de sodio urinario mayor que 250 mEq/día [Bravo y col., 1983]), 2) relación de aldosterona plasmática y actividad de renina superior a 50 (Hiramatsu y col., 1981; Hamlet y col., 1985; Blumenfeld y col., 1994), 3) falta de aumento de la ARP posterior a la restricción de sodio y a la diuresis inducida por furosemida (Weinberger, 1979) y 4) niveles de 18-hidroxicorticosterona plasmáticos superiores a 50 ng/dL en decúbito dorsal o una relación de 18-hidroxicorticosterona y cortisol plasmáticos superior a 3 después de una infusión salina (Biglieri y col., 1979; Bravo y col., 1983; Arteaga y col., 1985). Las determinaciones de aldosterona deberían efectuarse después de administrar potasio porque su déficit disminuye la secreción de aldosterona y puede dificultar el diagnóstico.

La sensibilidad y la especificidad de cada una de estas maniobras diagnósticas pueden perjudicarse por el uso simultáneo de fármacos antihipertensivos. Por ejemplo, los antagonistas de los receptores betaadrenérgicos reducen en grado significativo la ARP en la hipertensión esencial y pueden alterar la interpretación de las pruebas (Buhler y col., 1972; Blumenfeld y col., 1995). La hipopotasemia causada por diuréticos tiacídicos puede confundirse con aldosteronismo primario, aunque el uso de diuréticos en los pacientes con hipertensión esencial suele elevar el nivel de ARP (Laragh y Sealey, 1992). En algunos sujetos pacientes con aldosteronismo primario los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueantes de los canales del calcio reducen la biosíntesis de aldosterona y corrigen la hipopotasemia (Melby, 1984; Nadler y col., 1985) (descrito más adelante). Por consiguiente, es recomendable suspender los fármacos antihipertensivos por lo menos 2 semanas antes de la evaluación diagnóstica, así como administrar suplementos de potasio a los pacientes hipopotasémicos. La espironoloctona debería discontinuarse al menos 1 mes antes de practicar las determinaciones bioquímicas, porque su período de acción es prolongado.

En la figura 101-37 se representa un algoritmo diagnóstico que puede ser de utilidad para orientar el tratamiento cuando las pruebas bioquímicas sugieren aldosteronismo primario (Blumenfeld y col., 1994). En un sujeto con criterios bioquímicos de aldosteronismo primario la identificación indudable por TC de una masa suprarrenal unilateral solitaria es indicación de cirugía. La recolección de una muestra de sangre venosa suprarrenal no es imperativa, pero la lateralización de la secreción de aldosterona confirma el diagnóstico y la técnica se justifica por ese motivo. **Antes de la suprarrenalectomía debe lograrse un control adecuado de la hipertensión, así como la corrección de la hipopotasemia y otros trastornos metabólicos durante varias semanas.**

Los pacientes con criterios bioquímicos de aldosteronismo primario pero TC que muestra imagen normal o de hiperplasia requieren evaluación adicional, porque en un **subgrupo se puede resolver la patología mediante suprarrenalectomía unilateral** (McCleod y col., 1989; Fontes y col., 1991). Si el paciente presenta secreción bilateral de aldosterona, prueba de estimulación postural negativa y niveles bajos de metabolitos del cortisol, no tiene indicación de suprarrenalectomía. Si la secreción es bilateral o la obtención de muestras fue infructuosa, y las pruebas diagnósticas complementarias descritas antes señalan producción autónoma de aldosterona, debe indicarse tratamiento médico y reevaluar en 6 a 12 meses, incluida la obtención de muestras de sangre venosa suprarrenal.

Tratamiento

El tratamiento médico del aldosteronismo primario ocasionado por hiperplasia bilateral se basa en la administración de espironolactona, un antagonista competitivo de los receptores de la aldosterona. La eficacia de este fármaco se relaciona con la reducción del volumen plasmático en los trastornos asociados con exceso de aldosterona. Se asoció la generación de una respuesta tensional favorable a la espironolactona con mayores probabilidades de resolución mediante tratamiento quirúrgico, pero el valor predictivo de esta respuesta no es confiable (Bravo y col., 1988). La amilorida también es un fármaco efectivo para disminuir la tensión arterial y corregir la hipopotasemia en pacientes que presentan ginecomastia u otros efectos colaterales asociados con espironolactona. El bloqueante cálcico dihidropiridina reduce con rapidez la tensión arterial y la secreción de aldosterona en los portadores de este síndrome (Melby, 1984; Nadler y col., 1985). Sin embargo, en otros estudios más extensos no fue posible demostrar estos efectos benéficos con el uso de nifedipina en monoterapia (Bravo y col., 1986; Bursztyn y col., 1988). Se ha comunicado la eficacia de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de algunos pacientes con hiperplasia cuya producción de aldosterona no es completamente autónoma del estímulo AII (Melby, 1984). La fentolamina no reduce la tensión arterial en forma inmediata; por lo tanto, el bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos no tiene un papel definido (Bravo y col., 1985). Sin embargo, el tratamiento prolongado con prazosín es efectivo en la hipertensión esencial hiporreninémica, lo que sugiere que los antagonistas de los receptores alfaadrenérgicos pueden cumplir un papel complementario en el tratamiento del aldosteronismo primario (Bolli y col., 1980).

El tratamiento del subgrupo de pacientes con aldosteronismo primario y producción autónoma de aldosterona implica la resección de la glándula suprarrenal que contiene el adenoma o, en el caso de la hiperplasia suprarrenal no adenomatosa, de la glándula en la que predomina la secreción de aldosterona. Este enfoque se basa en la observación de que en la gran mayoría de los pacientes la suprarrenalectomía unilateral mejora los trastornos metabólicos así como la hipertensión. En contraposición, los pacientes con hiperaldosteronismo idiopático no suelen mostrar mejoría significativa de la hipertensión después de la suprarrenalectomía unilateral o bilateral.

En el estudio de Cornell, el 35% de los pacientes con adenoma mostró reducción de la tensión arterial a menos de 140/90 mm Hg en el período posquirúrgico *sin necesidad de medicación antihipertensiva agregada* (Blumenfeld y col., 1994). Estos sujetos se consideraron curados. Después de la cirugía, la hipertensión mejoró en otro 55,8% de los pacientes con adenomas, y se logró un descenso de la tensión arterial a 140/90 mmg Hg o menos en el 60% después del agregado del tratamiento farmacológico. **En consecuencia, la hipertensión se curó**

o mejoró en un porcentaje aceptable de más del 90% de los pacientes con adenoma. En contraposición, la hipertensión resultó más difícil de controlar en los individuos con adenoma que rechazaron la suprarrenalectomía o en quienes no se pudo practicar.

De los ocho pacientes con hiperplasia no adenomatosa sometidos a suprarrenalectomía, tres se curaron y uno mejoró. Cuando se analizaron en forma conjunta los datos procedentes de los pacientes con adenoma e hiperplasia que se curaron por la suprarrenalectomía, se comprobó que eran significativamente más jóvenes que los que requirieron medicación antihipertensiva después de la cirugía (43 vs. 54 años). También Streeten y col. (1990) informaron que en los pacientes mayores de 50 años al momento de la cirugía la hipertensión persistía después de la suprarrenalectomía.

En el estudio de Cornell la actividad del sistema renina antes de la cirugía fue un predictor importante del resultado de la tensión arterial. Los pacientes curados presentaban niveles de ARP pretratamiento más reducidos (0,17 versus 0,5 ng/mL/h) que los que no se curaron. Además, en los sujetos curados también hubo correlación entre la excreción urinaria prequirúrgica de aldosterona y la disminución relativa en la tensión arterial diastólica después de la suprarrenalectomía (r = 0,59). En todos los pacientes que presentaban lateralización de la secreción de aldosterona la hipertensión se resolvió o mejoró luego de la suprarrenalectomía (Blumenfeld y col., 1994).

Resumen

Es importante establecer el diagnóstico de aldosteronismo primario porque la suprarrenalectomía unilateral puede resolver la hipertensión y los trastornos metabólicos en subgrupos de pacientes con adenoma e hiperplasia no adenomatosa. Además, la hipertensión a menudo es severa y su control con antihipertensivos solos puede ser difícil de lograr. Sin embargo, a veces el diagnóstico se complica porque falta la expresión clínica y bioquímica completa de la hipertensión mineralocorticoide, sobre todo en pacientes con hiperplasia no adenomatosa y potasio sérico en rango normal. El diagnóstico se sustenta en la reducción de la ARP, el ascenso del nivel de aldosterona en la orina de 24 horas, el aumento de la relación aldosterona plasmática y actividad de renina, una prueba de estimulación postural positiva y el aumento de la excreción urinaria de 18-oxocortisol y 18 hidroxicortisol. La recolección de muestras de sangre venosa suprarrenal es importante en la evaluación diagnóstica del aldosteronismo primario porque la lateralización de la secreción de aldosterona puede indicar la presencia de una lesión tratable más allá de los hallazgos radiográficos (Radin y col., 1992).

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es una afección poco común que fascinó a clínicos e investigadores que colaboraron para establecer métodos efectivos de detección, localización y manejo de la enfermedad (Manger y Gifford, 1991). **Aunque solo es la causa de hipertensión en menos del 1% de la población hipertensa, su detección se impone no solo por la posibilidad de curar la hipertensión, sino también para impedir los efectos letales del tumor no reconocido.**

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma se deben a los efectos fisiológicos de las aminas producidas por la lesión. La adrenalina y la noradrenalina tienen acciones metabólicas similares, aunque la primera es más potente. El complejo sintomático manifiestado por el paciente depende del tipo y la cantidad de productos secretorios, incluidos los menos habituales, como dopamina y una serie de péptidos producidos por las células encargadas de la captación y la descarboxilación de los precursores amínicos (APUD) (Pearse y Polak, 1971; Bolande, 1974). Los péptidos son ACTH, somatostatina, serotonina, encefalinas, calcitonina, VIP, neuropéptido, lipotropina, β-endorfina y dinorfina (Robertson y col., 1990). En los tumores pequeños la unión a las catecolaminas por lo general es débil. En consecuencia, y a pesar del tamaño reducido de estos tumores, la severidad de los síntomas depende de la liberación directa de la mayor parte de las catecolaminas hacia la circulación. Las lesiones más grandes tienen un alto contenido de catecolaminas pero la unión es más firme y metabolizan cantidades importantes directamente en el interior de los tumores. En consecuencia, se segregan solo cantidades relativamente pequeñas de aminas vasoactivas mezcladas con cantidades grandes de metabolitos inactivos.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de los pacientes con feocromocitoma son secundarios a la secreción de los agentes neurohumorales adrenalina y noradrenalina, y pueden mostrar una variabilidad extraordinaria. El signo más frecuente en todas las series informadas es por lejos la hipertensión arterial (cuadros 101-14 y 101-15). Sobre un total de 106 pacientes comunicados por Van Heerden y col. (1982), el 84% era hipertenso. La hipertensión en sí puede presentar manifestaciones variadas. Los tres patrones más frecuentes son:

1. Hipertensión sostenida. El 37% de los pacientes de Van Heerden y col. presentaba hipertensión sostenida con fluctuaciones escasas, como los sujetos con hipertensión esencial. Esta forma es más común en niños y pacientes con adenomatosis endocrina múltiple (AEM) de tipo 2.

2. Hipertensión paroxística. "Ataques dramáticos" de hipertensión asociados por lo geneal con otros signos y síntomas, que irrumpen en el estado asintomático y normotenso habitual del paciente. Este patrón, que provoca más rápido la sospecha y la búsqueda de un feocromicotoma subyacente, afectaría al 47% de los pacientes. La hipertensión paroxística es más frecuente en mujeres que en varones.

3. Hipertensión sostenida con paroxismos sobreimpuestos. El fenómeno se explica por sí solo. Manger y Gifford (1990) comunicaron una incidencia del 50% para esta manifestación, mientras que Scott y col. (1976, 1990) informaron una incidencia del 66%.

Cuadro 101-14. *Síntomas comunicados por 76 pacientes (casi todos adultos) portadores de feocromocitomas asociados con hipertensión paroxística o persistente*

Síntomas	Porcentajes en pacientes con hipertensión paroxística (%) (37 pacientes)	Porcentajes en pacientes con hipertensión persistente (%) (39 pacientes)
Síntomas que se presumen al exceso de catecolaminas o hipertensión	92	72
Cefalea (severa)	65	69
Sudoración profusa (generalizada)	73	51
Palpitaciones ± taquicardia	60	28
Ansiedad o nerviosismo (± sensación de muerte inminente, pánico)	51	26
Temblor	48	28
Dolor torácico, abdominal (por lo general epigástrico), lumbar, abdominal bajo o inguinal	43	26
Náuseas ± vómitos	38	15
Debilidad, fatiga, postración	14	15
Pérdida de peso (acentuada)	11	18
Disnea	13	15
Sensación de calor ± intolerancia al calor	3	21
Trastornos visuales	11	3
Mareos o pérdida de conocimiento	0	13
Estreñimiento	11	0
Parestesias o dolor en los brazos	8	3
Bradicardia (advertida por el paciente)	5	3
Gran mal epiléptico		
Manifestaciones por complicaciones		
Insuficiencia cardíaca congestiva ± miocardiopatía		
Infarto de miocardio		
Accidente cerebrovascular		
Enterocolitis isquémica ± megacolon		
Azoemia		
Aneurisma disecante		
Encefalopatía		
Shock		
Necrosis hemorrágica en un feocromocitoma		
Manifestaciones secundarias a enfermedades o síndromes coexistentes		
Colelitiasis		
Carcinoma medular de tiroides ± efectos por secreción de serotonina, calcitonina, prostagladina o sustancia similar a ACTH		
Hiperparatiroidismo		
Neuromas mucocutáneos con facies característica		
Espesamiento de nervios corneanos (observados solo con lámpara de hendidura)		
Hábito marfanoide		
Glanglioneuromatosis del tracto digestivo		
Neurofibromatosis y sus complicaciones		
Síndrome de Cushing (raro)		
Enfermedad de von Hippel-Lindau (rara)		
Virilización, enfermedad de Addison, acromegalia (en extremo raros)		
Síntomas secundarios al compromiso de estructuras vecinas o a metástasis invasivas y compresivas		

De Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. En: Laragh JH, Brenner BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven Press, 1990.

La frecuencia de los ataques varía mucho entre los pacientes; puede oscilar entre algunos episodios por año hasta numerosos episodios diarios. La duración puede ser de minutos u horas, con un inicio en general rápido y un descenso más lento. El 75% de los pacientes presenta uno o más episodios por semana. Casi todos los demás pacientes presentan un ataque diario o más de uno por día. La mitad de los sujetos con feocromocitoma experimenta síntomas durante un lapso inferior a los 15 minutos. En el 80% de los pacientes los ataques duran menos de una hora. Después de la aparición inicial de los síntomas y a medida que transcurre el tiempo, la frecuencia de los ataques tiende a aumentar mientras que su severidad puede mantenerse inalterada o progresar.

Los ataques pueden producirse en ausencia de estímulos reconocibles. Sin embargo, se informó una multitud de factores asociados: compresión del tumor provocado por masaje; ejercicio físico, en particular una postura determinada o acostarse en determinada posición, y traumatismo directo. Otros precursores de ataques, que producen aumento de la presión intraabdominal, son el uso de vestimenta ajustada, los esfuerzos para defecar, evacuar u orinar, la distensión vesical, las relaciones sexuales, la risa, los estornudos, la tos, las arcadas, la maniobra de Valsalva y la hiperventilación. Los alimentos ricos en tiramina también pueden desencadenar ataques: la cerveza, el vino y el queso estacionado. Los fármacos que pueden provocar ataques son tiramina, histamina, adrenalina y noradrenalina, nicotina, glucagón, tetretilamonio, metacolina, succinilcolina, fenotiacina, ACTH y betabloqueantes como el propranolol.

Los signos y síntomas accesorios son numerosos pero inespecíficos. Entre otros se observan cefalea, sudora-

Cuadro 101-15. *Signos observados en pacientes con feocromocitoma*

Modificaciones en la tensión arterial
± Hipertensión ± con fluctuaciones amplias (en raras ocasiones, hipotensión o hipertensión paroxísticas que alternan con hipotensión)
Hipertensión inducida por maniobras físicas, como ejercicio, cambios posturales o palpación y masaje de flancos o de una masa en otra localización
Hipotensión ortostática ± taquicardia postural
Respuesta paradójica de la tensión arterial ante ciertos fármacos antihipertensivos; respuesta presora marcada en la inducción anestésica
Otros signos de exceso de catecolaminas
Hiperhidrosis
Taquicardia o bradicardia refleja, latidos cardíacos intensos, arritmias
Palidez facial y de la parte superior del cuerpo (rara vez rubor; cianosis moteada)
Aspecto ansioso, temeroso, preocupado
Retinopatía hipertensiva
Dilatación pupilar (rara vez exoftalmos, epífora, palidez o inyección conjuntival; puede haber ausencia de reacción pupilar a la luz)
Delgadez o bajo peso
Temblor (± trepidación)
Fenónemo de Raynaud o livedo reticularis (en ocasiones manos edematizadas, coloradas, cianóticas en los niños); humedad, frialdad, visocosidad o palidez de la piel de las extremidades; carne de gallina; a veces cianosis de los lechos ungulares.
Fiebre
Tumor (rara vez palpable)
Tumor en abdomen o cuello (feocromocitoma, quemodectoma, carcinoma de tiroides o inflamación tiroidea, que es rara y solo se observa durante la hipertensión paroxística)
Signos secundarios al compromiso de estructuras vecinas o a metástasis invasivas y compresivas
Manifestaciones secundarias a complicaciones o enfermedades o síndromes coexistentes

De Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. En: Laragh JH, Brenner BM (eds.). Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. New York, Raven Press, 1990.

ción, palidez o rubor, palpitaciones, taquicardia, dolor abdominal o torácico, e hipotensión ortostática. También es frecuente la presencia de debilidad, náuseas, vómitos y anorexia. A menudo se observan cambios psicológicos profundos. En ocasiones se derivaron pacientes en quienes no se reconoció el diagnóstico para la evaluación psiquiátrica de síntomas que se consideraron funcionales.

Algunos sujetos presentan síntomas durante años antes de establecerse el diagnóstico. Otros pueden presentarse con convulsiones, accidentes cerebrovasculares y coma. Otros fallecieron por hemorragia intracraneana masiva. La aparición de hipertensión súbita y severa durante la inducción anestésica o en el curso de un procedimiento quirúrgico puede anunciar un feocromocitoma subyacente.

Algunos pacientes presentan feocromocitomas sin manifestaciones de hipertensión. **Cerca de un 10% se detecta en sujetos normotensos** (Scott y col., 1976). En ocasiones es posible que no se obtenga registro de tensión arterial en el curso de un ataque paroxístico severo, sin que por ello el paciente esté hipotenso. Se produce una vasoconstricción periférica marcada que no permite medir la tensión arterial con un esfigmomanómetro. También es posible que la hipertensión sea de naturaleza moderada y predominen otros signos y síntomas. El rubor, la palidez y los signos de hipermetabolismo guardan muchas semejanzas con la tirotoxicosis clásica, lo que a veces lleva a la cirugía de la glándula tiroides antes de que se reconozca la causa del proceso patológico.

Hay muchos informes acerca de feocromocitomas diagnosticados durante el embarazo (Schencker y Chowers, 1971; Fudge y col., 1980). Los síntomas se asemejan en general a los de la eclampsia, la preeclampsia y la toxemia. La cefalea, los trastornos visuales, las palpitaciones, la diaforesis y la hipertensión (paroxística o sostenida) son síntomas frecuentes. Según Fudge y col. (1980), solo en un tercio de las pacientes embarazadas se logró el diagnóstico de feocromocitoma antes del parto. Con demasiada frecuencia es recién durante el estrés del trabajo de parto, y más a menudo en el período posparto, que la aparición de hipertensión fulminante o shock orientan hacia el diagnóstico de un feocromocitoma subyacente (Hume, 1960). Las tasas de mortalidad maternoinfantil superan el 40%. Aunque exista el antecedente de un embarazo normal, cuando hay hipertensión debe considerarse el diagnóstico de feocromocitoma en una embarazada con hipertensión lábil o postural, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Es necesario llevar a cabo los estudios diagnósticos apropiados.

El feocromocitoma puede ser la causa subyacente en pacientes que padecen otras patologías con cuadros que pueden ser secundarios al exceso de secreción de catecolaminas. Las siguientes son manifestaciones frecuentes: accidente cerebrovascular, encefalopatía, retinopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, anueurisma disecante, síndrome de distrés respiratorio agudo, shock, insuficiencia renal, azoemia, enterocolitis isquémica y megacolon. Por el contrario, muchas afecciones remedan algunos de los síntomas y signos del feocromocitoma (cuadro 101-16).

Un trastorno específico que cobró mayor reconocimiento es la miocardiopatía inducida por catecolaminas (Imperato-McGinley y col., 1987, Faughan, 1991b; Quigg y Om, 1994). La inyección experimental de catecolaminas puede inducir focos de necrosis miocárdica, con inflamación y fibrosis (Van Vliet y col., 1966; Rosenbaum y col., 1988). Estos pacientes pueden presentar una tensión arterial más reducida debido a la disminución global de la función de bomba miocárdica, que se considera secundaria tanto a una regulación en menos de los receptores β como a una reducción de las miofibrillas viables (Sardesai y col., 1990). Felizmente, la lesión suele revertirse con la combinación de alfabloqueantes y α-metilparatirosina (Imperato-McGinley y col., 1987). En todos los casos de feocromocitoma se debería efectuar una evaluación cardíaca completa con ecocardiograma y estudio radioisotópico antes de practicar la cirugía correctiva.

Se ha constatado un número apreciable de feocromocitomas asociados con distintas patologías y síndromes hereditarios (véase cuadro 101-16). Entre estos cuadros poco frecuentes figura la asociación de tumores de la región del glomus yugular con feocromocitoma o paragangliomas ectópicos (Hamberger y col., 1967; Sato y col., 1974; Blumenfeld y col., 1993; Mena y col., 1993). En el presente se reconoce que tanto el tumor de la región del

Cuadro 101-16. *Diagnóstico diferencial**

Todos los estados hipertensivos (sostenidos y paroxísticos)
Ansiedad, estados tensionales, psiconeurosis, psicosis
Hipertiroidismo
Taquicardia paroxística
Estado circulatorio hiperdinámico betaadrenérgico
Menopausia
Cefalea vascular (migraña y cefalea en racimos)
Síndrome de insuficiencia coronaria
Encefalopatía hipertensiva aguda
Diabetes mellitus
Enfermedad del parénquima o las arterias renales con hipertensión
Insuficiencia arterial local del cerebro
Lesiones intracraneanas (con aumento de la presión intracreaneana o sin ella)
Hiperreflexia autonómica
Convulsiones y síndrome diencefálico
Toxemia del embarazo (o eclampsia con convulsiones)
Crisis hipertensiva asociada con inhibidores de la monoamino oxidasa
Carcinoide
Hipoglucemia
Mastocitosis
Disautonomía familiar
Acrodinia
Neuroblastoma; ganglioneuroblastoma; ganglioneuroma
Neurofibromatosis (con arteriopatía renal o sin ella)
Carcinoma corticosuprarrenal
Enfermedad infecciosa aguda
Causas raras de hipertensión paroxística (*hiperplasia medular suprarrenal, porfiria aguda, intoxicación por plomo,* crisis tabética, encefalitis, *suspensión de clonidina,* hipovolemia con respuesta vasoconstrictora inapropiada, fibrosarcoma de la arteria pulmonar, hipersensibilidad portal, desregulación hipotalámica, *tétanos, síndrome de Guillain-Barré, facticia*)
Circunstancias fortuitas que simulan un feocromocitoma
Cuadros asociados a veces con feocromocitoma
Enfermedades o síndromes coexistentes
Colelitiasis
Carcinoma medular de tiroides
Hiperparatiroidismo
Neuromas mucosos
Espesamiento de nervios corneanos
Hábito marfanoide
Glanglioneuromatosis del tracto digestivo
Neurofibromatosis
Síndrome de Cushing
Enfermedad de von Hippel-Lindau
Policitemia
Virilismo, enfermedad de Addison, acromegalia
Complicaciones
Enfermedad cardiovascular†
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad renovascular
Shock circulatorio
Insuficiencia renal
Necrosis hemorrágica del feocromocitoma†
Aneurisma disecante†
Enterocolitis isquémica con obstrucción intestinal o sin ella†

*Las afecciones señaladas en letras itálicas pueden presentar excreción aumentada de catecolaminas o metabolitos (o de ambos).

† El paciente puede presentar un cuadro de catástrofe abdominal o cardiovascular.

De Manger WM, Gifford RW Jr. Feocromocitoma. En: Laragh JH, Brenner BM (eds.): Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. New York, Raven Press, 1990.

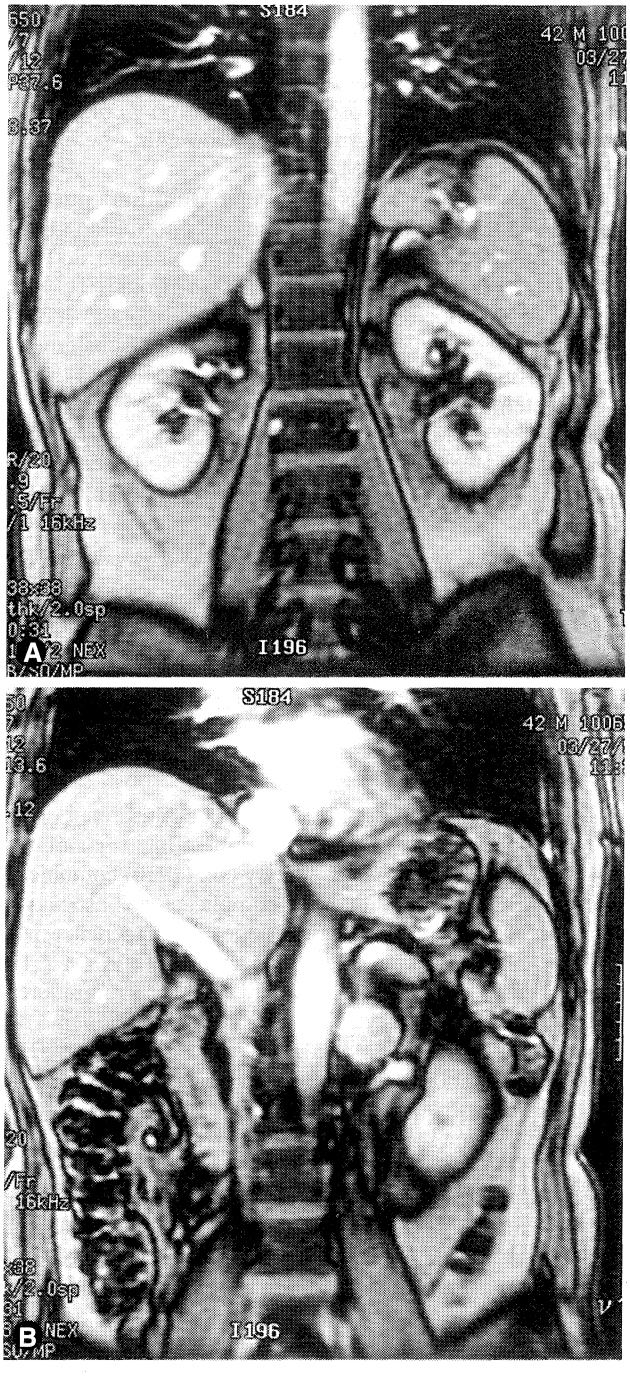


Fig. 101-38. Imagen de resonancia magnética que muestra feocromocitomas suprarrenales bilaterales en un paciente con tumores bilaterales del glomus yugular. El paciente se trató con suprarrenalectomía izquierda y enucleación del feocromocitoma derecho más pequeño. **A.** Feocromocitoma derecho pequeño. **B.** Feocromocitoma izquierdo más grande.

glomus yugular como los otros tumores cromafines de origen suprarrenal o no, pueden segregar catecolaminas. También parece más claro que estos pacientes pueden presentar varias lesiones (fig. 101-38). En consecuencia, en estos sujetos se deben practicar procedimientos secuenciales con un bloqueo adecuado y efectuando la determinación de la secreción de catecolaminas después de cada procedimiento para establecer la presencia de actividad residual. Tank y Gelbard (1982) estimaron que el 95% de los feocromocitomas es esporádico, pero el 5% restante tiene un patrón familiar. A menudo se cita la ci-

fra del 10%. Calkins y Howard (1947) publicaron el primer informe sobre feocromocitoma familiar. Se cree que la transmisión familiar es de tipo autosómico dominante, con un locus en el cromosoma 10 (Simpson y col., 1987) correspondiente al subgrupo designado como neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2.

Los feocromocitomas de origen familiar pueden clasificarse según diferentes tipos de anomalías genéticas. En 1961 Sipple describió la combinación de feocromocitoma y carcinoma medular de tiroides (CMT) que se hizo conocida como síndrome de Sipple. A medida que se reconocían más casos en los años subsiguientes se difundió una terminología nueva –AEM o NEM– y un sistema nuevo de subclasificación: AEM 1, AEM 2 y AEM 3 o AEM 2b (Raue y col., 1985; Larsson y Nordenskjold, 1990). Los feocromocitomas se observan en la AEM 2, una tríada que implica feocromocitoma, CMT y adenomas paratiroides. Estos últimos pueden representar un fenómeno secundario. Las células parafoliculares del CMT elaboran tirocalcitonina. La disminución consecuente de la concentración sérica de calcio estimula las glándulas paratiroides y conduce al desarrollo de hiperplasia o adenomas. Asimismo, el feocromocitoma puede fomar parte de la NEM 3 que también implica CMT, neuromas mucosos, espesamiento de nervios corneanos, ganglioneuromatosis del tracto digestivo y muchas veces un hábito marfanoide (Manger y Gifford, 1991).

El reconocimiento de la AEM 2 y la evaluación agresiva de los familiares es fundamental. En una revisión de 149 pacientes con AEM 2 Carney y col. (1976) comunicaron un 22% de mortalidad por complicaciones asociadas con el feocromocitoma. El CMT tiene una incidencia esperada del 50% en los familiares de pacientes con AEM 2. El desarrollo de tecnología DNA para identificar portadores del gen NEM 2a (Lips y col., 1994) y el reconocimiento de que un feocromocitoma puede formar parte de una NEM 2a o una enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) condujeron a la recomendación de que todos los pacientes con feocromocitoma se estudien para detectar estos síndromes, al igual que los familiares de los que presentan estas enfermedades (Lips y col., 1994; Neumann y col., 1995).

Las familias con VHL y feocromocitoma se clasifican como VHL tipo 2 (Walther y col., 1999). Algunos de estos pacientes presentan carcinomas de células renales (tipo 2a); otros no (tipo 2b). El VHL tipo 2 se asocia más a menudo con una mutación de aminoácidos (missense) del gen VHL (Chen y col., 1995). Los pacientes portadores de esta entidad pueden identificarse a una edad más temprana cuando los tumores son más pequeños (Pomare y col., 1998; Walther y col., 1999).

La suprarrenalectomía parcial está indicada debido a la incidencia elevada de enfermedad bilateral (Walther y col., 1999; Pavlovich y Walther, 2001).

Las displasias neuroectodérmicas son un grupo de enfermedades relacionadas entre sí: enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis), esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber y VHL. Todas las afecciones tienen un fuerte componente familiar, se asocian entre sí y con feocromocitomas.

La prevalencia comunicada de feocromocitoma en pacientes con neurofibromatosis es del 1 al 2%. Un 5% de estos pacientes con feocromocitoma presenta enfermedad de von Recklinghausen. Después de observar 10 pacientes con feocromocitoma y neurofibromatosis, Kalff y col. (1982) efectuaron una revisión en la que seleccionaron pacientes con enfermedad de Recklinghausen e hipertensión. Detectaron 17 con estas características, 53% de los cuales tenía feocromocitoma.

Este trastorno es mucho menos frecuente que las otras displasias neuroectodérmicas (Kalff y col., 1982). Se comunicó también la asociación rara de un tumor carcinoide duodenal rico en somatostatina y un feocromocitoma (Wheeler y col., 1986).

La explicación del aumento de incidencia de feocromocitomas asociados con displasias neuroectodérmicas y CMT puede hallarse en el sistema de células APUD de Pearse. Las células APUD derivan de la cresta neural embrionaria y comparten características ultraestructurales y citoquímicas, a la vez que elaboran aminas por captación y descarboxilación de sustancias precursoras (Pearse y Polak, 1971; Bolande, 1974). Los productos de estas células ya se enumeraron antes. El concepto del sistema APUD se sustenta en la demostración inmunohistoquímica de presencia de enolasa específica neuronal y de cromogranina A en una serie de tejidos productores de hormonas polipeptídicas (fig. 101-39) (Lloyd y col., 1984; O'Connor y Deftos, 1986; Hsiao y col., 1991).

Niños

Las manifestaciones de feocromocitoma en los niños difieren algo de las que presentan los adultos. La cefalea, las náuseas o los vómitos, la pérdida de peso y los trastornos visuales son más frecuentes en los niños que en los adultos. Manger y Gifford (1977) constataron polidipsia, poliuria y convulsiones –raras en los adultos– en el 25% de los niños. En este grupo también se informó aspecto edematoso, rojo y cianótico de las manos en el 11% de los casos. El 90% de los niños con feocromocitoma presenta hipertensión sostenida, en cambio la hipertensión paroxística se observó en menos del 10%.

A diferencia de los adultos, los niños muestran mayor incidencia de feocromocitomas familiares (10%) y bilateralidad (24%). Se informó incidencia de feocromocitomas múltiples en un 15 a un 32% de los niños y de localización extrasuprarrenal en otro 15 a 31% (Glenn y col., 1968). Sobre una base histológica, Glenn y col. (1968) consideraron que la incidencia de feocromocitomas malignos en los niños era más elevada. La revisión efectuada por Stackpole y col. (1963) constató una distribución de edad aleatorizada entre los varones al momento del diagnóstico. En las niñas, el diagnóstico se estableció durante la menarca en el 62% de los casos. Dada la tendencia a la multiplicidad y en consecuencia a la recurrencia asincrónica, en los niños el seguimiento cercano para descartar síntomas e hipertensión recurrentes es imperativo (Ein y col., 1990).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico clínico de feocromocitoma se basa en la evaluación subjetiva de los signos y los síntomas. Debe

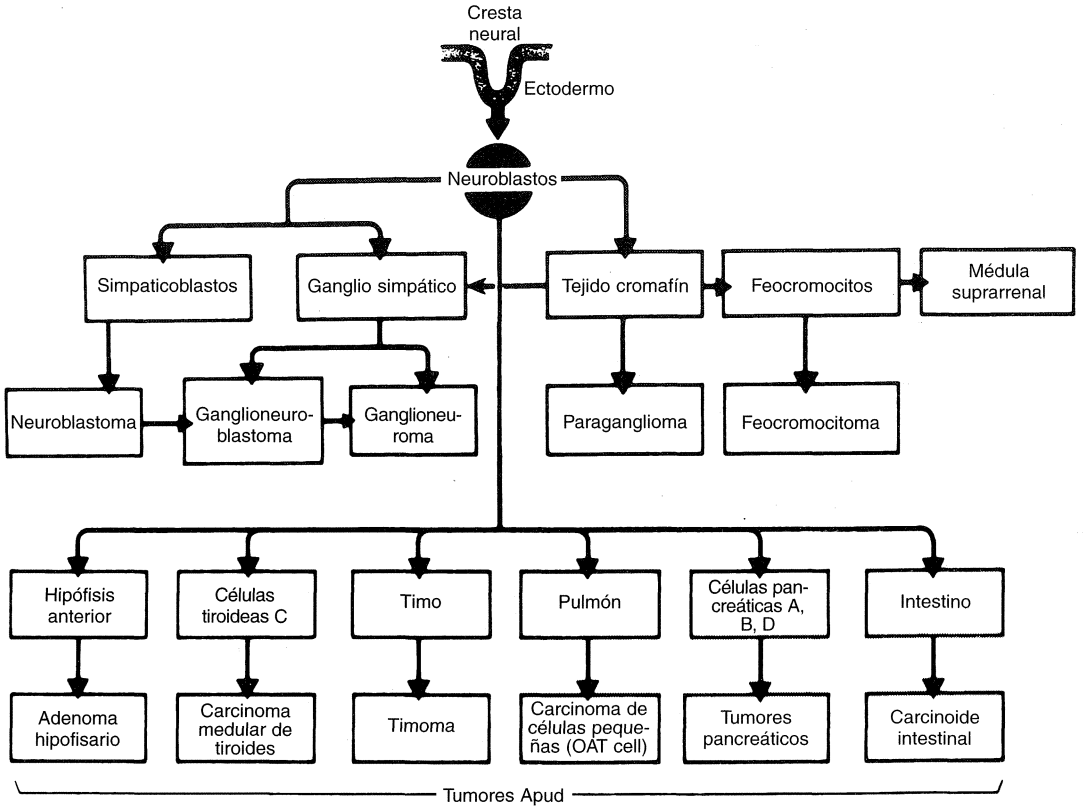


Fig. 101-39. Origen ectodérmico de los tumores de células con funciones de captación y descarboxilación de precursores de aminas. (De Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma: A clinical review. En: Laragh JH, Brenner BM [eds.]. Hypertensions: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York, Raven Press, 1990.)

lograrse la confirmación del diagnóstico clínico por los métodos complementarios, que pueden clasificarse en dos categorías generales: métodos bioquímicos y radiológicos (fig. 101-40).

La confirmación diagnóstica se obtiene mediante la demostración de niveles elevados de catecolaminas en sangre u orina, lo que se produce en el 95 al 99% de los pacientes con feocromocitoma. Hay metodología en extremo precisa (Manger y Gifford, 1991; Liu y col., 2001). Una amplia gama de alimentos y fármacos puede afectar los niveles urinarios de las catecolaminas o sus productos catabólicos (cuadro 101-17). Las catecolaminas plasmáticas son muy sensibles al estrés, la actividad, la pérdida sanguínea y otros estímulos.

Se recomienda el screening de todos los pacientes hipertensos debido a las consecuencias graves que acarrea la falta de diagnóstico de un feocromocitoma. En la mayoría de los pacientes la conducta adecuada es determinar las catecolaminas y las metanefrinas urinarias.

En raras ocasiones no hay aumento de las concentraciones de catecolaminas plasmáticas y urinarias ni de sus metabolitos, sobre todo si el paciente se encuentra normotenso en el momento del estudio. En este contexto clínico, y si el índice de sospecha es elevado, los estudios indicados son centellograma con ^{131}I-metayodobenzilguanidina (Shapiro y col., 1985), RM o repetición de muestras cuando el paciente se encuentra hipertenso. Las pruebas de provocación con histamina, glucagón o fentolamina rara vez se utilizan.

En contraposición, algunos pacientes con hipertensión esencial y signos o síntomas de feocromocitoma presentan niveles ligeramente aumentados de catecolaminas plasmáticas, que es probable que obedezcan a un componente neurogénico de la hipertensión. La prueba de supresión con clonidina diferencia este tipo de pacientes (Bravo y col., 1981; Karlberg y Hedman, 1986).

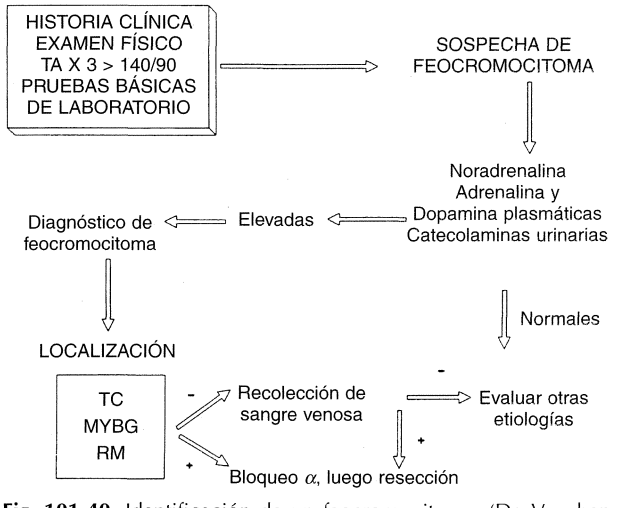


Fig. 101-40. Identificación de un feocromocitoma. (De Vaughan ED Jr. Diagnosis of adrenal disorders in hypertension. World J Urol 1989; 7:111-116.)

Cuadro 101-17. *Efectos de fármacos y sustancias que interfieren en la concentración de catecolaminas y metabolitos urinarios**

Límite superior normal, adultos (mg/24 h)	*Efectos*	
	Aumentan los valores aparentes	*Disminuyen los valores aparentes*
Catecolaminas	Catecolaminas	Fenfluramina (en dosis importantes)
Adrenalina, 0,02	Fármacos que contienen catecolaminas	
Noradrenalina, 0,08	Isoproterenol†	
Total, 0,10	Levodopa	
Dopamina, 0,20	Labetalol†	
Metildopa	Tetraciclinas†	
	Eritromicina†	
	Clorpromacina†	
	Otras sustancias fluorescentes† (p. ej., quinina, quinidina, bilis en orina)	
	Suspensión rápida de la clonidina	
	Etanol	
Metanefrina	Catecolaminas	N-Metilglucamina (en Renovist, Renografin)
Metanefrina, 0,4	Fármacos que contienen catecolaminas	Fenfluramina (en dosis importantes)
Normetanefrina, 0,9	Inhibidores de la monoaminooxidasa	
Total 1,3	Benzodiazepinas	
	Suspensión rápida de la clonidina	
	Etanol	
Ácido vanillilmandélico, 6,5	Catecolaminas (aumento mínimo)	Clofibrato
	Fármacos que contienen catecolaminas (aumento mínimo)	Disulfiram
	Levodopa	Etanol
	Ácido nalidíxico†	Inhibidores de la monoaminooxidasa
	Suspensión rápida de clonidina	Fenfluramina (en dosis importantes)

*Según determinaciones realizadas por métodos de alta fiabilidad.
†Probablemente interferencia espuria con ensayos fluorescentes.
De Manger WM, Gifford RW Jr. Pheochromocytoma. En: Laragh JH, Brenner BM (eds.): Hypertension: Diagnosis and Management. New York, Raven Press, 1990.

Dos a 3 horas después de recibir una dosis oral única de 0,3 mg de clonidina, los pacientes con hipertensión neurogénica en reposo muestran una caída de los niveles plasmáticos de noradrenalina más adrenalina hasta un nivel inferior a los 500 pg/mL (Bravo, 1991), mientras que los que presentan feocromocitoma no tienen modificaciones.

Exámenes radiológicos

Como sucede con los tumores suprarrenales restantes, el desarrollo en las técnicas por imágenes representó un avance importante en el diagnóstico y la localización de los feocromocitomas (Kazam y col., 1989). La detección de los feocromocitomas suprarrenales por TC alcanza una precisión que supera el 90% (Thomas y col., 1980; Abrams y col., 1982) y esta técnica reemplazó con rapidez a la angiografía, la venografía y la ecografía en el diagnóstico del feocromocitoma extrasuprarrenal, cuyo índice de detección es menor (alrededor del 75%). Sin embargo, la TC no es útil para diferenciar un feocromocitoma de otras lesiones suprarrenales o predecir un proceso maligno.

Quedamos impresionados con los numerosos usos de la RM en los pacientes con feocromocitoma. La técnica parece tener la misma precisión que la TC para identificar las lesiones y ofrece además en la secuencia T2 una imagen brillante característica en "bulbo de lámpara" (fig. 101-41) (Reinig y col., 1986). **Además, las imágenes sagitales y coronales pueden brindar información anatómica excelente sobre las relaciones entre el tumor y los vasos que lo rodean, así como sobre las vías de drenaje venoso** (figs. 101-42 y 101-43). Consideramos que la RM debe ser el método inicial de estudio por imágenes en los pacientes que presentan hallazgos bioquímicos compatibles con feocromocitoma.

Otra técnica muchas veces útil, sobre todo cuando se buscan feocromocitomas residuales o numerosos, es el estudio radioisotópico con metayodobencilguanidina que ofrece una imagen del tejido medular (Shapiro y col., 1985; Campeau y col., 1991). En un estudio sobre 400 casos los investigadores que desarrollaron la técnica determinaron que su sensibilidad en los tumores esporádicos primarios era del 78,4%, del 92,4% en las lesiones malignas y del 94.3% en los casos familiares, con una sensibilidad global del 87,4% y una especificidad del 99%. En consecuencia, la prueba puede ser más sensible que la TC en pacientes con lesiones extrasuprarrenales. El isótopo puede ser captado por otros tumores de tipo celular APUD. En una serie más pequeña con niños el estudio radioisotópico con metayodobencilguanidina fue positivo en todos los casos (Deal y col., 1990). Este examen es muy sensible y constituye una herramienta en especial útil cuando los hallazgos por TC y RM son negativos o confusos (fig. 101-44). Se utilizó con éxito la recolección secuencial de muestras venosas para identificar pequeñas lesiones extrasuprarrenales (Newbould y col., 1991). Debe advertirse que la médula suprarrenal normal puede visualizarse en el 50 al 70% de los pacientes escaneados 24 a 48 horas después de la inyección (Roelants y col., 1998).

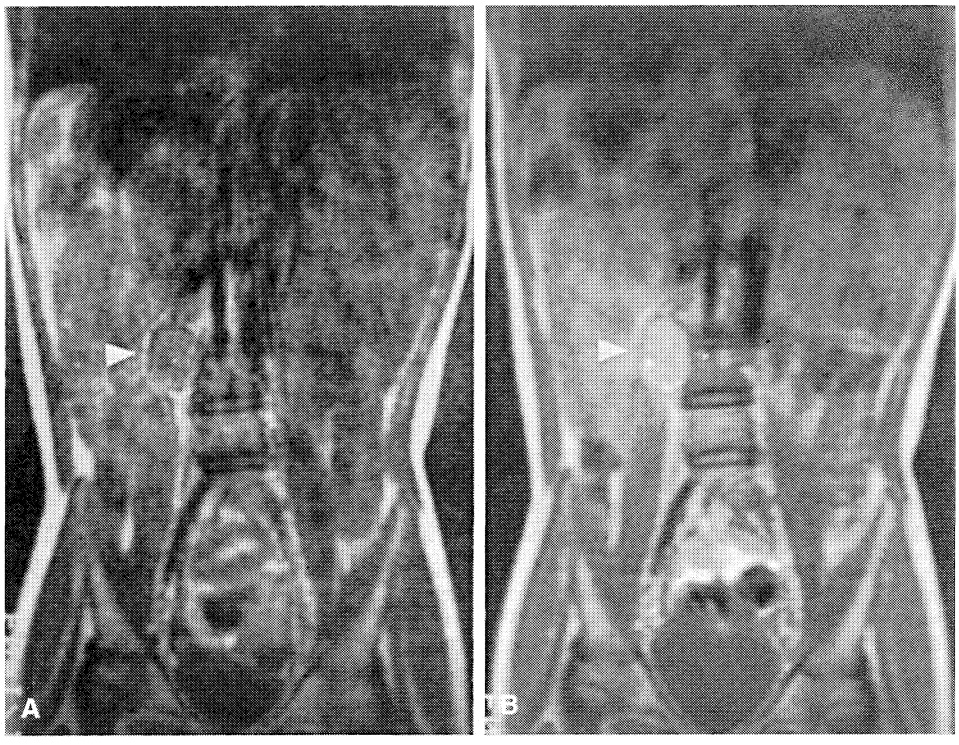


Fig. 101-41. Feocromocitoma extrasuprarrenal en secuencia T1 (*A*) e imagen brillante en T2 (*B*).

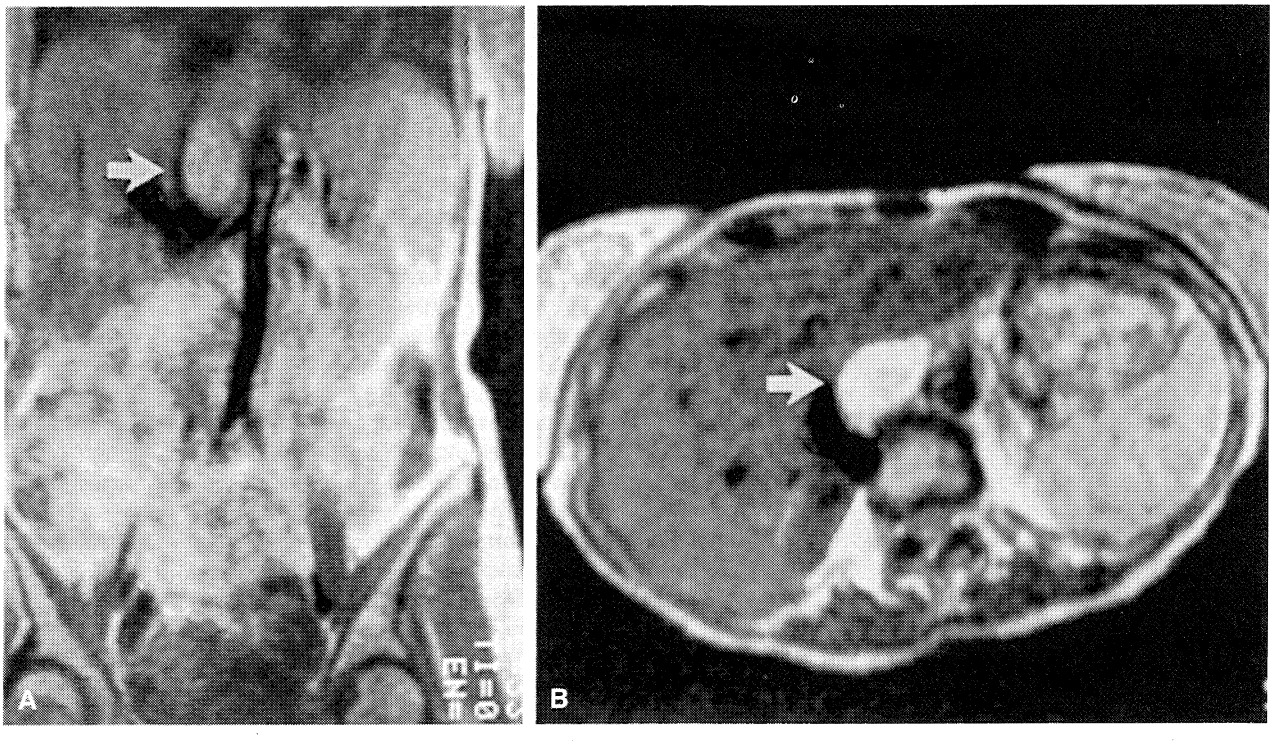


Fig. 101-42. Imagen obtenida por resonancia magnética que muestra un feocromocitoma (*flechas*). Se observa la glándula suprarrenal derecha que emerge del extremo medial, que se extendía hacia la vena cava inferior por encima del tronco celíaco y debajo del lóbulo caudado hepático, y que no fue advertido en el curso de la primera exploración abdominal. En estas secuencias se observa con claridad la ubicación intraaortocava. **A.** Imagen coronal. **B.** Imagen transversa.

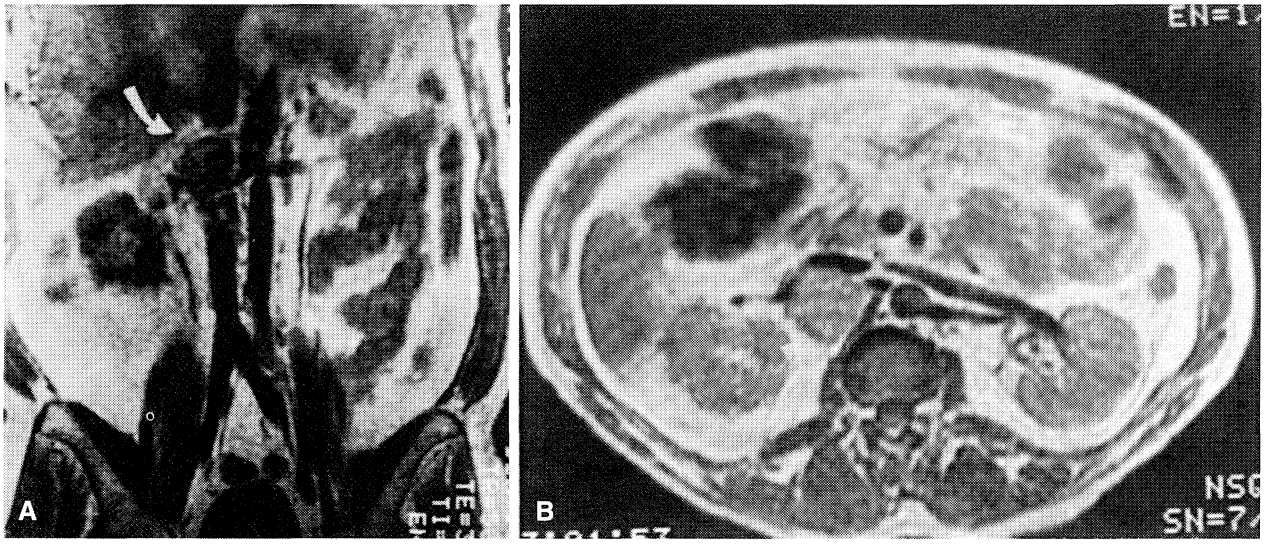


Fig. 101-43. Imagen de feocromocitoma recurrente obtenida por resonancia magnética (*flecha*) con una vista excelente de la vena renal derecha que cruza por delante, una vena lumbar y el compromiso de la arteria renal derecha. **A.** Imagen coronal. **B.** Imagen transversa.

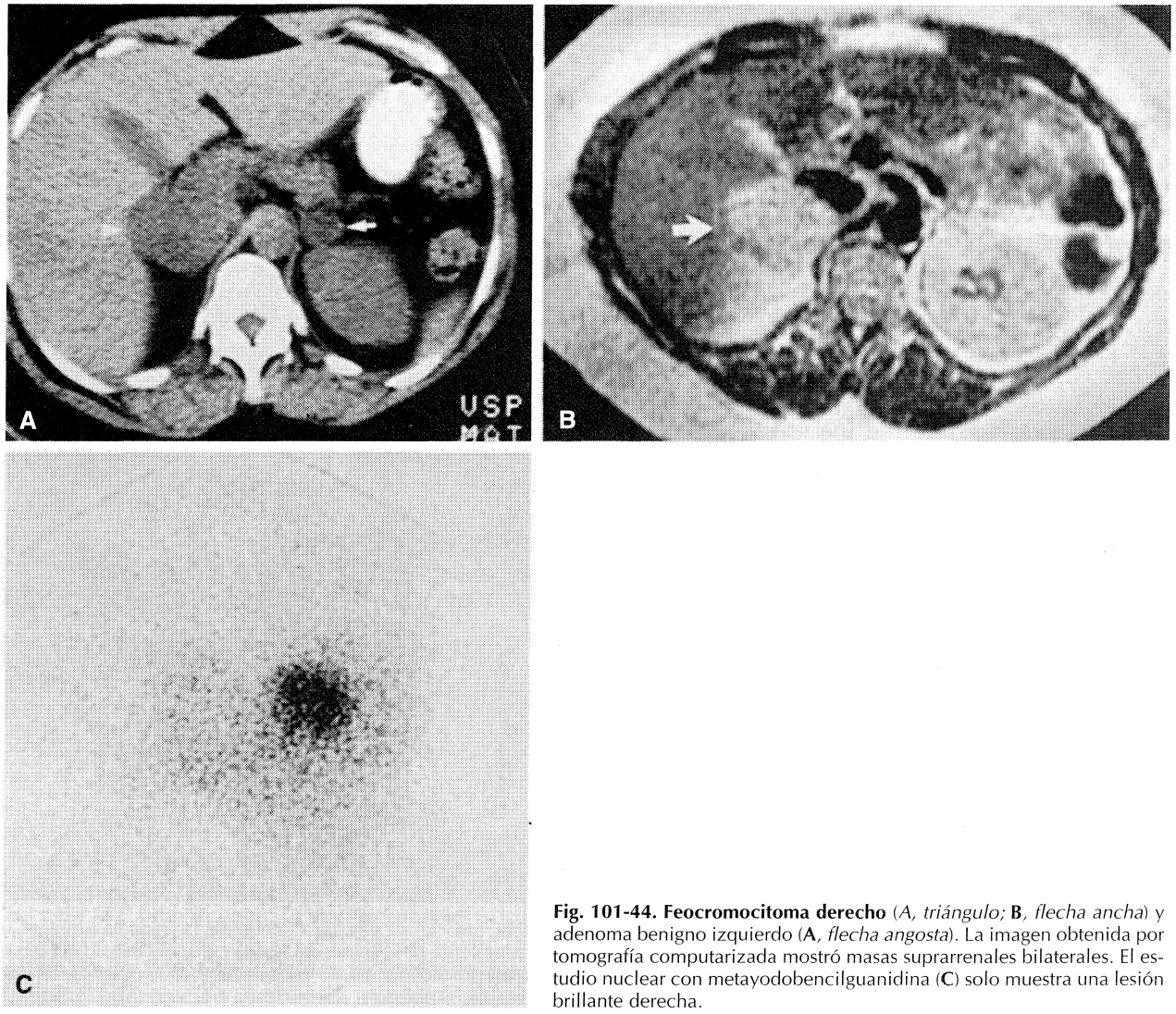


Fig. 101-44. Feocromocitoma derecho (*A, triángulo;* **B**, *flecha ancha*) y adenoma benigno izquierdo (**A**, *flecha angosta*). La imagen obtenida por tomografía computarizada mostró masas suprarrenales bilaterales. El estudio nuclear con metayodobencilguanidina (**C**) solo muestra una lesión brillante derecha.

Manejo prequirúrgico

Hay unanimidad respecto del criterio de que la resección quirúrgica es el único tratamiento efectivo del feocromocitoma. La única excepción aceptada a este principio es el tratamiento en el embarazo avanzado. La paciente debe tratarse con bloqueantes alfaadrenérgicos por vía oral o fenoxibenzamina hasta que el feto alcance la madurez. En este punto debe realizarse la cesárea con la resección del tumor en un solo acto quirúrgico, sin permitir el estrés del parto por vía vaginal.

Un tema controvertido en el manejo de los pacientes con feocromocitoma es el uso de bloqueo farmacológico prequirúrgico, y algunos profesionales de experiencia vasta y reconocida no utilizan el bloqueo alfaadrenérgico (Ulchaker y col., 1999). **Nostros consideramos que en la actualidad esto no debería representar un problema. El desarrollo de pruebas precisas de localización debilita el argumento de que el bloqueo alfa limitaría la capacidad de identificar la lesión en el momento de la exploración.**

Además, la mayor estabilidad que se logra con una preparación prequirúrgica adecuada facilita mucho el procedimiento tanto al cirujano como al anestesista, e incrementa a la vez la seguridad del paciente.

En nuestra institución la preparación médica prequirúrgica reviste enorme importancia con el objeto de lograr un entorno anestésico y quirúrgico ideal (Malhotra, 1995). El desarrollo de la cirugía es más tranquilo con una preparación prequirúrgica adecuada. **El bloqueante alfaadrenérgico hidroclorato de fenoxibenzamina (Dibenzyline) permite controlar la tensión arterial en pacientes con feocromocitoma.** Se comienza con una dosis oral dividida de 20 a 30 mg y se aumenta 10 a 20 mg por día hasta lograr la estabilización de la tensión arterial y producir una hipotensión postural leve. Por lo general se requiere una dosis de 40 a 100 mg por día.

En la preparación preanestésica y prequirúrgica se agregó la administración de bloqueantes betaadrenérgicos como propranolol a la de alfabloqueantes. Los betabloquentes protegen de las arritmias y permiten disminuir la cantidad de bloqueantes alfaadrenérgicos necesaria para lograr el control de la tensión arterial (Ross y col., 1967). También se administraron betabloqueantes cuando se produce taquifilaxia a los alfabloqueantes. Sin embargo, deben utilizarse con prudencia. El bloqueante betaadrenérgico debería administrarse solo cuando se logró un bloqueo alfa estable. La administración exclusiva de betabloqueantes puede causar una elevación pronunciada de la resistencia vascular periférica total como consecuencia de la actividad alfaadrenérgica no contrarrestada. Por lo tanto, no solemos emplear de rutina propranolol en la preparación de los pacientes. Solo se indica un bloqueante betaadrenérgico cuando las arritmias cardíacas son importantes. El propranolol se administra por vía oral en dosis de 20 a 40 mg tres a cuatro veces al día.

Se recomendó la administración conjunta de α-metilparatirosina (metirosina, un inhibidor de la tirosina hidroxilasa) y fenoxibenzamina o propranolol durante la preparación para la anestesia y la cirugía (Sjoerdsma y col., 1965; Engleman y col., 1968). La metirosina disminuye el ritmo de síntesis de las catecolaminas, de manera específica la conversión de tirosina en dihidroxifenilalanina. Entre los efectos adversos se incluyen cristaluria, sedación, diarrea, ansiedad, trastornos psíquicos y signos extrapiramidales. La experiencia con alfametilparatirosina es limitada pero se recomendó su administración combinada con bloqueantes alfaadrenérgicos (Perry y col., 1990). Nuestro grupo no utiliza este fármaco en forma sistemática; lo reserva para pacientes con miocardiopatía, paragangliomas múltiples secretores de catecolaminas o resistencia a los bloqueantes alfaadrenérgicos. Por lo general la administración de α-metilparatirosina se inicia antes de la cirugía con dosis orales de 0,5 a 1 g tres a cuatro veces en el día. La dosis se determina mediante la medición repetida de catecolaminas.

El prazosín, un bloqueante adrenérgico α_1 específico postsináptico, tuvo aceptación rápida como agente antihipertensivo eficaz. Este fármaco se evaluó para el manejo médico de los pacientes con feocromocitoma tanto en su utilización exclusiva (Wallace y Gill, 1978) como combinada con un betabloqueante. Sin embargo, nuestra experiencia en cuatro enfermos que requirieron resección quirúrgica de feocromocitomas suprarrenales y se prepararon exclusivamente con prazosín mostró que el control de la tensión arterial resultó efectivo en el período prequirúrgico pero no durante la intervención quirúrgica. Los cuatro pacientes presentaron elevaciones tensionales pronunciadas. A diferencia de la fenoxibenzamina, que se une en forma irreversible a los receptores alfaadrenérgicos, el bloqueo con prazosín es reversible y puede superarse por la descarga de catecolaminas asociada con la intubación y la manipulación quirúrgica. En consecuencia, nuestro grupo no utiliza el prazosín en la preparación preanestésica y prequirúrgica (Nicholson y col., 1983).

Además de administrar agentes alfabloqueantes y betabloqueantes, es importante controlar el estado de hidratación y el volumen sanguíneo, dado que muchos pacientes presentan disminución del volumen intravascular. Puede ser necesaria la administración de cristaloides con el fin de adecuar el volumen intravascular a la expansión del lecho vascular ocasionada por los agentes alfabloqueantes con el fin de evitar este problema, en el período prequirúrgico se indica la infusión de por lo menos 1 L de glucosa al 5% en Ringer lactato. La administración de los agentes alfabloqueantes y betabloqueantes (si se utilizan) debe mantenerse durante el día de la cirugía.

Manejo anestésico

El manejo anestésico del paciente que se someterá a la resección quirúrgica de un feocromocitoma se basa en el control del sistema cardiovascular (Robertson y col., 1990; Artusio, 1995). El monitoreo estrecho reviste la mayor importancia e implica control de electrocardiograma, tensión arterial (catéter arterial para lectura continua de la tensión arterial), débito urinario y presión venosa central. Si presenta disfunción ventricular izquierda puede colocarse un catéter de Swan-Ganz para medir la presión capilar pulmonar en cuña.

Es aconsejable que los enfermos ingresen relajados en el quirófano, por lo que se recomienda administrar algún

tipo de medicación preanestésica, como un barbitúrico (pentobarbital a la dosis de 100 a 300 mg), una hora antes de entrar en el quirófano. **Recomendamos la anestesia general con un enfoque que combina la inducción con un agente intravenoso, como tiopental, seguida de la administración de isoflurano como agente inhalatorio de elección.** Durante la inducción anestésica puede producirse una respuesta vasopresora marcada, por lo que debe preverse la disponibilidad de agentes bloqueantes alfaadrenérgicos y betaadrenérgicos adecuados para su uso intravenoso. En agudo se recomienda el uso de fentolamina (Regitine), un agente alfabloqueante de acción corta, para controlar la tensión arterial durante la inducción anestésica. Este fármaco puede administrarse en bolos de 1 a 5 mg o en infusión continua (50 mg de fentolamina en 500 ml de Ringer lactato). En otras ocasiones el control de una hipertensión severa puede requerir la administración de nitroprusiato de sodio en una solución de 50 mg en 250 mL de dextrosa al 5% y agua.

A lo largo del procedimiento, sobre todo durante la manipulacion del tumor, pueden producirse episodios hipertensivos y aritmias. El empleo de anestesia general permite que el anestesista monitoree el progreso de la cirugía, y a medida que se reduce el abastecimieno de sangre al tumor, es posible aumentar el aporte de líquidos y disminuir la profundidad de la anestesia. Es recomendable reservar el uso de los betabloqueantes adrenérgicos, como esmolol o propranolol, para las taquicardias o las arritmias que no ceden a pesar del bloqueo alfa.

En los pacientes con feocromocitoma debe evitarse la administración de diversos agentes y fármacos anestésicos (cuadro 101-18). Con este enfoque y un bloqueo prequirúrgico adecuado, que a veces implica el uso tanto de agentes bloqueantes alfaadrenérgicos como de α-metilparatirosina, es raro que en el presente se produzca hipotensión luego de la resección del tumor. No obstante, si la tensión arterial sistólica cae por debajo de los 100 mm Hg debe administrarse noradrenalina (4 a 8 mg/500 mL de solución salina normal) y estabilizar los valores tensionales por encima de los 100 mm Hg. Por lo general es posible suspender la noradrenalina después de una reposición líquida adecuada.

Cuadro 101-18. *Anestésicos y fármacos que deben evitarse en el feocromocitoma*

Agentes inhalatorios	Halotano
Agentes intravenosos	Propofol
	Ketamina
Tranquilizantes	Droperidol
Opiáceos	Morfina
Anestésicos locales	Cocaína
Relajantes musculares	Tubocurarina
	Atracurio
	Pancuronio
Vasopresores	Efedrina
Adyuvantes	Clorpromacina
	Metoclopramida

De Artusio JF Jr.: Anesthesia for pheochromocytoma. En: Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw-Hill, 1995. Reproducido con autorización de McGraw-Hill Companies.

CIRUGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Opciones quirúrgicas

Hay numerosas técnicas para el abordaje de la glándula suprarrenal (cuadro 101-19). **El abordaje óptimo depende de la patología suprarrenal, el tamaño de la glándula, el tamaño de la lesión, el hábito del paciente y la experiencia y las preferencias del cirujano** (Vaughan, 1999). En algunos casos, la elección de la técnica requiere un análisis exhaustivo de las opciones disponibles y las variables mencionadas. Por lo tanto, cada caso debería considerarse en forma individual, aunque se prefieren ciertos abordajes en determinadas patologías. Por ejemplo, se prefiere el abordaje posterior o posterior modificado para las lesiones pequeñas y bien localizadas. Se utiliza el abordaje abdominal en pacientes con feocromocitomas múltiples. En cambio, la resección de un carcinoma suprarrenal voluminoso puede requerir un abordaje toracoabdominal, al igual que un feocromocitoma grande y bien localizado sin evidencias de lesiones múltiples. En la actualidad la mayoría de las lesiones suprarrenales se reseca por laparoscopia. Sin embargo, se aplican los principios quirúrgicos clásicos para evitar complicaciones (Vaughan, 2001).

Técnicas quirúrgicas

Antes de comenzar a describir las técnicas específicas mencionemos ciertos conceptos unificadores que merecen atención. Es fundamental el uso de frontoscopios con fuente de luz para obtener una visualización correcta. La hemostasia debe asegurarse en forma rigurosa. El cirujano debe descender la glándula suprarrenal, exponer al inicio las uniones cefálicas y seccionar la abundante vasculatura entre clips de ángulo recto, utilizando las pinzas de cauterización o el bisturí ultrasónico (Harmonic Sea-

Cuadro 101-19. *Opciones quirúrgicas*

Enfermedad	*Abordaje*
Hiperaldosteronismo primario	Posterior (izquierdo o derecho)
	Posterior modificado (derecho)
	11ª costilla (izquierdo > derecho)
	Transtorácico posterior
Adenoma de Cushing	11ª costilla (izquierdo o derecho)
	Toracoabdominal (grande)
	Posterior (pequeño)
Enfermedad de Cushing	Posterior bilateral
Hiperplasia bilateral	11ª costilla bilateral (alternante)
Carcinoma suprarrenal	Toracoabdominal
	11ª costilla
	Transabdominal
Ablación suprarrenal bilateral	Posterior bilateral
Feocromocitoma	Transabdominal de Chevron
	Toracoabdominal (grande, habitualmente derecho)
	11ª costilla
Neuroblastoma	Transabdominal
	11ª costilla

De Vaughan ED Jr: Adrenal surgery. En: Marshall F (ed.): Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

pel®) para lograr un mejor control. El árbol vascular fija la glándula en forma estrellada. Muchas veces es más sencillo comenzar la disección por la parte lateral, para identificar los vasos que irrigan la glándula, y trabajar luego sobre su extremo coronal. Es interesante advertir que la superficie posterior de la glándula suele estar desprovista de vascularización. La glándula entonces puede descenderse una tracción suave sobre el riñón. La glándula es en extremo friable y se rompe con facilidad, lo que ocasiona sangrados inconvenientes. En esencia, es el paciente el que debe disecarse del tumor; este concepto es en particular aplicable a la resección de feocromocitomas cuando se debe evitar la manipulación de la glándula y es preferible obtener un rápido control venoso.

Abordaje posterior

La posición posterior puede utilizarse tanto para la exploración suprarrenal bilateral como para la resección unilateral de tumores pequeños. En el pasado la exploración quirúrgica de todos los pacientes con aldosteronismo primario se efectuaba de esta manera debido a la imposibilidad de localizar la lesión. En el presente es imperativo efectuar la localización prequirúgica. El abordaje bilateral se utiliza en mayor medida en la suprarrenalectomía total. Por lo general es preferible efectuar la resección costal para lograr una exposición adecuada. Después de la resección costal subperióstica estándar el diafragma debe liberarse con cuidado. Debe evitarse la pleura y elevar el diafragma en sentido cefálico.

Se separa el contenido fibroadiposo de la fascia de Gerota de la musculatura paravertebral para dejar expuesto un "espacio abierto" subdiafragmático, que es la parte apical de la resección. Dentro del peritoneo, se separa el hígado de la superficie anterior de la glándula suprarrenal y se seccionan losvasos cefálicos. Sobre la derecha en sentido medial se visualiza la vena cava inferior. Se busca y se identifica la vena suprarrenal corta, que penetra en la vena cava por su porción dorsolateral, y que puede entonces tomarse con clip o ligarse. La glándula suprarrenal puede desplazarse en sentido caudal mediante tracción sobre el riñón. Debe tenerse la precaución de evitar las ramas apicales de la arteria renal. El abordaje sobre la izquierda es similar, y la exposición lateral inicial se logra mediante la sección del ligamento esplenorrenal.

La disección es similar para el abordaje retroperitoneoscópico (Baba y col., 1999).

Abordaje posterior modificado

El abordaje posterior ofrece las ventajas de exposición rápida de las suprarrenales y baja morbilidad, pero también implica desventajas claras. La posición en navaja puede dificultar la respiración, el contenido abdominal se comprime hacia atrás y se limita el campo visual. La ventaja del abordaje posterior es básicamente el control de la vena suprarrenal derecha corta (fig. 101-45*A*); en consecuencia, desarrollamos un abordaje modificado para la suprarrenalectomía derecha (Vaughan y Phillips, 1987).

Éste se basa en las relaciones anatómicas de la glándula suprarrenal derecha, que se localiza en profundidad en la parte posterior y superior del retroperitoneo detrás del hígado. Además, la vena suprarrenal derecha, corta y ancha, penetra la vena cava inferior por su parte posterior en el ápex de la glándula suprarrenal. En consecuencia, utilizamos un abordaje que es posterior pero con una modificación postural que es similar a la utilizada para la incisión de lumbotomía dorsal tipo Gil-Vernet (fig. 101-45*B*) (Gil-Vernet, 1965). Se ubica al paciente en esta posición y se reseca la 11ª o la 12ª costilla con sumo cuidado con el fin de evitar la pleura. Se separa el diafragma del peritoneo y el hígado subyacentes mediante una disección amplia con el fin de ganar movilidad. Asimismo, se diseca la superficie inferior del peritoneo, estrechamente asociada con el hígado, y se la libera de la fascia de Gerota que se retrae con delicadeza hacia abajo.

La glándula suprarrenal se hace visible en la profundidad de la incisión cuando se separan los últimos elementos de fijación hepática. Es posible hallar un espacio lateral que deja expuesta la musculatura abdominal posterior. La glándula suprarrenal yace contra los músculos paravertebrales por encima de los cuales se observa que emergen las numerosas arteriolas suprarrenales, que en realidad circulan por detrás de la vena cava inferior, y se pueden pinzar y seccionar (fig. 101-45*C*). En esta instancia por lo general es posible desplazar la glándula suprarrenal hacia la musculatura paravertebral, y dejar expuesta la vena cava inferior por debajo de la glándula.

La ventaja principal de este abordaje es que se identifica con facilidad la vena suprarrenal porque emerge del segmento expuesto de la vena cava inferior y asciende hacia la glándula suprarrenal, que queda de ese modo frente al cirujano. En otros accesos por el flanco o anteriores la vena suprarrenal se localiza en sus relaciones posteriores, lo que hace necesario efectuar una rotación de la vena cava con el riesgo de desgarro venoso. Una vez expuesta la vena suprarrenal se procede a obturarla mediante ligadura doble o clips de ángulo recto y a seccionarla (fig. 101-45D).

Abordaje por los flancos

La resección estándar extrapleural y extraperitoneal de la 11ª costilla es excelente tanto para la suprarrenalectomía izquierda como para la derecha (Riehle y Lavengood, 1985). La técnica se trata en el capítulo 102 y en esta sección solo se describe la disección suprarrenal.

Luego de completar la incisión, se utiliza la arcada costolumbar como reparo del punto de fijación del diafragma a la musculatura abdominal posterior. La fascia de Gerota, que contiene la glándula suprarrenal y el riñón, puede desplazarse en sentido medial.

Del lado derecho se levanta el hígado dentro del peritoneo y se lo separa de la superficie anterior de la glándula suprarrenal (fig. 101-46*A*). La identificación precisa de la glándula suele ser dificultosa si no se realizan estas maniobras. **No se recomienda intentar disecar el cuerpo de la glándula suprarrenal o su superficie inferior para separarla del riñón. El riñón es útil para la retracción. Se continúa la disección en sentido lateral y luego medial a lo largo de la musculatura diafragmá-**

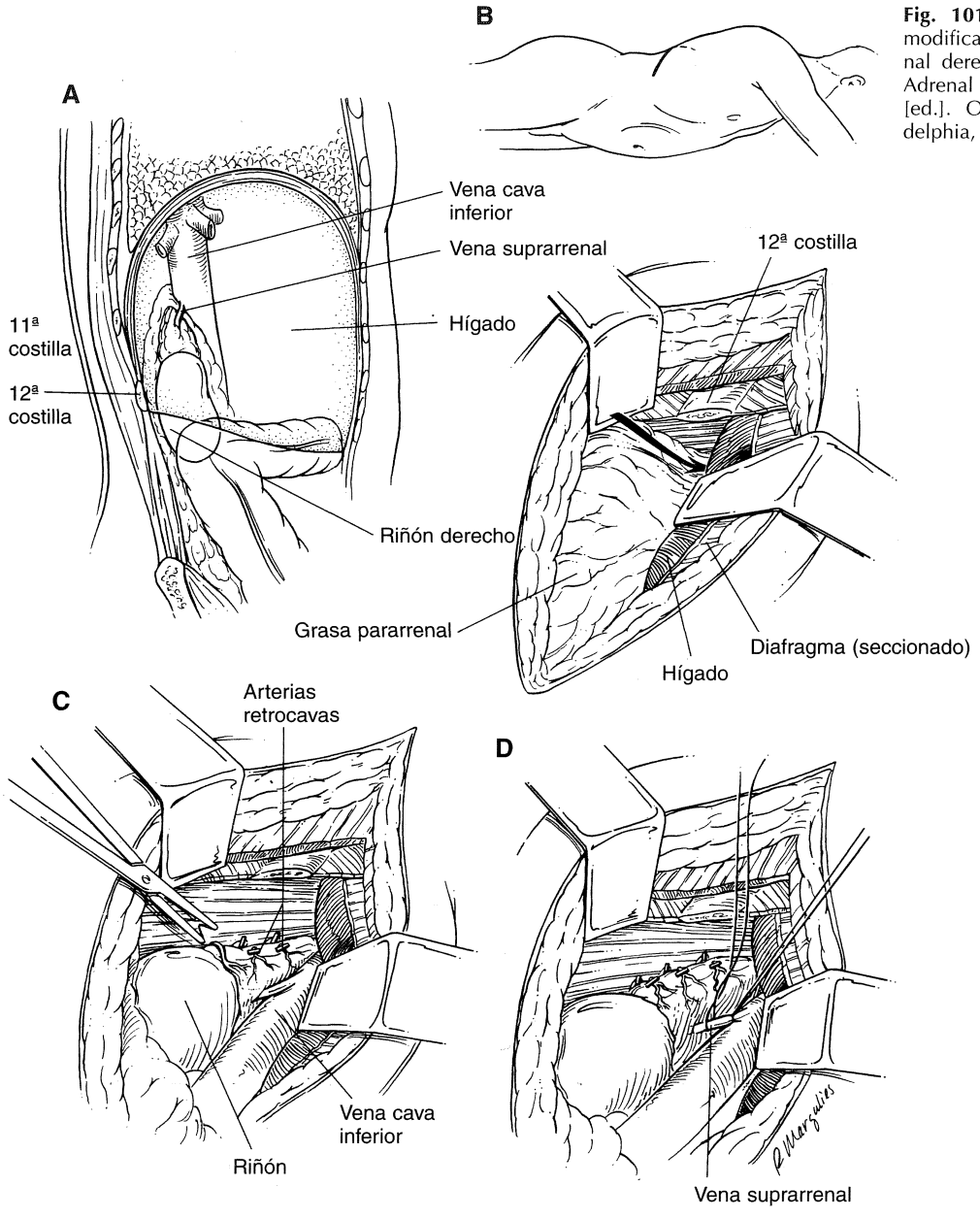


Fig. 101-45. Abordaje posterior modificado a la glándula suprarrenal derecha. (De Vaughan ED Jr. Adrenal surgery. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

tica y abdominal posterior, ligando o pinzando las numerosas arteriolas suprarrenales (véase fig. 101-46*A*). Mientras con una mano el cirujano pinza estas arterias, con la otra retrae la glándula suprarrenal y el riñón hacia abajo. Una vez que se liberó la vasculatura superior, se hace visible la glándula suprarrenal.

Después de liberar la glándula suprarrenal de la vasculatura superior, es útil exponer la vena cava inferior y seccionar los vasos arteriales mediales, la que permite el desplazamiento de la cava con el fin de lograr una mejor exposición de la vena suprarrenal posterosuperior. Luego se repite el pinzamiento o la ligadura doble de la vena y se practica su sección (fig. 101-46B). Los pacientes con carcinomas suprarrenales o feocromocitomas voluminosos pueden requerir resección en bloque de las glándulas suprarrenales y el riñón, siguiendo los principios de la nefrectomía radical (fig. 101-46C).

Se utiliza una modificación de esta técnica en los pacientes con feocromocitoma, en quienes la disección inicial tiene como primer objetivo lograr rápidamente el control y la sección de la vena suprarrenal principal de cada lado. En este contexto clínico el anestesista debe ser advertido del momento en que se procede a seccionar la vena suprarrenal porque la tensión arterial suele sufrir una caída pronunciada, aun con hidratación y bloqueo alfaadrenérgico adecuados.

Del lado izquierdo también se utiliza la arcada costolumbar como reparo anatómico. Se desplaza la fascia de Gerota en sentido medial e inferior, lo que deja expuesto el ligamento esplenorrenal que debe seccionarse para evitar una lesión esplénica. Mientras el cirujano trabaja en la zona anterior, el bazo y el páncreas intraperitoneales pueden desplazarse en sentido cefálico para dejar expuesta la superficie anterior de la glándula suprarrenal. Se efectúa primero

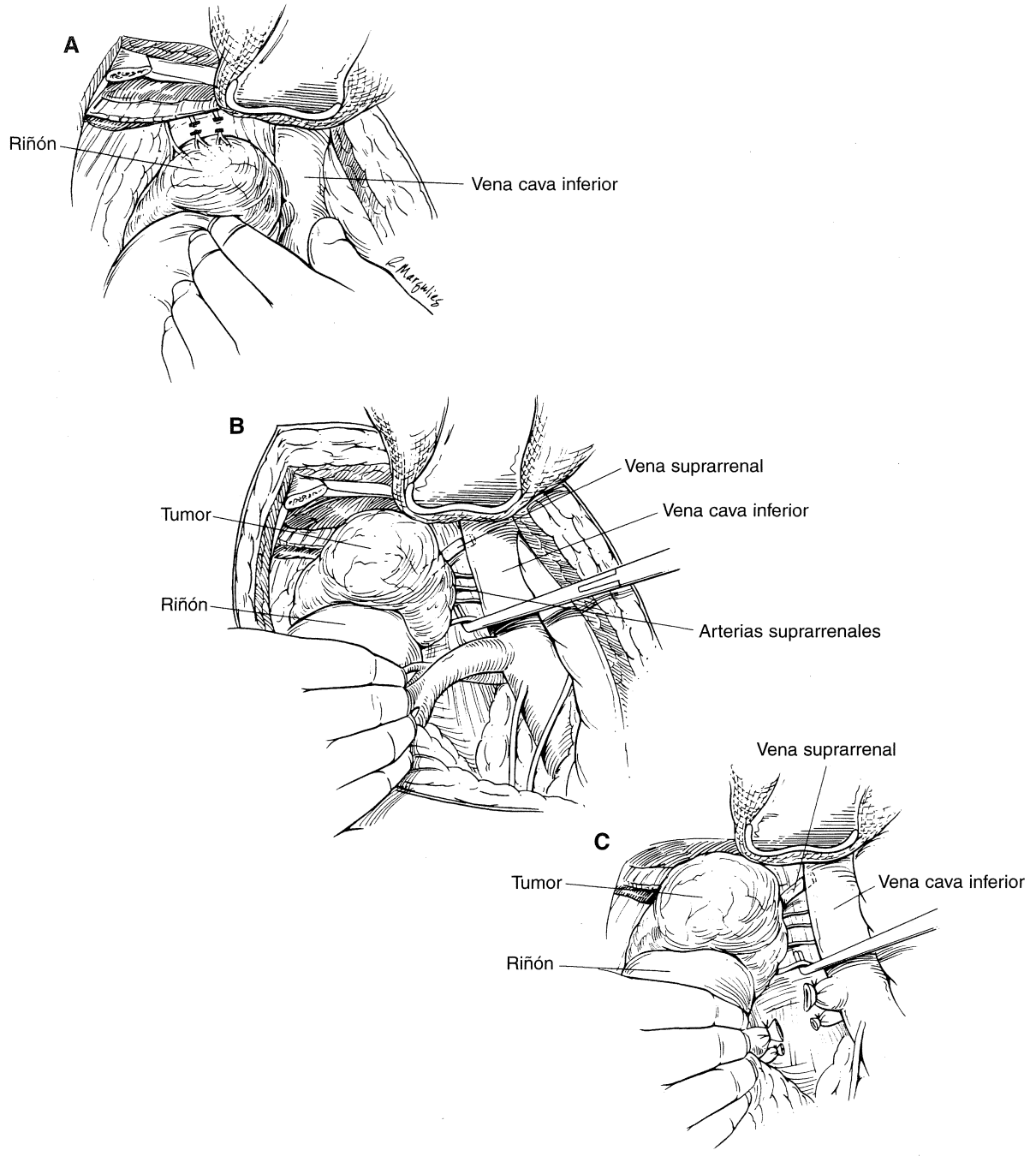


Fig. 101-46. Exposición de la glándula suprarrenal derecha con nefrectomía y sin ella. (De Vaughan ED Jr. Adrenal surgery. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

la disección superior, desplazando la glándula suprarrenal y el riñón hacia abajo. Debe sujetarse con clips o ligarse con cuidado la rama frénica del drenaje venoso en la parte izquierda medial (fig. 101-47). Este vaso no se advierte en la mayoría de los atlas quirúrgicos y su sección puede producir sangrado importante. La disección medial a lo largo de la cruz diafragmática y de la aorta conduce a la vena renal y, por último, al control de la vena suprarrenal que se desfuncionaliza con doble ligadura y se secciona. Se reseca entonces la glándula suprarrenal del riñón con cuidado con el fin de evitar las ramas apicales de la arteria renal.

Una vez completada la resección suprarrenal debe efectuarse una inspección para controlar todo sangrado eventual. Asimismo, debe realizarse la inspección tanto del diafragma, para descartar algún desgarro pleural, como del riñón. La incisión se cierra sin drenajes con suturas de 0-0 polidioxanona de puntos separados.

Abordaje toracoabdominal

Se utiliza el acceso toracoabdominal a través de la 9ª o la 10ª costillas para la resección de **adenomas de gran ta-**

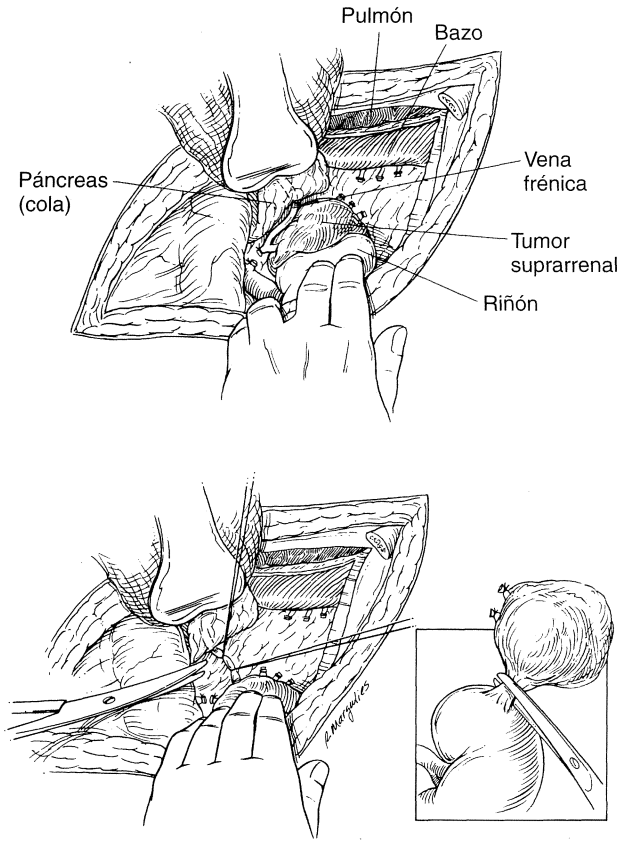


Fig. 101-47. Exposición de la glándula suprarrenal izquierda, incluida la vena frénica. (De Vaughan ED Jr. Adrenal surgery. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

maño, ciertos carcinomas suprarrenales voluminosos y feocromocitomas bien localizados, en especial del lado derecho. La incisión y la exposición son estándares, con incisión radial a través del diafragma y una extensión intraperitoneal generosa. Se utilizan las técnicas descritas para la suprarrenalectomía con abordaje por la 11ª costilla.

Abordaje transabdominal

El acceso transabdominal suele utilizarse en pacientes con feocromocitomas, en pediatría y en algunos casos de carcinomas suprarrenales. El concepto obvio es contar con la posibilidad de efectuar una exploración abdominal completa en búsqueda de feocromocitomas múltiples o metástasis suprarrenales.

Utilizamos la incisión transversa o de Chevron porque consideramos que ofrece una mejor exposición de ambas glándulas suprarrenales que la incisión mediana. Se seccionan los músculos rectos y la musculatura abdominal lateral, para dejar expuesto el peritoneo. Al ingresar en la cavidad peritoneal el cirujano debe palpar con suavidad las áreas paraaórticas y suparrenales. En el caso de un feocromocitoma debe efectuarse un control estricto de las modificaciones tensionales para intentar identificar cualquier lesión no sospechada. Esta maniobra es menos importante en el presente dada la disponibilidad de técnicas excelentes de localización, como ya se explicó. De hecho, con una localización prequirúrgica precisa del tumor, no hace falta que la incisión de Chevron sea simétrica por completo más reducida del lado contralateral.

Si el paciente presenta una lesión de la glándula suprarrenal derecha, se repliega el ángulo hepático del colon hacia abajo. La incisión se practica en el peritoneo posterior al costado del riñón y se prolonga hacia arriba, lo que permite el repliegue cefálico del hígado. La incisión peritoneal se prolonga hacia abajo, para dejar expuesta la superficie anterior de la vena cava inferior a la entrada de la vena renal derecha. Una vez que se despejó la vena cava, es frecuente observar una o dos venas hepáticas accesorias que deben asegurarse (fig. 101-48). Estas venas se desgarran con facilidad de la vena cava, lo que puede ocasionar sangrado importante. Su ligadura brinda 1 a 2 cm adicionales de exposición de la vena cava que suelen ser de suma utilidad para acceder a la vena suprarrenal derecha posterior corta. También pueden encontrarse venas suprarrenales accesorias pequeñas. Se rota la cava en sentido medial para exponer la vena suprarrenal que se obtura con ligadura doble o clips y se secciona.

Como ya se mencionó, el cirujano debe advertir al anestesista en el momento de efectuar la ligadura en un paciente con feocromocitoma porque puede producirse una caída brusca de la tensión arterial que requiera expansión de volumen e incluso administración de fármacos vasopresores (Vaughan, 2001). Después de obtener el control de la

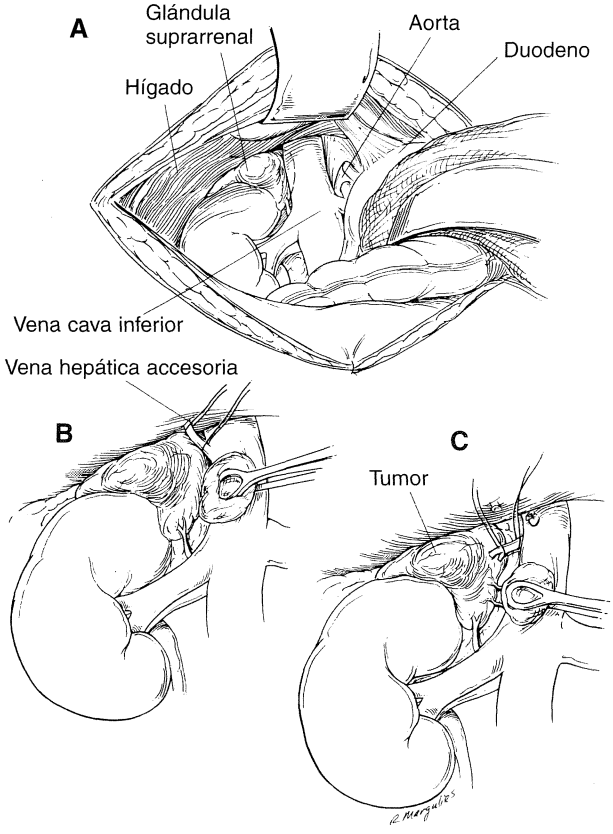


Fig. 101-48. Exposición transabdominal de la glándula suprarrenal derecha con ligadura de una vena hepática derecha accesoria. (De Vaughan ED Jr. Adrenal surgery. En: Marshall FF [ed.]. Operative Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1991.)

vena suprarrenal es más simple continuar con la disección superior, separar el hígado de la glándula suprarrenal hacia arriba y asegurar las numerosas arteriolas suprarrenales que nacen de la arteria frénica inferior, que rara vez se visualiza. La glándula suprarrenal puede desplazarse entonces hacia abajo, con retracción sobre el riñón. Las arterias suprarrenales que llegan a la glándula desde abajo de la vena cava pueden asegurarse con clips de ángulo recto. El paso final es resecar la glándula suprarrenal del riñón.

La vena suprarrenal izquierda es más sencilla de abordar porque su ubicación es más baja, parcialmente anterior al polo superior del riñón. La vena suprarrenal desemboca en la vena renal izquierda. Por lo tanto, del lado izquierdo el colon se repliega en sentido medial, para dejar expuesta la superficie anterior de la cápsula de Gerota. La disección inicial se dirige a identificar la vena renal y, en esencia, es igual que la que se utiliza en una nefrectomía radical por carcinoma renal. Una vez expuesta la vena renal, se identifica la vena suprarrenal, se la obtura con ligadura doble y se secciona. Después de esta maniobra se levanta la vasculatura pancreática y esplénica por encima de la superficie de la glándula suprarrenal. Dado que hay un drenaje suplementario desde la glándula suprarrenal hacia el sistema frénico, en geneal continuamos con la disección medial y el control de la vena frénica. Luego progresamos en sentido cefálico y lateral para liberar el ligamento esplenorrenal y los puntos de fijación superior de la glándula suprarrenal. La disección restante sigue los lineamientos de la descripción anterior (véase fig. 101-47).

Luego de la resección del tumor y con independencia de su tamaño, se efectúa una inspección cuidadosa para verificar la hemostasia y la ausencia de lesiones en los órganos vecinos. Se procede a una exploración abdominal cuidadosa y luego al cierre de la herida quirúrgica con material de sutura a elección. No se colocan drenajes.

Los pacientes con AEM, antecedentes familares de feocromocitoma o pediátricos se consideran de alto riesgo para lesiones múltiples. Se supone que la evaluación prequirúrgica permite identificar estas lesiones. No obstante, es necesario llevar a cabo una exploración abdominal cuidadosa.

Cuando se sospecha feocromocitoma maligno puede necesitarse una disección en bloque para lograr márgenes quirúrgicos adecuados; este concepto se aplica también a los pacientes con carcinoma suprarrenal.

Resección parcial de las glándulas suprarrenales

En una serie de pacientes con hiperaldosteronismo primario, Nakada y col. (1995) compararon los resultados obtenidos mediante la ablación suprarrenal parcial y la resección total de la glándula. En las manos de estos investigadores no se registraron casos de hiperaldosteronismo recurrente en ninguno de los dos grupos, compuestos por un total de 48 pacientes, que se siguieron durante 5 años. En consecuencia, la suprarrenalectomía subtotal parece constituir una opción posible en los sujetos con hiperaldosteronismo primario. La necesidad de una *cirugía suprarrenal preservadora* no es tan evidente en pacientes con glándula contralateral que funciona con normalidad. No hay evidencias de dificultades en la función suprarrenal de los pacientes con una glándula suprarrenal funcionante única, y en realidad existen evidencias de que se produce hipertrofia suprarrenal compensatoria luego de la suprarrenalectomía (Gross y col., 1991).

Utilizamos la suprarrenalectomía subtotal en pacientes con patología bilateral; por ejemplo, en un sujeto que presentaba un feocromocitona y un adenoma contralateral no funcionante se resecó el adenoma (véase fig. 101-44) y en otro con feocromocitomas bilaterales (véase fig. 101-38) se resecó la lesión más pequeña, y se dejó tejido cortical funcionante. La técnica es ciertamente útil en el caso raro de una glándula suprarrenal única. **La suprarrenalectomía subtotal constituye una indicación importante en los pacientes con riesgo de tumores suprarrenales múltiples, como los que presentan VHL tipo 2** (Walther y col., 1999; Pavlovich y col., 2001).

Criocirugía

En la actualidad se utiliza la criocirugía como una alternativa quirúrgica al tratamiento de tumores prostáticos, pulmonares, cerebrales, faríngeos y hepáticos. En un modelo canino (Schulsinger y col., 1999) logramos demostrar que la crioablación es efectiva para la destrucción de tejido suprarrenal y que la técnica es segura. Aplicamos con éxito la técnica en un paciente con hiperaldosteronismo primario. La crioablación suprarrenal puede acortar los tiempos quirúrgicos y ser tan efectiva como la suprarrenalectomía total en pacientes con lesiones pequeñas.

Ablación

Se describió la ablación suprarrenal exitosa en 33 casos de hiperaldosteronismo primario mediante infusión arterial de etanol a través de un catéter; la técnica fue efectiva en 27 casos (82%). Cinco pacientes requirieron resección suprarrenal quirúrgica. Esta técnica puede ser útil en sujetos de alto riesgo para una anestesia general (Nakajo y col., 2000).

SUPRARRENALECTOMÍA LAPAROSCÓPICA

La SL (suprarrenalectomía laparoscópica) se está convirtiendo con rapidez en la técnica quirúrgica de elección para la resección de las glándulas suprarrenales patológicas. Gagner y col. (1992) comunicaron la técnica para la SL por primera vez en 1992. A continuación se publicaron numerosos informes que confirmaban las ventajas de la SL sobre la suprarrenalectomía a cielo abierto. **La laparoscopia permite una estadía más breve, reducción del dolor posquirúrgico, retorno más prápido al nivel de actividad prequirúrgico, mejor resultado estético y disminución de la morbilidad en el paciente frágil que padece enfermedad de Cushing** (MacGillivary y col., 1996; Gagner y col., 1997).

Se describieron diversos abordajes laparoscópicos a la glándula suprarrenal entre los que se incluyen los accesos transabdominal lateral, transabdominal anterior, retroperitoneal lateral y retroperitoneal posterior. Cada una de estas técnicas presenta ventajas y desventajas específicas. Es

imprescindible el conocimiento acabado de la anatomía quirúrgica y técnicas meticulosas de disección para llevar a cabo una SL exitosa con morbilidad mínima.

Indicaciones

La SL es una técnica efectiva y confiable para la resección de masas suprarrenales sólidas. Se puede utilizar en la resección de tumores suprarrenales funcionantes, como aldosteronomas, adenomas productores de glucocorticoides y andrógenos o estrógenos, y de feocromocitomas solitarios de tamaño pequeño a mediano. Además, es posible utilizar SL bilateral en casos seleccionados de hiperplasia suprarrenal bilateral. También se puede utilizar SL para resecar tumores no funcionantes de más de de 3 cm que muestran crecimiento en los estudios seriados por imágenes, así como neoplasias que superan los 4 a 5 cm. Si las características radiológicas de un tumor sugieren malignidad con firmeza, deberán tomarse en consideración la experiencia y la habilidad del cirujano, así como la anatomía específica de la vascularización del tumor y de las vísceras circundantes para decidir si la masa es pasible de abordaje por vía laparoscópica. No hay consenso acerca del tamaño máximo de masa suprarrenal que puede resecarse por abordaje laparoscópico. **Cuanto mayor el tamaño de la glándula, tanto más crecen las dificultades técnicas y los riesgos quirúrgicos asociados.** Además, los tumores más grandes implican mayor probabilidad de malignidad y en consecuencia riesgo de siembra retroperitoneal y de los sitios de acceso. Gagner (1997) comunicó la resección de una masa suprarrenal de 14 cm. El límite que estableció para la resección laparoscópica es un tumor de 15 cm. Brunt y col. (1996) recomendaron suma precaución cuando se considera la resección laparoscópica de masas suprarrenales de más de 6 cm. Nosotros no establecimos un punto de corte absoluto para definir el tamaño de la masa suprarrenal pasible de abordaje laparoscópico. En nuestras instituciones la lesión más grande que se resecó mediante esta técnica medía 14 cm de largo por 8 cm de ancho. Los tumores que superan los 6 cm deben evaluarse en el nivel individual tomando en cuenta el aumento del grado de dificultad, la prolongación del tiempo quirúrgico, la exposición limitada, la vascularización retroperitoneal aberrante y el posible riesgo de siembra maligna local.

Contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas

Hay pocas contraindicaciones absolutas para SL. En los carcinomas corticosuprarrenales invasivos que requieren resección en bloque de riñón y grasa perirrenal, bazo, cola de páncreas, diafragma y ganglios linfáticos se recomienda la cirugía a cielo abierto. Asimismo, debe evitarse la laparoscopia en pacientes embarazadas que presentan masas suprarrenales sintomáticas.

Tampoco se recomienda la resección laparoscópica de feocromocitomas que muestran comportamiento maligno y numerosas localizaciones o nódulos metastásicos. Sin embargo, el éxito obtenido con cirugía laparoscópica asistida en forma manual en el tratamiento de la patología renoureteral nos llevó a reconsiderar esta limitación absoluta. Las posibilidades actuales de localizar por medios radiológicos una masa suprarrenal permiten la exposición unilateral confiable mediante laparoscopia.

Contraindicaciones relativas

Entre las contraindicaciones relativas se incluyen traumatismo o cirugía de abdoNEM previos, obesidad patológica, coagulopatía activa y feocromocitomas de gran tamaño. El antecedente de traumatismo o cirugía de bazo, hígado, riñón o cola de páncreas impide a veces la ejecución segura del procedimiento laparoscópico. La presencia de adherencias firmes puede limitar la capacidad del cirujano para obtener una exposición adecuada, el control vascular y la disección y la resección seguras de la glándula suprarrenal.

La obesidad patológica muchas veces requiere la insuflación de presiones intraabdominales elevadas para establecer un espacio de trabajo adecuado. El neumoperitoneo de alta presión dificulta el retorno venoso. La presencia de una cantidad importante de tejido adiposo retroperitoneal aumenta el grado de dificultad de la disección. Además, en los pacientes con pared abdominal aumentada de espesor los instrumentos manuales pueden resultar demasiado cortos para efectuar la disección por debajo del diafragma.

Los feocromocitomas tienen mayor incidencia de complicaciones, que obligan a convertir a técnica de tipo abierto. El volumen de estos tumores tiende a ser mayor que el de otros adenomas corticales funcionantes. Para que la resección de un feocromocitoma sea segura la manipulación de la glándula suprarrenal debe ser mínima, evitando la liberación de catecolaminas y los episodios asociados de crisis hipertensivas y arritmias cardíacas. En la serie de 97 SL de Gagner (1997) las complicaciones posquirúrgicas asociadas con la resección de 25 feocromocitomas alcanzaron una incidencia del 60%. En el 56% de estos 25 casos se constató hipertensión durante el acto quirúrgico.

Abordajes laparoscópicos para la resección de la glándula suprarrenal

Hay diversos abordajes laparoscópicos a la glándula suprarrenal. Se describieron las técnicas transperitoneal lateral, transperitoneal anterior, retroperitoneal lateral y retroperitoneal posterior. Todas requieren un conocimiento acabado de la anatomía retroperitoneal y la capacidad de interpretar la anatomía sobre un monitor de video bidimensional.

El abordaje transperitoneal lateral es la técnica comunicada con mayor frecuencia en la literatura. Presenta varias notables ventajas. La mayoría de los cirujanos laparoscópicos avezados tiene amplia experiencia en identificar, disecar y movilizar las vísceras intraabdominales. Se identifican con facilidad numerosos puntos de reparo que orientan la disección. Para este abordaje se coloca al paciente en una posición lateralizada por completo (fig. 101-49). La fuerza de gravedad ayuda a retraer el bazo o el hígado desplazados hacia la línea media, lo que permite la exposición amplia de la glándula suprarrenal. Esto fa-

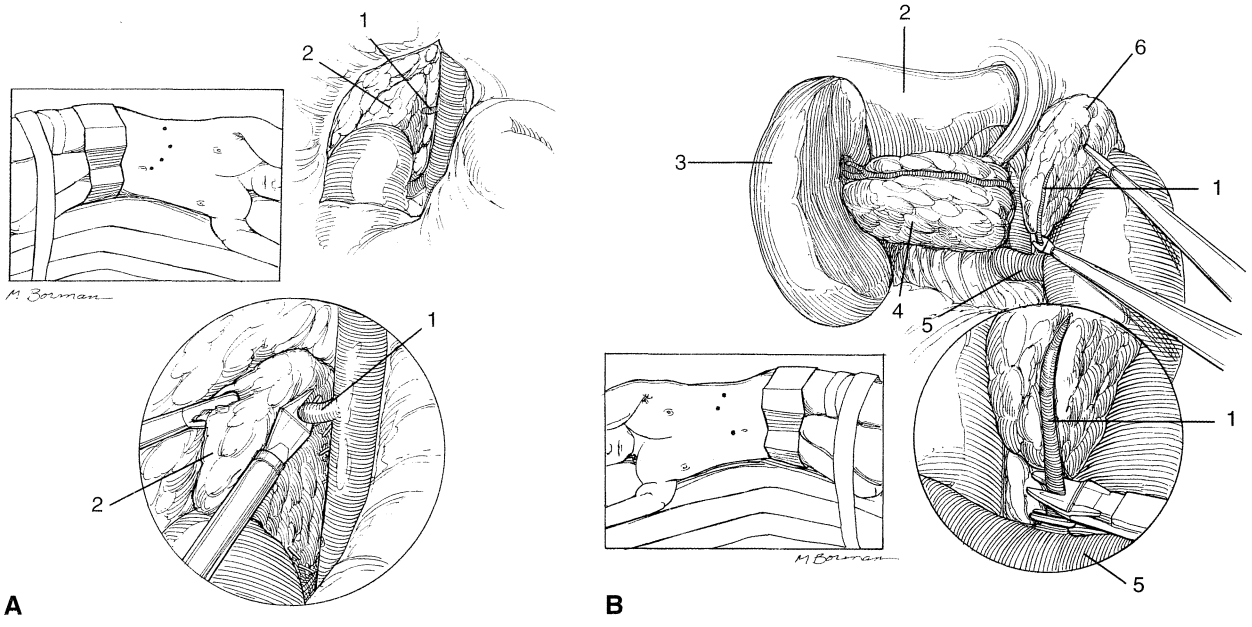


Fig. 101-49. A. Ubicación de los trocares para una suprarrenalectomía transperitoneal derecha. Trocar supraumbilical para cámara (si solo se utilizan tres trocares) o retractor esplénico (si se utilizan cuatro trocares) Trocares ubicados en la línea axilar anterior y la línea medioaxilar para los instrumentos de disección. El cuarto trocar está ubicado entre los trocares de la línea media y la línea axilar anterior. Disección de la glándula suprarrenal derecha. Se muestran la vena suprarrenal (*1*) y la glándula suprarrenal (*2*). Se coloca un clip en la vena suprarrenal antes de seccionarla (*recuadro, derecha*). El recuadro (*izquierda*) muestra la posición del paciente en la mesa quirúrgica. **B.** Ubicación del trocar para la suprarrenalectomía transperitoneal izquierda. La distribución es una imagen especular de la que se utilizó para el lado derecho. Disección de la glándula suprarrenal izquierda: Se muestran el bazo (*3*), el páncreas (*4*) el lóbulo izquierdo hepático (*2*), la vena renal (*5*) y el riñón. Se aisló la vena suprarrenal izquierda (*1*). Se coloca un clip en la vena suprarrenal antes de seccionarla (*recuadro, derecha*). El recuadro (*izquierda*) muestra la posición del paciente sobre la mesa quirúrgica.

cilita la disección de tumores suprarrenales voluminosos. En la resección de feocromocitomas esta exposición permite que el cirujano efectúe la ligadura de la vasculatura suprarrenal con un mínimo de manipulación y retracción de la glándula suprarrenal. Además, el abordaje transperitoneal también permite el acceso a los órganos adyacentes. En ocasión de la suprarrenalectomía derecha es posible efectuar una cirugía electiva homolateral adicional, como, por ejemplo, una colecistectomía. También se evita con mayor facilidad la lesión inadvertida de las vísceras contiguas en el curso de la disección. Consideradas en conjunto, estas ventajas del enfoque transabdominal lateral hacen que la técnica sea más versátil y más sencilla de aprender que las técnicas retroperitoneales. Entre las desventajas de este abordaje se incluyen las dificultades asociadas con la disección en pacientes que presentan adherencias intraabdominales. La resección suprarrenal bilateral requiere el reposicionamiento del paciente y la recolocación de campos quirúrgicos. Nosotros utilizamos el abordaje transabdominal lateral en todas las suprarrenalectomías de esta serie, incluidos los casos bilaterales.

El abordaje transabdominal anterior es el menos comunicado en la litertura. En el acceso anterior verdadero, preferido por Lee y Chung (1995), se coloca al paciente en decúbito dorsal con los miembros inferiores abducidos y una bolsa de arena debajo de la columna lumbar. La exposición de la glándula suprarrenal mediante el abordaje anterior es dificultosa y ofrece un espacio de trabajo limitado. En comparación con los accesos transperitoneal y retroperitoneal laterales, se necesitan trocares adicionales para introducir numerosos separadores. El cirujano trabaja contra la fuerza de gravedad y debe retraer los órganos adyacentes en lugar de liberarlos de sus puntos de fijación y dejarlos caer como sucede en el abordaje transperitoneal lateral. Otro problema asociado con este acceso es que con el paciente en décubito dorsal el lecho suprarrenal se encuentra en su posición más declive. Esto promueve la acumulación de sangre, líquido linfático y soluciones de irrigación, lo que limita la visión del campo quirúrgico y prolonga los tiempos quirúrgicos. La ventaja de este abordaje es la posibilidad de contar con reparos anatómicos claros y realizar una resección suprarrenal bilateral sin modificar la posición del paciente.

Los accesos retroperitoneales evitan la disección y la movilización de las vísceras intraabdominales (fig. 101-50). Además, la presencia de adherencias secundarias a cirugías abdominales previas no constituye un impedimento para la disección retroperitoneal. Con este abordaje no es necesario desplazar los órganos intraabdominales ni eliminar las adherencias, por lo que es factible reducir el tiempo quirúrgico y la tasa de complicaciones. Las desventajas del acceso retroperitoneal derivan del espacio reducido de trabajo que restringe la resección segura al tamaño de la glándula suprarrenal. El espacio reducido limita también la ubicación del instrumental y no es difícil que se produzca entrecruzamiento de los instrumentos. En el caso de un feocromocitoma, la presión directa ejercida de manera inadvertida sobre la glándula suprarrenal en el curso de la

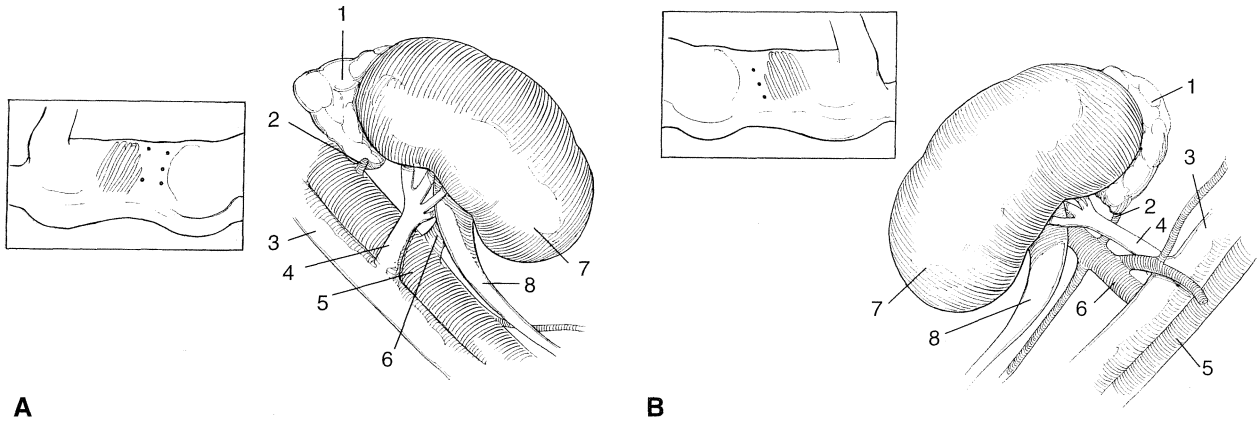


Fig. 101-50. A. Abordaje retroperitoneal a la glándula suprarrenal derecha (*1*). Se observa la vena suprarrenal (*2*) que emerge de la vena cava (*5*); la arteria (*4*) y la vena (*6*) renales se identifican tempranamente en la disección. También están representados el riñón (*7*) y el uréter (*8*). El recuadro (*izquierda*) muestra la posición del paciente sobre la mesa quirúrgica. **B.** Abordaje retroperitoneal a la glándula suprarrenal izquierda (*1*). Se observa la vena suprarrenal (*2*) por delante de la arteria renal (*4*); la arteria (*4*) y la vena (*6*) renales se identifican tempranamente en la disección. También están representados el riñón (7) y el uréter (8). El recuadro (*izquierda*) muestra la posición del paciente sobre la mesa quirúrgica.

insuflación con balón utilizada para disecar el espacio retroperitoneal puede causar una liberación catastrófica de catecolaminas. La identificación de puntos de reparo es limitada y la disección en pacientes obesos con aumento del tejido adiposo retroperitoneal puede ser bastante dificultosa. Otra causa de preocupación es el riesgo aumentado de hipercapnia secundario al aumento de absorción del dióxido de carbono.

Cualquiera sea el abordaje laparoscópico seleccionado, se mantienen los mismos principios quirúrgicos: La disección meticulosa de la glándula suprarrenal debe efectuarse con manipulación mínima de los tejidos suprarrenales. Es como si el paciente se resecara de la glándula suprarrenal. La "técnica de no tocar" asegura la resección de una glándula suprarrenal intacta y evita la liberación de catecolaminas en el caso de un feocromocitoma. Los vasos suprarrenales ingresan en la glándula por su periferia (véase fig. 101-1), y no por su parte anterior o posterior. El control y la sección de los vasos suprarrenales efectuados en forma sistemática aseguran la buena hemostasia y un campo quirúrgico despejado.

Técnica transperitoneal lateral

El día anterior a la cirugía se suministra dieta líquida y se realiza evacuación mecánica del intestino. En el quirófano se colocan medias compresivas para prevenir embolias; se utiliza anestesia general con intubación endotraqueal en todos los casos. Se descomprime la vejiga urinaria con un catéter Foley y el estómago con una sonda orogástrica.

Los pacientes se colocan en posición decúbito semilateral con el costado de la lesión sobreelevado 45°. La región umbilical se ubica sobre el quiebre de la camilla quirúrgica; por lo general no se utiliza el apoyo renal, pero se flexiona la camilla. Una almohadilla axilar protege el plexo braquial pendiente. Los brazos se aseguran mediante un tablero braquial neuroquirúrgico. Los pacientes se sujetan a la camilla con tela adhesiva ancha rodeando los hombros y la cadera. Se limpia la piel con una solución desinfectante y se colocan campos estériles desde la línea de los pezones hasta el abdoNEM inferior y más allá de la línea media para permitir la posible exposición a cielo abierto. Se gira la camilla hasta lograr una posición casi decúbito dorsal para ingresar en el abdomen. El primer trocar se coloca en la línea media en una localización supraumbilical (véase fig. 101-49). Se puede emplear una técnica abierta con un trocar Hasson, o bien introducir una aguja Veress para insuflar el abdoNEM y utilizar una técnica cerrada para la colocación del trocar. Se insufla el espacio peritoneal con dióxido de carbono hasta 15 mm Hg. Se explora la cavidad abdominal con un laparoscopio de 30°. Una vez completada esta inspección, se coloca al paciente en posición lateral completa para ubicar los trocares restantes.

Suprarrenalectomía transperitoneal derecha

Después de ubicar el trocar inicial, se colocan tres trocares adicionales para la suprarenalectomía derecha (véase fig. 101-49A). Pueden ser de 5 mm para permitir la inserción del laparoscopio, el bisturí ultrasónico y los separadores. Es posible que se necesite un trocar de 10 a 12 mm que permita la utilización de clips grandes o de una engrapadora para lograr el control de la vena suprarrenal derecha. La elección de los trocares depende de las preferencias del cirujano. Se colocan dos trocares 2 cm por debajo del reborde costal en las líneas medioaxilar y axilar anterior. Se introducen los instrumentos de disección a través de estos dos trocares laterales. Se coloca un tercer trocar en la línea medioclavicular a mitad de camino entre el reborde costal y el ombligo para ubicar el laparoscopio de 30°. El separador hepático se inserta a través del trocar umbilical.

Se explora primero el contenido abdominal para identificar adherencias u otras anomalías sobre el área quirúrgica. Se eliminan las adherencias que pueden afectar la exposición. En la mayoría de los casos no hace falta el desplazamiento del colon ascendente ni de la curvatura hepática. La exposición de la glándula suprarrenal dere-

cha depende de la movilización correcta del hígado. Con ese objeto se efectúa la incisión de los ligamentos triangulares para facilitar la retracción medial suave del hígado. Una vez que se estableció un espacio adecuado entre el hígado y la pared abdominal lateral se introduce el separador hepático. Se secciona el resto del ligamento triangular y los ligamentos coronarios anterior y posterior para liberar el lóbulo derecho hepático del diafragma, y se deja expuesta el área descubierta del hígado. Se procede a desplazar el hígado en dirección lateral a medial hasta identificar la vena cava.

La superficie posterior del lóbulo derecho hepático puede estar adherida a la cápsula anterior de la glándula suprarrenal y a la vena cava. En esta situación se identifica la pared anterior de la vena cava en las cercanías del hilio renal. Se desplaza la segunda porción del duodeno en sentido medial para dejar expuesto el hilio renal. La disección a lo largo de la pared anterior de la vena cava en dirección cefálica deja liberado el lóbulo derecho del hígado. Se identifican y preservan las venas hepáticas accesorias. La disección meticulosa a lo largo de la pared lateral de la vena cava permite identificar la vena suprarrenal derecha. Una vez que la vena se aísla, se colocan dos o tres hemoclips del lado de la vena cava y uno o dos del lado suprarrenal. Se secciona la vena suprarrenal entre los clips, y se libera la superficie medial de la glándula suprarrenal de la vena cava. Como alternativa, se puede utilizar una engrapadora vascular para controlar y seccionar la vena suprarrenal derecha.

El bisturí ultrasónico facilita la disección y la sección hemostática de numerosos vasos arteriales y venosos que se encuentran en el perímetro de la glándula suprarrenal. Por lo general los vasos arteriales que irrigan la glándula suprarrenal son pequeños, pero puede haber un vaso grande cuyo control requiera el uso de hemoclips. A medida que se extiende la disección en dirección cefálica hacia el diafragma se identifican con facilidad los vasos frénicos inferiores, que se controlan y seccionan. La tendencia natural es continuar la disección a lo largo de la superficie lateral de la glándula, para liberarla de sus uniones laterales. **No recomendamos liberar las uniones laterales de la glándula suprarrenal en este momento. Estas uniones sirven para sostener la glándula en una posición lateral y superior, y facilitar la identificación y el control del pedículo vascular inferior que emerge del hilio renal derecho.** A menudo se identifica una arteria suprarrenal inferior voluminosa que emerge de la arteria renal derecha y requiere ligadura con hemoclips. Debe tenerse cuidado de no dañar la estructura del hilio renal. Una vez que se liberó el pedículo inferior, la glándula suprarrenal puede desplazarse con facilidad en dirección superior y lateral, para alejarla del polo superior del riñón, y utilizando una pinza para sostener la fascia de Gerota que la recubre. Se utilizan el bisturí ultrasónico o el electrocauterio para incidir la fascia de Gerota en la unión del polo superior del riñón con la glándula suprarrenal. Se moviliza la glándula por completo, excepto las uniones laterales avasculares que se liberan con facilidad. Se retira el separador hepático y se inserta una bolsa de extracción a través del trocar umbilical. Después de introducir la muestra en la bolsa se la coloca sobre el riñón para inspeccionar la hemostasia en el campo quirúrgico. Se reinserta el separador hepático y, mediante presiones bajas de insuflación, se irriga y examina el lecho quirúrgico para confirmar que la hemostasia es adecuada. Luego se retira la muestra a través del sitio del trocar umbilical, que puede ampliarse con facilidad para adaptarlo a glándulas suprarrenales voluminosas.

Suprarrenalectomía transperitoneal izquierda

Para la exéresis de la glándula suprarrenal izquierda el paciente se coloca en posición decúbito semilateral derecha. Luego de insertar un trocar supraumbilical, se colocan dos trocares más a unos 2 cm por debajo del reborde costal sobre las líneas medioaxilar y axilar anterior (véase fig. 101-49B). Se puede insertar un tercer trocar accesorio en la línea medioclavicular, 3 a 4 cm por encima del ombligo, que permita el uso de un dispositivo de succión/irrigación sin necesidad de retirar el instrumental quirúrgico. Cuando se utiliza este tercer trocar, el laparoscopio debe insertarse a través de este sitio con el fin de lograr una visualización óptima del campo quirúrgico. Igual que en el lado derecho, el tamaño de los trocares depende del instrumental que el cirujano prefiera utilizar. Se practica una laparoscopia diagnóstica para identificar y eliminar adherencias que limiten la exposición del cuadrante superior izquierdo. El cirujano debe identificar el bazo, el lóbulo izquierdo hepático, la curvatura esplénica, el colon descendente y el riñón izquierdo subyacente. La curvatura esplénica y el bazo se movilizan en bloque. Con el bisturí ultrasónico o el electrocauterio se liberan todas las uniones del bazo con la fascia de Gerota, la pared abdominal lateral y el diafragma. La sección de las uniones esplénicas laterales se extiende hasta el nivel del fondo gástrico. Una movilización adecuada del bazo produce su desplazamiento en sentido medial, para alejarlo del área de riesgo de lesión sin necesidad de utilizar separadores. Debe ampliarse el plano entre la cola del páncreas y la fascia de Gerota para que el páncreas caiga lejos del bazo. De ser necesario, se puede insertar un separador acolchado que permita la retracción medial suave del bazo y el páncreas.

En el borde superior de la glándula suprarrenal se identifican los vasos frénicos inferiores, que se controlan con clips o con el bisturí ultrasónico y se seccionan. Igual que para el lado derecho, la disección y la liberación de las fijaciones laterales avasculares de la glándula suprarrenal deberían dejarse para el final. Preservar las uniones suprarrenales laterales facilita la disección de la superficie medial de la glándula. Desde la parte superior de la glándula suprarrenal, la disección continúa a lo largo de su borde medial, mientras se controlan con bisturí ultrasónico o clips las ramas arteriales pequeñas que emergen de la aorta. Después de liberar todas las fijaciones mediales, en general es posible identificar la vena suprarrenal en su unión con la vena renal izquierda. Se colocan clips de ángulo recto o clips rectos amplios para asegurar la hemostasia antes de seccionar la vena suprarrenal izquierda. Puede haber otras ramas venosas pequeñas que se extienden desde la glándula suprarrenal hasta la vena renal izquierda y requieren control y sección. Además, es frecuente que emerja una arteriola de la arteria renal izquierda. Este vaso suele estar escondido entre la vena renal y el hilio renal. La di-

sección cuidadosa y meticulosa permite la identificación de la arteria suprarrenal, sujetarla con clips y seccionarla para proceder a la resección segura de la glándula. Se liberan las restantes uniones lateral posterior y superior mediante el bisturí ultrasónico. La glándula se coloca en una bolsa de recuperación. Se irriga y examina el campo quirúrgico con bajas presiones de insuflación para controlar que la homeostasis sea adecuada. Se extrae la glándula a través del trocar supraumbilical.

Después de la cirugía los pacientes reciben dieta líquida, que se progresa según tolerancia. Se administran opiáceos orales durante la noche de la cirugía y se retira el catéter Foley en el primer día posterior a la cirugía.

Resultados del acceso transperitoneal lateral

Nuestra experiencia refleja los resultados consignados en la literatura (Schichman y col., 1999). Entre septiembre de 1993 y junio de 2000 la resección de las glándulas suprarrenales se efectuó por abordaje transperitoneal lateral. La suprarrenalectomía fue unilateral en 66 casos y bilateral en 9. Las indicaciones quirúrgicas fueron síndrome de Cushing en 19 casos, aldosteronoma en 30, feocromocitoma en 11, adenoma no funcionante en 4, síndrome de Carney en 1 y metástasis de cáncer de colon en 1.

En los casos bilaterales la edad promedio fue 45 años. La altura promedio fue de 1,67 m (1,52 a 1,77 m) y el peso promedio de 80 kg (50,8 a 166 kg). El tiempo quirúrgico promedio fue de 486 (285 a 690) minutos y la pérdida promedio de sangre de 164 mL. En promedio la altura de la glándula suprarrenal fue de 7,5 cm y su peso de 16,8 (5 a 32) g. No hubo complicaciones intraquirúrgicas. Un paciente requirió transfusión de dos unidades de sangre en el posoperatorio. Todos toleraron la dieta líquida en el primer día del posoperatorio. El requerimiento medio de opiáceos fue equivalente a dosis de morfina de 2,8 mg por vía parenteral y de 2,6 mg por vía oral. La duración promedio de la internación fue de 3,8 días.

En los casos unilaterales la edad promedio fue 54 años. La altura promedio fue 1,67 m (1,52 a 1,85) y el peso promedio de 80,7 kg. El tiempo quirúrgico promedio fue 221 (121 a 337) minutos en los casos izquierdos y de 210 (135 a 355) minutos en los derechos. La pérdida sanguínea intraquirúrgica promedió los 147 mL, y no se registraron complicaciones intraquirúrgicas. En promedio la altura de la glándula suprarrenal fue de 6,8 cm (33 glándulas) y su peso de 25,8 g (23 glándulas). La mayoría de los pacientes inició ingestión líquida en el día posoperatorio 1 (29 en el día 1, 5 en el mismo día de la cirugía). Se administró un promedio de 5,2 dosis de opiáceos por vía parenteral y de 3,55 por vía oral en el posoperatorio. La duración promedio de la internación fue de 2,6 días.

Técnica retroperitoneal

El abordaje laparoscópico retroperitoneal de la glándula suprarrenal ofrece varias ventajas con respecto a la técnica transperitoneal (Munch y col., 1994). Al no ingresar en la cavidad peritoneal se reducen las complicaciones intestinales posquirúrgicas, incluidos íleo prolongado y contaminación bacteriana. Además, la colección líquida posquirúrgica se limita al espacio retroperitoneal. El área quirúrgica expuesta no se ve limitada por el contenido peritoneal y cuando el peritoneo queda intacto puede ser útil para la retracción de vísceras como el intestino y el hígado. Además, el acceso retroperitoneal puede disminuir el tiempo quirúrgico. Sobre el lado izquierdo se evita la incisión del peritoneo paracólico y la consiguiente reflección medial del colon descendente, el páncreas y el bazo. El abordaje transabdominal en pacientes con varios procedimientos intraabdominales previos puede ser riesgoso y pasible de complicaciones. El retroperitoneo ofrece al cirujano un campo quirúrgico libre de adherencias y tejido de cicatrización.

La retroperitoneoscopia ofrece un área de trabajo restringida, lo que ha limitado la difusión de su uso. Otra desventaja importante de este abordaje laparoscópico es el número limitado de trocares que se pueden utilizar. Debido al espacio restringido, los trocares se encuentran en estrecha proximidad. Para vencer este inconveniente es necesario desplazar por completo el peritoneo en sentido medial. Esta maniobra facilita la colocación de los trocares lo más distanciados posible entre sí para evitar el entrecruzamiento del instrumental. En época más reciente Gaur (1992) describió una técnica simple y novedosa de disección con balón para disecar el espacio retroperitoneal y asegurar un buen campo visual, restaurando el interés por la laparoscopia retroperitoneal.

Técnica quirúrgica

Después de preparar al paciente como se describió antes y administrarle anestesia general, se lo coloca en decúbito lateral completo. Como en el abordaje transperitoneal, se ubica la región umbilical sobre el quiebre de la camilla. Se utiliza una almohadilla axilar para poteger el plexo braquial del miembro superior que queda abajo. Se asegura el brazo contralateral mediante un tablero braquial neuroquirúrgico. El paciente se fija a la camilla con tela adhesiva ancha alrededor de los hombros y la cadera. Se sobreeleva el área correspondiente al riñón y se flexiona la camilla para lograr mayor apertura del espacio entre las costillas y la cresta ilíaca.

Luego de aplicar antiséptico quirúrgico desde la línea de los pezones hasta la región inguinal y cubrir el área quirúrgica con campos estériles, se procede al acceso inicial a través de una incisión de 2 cm que se efectúa por debajo del extremo de la 12ª costilla. Se seccionan los músculos oblicuos externo e interno y abdominal transverso para acceder al retroperitoneo. Luego se retrae el peritoneo en dirección medial mediante disección digital con el fin de obtener un espacio para introducir un balón (véase fig. 101-50). Se puede emplear un balón disponible en el comercio, o se puede armar uno con el dedo medio de un guante de cirugía número 8 fijado a un catéter de Nelaton de 16 F. Se llena el balón con 500 a 1.000 mL de solución salina durante unos 5 minutos para establecer la hemostasia. Luego se desinfla y se retira el balón que puede reutilizarse si hace falta ampliar el espacio de disección. Otra posibilidad es ampliar el área de trabajo retroperitoneal mediante disección digital, procurando espacio para la colocación adicional de trocares. Se esta-

blece entonces un área de trabajo dentro del retroperitoneo. Se coloca un trocar Hasson en la incisión y se lo fija mediante puntos de sutura para impedir la pérdida de gas.

Luego se insufla la cavidad peritoneal con dióxido de carbono hasta una presión de 15 mm Hg y se coloca un laparoscopio de 0° a través del trocar inicial. Pueden colocarse trocares adicionales bajo visión directa o mediante guía digital, lo que es más sencillo dada la estrecha cercanía de los trocares entre sí. Se pueden utilizar distintas distribuciones de trocares. Se emplea instrumental similar al descrito para la suprarrenalectomía transperitoneal. Pueden colocarse trocares de 5 milímetros en la línea axilar anterior para facilitar la retracción del peritoneo.

A diferencia de la cirugía laparoscópica transperitoneal, que ofrece varios reparos anatómicos, la exploración inicial del retroperitoneo es dificultosa. Hay menos reparos anatómicos visuales y una cantidad significativa de tejido adiposo retroperitoneal. Es crucial reflejar el peritoneo en sentido medial porque esta maniobra permite la reflección medial tanto del hígado como del colon ascendente en la resección suprarrenal derecha, así como del bazo y el colon descendente en la resección izquierda. Esta maniobra deja expuesto el músculo psoas y expande el área de trabajo del cirujano. Es posible identificar el hilio renal en posición medial con respecto al músculo psoas, lo que ayuda al cirujano a orientarse. La disección continúa como se describe más adelante. Como en el abordaje transperitoneal, el cirujano debe intentar resecar al paciente de la glándula suprarrenal mediante la técnica de "no tocar". Esto es, la cirugía debe practicarse con manipulación mínima de la glándula suprarrenal pequeña y frágil.

Suprarrenalectomía retroperitoneal derecha

Del lado derecho se identifica el músculo psoas. En posición medial con respecto al psoas se encuentra la vena cava inferior. La disección del tejido adiposo/linfático que recubre la vena cava permite identificar el hilio renal (véase fig. 101-50A). En sentido cefálico con respecto a la vena renal, sobre la superficie posterolateral de la cava, se encuentra la vena suprarrenal principal. Esta vena entonces puede ligarse entre hemoclips endoscópicos. Durante la disección el cirujano debe verificar si hay venas suprarrenales anómalas que requieran control y ligadura, como se describió antes. Se diseca el margen inferior y la superficie medial de la glándula suprarrenal con pinzas de disección, y se la separa de las venas renal derecha y cava, a la vez que se asegura la hemostasia con el bisturí ultrasónico. Durante esta disección se pueden ligar las arterias suprarrenales con el bisturí ultrasónico o clips pequeños.

Se exponen, sujetan con clips y seccionan con cuidado las venas frénicas inferiores. Luego se diseca la glándula suprarrenal del polo superior del riñón. La última porción que se debe disecar es la superficie lateral de la glándula suprarrenal. Una vez que el órgano se resecó por completo se lo introduce en una bolsa Endocatch de 10 mm y se lo retira intacto a través del sitio de emplazamiento del trocar. Este sitio se cierra bajo visión directa, lo que permite el el restablecimiento del neumorretroperitoneo. Se inspecciona el campo quirúrgico para asegurar una hemostasia correcta. Se cierran todos los sitios de emplazamiento de los trocares de 10 y 12 mm con suturas Vicryl 2-0. Puede dejarse un drenaje en el retroperitoneo a discreción del cirujano.

Suprarrenalectomía retroperitoneal izquierda

La resección de la glándula suprarrenal izquierda comienza con la identificación del hilio renal (véase fig. 101-50B). La arteria renal, una vez aislada, puede retraerse en sentido caudal para localizar la vena suprarrenal, que se diseca y liga entre hemoclips medianos o grandes. Se identifica entonces la glándula suprarrenal cuyo borde superior se diseca del diafragma con pinzas endoscópicas y el bisturí ultrasónico. Asimismo, se controlan y seccionan los vasos frénicos inferiores entre hemoclips endoscópicos.

Se diseca luego la superficie lateral de la glándula suprarrenal y se la separa del riñón. Se retrae la glándula hacia arriba mediante un dispositivo de succión endoscópico, para permitir la disección del borde inferior. Es mejor realizar esta maniobra con el bisturí ultrasónico para controlar las arteriolas suprarrenales que se pueden encontrar. Se diseca luego la superficie medial de la glándula suprarrenal siempre con cuidado de controlar los pequeños vasos suprarrenales accesorios mediante el bisturí ultrasónico. Se extrae el órgano intacto a través de una bolsa de recuperación laparoscópica de 10 mm. Se cierra el sitio de inserción del trocar bajo visión directa, lo que permite el restablecimiento del neumorretroperitoneo. Se inspecciona el campo quirúrgico para asegurar una hemostasia adecuada. Se cierran todos los sitios de inserción de los trocares de 10 y 12 mm con hilo de sutura Vicryl 2-0. Puede dejarse un drenaje en el retroperitoneo a discreción del cirujano.

Resultados del abordaje retroperitoneal

El acceso retroperitoneal desarrollado por Gaur (1992) ha ganado aceptación como una alternativa eficaz al abordaje transperitoneal. A medida que los cirujanos se familiarizaron con la disección y la orientación en la cirugía retroperitoneoscópica, los resultados de la suprarrenalectomía retroperitoneal laparoscópica se volvieron comparables con los de la cirugía transperitoneal. Takeda y col. (1997) comunicaron 11 casos de suprarrenalectomía retroperitoneal laparoscópica secundarios a lesiones corticosuprarrenales funcionantes. El tiempo quirúrgico medio fue de 248 minutos, comparados con 232 minutos en un grupo control de 27 pacientes intervenidos por abordaje transperitoneal. La pérdida estimada media de sangre fue de 151 mL. En un caso se transformó la técnica en resección abierta y en tres se pasó a laparoscopia transperitoneal. Se informó una complicación que fue una lesión pancreática. No se hallaron diferencias en los tiempos de internación, la actividad física posquirúrgica o las restricciones en la ingestión alimentaria.

Gasman y col. (1998) comunicaron su experiencia en 23 suprarrenalectomías efectuadas por abordaje retroperitoneal lateral. Los tiempos quirúrgicos informados oscilaron entre los 45 y los 160 minutos, con un promedio de 97 minutos. Sin embargo, estos tiempos solo abarcan el período de insuflación. Al igual que en la mayoría de

las series, también en las nuestras los tiempos quirúrgicos informados abarcan desde la primera incisión hasta la colocación de los vendajes. El diámetro de las glándulas resecadas osciló entre los 26 mm y los 4 cm. Las contraindicaciones para la laparoscopia retroperitoneal fueron la presencia de glándulas de más de 5 cm de tamaño y la presencia de incisiones lumbares previas. Los autores consideraron que este acceso era menos traumático que el abordaje transperitoneal, aunque las tasas de morbilidad informadas fueron similares para ambas técnicas.

Heintz y col. (1966) comunicaron 18 procedimientos efectuados para resecar masas suprarrenales sólidas funcionantes. El tamaño medio de las lesiones era de 4,2 cm. El tiempo quirúrgico medio fue de 180 minutos y la pérdida promedio de sangre de 170 mL. En tres casos (16%) se requirió la transformación a cirugía a cielo abierto. Un paciente sufrió neumotórax en el curso de la disección suprarrenal, y requirió la colocación de un tubo pleural durante la cirugía.

Según estas series la retroperitoneoscopia se equipara de manera favorable con el abordaje transperitoneal en términos de tiempos quirúrgicos y pérdida hemática. Las tasas de morbilidad son similares o más bajas, de acuerdo con cada serie. La tasa de conversión a cirugía abierta parece similar más allá del acceso quirúrgico elegido. Estos resultados deben interpretarse con suma prudencia, porque la cantidad de SL aún es escasa en comparación con la de los accesos transperitoneales.

La localización única de la glándula suprarrenal en el retroperitoneo permite su abordaje por distintos accesos transperitoneales y retroperitoneales. La técnica transperitoneal lateral ofrece al laparoscopista una serie de ventajas claras, como mejor visibilidad de los reparos anatómicos familiares, acceso sencillo a otros sistemas orgánicos, la fuerza de gravedad que favorece la retracción del bazo y el hígado, exposición amplia que posibilita la resección de lesiones suprarrenales voluminosas y un posicionamiento que permite aplicar técnicas innovadoras como la de asistencia manual. El cirujano experimentado en laparoscopia retroperitoneal encuentra varias ventajas en esta técnica como el menor riesgo de lesiones viscerales, menor tasa de complicaciones intestinales posquirúrgicas y una exposición óptima en pacientes que presentan adherencias intraabdominales secundarias a cirugías previas.

Los resultados de la cirugía suprarrenal son muy satisfactorios tanto para los médicos tratantes como para los pacientes. Es raro que en medicina los clínicos tengan una comprensión tan acabada de la fisiopatología subyacente, como sucede con los trastornos suprarrenales. Además, se dispone de técnicas dignósticas analíticas y radiográficas muy sofisticadas que confirman las presunciones clínicas. Se han desarrollado elegantes abordajes quirúrgicos para la glándula suprarrenal que pueden adaptarse a contextos clínicos específicos y ejecutarse con éxito con riesgo mínimo para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

Abati A, Sanjuan X, Wilder A, et al: Utilization of microdissection and the polymerase chain reaction for the diagnosis of adrenal cortical carcinoma in fine-needle aspiration cylology. Cancer 1999;87:231-237.

Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE: Serendipitous adrenal masses: Prevalence, significance, and management. Am J Surg 1985;149:783.

Abel JJ, Crawford AC: on the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule. Johns Hopkins Hosp Bull 1897:8:151.

Abrams JJ, Siegelman S, Adams DF, et al: Computed tomography verus ulrasound of the adrenal gland: A prospective study. Radiology 1982;143:121.

Addison T: On the Constitutional and local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules. London. Samuel Highley, 1855.

Aguirre P, Scully RE: Testosterone-secreing adrenal ganglioneuroma containing Leydig cells. Am J Surg Pathol 1983:7:699.

Amberson JB, Gray CF: Adrenal pathology in adrenal disorders. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.

Amberson JB, Vaughan ED Jr, Gray GF, Naus GJ: Flow cytometric analyis of nuclear DNA from adrenocorticoid tumors: A retrospective study using paraffin-imbedded tissue. Cancer 1987;59:2091.

Anand, MK, Anand C, Choudhry R, Sahharwal A: Morphology of human suprarenal glands: A parameter for comparison. Surg Radiol Anat 1998;20:345-349.

Andler W, Havers W, Stambolis C, et al: Renal cell carcinoma following irradialin therapy for adrenal cortical carcinoma. J Pediatr 1978;93:64.

Angermeier KW, Montie JE: Perioperative complications of adrenal surgery. Urol Clin North Am 1989;16:597-606.

Anson BJ, Caldwell EW, Pick JW, Beaton LE: The blood supply of the kidney suprarenal gland and associated structures. Surg Gynecol Obstet 19347;84:313.

Antoni F: Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. Endocr Rev 1986;7:351.

Arit W, Reincke M, Siekmann L, et al: Suramin in adrenocortical cancer: Limited efficacy and serious toxicity. Clin Endocrinol 1994;41:299-307.

Armanini D, Kuhnle U, Strasser T, et al: Aldosterone-receptor deficiency in pseudohypoaldosteronism.N Engl J Med 1985;313:1178-1181.

Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, et al: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science 1987;237:268-275.

Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE, et al: Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: Preoperative recognition and course in 3 cases. Ann Intern Med 1984;101:316.

Arteaga E, Klein R, Biglieri EG: Use of the saline infusion test to diagnose the cause of primary aldosteronism. Am J Med 1985;78:722-727.

Artusio JF Jr: Anethesia for pheochromocytoma. In Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 79-92.

Atlas SA, Maack T: Atrial natriuretic factor. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology. New York, Oxford University Press, 1991.

Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, et al: The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome: A comparison. Ann Intern Med 1994;121:318-327.

Axelrod J: Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl transferase. J Biol Chem 1962;237:1657.

Baba S, Ito K, Yanahara M. et al: Retroperitoneoscopic adrenalectomy by a lumbodorsal approach and clinical experience with solo surgery. World J or Urol 1999;17:54-58.

Baer L, Sommers SC, Krakoff LR, et al: Pseudoprimary aldosteronism: An entity distinct from true primary aldosteronism. Circ Res 1970;27(suppl):203.

Bagshaw EKD: Hypokalemia carcinoma and Cushing's syndrome. Lancet 1960:2:284.

Baloch ZW, LiViolsi VA: Oncocytic lesions of the neuroendocrine system. Semin Diagn Pathol 1999;16:190-199.

Banks WA, Kastin HA, Biglieri EC, Ruiz EA: Primary adrenal hyperplasia: A new subset of primary hyperaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1984;58:783.

Barzon L, Boscaro M: Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. J Urol 2000;163:398-407.

Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J Clin Endorinol Metab 1999:84:520-526.
Baxter JD, Tyrrell JB: The adrenal cortex. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA (eds): Endocrinology and Metabolism. New York, McGraw-Hill, 1981, p 408.
Bellantone R, Ferrante A, Raffaelli M, et al: Adrenal cystic lesions: Report of 12 surgically treated cases and review of the literature. J Endocrinol Invest 1998;21:109-114.
Belldegrun A, deKemion JB: What to do about the incidentally found adrenal mass. World J Urol 1989;7:117-120.
Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE, et al: The incidentally discovered adrenal mass: A therapeutic dilemma—BWH experience 1976-1983. Surg Gynecol Obstet 1986;163:203.
Bergenstal DM, Hurtz R, Lipsett MB, Moy RH: Chemotherapy of adrenal cortical cancer with o,p(DDD. Ann Intern Med 1960;53:672.
Bergland RM, Harrison PS: Pituitary and adrenal. In Schwartz SI (ed): Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1983.
Berkoff GT, Sandberg AA, Nelson DH, Tyler FH: Clinical usefulness of determination of circulating 17-hydroxycorticosteroid levels. Arch Intern Med 1954;93:1.
Berruti A, Terzolo M, Pia A, et al: Mitotane associated with etoposide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Cancer 1998;83:2194-2200.
Bertagna C, Orth DN: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenoconical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). Am J Med 1981;71:855-875.
Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, et al: Pituitary-adrenal response to the antiglucocorticoid action of RU-486 in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:639-643.
Besser GM, Edwards CRW: Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1972:1:451.
Beuschlein F, Reincke M, Karl M, et al: Clonal composition of human adrenocortical neoplasms. Cancer Res 1994;54:4927-4932.
Bianchi H, Ferrari A: The arterial circulation of the left suprarenal gland. Surg Radiol Anat 1991;13:113-116.
Biglieri EG, Irony I, Kater CE: Adrenocortical forms of human hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven Press, 1990.
Biglieri EG, Kater CE, Mantero F: Adrenocortical forms of human hypertension. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven Press, 1995, pp 2145-2162.
Biglieri EG, Schambelan M: The significance of elevated levels of plasma 18-hydroxyconicosterone in patients with primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:87-91.
Bigos ST. Somma M, Rasio E, et al: Cushing's disease: Management by transsphenoidal pituitary microsurgery. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:348.
Bilbey JH, McLoughlin RF, Kurkjian PS, et al: MR imaging of adrenal masses: Value of chemical-shift imaging for distinguishing adenomas from other tumors. AJR Am J Roentgenol 1995;164:637-642.
Blumenfeld JD: Hypertension and adrenal disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:274-282.
Blumenfeld J, Cohen N, Anwar M, et al: Hypertension and a tumor of the glomus jugulare region: Evidence for epinephrine biosynthesis. Am J Hypertens 1993;6:382-387.
Blumenfeld J, Cohen N, Laragh JH, Ruggiero DA: Hypertension and catecholamine biosynthesis associated with a glomus jugulare tumor. N Engl J Med 1992;327:894-895.
Blumenfeld JD, Schlussel Y, Sealey JE, et al: Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. Ann Intern Med 1994;121:877-885.
Blumenfeld JD, Sealey JE, Bragat AC, et al: Effects of blockade on blood pressure, prorenin, renin and angiotensin II and its interaction with captopril in normotensives and essential hypertensives. Presented at Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 1995.
Blumenfeld JD, Sealey JE, Mann SJ, et al: β-Adrenergic receptor blockade as a therapeutic approach for suppressing the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive and hypertensive subjects. Am J Hypertens 1999;12:451-459.
Bolande RP: The neurocristopathies: A unifying concept of disease ansing in neurocrest maldevelopment. Hum Pathol 1974;5:409.
Bolli P, Amann FW, Buhler FR: Antihypertensive response to postsynaptic alpha-blockade with prazosin in low and normal renin hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1980;2(suppl 3):399-405.
Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, et al: Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. Br J Cancer 1998;78:541-549.
Bornstein SR: Adrenocortical tumors: Recent advances in basic concepts and clinical management. Ann Int Med 1999;130:759-771.
Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Usadel H, et al: Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland. Cell Tissue Res 1991;265:1-9.
Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA: Penoperative management of 63 patients with pheochromocytoma. Cleve Clin J Med 1990;57:613-617.
Bravo EL: Pheochromocytoma: New concepts and future trends. Kidney Int 1991;40:544-556.
Bravo EL, Fouad FM, Tarazi RC: Calcium channel blockade with nifedipine in primary aldosteronism. Hypertension 1986;8(suppl 1): 91-94.
Bravo EL, Fouad-Tarazi FM, Tarazi RC, et al: Clinical implications of primary aldosteronism with resistant hypertension. Hypertension 1988;11 (suppl 1):207-211.
Bravo EL, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. N Engl J Med 1984;311:1298.
Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, et al: The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. Am J Med 1983;74:641.
Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM: The sympathetic nervous system and hypertension in primary aldosteronism. Hypertension 1985;7:90-101.
Bravo EL, Tarazi RC, Fouad FM, et al: Clonidine-suppression test: A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma. N Engl J Med 1981;305:623.
Breault L, Yon L, Montero M, et al: Presence of PACAP and PACAP receptors in the human adrenal gland: Possible role in fetal development. Endocrine Res 1998;24:1011-1012.
Brennan MF: Adrenocorticoid carcinoma. Cancer 1987;37:348.
Briggs JP, Schnermann J: Control of renin release and glomerular vascular tone by the juxtaglomerular apparatus. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven Press, 1995, pp 1359-1383.
Briggs RSJ, Birtwell, AJ, Pohl JEF: Hypertensive response to labetalol in pheochromocytoma. Lancet 1978;1:1045.
Brown-Sequard CE: Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. Arch Gen Med 1856;2:385.
Brunner HR, Laragh JH, Baer L, et al: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med 1972;286:441.
Brunt LM, Doherty GM, Norton JA, et al: Laparoscopic adrenalectomy compared to open adrenalectomy for benign adrenal neoplasms. J Am Coll Surg 1991;183:1-10.
Bucht H, Bergstrom J, Lindholmar G, et al: Catheterization of left adrenal vein for contrast injection and steroid analysis in a case of Conn's syndrome. Acta Med Scand 1964;176:233.
Buhler FR, Laragh JH, Baer L, et al: Propranolol inhibition of renin secretion: A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. N Engl J Med 1972;287:1209-1214.
Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, et al: Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: A Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1993;11:161-165.
Bullock WK, Hirst AE: Metastatic carcinoma of the adrenal. Am J Med Sci 1953;226:521.
Burch WM: Cushing's disease: A review. Intern Med 1985;14:1106.
Bursztyn M, Grossman E, Rosental T: The absence of long-term therapeutic effect of calcium channel blockade in the primary aldosteronism of adrenal adenomas. Am J Hypertens 1988;1:88-90.
Calkins E, Howard JE: Bilateral familiar pheochromocytoma with paroxysmal hypertension: Successful surgical removal of tumors in two cases, with discussion of certain diagnostic procedures and physiological considerations. J Clin Endocrinol Metab 1947;7:475.
Campeau RJ, Garcia OM, Correa OA, Rege AB: Pheochromocytoma: Diagnosis by scintigraphy using iodine 1131 metaiodobenzyl-guanidine. Southern Med J 1991;84:1221-1230.
Carey RM, Douglas JG, Schweikert JR: The syndrome of essential hypertension with suppressed plasma renin activity: Normalization of blood pressure with spironolactone. Arch Intern Med 1972;130:849.
Carey RM, Estratopoluos AD, Peart WS, Wilson GA: Effect of aldosterone on colonic potential difference in renal electrolyte excretion in normal man. Clin Sci 1974;46:488.
Carey RM, Sen S: Recent progress in the control of aldosterone secretion. Rec Prog Hormone Res 1986;42:251.

Carey RM, Varma SK, Drake CR Jr, et al: Ectopic secretion ol corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome: A clinical, morphologic and biochemical study. N Engl J Med 1984;311:13-20
Carrey JA, Sizemore GW, Sheps GS: Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Am J Clin Pathol 1976;66:279.
Carpenter PC: Cushing syndrome: Update of diagnosis and management. Mayo Clin Proc 1986;61:49.
Casey LR, Cohen AJ, Wile AG, Dietrich RB: Giant adrenal myelolipomas: CT and MRI findings. Abdom Imaging 1994;19:165-167.
Casson IF, Davis JC, Jeffreys RV, et al: Successful management of Cushing's disease during pregnancy by transsphenoidal adenectomy. Clin Endocrinol 1987;27:423-428.
Cedermark BJ, Blumenson LE, Pickering JW, et al: The significance of metastasis to the adrenal glands in adenocarcinoma of the colon and rectum Surg Gynecol Obstet 1977; 144:537.
Celen O, O'Brien M, Melby J, Beazeley R: Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. Arch Surg 1991;131:646-650.
Cerfolio RJ, Vaughan ED Jr, Brennan TG, Hirvela ER: Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. Surg Gynecol Obstet 1993;176:307.
Champion PK: Cushing's syndrome secondary to abuse of dexamethasone nasal spray. Arch Intern Med 1974:134:750.
Chang A, Haraw SJ: Oncocytes, oncocytosis, and oncocytic tumors. Pathol Annu 1992;27:763-304.
Chen R, Kishida T, Yow M: Germ line mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: Correlations with phenotype. Hum Mut 1995;5:66-75.
Christlieb AR, Espiner EA, Amsterdam EA, et al: The pattern of electrolyte excretion in normal and hypertensive subjects before and after saline infusions: A simple electrolyte formula for the diagnosis of primary aldosteronism. Am J Cardiol 1971;27:595.
Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995;332:1351-1362.
Cohen KL, Noth RH, Pechinski T: Incidence of pituitary tumors following adrenalectomy: A long-term follow-up study of patients treated for Cushing's disease. Arch Intern Med 1978;138:575.
Cohn K, Gonesman L, Brennan M: Adrenocortical carcinoma. Surgery 1986;100:1170.
Conn JW: Primary hyperaldosteronism: A new clinical syndrome. J Lab Clin Med 1955a;45:3.
Conn JW: Primary aldosteronism. J Lab Clin Med 1955b;45:661.
Conn JW: The evolution of primary aldosteronism: 1954-1967. Harvey Lect 1967;62:257.
Conn JW: Primary aldosteronism. In Genest J, Koiw E, Kuchel O (eds): Hypertension: Physiopathology and Treatment. New York, McGraw-Hill, 1977, pp 768-780.
Conn JW, Cohen EL, Rovner DR: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism: Distinguishing primary from secondary aldo.steronism in hypertensive disease. JAMA 1964;190:125.
Conn JW, Rovner DR, Cohen EL, Nesbit RM: Normokalemic primary aldosteronism: Its masquerade as "essential" hypertension. JAMA 1966;195: 111 .
Contreras P, Rojas HA, Biagini L, et al: Regression of metastatic adrenal carcinoma during palliative ketoconazole. Lancet 1985;2:151.
Copeland PM: The incidentally discovered adrenal mass. Ann Intern Med 1983;98:940.
Crapo L: Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. Metabolism 1979;28:955.
Crispel KR, Parson W, Hamlin J, Hollifield G: Addison's disease associated with histoplasmosis. Am J Med 1956;20:23.
Crowder RE: The development of the adrenal gland in man. Carnegie Contrib Embryol 1957;36:193.
Culp OS: Adrenal heterotopia: A survey of the literature and a report of a case. J Urol 1959;41:303.
Cushing H: The Pituitary Body and Its Disorders: Clinical States Produced by Disorders of the Hypophysis Cerebri. Philadelphia, JB Lippincott, 1912.
Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Johns Hopkins Hosp Bull 1932;50:137.
Cuvier GLC, Baron A: Lecons d'Anatomie Comparee. Paris, Baudonin, 1800- 1805.
Dave-Sharma S, Wilson RC, Harbison MD, et al: Examination of genotype and phenotype relationships in 14 patients with apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2244-2254.
de Gasparo M, Whitebread SE, Preiswerk G, et al: Antialdosterones: Incidence and prevention of sexual side effects. J Steroid Biochem 1989;32:223-227.
Deal JE, Sever PS, Barratt TM, Dillon MJ: Pheochromocytoma: Investigation and management of 10 cases. Arch Dis Child 1990;65:269-274.
deAugustin P, Lopez-Rios F, Alberti N, Perez-Barrios A: Fine-needle aspiration biopsy of the adrenal glands: A ten year experience. Diagn Cytopathol 1999;21:92-97.
DelGaudio A, DelGaudio GA: Virilizing adrenocortical tumors in adult women: Report of 10 patients, 2 of whom each had a tumor secreting only testosterone. Cancer 1993;72:1997-2003.
DelGaudio A, Solidoro G: Myelolipoma of the adrenal gland: Report of 2 cases with the review of the literature. Surgery 1986,99:293.
DelGaudio A, Solidoro G: Myelolipoma of the adrenal gland: Two further observations and update of literature. J Urol, in press.
Deming QB, Luetscher JA Jr: Bioassay of desoxycorticosterone-like material in urine. Proc Soc Exp Biol Med 1950;73:171.
Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al: Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. N Engl J Med 1994;331:1018-973.
Dickstein G, Spindel A, Shechner C, et al: Spontaneous remission in Cushing's disease. Arch Intern Med 1991;151:185-189.
Didolkar MS, Bescher AR, Elias EG, Moore RH: Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinical pathologic study of 42 patients. Cancer 1981;47:2153.
Dluhy RG, Lifton RP: Glucocorticoid remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab, 1999;84:4341-4344.
Dolan LM, Carey RM: Adrenal cortical and medullary function: Diagnostic tests. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989, p 81.
Dullaart RPF, Pasterkamp SM, Beentjes JAM, Sluiter WJ: Evaluation of adrenal function in patients with hypothalamic and pituitary disorders: Comparison of serum cortisol, urinary free cortisol and the human-corticotrophin releasing hormone test with the insulin tolerance test. Clin Endocrinol 1999;50:465-471.
Dunlop D: 86 cases of Addison's disease. Br Med J 1963;2:887.
Dunnick NR: Adrenal imaging: Current status. Am J Radiol 1990;154:927.
Dunnick NR, Doppman JL, Gill JR Jr, et al: Localization of functional drenal tumors by computed tomography and venous sampling. Radiology 1982;142:429.
Eason RJ, Croxson MS, Perry MC, Somerfield SD: Addison's disease, adrenal autoantibodies and computerized adrenal tomography. N Z Med J 1982;95:569.
Eddy RL, Jones AL, Gilliland PF, et al: Cushing's syndrome: A perspective study of diagnostic methods. Am J Med 1973;55:621.
Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM: Recurrent pheochromocytomas in children. J Pediatr Surg 1990;25:1063-1065.
Engelman K, Horowitz D, Jequier E, Sjoerdsma A: Biochemical and pharmacologic effects of alpha-methyl-tyrosine in man. J Clin Invest 1968;47:577.
Espiner EA, Tucci JR, Yagger PI, Lauler DP: Effect of saline infusions on aldosterone secretion and electrolyte excretion in normal subjects and patients with primary aldosteronism. N Engl J Med 1967;277:1.
Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al: The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 1997;336:172-177.
Eusachius B: Opuscula Anatomica Venice Vicentius Luchinus. 1563.
Falke THM, Strakel TE, Sandler MP: Magnetic resonance imaging of the adrenal glands. Radio Graphics 1987;7:343.
Farwell AP, Devlin IT, Stewart JA: Total suppression of cortisol excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome. Am J Med 1988;84:1063.
Favia G, Lumachi F, Lumachi F, et al: World J Surg 1998;22:689-694.
Ferrerira SH, Vane IR: Half lives of peptides and amines in the circulation. Nature 1967:215:1237.
Ferriss IB, Beevers DG, Brown JJ, et al: Clinical, biochemical, and pathological features of low-renin ("primary") hyperaldosteronism. Am Heart J 1978;95:375-388.
Findling JW, Adams AH, Raff H: Selective hypoaldosteronism due to an endogenous impairment in angiotensin II production. N Engl J Med 1987;316:1632-1635.
Fish RG, Takaro T, Lovell M: Coexistent Addison's disease and American blastomycosis. Am J Med 1960;28:152.
Fisher CE, Turner FA, Horton R: Remission of primary hyperaldosteronism after adrenal venography. N Engl J Med 1971:285:334.

Fitzgerald PA, Aron DC, Findling IW, et al: Cushing's disease transient adrenal insufficiency after selective removal of the pituitary microadenomas: Evidence for pituitary origin. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:413.

Flavin DK, Fredrickson PA, Richardson JW: An unusual manifestation of drug dependence. Mayo Clin Proc 1983;58:764.

Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, et al: P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. Surgery 1992;112:981-986.

Fogt F, Vargas MP, Zhuang Z, Merino MJ: Utilization of molecular genetics in the differentiation between adrenal cortical adenomas and carcinomas. Human Pathol 1998;29:518-521.

Fontes R, Kater C, Biglieri EG, Irony II: Reassessment of the predictive value of the postural stimulation test in primary aldosteronism. Am J Hypertens 1991;4:786-791.

Forbes AP, Albright F: A comparison of the 17-keto steroid excretion in Cushing's syndrome associated with adrenal tumor and with adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1951;11:926.

Fränkel F: Ein fall von doppelseitigen vollig latent verlaufenen nebennierentumor und gleichseitigen nephntis mit veranderungen am circulations—Apparat und retinitis. Arch Pathol Anat 1886;103.

Fries JG, Chamberlin JA: Extra-adrenal pheochromocytoma: Literature review and report of a cervical pheochromocytoma. Surgery 1968;63:268-279.

Fudge TL, McKinnon WMP, Geary WL: Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 1980;15:1224.

Funder JW: Apparent mineralocorticoid excess. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:613-621.

Gabrilove JL, Seeman AT, Saba T: Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous emuent and review of the literature. Endocrinol Rev 1981;2:462.

Gabrilove JL, Sharma DC, Waitz HH, Dorfman R: Feminizing adrenal cortical tumors in the male: A review of 52 cases including a case report. Medicine 1965;44:37.

Gagner M: Laparoscopic adrenalectomy. Surg Clin North Am 1991;76:523-537.

Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A: Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? Surgery 1991;120:1076-1080.

Gagner M, Lacroix A, Bolte E: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. New Engl J Med 1992;327:1003-1006.

Gagner M, Pomp A, Heniford BT, et al: Laparoscopic adrenalectomy: Lessons learned from 100 consecutive procedures. Ann Surg 1997;226:238-247.

Ganguly A, Dowdy AJ, Luetscher JA, Melada GA: Anomalous postural response of plasma aldosterone concentration in patients with aldosterone-producing adrenal adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1973;36:401.

Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH: Anomalous postural aldosterone response in glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism. N Engl J Med 1981;305:991.

Gasman D, Droupy S, Koutani A, et al: Laparoscopic adrenalectomy: The retroperitoneal approach. J Urol 1998;159:1816-1820.

Gaur DD: Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: Use of a new device. J Urol 1992;148:1137.

Geisinger MA, Zelch MG, Bravo EL, et al: Primary hyperaldosteronism: Comparison of CT, adrenal venography and venous sampling. AIR Am J Roentgenol 1983;141:299.

Gicquel C, Leblond-Francillard M, Bertagna X, et al: Clonal analysis of human adrenocortical carcinomas and secreting adenomas. Clin Endocrinol 1994;40:465-477.

Gill IS, Grune MT, Munch LC: Access technique for retroperitoneoscopy. J Urol 1991;156:1120.

Gil-Vernet J: New surgical concepts in removing renal calculi. Urol Int 1965;20:255-262.

Glass AR, Zavadil AP, Halberg F, et al: Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:161.

Glazer HS, Weyman PJ, Sagal SS, et al: Nonfunctioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography. AJR Am J Roentgenol 1982;139:81.

Gleason PE, Weinberger MH, Pran JH, et al: Evaluation of diagnostic test in the differential diagnosis of primary aldosteronism: Unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. J Urol 1993;150:1365-1368.

Glenn F, Peterson RE, Mannix H Jr (eds) Surgery of the Adrenal Glands. New York, Macmillan, 1968.

Go H, Takeda M, Takahashi H, et al: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: A new operative method. J Laparoendosc Surg 1993;3:455.

Gold PW, Loriaux DL, Roy A: Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease: Pathophysiologic and diagnostic implications. N Engl J Med 1986;314:1329-1335.

Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW 3rd, et al: Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg 1999;229:755-766.

Gordon RD, Gomez-Sanchez CE, Hamlet SM, et al: Angiotensin-responsive aldosterone producing adenoma masquerades as idiopathic aldosteronism or low renin essential hypertension. J Hypertens 1987;5(suppl 5): 103-106.

Gordon RD, Klemm SA. Tunny T, Stowasser M: Primary aldosteronism: Hypertension with a genetic basis. Lancet 1992;340:159-161.

Gross MD, Shapiro B, Freitas JE, et al: Clinical significance of the solitary functioning adrenal gland. J Nucl Med 1991;32:1882-1887.

Grunberg SM: Development of Cushing's syndrome and virilization after presentation of a nonfunctioning adrenocortical carcinoma. Cancer 1982;50:815.

Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L, et al: Cushing's syndrome and pregnancy: Aetiologies and prognosis in twenty-two patients. Eur J Med 1992;1:83-89.

Guzzoni F, Montorsi F, Bocciardi A, et al: Transperitoneal laparoscopic versus open adrenalectomy for benign hyperfunctioning adrenal tumors: A comparative study. 1995;153:1597-1600.

Haak HR, Cornelisse CJ, Hermans J, et al: Nuclear DNA content and morphological characteristics in the prognosis of adrenocortical carcinoma. Br J Cancer 1993a;68:151-155.

Haak HR, Fleuren GJ: Neuroendocrine differentiation of adrenocortical tumors. Cancer 1995;75:860-864.

Haak HR, Hermans J, van de Velde CJH, et al: Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: Results in a consecutive series of 101 patients. Br J Cancer 1994;69:947-951.

Haak HR, van Seters AP, Moolenaar AJ, Fleuren GJ: Expression of P-glycoprotein in relation to clinical manifestation, treatment and prognosis of adrenocortical cancer. Eur J Cancer 1993b;29:1036-1038.

Haas JA, Knox FG: Mechanism for escape from salt-retaining effects of mineralocorticoids: Role of the nephrons. Semin Nephrol 1990;10:380.

Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al: Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. Ann Intern Med 1994;120:817-820.

Hamberger CA, Hamberger CB, Wersall J, Wagermark J: Malignant catecholamine-producing tumour of the carotid body. Acta Pathol Microbiol Scand 1967;69:489-492.

Hamlet SM, Tunny TJ. Woodland E, Gordon RD: Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aidosteronism? Clin Exp Pharmacol Physiol 1985;12:249-252.

Han M, Burnett AL, Fishman EK, Marshall FF: The natural history and treatment of adrenal myelolipoma. J Urol 1997;157:1213-1216.

Hardy J: Transsphenoidal hypophysectomy. J Neurosurg 1971;34:582.

Hardy J: Cushing's disease—50 years later. Can J Neurol Sci 1982;9:375.

Harrington JL, Farley DR, van Meerden JA, Ramin KD: Adrenal tumors and pregnancy. World J Surg 1999;23:182-186.

Hartman FA, MacArthur CG, Hartman WE: A substance which prolongs the life of adrenalectomized cats. Proc Soc Exp Biol Med 1927;25:69.

Hedeland H, Ostberg G, Hokfeld B: On the prevalence of adrenal cortical adenomas in an autopsy and autopsy material in relation to hypertension and diabetes. Acta Med Scand 1968;184:211.

Heinbeker P, O'Neal LW, Ackerman LV: Functioning and nonfunctioning adrenocortical tumors. Surg Gynecol Obstet 1957;105:21.

Heintz A. Walgenbach S, Junginger T: Results of endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. Surg Endosc 1966;10:633-637.

Heinz-Peer G, Honigschnabl S, Schneider B, et al: Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. AJR Am J Roentgenol 1999;173:15-22.

Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF: The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Proc Mayo Clin 1949;24:181-197.

Herf SM, Teates DC, Tegtmeyer CJ, et al: Identification and differentiation of surgically correctable hypertension due to primary aldosteronism. Am J Med 1979;67:397.
Higashihara E, Tanaka Y, Horie S, et al: Laparoscopic adrenalectomy: The initial 3 cases. J Urol 1993;149:973.
Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, et al: A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: Results in hypertensive patients. Arch Intern Med 1981;141:1589-1593.
Hoffman DL, Manox VL: Treatment of adrenal cortical carcinoma with o,p(DDD. Med Clin North Am 1972;50:999.
Hoffman K: Relations between chemical structure and function of adrenocorticotropin and melanocyte stimulating hormones. In Knobil E, Sawyer WH (eds): Handbook of Physiology, Endocrinology, vol. 4. The Pituitary and Its Neuroendocrine Control, section 7, part 2. Washington, DC, American Physiological Society, 1974.
Horton R, Finck E: Diagnosis and localization in primary aldosteronism. Ann Intern Med 1972;76:885.
Howards SS, Carey RM: The adrenals. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Chicago, Year Book Medical, 1991.
Howlet TA, Rees LH, Besser GM: Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1985;14:911.
Hsiao RJ, Parmer RJ, Takiyyuddin MA, O'Connor DT: Chromogranin A storage and secretion: Sensitivity and specificity for the diagnosis of pheochromocytoma. Medicine 1991;70:33-45.
Hubbard MM, Kulaylat MM, Amabumrad NN: Adrenocorticoids-physiology regulation function and metabolism. In Scott HW Jr (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
Huebener KH, Treugut H: Adrenal cortex dysfunction: CT findings. Radiology 1984;150:195.
Hume TM: Pheochromocytoma in the adult and in the child. Am J Surg 1960;99:458.
Hunt TK, Tyrrell JB: Cushing's syndrome: Hypercortisolism. In Friesen SR (ed): Surgical Endocrinology: Clinical Syndromes. Philadelphia, JB Lippincott, 1978.
Hutter AM, Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma: Results of treatment with o,p(DDD in 138 patients. Am J Med 1966;41:581.
Icard P, Chapuis Y, Andreassian B, et al: Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients: A retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery. Surgery 1992;112:972-980.
Ihde JA, Turnbull ADM, Bajorunas DR: Adrenal insufficiency in the cancer patient: Implications for the surgeon. Br J Surg 1990;77:1335-1337.
Imai T, Seo H, Murata Y, et al: Dexamethasone-nonsuppressible cortisol in two cases with aldosterone-producing adenoma. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:575-581.
Imperato-McGinley J, Gautier T, Ehlers K, et al: Reversibility of catecholamine-induced dilated cardiomyopathy in a child with a pheochromocytoma. N Engl J Med 1987;316:793-797.
Imperato-McGinley J, Young IS, Huang T, et al: Testosterone secreting adrenal cortical adenomas. Int J Gynaecol Obstet 1981;19:421.
Irony I, Kater C, Arteaga E, Biglieri EG: Characteristics of correctable subtypes of primary aldosteronism. Am J Hypertens 1988;1:50.
Irony I, Kater C, Biglieri EG, Shackelton CHL: Correctable subsets of primary aldosteronism: Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. Am J Hypertens 1990;3:576-582.
Irvine WJ, Barnes EW: Adrenocortical insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1972;1:549.
Isles CG, MacDougall IC, Lever AF, et al: Hypermineralocorticoidism due to adrenal carcinoma: Plasma corticosteroids and their response to ACTH and angiotensin II. Clin Endocrinol 1987;26:239-251.
Iverson LL: Uptake of circulating catecholamines. In Blaschko H, Sayers G, Smith AD (eds): Handbook of Physiology. Washington, DC, American Physiological Society, 1975, p 713.
Jaffe RB, Mesiano S, Smith R, et al: The regulation and role of fetal adrenal development in human pregnancy. Endocrine Res 1998;24:919-926.
Janus CL, Mendelson DS: Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. Crit Rev Diag Imaging 1991;32:69-118.
Jasani MK, Freeman PA, Boyle JA, et al: Studies of the rise in plasma 11-hydroxycorticosteroids in corticosteroid-treated patients with rheumatoid arthritis during surgery: Correlations with the functional integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Q J Med 1968;37:407.
Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, et al: The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:165-171.
Jennings AS, Liddle GW, Orth DN: Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary radiation. N Engl J Med 1977;29:957.
Johnson DH, Greco FA: Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (vp16). Cancer 1986;58:2198.
Johnson LK, Baxter JD: Regulation of gene expression by glucocorticoid hormones: Early effects preserved in insulin chromatin. J Biol Chem 1987;254:1991.
Johnstone FR: The suprarenal veins. Am J Surg 1957;94:615.
Junqueira LC, Ncearneir OJ: Adrenal islets of Langerhans, parathyroids and pineal body. In Junqueira LC, Cameiro J (eds): Basic Histology, 4th ed. Los Altos, CA, Lange Medical, 1983.
Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, et al: The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. Arch Intern Med 1982;142:209.
Kamiya Y, Okada M, Yoneyama A, et al: Surgical successful treatment of Cushing's syndrome in a pregnant patient complicated with severe cardiac involvement. Endocrine J 1998;45:499-504.
Kane NM, Korobkin M, Francis IR, et al: Percutaneous biopsy of left adrenal masses: Prevalence of pancreatitis after anterior approach. AJR Am J Roentgenol 1991;157:777-780.
Kaplan NM, Kramer NJ, Holland OB, et al: Single-voided urine metanephrine assays in screening for pheochromocytoma. Arch Intern Med 1977;137:190.
Karlberg BE, Hedman L: Value of clonidine suppression test in the diagnosis of pheochromocytoma. Acta Med Scand 1986;714 (suppl):15.
Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Makowska AM: Incidentally found adrenocortical carcinoma: A study of 21 patients. Eur J Cancer 1998;11:1721-1724.
Kay R, Schumacker OP, Pank ES: Adrenal cortical carcinoma in children. J Urol 1983;130: 1130.
Kazam E, Engel IA, Zinnsky K, et al: Sectional imaging of the adrenal glands, computed tomography and ultrasound. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Kazerooni EA, Sisson JC, Shapiro B, et al: Diagnostic accuracy and pitfalls of (iodine-131) 6-beta-iodomethyl-119-norcholesterol (np59) imaging. J Nucl Med 1990;31:526.
Kebebew E, Duh QYD: Benign and malignant pheochromocytoma diagnosis, treatment, and follow-up. Surg Oncol Clin North Am 1998;7:765-789.
Kehlet H, Binder C: Value of an ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal cortical function in glucocorticoid-treated patients. Br Med J 1973;2:147.
Khorram-Manesh A, Ahlman H, Jansson S, et al: Adrenocortical carcinoma: Surgery and mitotane for treatment and steroid profiles for follow-up. World J Surg, 1998; 22:605-612.
Klein FA, Kay S, Ratliff JE, et al: Flow cytometric determinations of ploidy and proliferation patterns of adrenal neoplasms: An adjunct to histological classification. J Urol 1985;9:33.
Klibanski A, Zervas NT: Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. N Engl J Med 1991;324:822-830.
Knight CD, Trichel BE, Mathews WR: Nonfunctioning carcinoma of the adrenal cortex. Ann Surg 1960;151:349-358.
Koh MS, Lee MS, Hong SW, Lim D: Partial remission with transarterial embolization in a case of metastatic adrenal cortical carcinoma. J Korean Med Sci 1991;6:173-176.
Kohn A: Das chromaffin gewebe. Anat entwicklungsgeschicte 1902;12:253.
Korobkin M: Overview of adrenal imaging/adrenal CT. Urol Radiol 1989;11:221.
Kozeny GA, Hurley RM, Vertuno LL. et al: Hypertension, mineralocorticoid-resistant hyperkalemia, and hyperchloremic acidosis in an infant with obstructive uropathy. Am J Nephrol 1986;6:476-481.
Kreiger DT: Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease and their experimental modification. J Steroid Biochem 1975;6:785.
Kreiger DT: Plasma ACTH and corticosteroids. In deGroot L (ed): Endocrinology. New York, Grune & Stratton, 1979.
Kreiger DT, Allen W, Rizzo F, Kreiger HP: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. J Clin Endocrinol Metab 1971;32:266.

Laragh JH, Angers M, Kelly WG, et al: The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. JAMA 1960;174:234.
Laragh JH, Sealey JE: Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In Windhager EE (ed): Handbook of Physiology. Section 8: Renal Physiology, vol 2. New York, Oxford University Press, 1992, pp 1409-1541.
Larsson C, Nordenskjold M: Multiple endocrine neoplasia. Cancer Surv 1990;9:703-723.
Lee DWH, Chung SCS: Laparoscopic adrenalectomy. Int Surg 1995;80:311-314.
Levitt M, Spector S, Sjoredsma A, Udenfriend S: Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the profuse guinea pig heart. J Pharmacol Exp Ther 1965;148:1.
Lewinsky BS, Grigor KM, Symington T, Nelville AM: The clinical and pathologic features of "non-hormonal" adrenocortical tumors: Report of 20 new cases and review of the literature. Cancer 1974;33:778.
Lewis GP: Physiological mechanisms controlling secretory activity of adrenal medulla. In Blaschko H, Sayer G, Smith AD (eds): Handbook of Physiology. Washington, DC, American Physiological Society, 1975, p 309
Libertino JA, Novick JE: Adrenal surgery. Urol Clin North Am 1989;16:417.
Liddle GW: Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1960;20:1539.
Lifton RP, Dluhy RG: Inherited forms of mineralocorticoid hypertension: Glucocorticoid remediable aldosleronism and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management, 2nd ed. New York, Raven Press, 1995, pp 2163-2166.
Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al: A chimeric 11 (-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid remediable aldosteronism and human hypertension. Nature Genet 1992;16:262-265.
Lim RC, Nakayama DT, Biglieri EG, et al: Primary aldosteronism: Changing concepts and diagnosis and management. Am J Surg 1986;152:116.
Lin BTY, Bonsib SM, Mierau GW, et al: Oncocytic adrenocortical neoplasms: A report of seven cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1998;22:603-614.
Lindzey J, Korach KS: Steroid hormones in endocrinology: Basic and clinical principles. In Conn PM, Melmed S (eds): Endocrinology: Basic and Clinical Principles. Totowa, NJ, Humana, 1997, 47-62.
Lips CJM, Landsvater RM, Hoppener JWM, et al: Clinical screening as compared with DNA analysis in families with multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 1994;331:828-835.
Liu L, Haskin ME, Rose LA, Beemus CE: Diagnosis of bilateral adrenal cortical hemorrhage by computerized tomography. Ann Intern Med 1982;97:720.
Liu Z, Siragy MM, Carey RM: Diagnostic tests of adrenal cortical and medullary function. In Beldagrun A, Vaughan ED Jr (eds): Kidney and Adrenal Disease. In press.
Lloyd RV, Shapiro B, Sisson JC: An immunohistochemical survey of pheochromocytomas. Arch Pathol Lab Med 1984;108:541.
Loeb RF: Effect of sodium chloride in treatment of patients with Addison's disease. Proc Soc Exp Biol Med 1933;380:8.
Long JP, Choyke PL, Shawker TA, et al: Intraoperative ultrasound in the evaluation of tumor involvement of the inferior vena cava. J Urol 1993;150:13-17.
Loose DS, Kan PB, Hirst MA, et al: Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. J Clin Invest 1983;71:1495.
Lubat E, Weinreb JC: Magnetic resonance imaging of the kidneys and adrenals. Top Magn Reson Imag 1990;2:17-36.
Lubitz JA, Freeman L, Okun R: Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma. JAMA 1973;223:1109.
Ludecke DK: Transnasal microsurgery of Cushing's disease 1990. Overview including personal experiences with 256 patients. Pathol Res Pract 1991;187:608-612.
Luetscher JA Jr., Johnson BB: Observations on the sodium-retaining conicoid (aldosterone) in the urine of children and adults in relation to sodium balance and edema. J Clin Invest 1954;23:1441.
Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990;322:1195.
MacGillivary DC, Shicman SJ, Ferrer FA: A comparison of open vs. laparoscopic adrenalectomy. Surg Endosc 1991;10:987-990.
Mador CK, Liddle GW, Island DP, et al: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "non-endocrine" tissue. J Clin Endocrinol Metab 1962;22:693.
Madrazo I, Drucker-Colin RH, Diaz V, et al: Open microsurgical autograph of adrenal medulla to the right caudate nucleus into patients with intractable Parkinson's disease. N Engl J Med 1987;316:3831.
Magiakou MA, Chrousos GP: Corticosteroid therapy, nonendocrine disease, and corticosteroid withdrawal. In Bardin CW (ed): Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 1994, p 120.
Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al: Cushing's syndrome in children and adolescents: Presentation, diagnosis and therapy. N Engl J Med 1994;331:629-636.
Mains RE, Eipper BA: Structure and biosynthesis of proadrenocorticotropin/endorphin and related peptides. Endocr Rev 1980;1:1.
Maisey I, Stevens A: Addison's disease at Guys Hospital: A pathologic study. Guys Hosp Rep 1969;118:373.
Malhotra V (ed): Anesthesia for Renal and Genitourinary Surgery. New York, McGraw-Hill, 1995.
Manger WM, Gitford RW Jr: Pheochromocytoma. New York, Springer-Verlag, 1977.
Manger WM, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma. In Laragh JH, Brenner BM (eds): Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York, Raven Press, 1990.
Manger WM, Gifford RW Jr: Clinical and Experimental Pheochromocytoma. Cambridge, Blackwell Science, 1991.
Markisz JA, Kazam E: Magnetic resonance imaging of the adrenal glands. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Mattox JH, Phelan S: The evaluation of adult females with testosterone-producing neoplasms of the adrenal conex. Surg Gynecol Obstet 1987;164:98.
May ME, Vaughan ED Jr, Carey RM: Adrenocortical insufficiency—clinical aspects. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Mazze RI, Calverley RK, Smith NT: Inorganic fluoride and nephrotoxicity: Prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. Anesthesiology 1977;46:265-271.
McCleod MK, Thompson NW, Gross MD, Grekin RJ: Idiopathic aldosteronism masquerading as discrete aldosterone-secreting adrenal cortical neoplasms among patients with primary aldosteronism. Surgery 1989;106:1161-1168.
McDougal WS, Kirchner FK Jr, Scott HW Jr, Nadeau JH: Primary aldosteronism (Conn's syndrome). In Scott HW Jr (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffeman A, et al: Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin aldosterone axis, including primary aldosteronism. J Clin Endocrinol 1991;73:952-957.
McNicol AM, Nolan CE, Struthers AJ, et al: Expression of p53 in adrenoconical tumours: Clinicopathological correlations. J Pathol 1997;181:146-152.
Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al: Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "nonendocrine tumors." J Clin Endocrinol Metab 1962;22:693.
Medeiros LJ, Weiss LM: New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms: A review. Am J Clin Pathol 1992;97:73-83.
Melby J: Assessment of adrenocortical function. N Engl J Med 1971;285:735-739.
Melby J: Primary aldosteronism. Kidney Int 1984;26:769-778.
Mena J, Bowen JC, Hollier LH: Metachronous bilateral nonfunctional intercarotid paraganglioma (carotid body tumor) and functional retroperitoneal paraganglioma: Report of a case and review of the literature. Surgery 1993;114:107-111.
Mezrich R, Banner MP, Pollack HM: Magnetic resonance imaging of the adrenal glands. Urol Radiol 1986;8:127.
Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, et al: Neurologic complications of petrosal sinus sampling. Radiology 1992;185:143-147.
Miller J, Crapo L: The biochemical analysis of hypercortisolism. Endocrinologist 1994;4:7-16.
Mitty HA, Yeh HC: Radiology of the Adrenals for Sonography and CT. Philadelphia, WB Saunders, 1982.

Moloney BJ: Addison's disease due to chronic disseminating coccidioidomycosis. Arch Intern Med 1952;90:869.
Moore L, Bramwell NH, Byard RW: DNA analysis and clinical outcome in pediatric adrenal cortical tumors. Pathology 1993;25:144-147.
Moore M, Amberson JB, Kazam E, Vaughan ED Jr: Anatomy, histology embryology. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Morimoto S, Hakeda R, Murakami M: Does prolonged pretreatment with large dosage of spironolactone hasten a recovery from juxtaglomerular-adrenal suppression in primary aldosteronism? J Clin Endocrinol Metab 1970;31:659.
Mortimer RH, Cannell CR, Thew CM, Galligan JP: Ketoconazole and plasma and urine teroid levels in Cushing's disease. Clin Exp Pharmacol Physiol 1991;18:563-569.
Mueller RA, Thoenen H, Axelrod J: Effect of the pituitary and ACTH on the maintenance of basal tyrosine hydroxylase activity in the rat adrenal gland. Endocrinology 1970;86:751.
Mulder WJ, Berghout A, Wiersinga WM: Cushing's syndrome during pregnancy. Neth J Med 1990;36:234-241.
Munch LC, Gill IS, McRoberts JW: Laparoscopic retroperitoneal renal cystectomy. J Urol 1994;151:135.
Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA: Adrenal cortical carcinoma: The study of 77 cases. Cancer 1983;52:707.
Nadler JL, Hseueh W, Horton R: Therapeutic effect of calcium channel blockade in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:8101-899.
Nakada T, Furuta H, Katayama T, et al: The effect of adrenal surgery on plasma atria natriuretic factor and sodium escape phenomenon in patient- with primary aldosteronism. J Urol 1989;142:13-18.
Nakada T, Kubota Y, Sasagawa I, et al: Therapeutic outcome of primary aldosteronism: Adrenalectomy versus enucleation of aldosterone-producing adenoma. J Urol 1995;153:1775-1780.
Nakajo M, Hokotate H, Tsuchimochi S, et al: Non-surgical therapy of primary aldosteronism: Transcatheter arterial infusion of ethanol into an aldostereonoma. Biomed Pharmacol Ther 2000;54:129-132.
Nakajo M, Nakabeppu Y, Yonekura R, et al: The role of adrenocortical scintigraphy in the evaluation of unilateral incidentally discovered adrenal and juxtaadrenal masses. Ann Nucl Med 1993;7:157-166.
Nelson DH: The adrenal cortex: Physiological function and disease. Major Probl Intern Med 1980;18:15.
Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB Jr, et al: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. N Engl J Med 1958;259:161.
Neri LM, Nance FC: Management of adrenal cysts. Am Surg 1999;65:151-163.
Nerup J: Addison's disease—clinical studies: A report of 108 cases. Acta Endocrinol 1974;76:127.
Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, et al: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med 1993;329:1531-1538.
Neumann HPH, Eng C, Mulligan LM: Consequence of direct genetic testing for germ line mutations in the clinical management of families with multiple endocrine neoplasia type III. JAMA 1995;274:1149-1151.
Neville AM. O'Hare MJ: The Human Adrenal Cortex: Pathology and Biology—An Integrated Approach. New York, Springer-Verlag, 1982.
New MI: In Beldagrun A, Vaughan EJ Jr (eds): Congenital adrenal hyperplasia: 21-Hydroxylase deficiency and 11 β-hydroxylase deficiency in renal and adrenal tumors. Kidney and Adrenal Disease. In press.
New MI: Speiser PW: Disorders of adrenal steroidogenesis. In Vaughan ED Jr. Carey RM leds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Newbould EC, Ross GA, Dacie JE. et al: The use of venous catheterisation in the diagnosis and localization of bilateral phaeochromocytomas. Clin Endocrinol 1991;35:55-59.
Newhouse JH: MRI of the adrenal gland. Urol Radiol 1990;12:1.
Newhouse JH, Heftess CS, Wagner BJ, et al: Radiology 1999;210:385-391.
Nguyen GIJ, Akin MR: Fine needle aspiration cytology of the kidney. Ren Pelvis Adrenal Clin Lab Med 1998;18:429-459.
Nicholson JP, Vaughan ED Jr, Pickering TG, et al: Pheochromocytoma and prazosin. Ann Intern Med 1983;99:477-479.
Nielson E, Asfeldt VH: Studies on the specificity of fluorimetric determination of plasma corticosteroids. Scand J Clin Lab Invest 1967;20:185.
Nieman L, Cutler GB: Cushing's syndrome. In DeGroot LJ (ed): Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 1741-1769.
Novick AC, Straffon RA, Kaylor W: Posterior transthoracic approach for adrenal surgery. J Urol 1989;141:254.
O'Connor DT, Deftos LJ: Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. N Engl J Med 1986;314:1145-1151.
Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al: Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1991;325:897-905.
Oliver G, Sharpey-Schafer EA: The physiological effects of extracts on the suprarenal capsules. J Physiol (London) 1895:18:230.
O'Neil RG: Aldosterone regulation of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct. Semin Nephrol 1990;10:365.
Orth DN: Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995;332:791.
Orth DN, Island DP, Liddle GW: Experimental alteration of the circadian rhythm in plasma cortisol concentration in man. J Clin Endocrinol Metab 1967;27:549.
Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR: The adrenal cortex. In Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology, 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 489-619.
Orth DN, Liddle GW: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med 1971;285:243.
Osa SR, Peterson RE, Roberts SBRB: Recovery of adrenal reserve following treatment of disseminated South American blastomatosis. Am J Med 1981;71:298.
Osborn RH, Yannone ME: Plasma androgens in the normal and androgenic female. Obstet Gynecol Surg 1971;26:195.
Osella G, Terzolo M, Bonretta G, et al: Endocnne evaluation of incidentally discovered adrenal masses (incidentalomas). J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1532-1539.
Papavasiliou C, Gouliamos A, Deligiorgi E: Masses of myeloadipose tissue: Radiological and clinical considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:985-993.
Parker L, Odell W: Control of adrenal androgen secretion. Endocr Rev 1980;1:392.
Pasieka JL, McLeod MK, Thompson NW, et al: Adrenal scintigraphy of well-differentiated (functioning) adrenocortical carcinomas: Potential surgical pitfalls. Surgery 1992;112:884-890.
Paulotos FC, Smilo RP, Forchamp H: A rapid screening test of Cushing's syndrome. JAMA 1965;193:720.
Pavlovich CP, Walther MCM: Partial adrenalectomy. In Belldegrun A; Vaughan ED Jr (eds): Indications and Technique in Renal and Adrenal Tumors: Biology and Management. New York, Oxford University Press, 2001.
Pearse AG, Polak JM: Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial C cells. Histochemie 1971;27:101.
Pedrinelli R, Bruschi G, Grazidei L, et al: Dietary sodium change un primary aldosteronism: Atrial natriuretic factor, hormonal, and vascular responses. Hypertension 1988;12:192-198.
Pelleya R, Oster JR, Perez GO: Hyporeninemic hypoaldosteronism, sodium wasting and mineralocorticoid-resistant hyperkalemia in two patients with obstructive uropathy. Am J Nephrol 1983;3:223-227.
Pender SM, Buland GW, Lee MJ: The incidental nonhyperfunctioning adrenal mass: An imaging algorithm for characterization. Clin Radiol 1998:53:7101-804.
Pepe GJ, Albrecht ED: Regulation of the primate fetal adrenal cortex. Endocr Rev 1990;11:151.
Percarpio B, Knowlton AH: Radialion therapy of adrenal cortical carcinoma. Acta Radiol 1976;15:288.
Perkoff GT, Sandberg AA, Nelson DH, Tyler FH: Clinical usefulness of determination of circulation 17-hydroxycorticosteroid levels. Arch Intern Med 1954;93:1-8.
Penry RR, Keiser HR, Norton JA, et al: Surgical management of pheochromocytoma with the use of metyrosine. Ann Surg 1990; 212:621-628.
Phlipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, et al: Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-.secreting bronchial carcinoid tumor. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:20-24.
Pick JW, Anson BJ: The inferior phrenic artery: Origin and suprarenal branches. Anat Rec 1940;78:413.
Pick L: Das ganglioma embryonale sympathicum. Klin Wochenschr 1912;19:16.
Pilon C, Mulatero P, Barzon L, et al: Mutations in CYP11B1 gene covering 11β-hydroxylase into an aldosterone-producing enzyme are

not present in aldosterone-producing adenomas. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:4228-4231.
Plager JE: Carcinoma of the adrenal cortex: Clinical description, diagnosis and treatment. Int Adv Surg Oncol 1984;7:329.
Pomares EJ, Canas R, Rodriguez JM, et al: Differences between sporadic and multiple endocrine neoplasia type 2A pheochromocytoma. Clin Endocrinol 1998;48:195-200.
Pommier RF, Brennan MF: An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery 1992;112:1013-971.
Prinz RA: Laparoscopic adrenalectomy. J Am Coll Surg 1991;183:71-73.
Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, et al: Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning: Is operation required? JAMA 1982;248:701.
Quigg RJ, Om A: Reversal of severe cardiac systolic dysfunction caused by pheochromocytoma in a heart transplant candidate. J Heart Lung Transplant 1994;13:525-532.
Quinn WF, Hogan MJ, Klee GG, et al: Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 1990;65:101-110.
Radin DRR, Manoogian C, Nadler J: Diagnosis of primary aldosteronism: Importance of correlating CT findings with endocrinologic studies. AJR Am J Roenlgenol 1992;158:553-557.
Raff H, Findling JW: A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects in patients with Cushing's syndrome. Clin Chem 1989;35:5101-5600.
Raue F, Frank K, Meybeir H, Ziegler R: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia. Cardiology 1985;72(suppl):147.
Reckler JM, Vaughan ED Jr, Tjeuw M, Carey RM: Pheochromocytoma. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Reincke M, Karl M, Travis WH, et al: p53 mutations in human adrenocortical neoplasms: Immunohistochemical and molecular studies. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:790-794.
Reinig JW, Doppelman JL, Dwyer AJ, et al: Adrenal masses differentialed by MR. Radiology 1986;158:81.
Renold AE, Jenkins D, Forsham PH, Thom GW: The use of intravenous ACTH: A study in quantitative adrenocortical stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1952;12:763.
Reyes L, Parvez Z, Nemoto P, et al: Adrenalectomy for adrenal metastases from lung carcinoma. J Surg Oncol 1990;44:32.
Rich GM, Ulick S, Cook S, et al: Glucocorticoid-remediable aldosteronism in a large kindred: Clinical spectrum and diagnosis using a characteristic biochemical phenotype. Ann Intern Med 1992;116:813-820.
Richie JP, Gittes RF: Carcinoma of the adrenal cortex. Cancer 1980;45:1957.
Rickards AG, Parrett GM: Non-tuberculous Addison's disease and its relationship to giant cell granuloma and multiple glandular disease. Q J Med 1954;43:403.
Riehle RA Jr, Lavengood RW: An extrapleural approach with rib removal for the 11th rib Rank incision. Surg Gynecol Obstet 1985;161:276-279.
Robbins SL, Cotran RS: Pathologic Basis of Disease, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1979.
Robertson D: The adrenal medulla and adrenomedullary hormones. In Scott HW (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
Robertson D, Oates JA Jr, Berman ML: Preoperative and anesthetic management of pheochromocytoma. In Scott HW (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
Rocco S, Opocher G, Carpene G, Mantero F: Atrial natriuretic peptide infusion in primary hyperaldosteronism renal hemodynamic and hormonal effects. Am J Hypertens 1990;3:688.
Roelants V, Goulios C, Beckers C, Jamar F: Iodine-131-MIBG scintigraphy in adults: Interpretation revisited? J Nucl Med 1998;39:1007-1012.
Rosano G, Swih TA, Hayes LW: Advances in catecholamine and metabolite measurement as diagnosis of pheochromocytoma. Clin Chem 1991;37:1854.
Rosen AE, Brown JJ, Lever AF: Treatment of pheochromocytoma and of clonidine withdrawal hypertension with labetalol. Br J Clin Pharmacol 1976:3(suppl 3):809.
Rosenbaum JS, Billingham ME, Ginsberg R: Cardiomyopathy in a rat model of pheochromocytoma morphological and functional alterations. Am J Cardiovasc Pathol 1988;1:389.
Ross EJ, Prichard BNC, Kaufman L, et al: Preoperative and operative management of patients with pheochromocytoma. Br Med J 1967;1:191.
Ross NS, Aron DC: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 1990:323:1401.
Rousseau GG, Baxter JD, Tomkins GM: Glucocorticoid receptors: Relationship between steroid binding and biological effects. J Mol Biol 1972;67:99.
Russi S, Blumenthal HT, Gray SH: Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. Arch Intern Med 1945;76:284.
Rutherford IC, Gordon RD, Stowasser M, et al: Laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors causing hypertenion and for "incidentalomas" of the adrenal on computerized tomography scanning. Clin Exper Pharmacol Physiol 1995;22:490-492.
Salem MR, Ivankovic AD: Management of phentolamine-resistant pheochromocytoma with beta adrenergic blockade. Br J Anaesth 1969;41:1087-1090.
Sameshima Y, Tsunematsu Y, Watanabe S, et al: Detection of novel germ-line p53 mutations in diverse-cancer-prone families identified by selecting patients with childhood adrenocortical carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992;84:703-707.
Sanders R, Bissada N, Curry N, Gordon B: Clinical spectrum of adrenal myelolipoma: Analysis of 8 tumors in 7 patients. J Urol 1995;6:1791-1793.
Sardesai SH, Mourant Al. Sivathandon Y, et al: Pheochromocytoma and catecholamine-induced myocardiopathy presenting as heart failure. Br Heart J 1990;63:234.
Sarvin CT, Bray GA, Idelson BA: Overnight suppression test with dexamethasone in Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1968;8:422.
Sato T, Saito H, Yoshinaga K, et al: Concurrence of carotid body tumor and pheochromocytoma. Cancer 1974;34:1787-1795.
Scasheeler LR, Myers JH, Eversmam JJ, Taylor HC: Adrenal insufficiency secondary to carcinoma metastafic in the adrenal gland. Cancer 1983;52:1312.
Schambelan M, Brust NL, Chang BCF. et al: Circadian rhythm and effect of posture on plasma aldosterone concentration in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1976:43:115-131.
Schambelan M, Sebastin A, Biglieri EG, et al: Prevalence, pathogenesis and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. Kidney Int 1980;17:89.
Schambelan M, Slaton PE Jr. Biglieri EG: Mineralocorticoid production in hyperadrenocorticism. A role in pathogenesis of hypokalemic alkalosis. Am J Med 1971:51:299.
Schambelan M, Stockigt JR, Biglieri EG: Isolated hypoaldosteronism in adults, a renin deficiency syndrome. N Engl J Med 1972;287:573.
Schechter DC: Aberrant adrenal tissue. Ann Surg 1968;167:421.
Schenker JG, Chowers I: Pheochromocytoma and pregnancy. Obstet Gynecol Surg 1971;26:739.
Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, et al: A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the Xenopus laevis oocyte expression system. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:5699-5703.
Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P: The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1992;326:226-230.
Schteingert DE, Motazedi A, Noonan RA, Thompson NW: Treatment of adrenal carcinomas. Arch Surg 1982;117:1142.
Schulick RD, Brennan MF: Adrenocortical carcinoma. World J Urol 1999:17:26-34.
Schulick RD, Brennan MF: Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. Ann Surg Oncol 1999;6:719-726.
Schulsinger DA, Sosa RE, Perlmutter AP, Vaughan ED Jr: Acute and chronic interstitial cryotherapy of the adrenal as a treatment modality. World J Urol 1999;17:59-63.
Scott EM, Thomas A, McGarrigle HHG, Lachelin GCL: Serial- adrenal ultrasonography in normal neonates. J Ultrasound Med 1990;9:279.
Scott HW Jr: Tumors ot the adrenal cortex and Cushing's syndrome. In Seventh National Cancer Conference Proceedings. Philadelphia, JB Lippincott, 1973.
Scott HW Jr: Historical background of the adrenal glands. In Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, IB Lippincott, 1990.

Scott HW Jr, Liddle GW, Mulherin IL Jr, et al: Surgical experience with cushing's disease. Ann Surg 1977;185:524.
Scott HW Jr, Oates JA, Nies AS, et al: Pheochromocytoma: Present diagnosis and management. Ann Surg 1976;183:587.
Scott HW Jr, Orth DN: Hyperconisolism (Cushing's syndrome). In Scott HW (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
Scott HW Jr, Van Way CW 3rd, Gray GF, Sussman CR: Pheochromocytoma. In Scott HW (ed): Surgery of the Adrenal Glands. Philadelphia, JB Lippincott, 1990.
Sealey JE, Laragh JH: Measurement of urinary aldosterone excretion in man. In Laragh JH (ed): Hypertension Manual. New York, Yorke Medical, 1974.
Selem MR, Ivankovic AD: Management of phentolamine-resistant pheochromocytoma with beta-adrenergic blockade. Br J Anaesth 1969;41:1087.
Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: Experience in 400 cases. J Nucl Med 1985;26:576.
Sheeler LR, Myers JH, Eversman JJ, Taylor HC: Adrenal insufficiency secondary to carcinoma metastatic to the adrenal gland. Cancer 1983;52:1312-1316.
Shendan P, Mattingly P: Simultaneous investigative treatment of suspected acute adrenal insufficiency. Lancet 1975;2:676.
Shichman JS, Herndon CD, Sosa RE, et al: Lateral transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. World J Urol 1999;17:48-53.
Shimon I, Melmed S: Management of pituitary tumors. Ann Intern Medication, 1998;129:472-483.
Simpson NE, Kidd KK, Goodfellow PJ: Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2a to chromosome 10 by linkage. Nature 1987;328:528.
Simpson SA, Tait JR, Wenttstein A, et al: Konstitution des aldosterons des neuen. Mineraloconicoids Experientia 1954;10:132.
Sipple JH: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 1961;31:163.
Siragy HM, Vaughan ED Jr, Carey RM: Cushing syndrome. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Sjoerdsma A, Engelman K, Spector S, Undenfriend S: Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl tyrosine, an inhibitor to tyrosine hydroxylase. Lancet 1965;1:1092.
Smith MG, Byrne AJ: An addisonian crisis complicating anesthesia. Anestnesia 1981;36:681.
Sohaib SAA, Reznek RH: Adrenal imaging. Br J Urol 2000;86:95-100.
Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, et al: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: Experience in 34 patients. Clin Endocrinol 1991;35:347-352.
Spark RF, Melby JC: Aldosteronism and hypertension: The spironolactone response test. Ann Intern Med 1968;69:685.
Speckard PF, Nicoloff JT, Bethune JE: Screening for adrenocortical insufficiency with corticosyntrophin. Arch Intern Med 1971;128:761.
Speiser PW, Agdere L, Ueshiba H, et al: Aldosterone synthesis in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia with complete absence of adrenal 21-hydroxylase. N Engl J Med 1991;324:145-149.
Speiss J, Rivier J, Rivier C, Vale W: Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. Proc Natl Acad Sci U S A 1981;78:6517.
Sroujieh AS, Farah GR, Haddad MJ, Abu-Khalaf MM: Adrenal cysts: Diagnosis and management. Br J Urol 1990;65:570-575.
Stackpole RH, Melicow MM, Uson AC: Pheochromocytomas in children. J Pediatr 1963;63:315.
Staren ED, Prinz RA: Selection of patients with adrenal incidentalomas for operation. Surg Clin North Am 1995;75:499-504.
Stein JP, Selby R, Cote RJ, et al: Adrenal clinical carcinoma associated with a splenic vein tumor thrombus. Scand J Urol Nephrol 1998;32:140-142.
Stein PP, Black HR: A simplified diagnostic approach to pheochromocytoma. A review of the literature and report of one institution's experience. Medicine 1990;70:46.
Stewan DR, Jones PH, Jolley SA: Carcinoma of the adrenal gland in children. J Pediatr Surg 1974;9:59.
Stewart PM: Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999;353:1341-1347.
Stewan PM, Burra P, Shackleton CHL, et al: 11(-Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency and glucoconicoid status in patients with alcoholic and non-alcoholic chronic liver disease. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:748-751.
Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism learning from the study of familial varieties. J Hypertens 2000;18:1165-1176.
Streeten DHP, Andersen GH, Wagner S: Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. Am J Hypertens 1990;3:360-365.
Streeten DHP, Tomycz N, Anderson GH Jr: Reliability of screening test for the diagnosis of primary aldosteronism. Am J Med 1979;67:403.
Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, et al: Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenectomy. N Engl J Med 1984;310:889.
Sullivan M, Boileau M, Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. J Urol 1978;120:600-665.
Sutherland DJ, Ruse IL, Laidlaw IC: Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. Can Med Assoc J 1966;95:1109-1119.
Sutton MG, Sheps SG, Lie IT: Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma: A review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc 1981;56:354.
Suzuki K, Kageyama S, Ueda D, et al: Laparoscopic adrenalectomy: Clinical experience with 12 cases. J Urol 1993;150:1099-1102.
Swearingen B, Beverly MK, Biller MD, et al: Long term morbidity after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Ann Intern Med 1999;130:821-824.
Takeda M, Go H, Imai T, et al: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: Repon of initial 10 cases. Surgery 1994; 115:621-625.
Takeda M, Go H, Kurumada S, et al: Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for functioning adrenal tumors: Comparison with conventional transperitoneal laparoscopic adrenalectomy. J Urol 1997;157:19.
Tank ES, Gelbard MK, Blank B: Familial pheochromocytomas. J Urol 1982;128:1013.
Tannenbaum M: Ultrastructural pathology of the adrenal medullary tumor. In Sommers SC (ed): Pathology Annual, vol 5. New York, Appleton- Century-Crohs, 1970, pp 145-171.
Tarazi RC, Ibrahim MM, Bravo EL, Dustan HP: Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. N Engl J Med 1973;289:1330.
Tartour E, Caillou B, Tenenbaum F, et al: Immunohistochemical study of adrenocortical carcinoma. Predictive value of the D11 monoclonal antibody. Cancer 1993;72:3291-3303.
Taylor AL, Fishman LM: Corticotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1988;319:213-222.
Teeger S, Papanicolaou N, Vaughan ED Jr: Imaging of adrenal masses. In Belldegrun A, Vaughan ED Jr (eds): Renal and Adrenal Tumors: Biology and Management. New York, Oxford University Press, 2001.
Teeger S, Papanicolaou N, Vaughan ED Jr: Current concepts in imaging of adrenal masses. World J Urol 1999;17:3-8.
Teinturier C, Pauchand MS, Brugieres L, et al: Clinical and prognosic aspects of adrenocortical neoplasms in childhood. Med Pediatr Oncol 1999;32:106-111.
Tepperman J, Tepperman H: Metabolic and Endocrine Physiology, 5th ed. Chicago, Year Book Medical, 1987.
Terachi T, Matsuda T, Terai A, et al: Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Experience in 100 patients. J Endosc 1997;11:361-365.
Thomas JL, Barnes PA, Bernardino ME, Lewis E: Diagnostic approaches to adrenal and renal metastases. Radiol Clin North Am 1982;20:531.
Thomas JL, Bernardino ME, Samaan NA, Hickey RC: CT of pheochromocytoma. AIR Am J Roentgenol 1980;135:477.
Tikkakoski T, Taavitsainen M, Paivansalo M, et al: Accuracy of adrenal biopsy guided by ultrasound and CT. Acta Radiol 1991;32:371-374.
Trost BN, Koenig MP, Zimmerman A, et al: Virilization of a postmenopausal woman by a testosterone-secreting Leydig cell type adrenal adenoma. Acta Endocrinol 1981;98:274-282.
Tunny T, Gordon RD, Klemm S, Cohn D: Histological and biochemical distinctiveness of atypicad aldosterone producing adenoma responsive to upright posture and angiotensin. Clin Endocrinol 1991;34:363-369.
Twomey P, Montgomery C, Clark O: Successful treatment of adrenal metastasis from large-cell carcinoma of the lung. JAMA 1982;248:581.
Ulchaker IC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC: Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modem era. J Urol 1999;161:764-767.

Ulick A, Levine, Gunczler P, et al: A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol. J Clin Endocrinol Metab 1979;49:757-764.
Ulick S, Blumenfeld JD, Atlas SA, et al: The unique steroidogenesis of the aldosteronoma in the differential diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1992;76:873-878.
Ulick S, Chan C: Physiologic insights denved from the search for unknown steroids in low renin essential hypertension. In Mantero F, Takeda R, Scoggins BA, et al (eds): The Adrenal and Hypertension: From Cloning to Clinic. New York, Raven Press, 1989, pp 313-322.
Vaitukaitis JL, Dale SL, Malby JC: Role of ACTH in the secretion of free dehydroepiandrosterone and its sulfate ester in man. J Clin Endocrinol Metab 1969;29:1443.
Vale W, Speiss J, Rivier C, Rivier J: Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta endorphin. Science 1981;213:1394.
van der Mey AGL, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ et al: Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: Evidence for new genetic theory. Lancet 1989;2:1291-1294.
Van Heerden JA, Sheps SG, Hamberger B, et al: Pheochromocytoma: Current status and changing trends. Surgery 1982;91:367.
van Heerden JA, Young WF Jr, Grant CS, Carpenter PC: Adrenal surgery for hypercortisolism—surgical aspects. Surgery 1995;117:466-472.
Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. N Engl J Med 1966;274:1102.
Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al: Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer 1993;71:3119-3123.
Vaughan ED Jr: Diagnosis of adrenal disorders in hypertension. World J Urol 1989;7:111-116.
Vaughan ED Jr: Adrenal surgery. In Marshall FF (ed): Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1991a.
Vaughan ED Jr: Catecholamine cardiomyopathy. In Manger WM, Gifford RW Jr (eds): Clinical and Experimental Pheochromocytoma, 2nd ed. Cambridge, Blackwell Science, 1991b, pp 421-422.
Vaughan ED Jr: Imaging of the adrenal gland. World J Urol 1992;10:190.
Vaughan ED Jr: Editorial overview: New techniques in the diagnosis and management of prostate cancer. Semin Urol 1995;13:95.
Vaughan ED Jr: Diagnosis and treatment of adrenal disorders. World J Urol 1999;17:1-64.
Vaughan ED Jr: Complications of adrenal surgery. In Taneja SS, Smith RB, Ehrlich RM (eds): Complications of Urologic Surgery: Prevention and Management, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
Vaughan ED Jr, Atlas S, Carey RM: Hyperaldosteronism. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989.
Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989a.
Vaughan ED Jr, Carey RM: Adrenai carcinoma. In Vaughan ED Jr, Carey RM (eds): Adrenal Disorders. New York, Thieme Medical, 1989b.
Vaughan ED Jr, Laragh JH, Gavras I, et al: Volume factor in low and normal renin essential hypertension. Am J Cardiol 1973;32:523.
Vaughan ED Jr, Phillips H: Modified posterior approach for right adrenalectomy. Surg Gynecol Obstet 1987;165:453-455.
Venara M, Marull RS, Bergada I, et al: Functional adrenal cortical tumors in childhood: A study of ploidy, p53-protein and nucleolar organizer regions (AgNORs) as prognostic markers. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:597-605.
Verrey F: Regulation of gene expression by aldosterone in tight epithelia. Semin Nephrol 1990;10:410.
Vyberg M, Sestof TL: Combined adrenal myelolipoma and adenoma associated with Cushing's syndrome. Am J Clin Pathol 1986;86:541.
Wagner J, Portwine C, Rabin K, et al: High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. J Natl Cancer Inst 1994;86:1707-1710.
Wallace JM, Gill DP: Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. JAMA 1978;240:2752.
Walther MCM, Keiser HR, Choyke PL, et al: Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. J Urol 1999;161:395-398.
Waiz MK, Peitgen K, Hoermann R, et al: Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: Results of 30 adrenalectomies in 27 patients. World J Surg 1991;20:769-774.
Wamock DG: Liddle syndrome: An autosomal dominant form of human hypertension. Kidney Int 1998;53:18-24.
Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, et al: Primary aldosteronism: Diagnosis, localization and treatment. Ann Intern Med 1979;93:86.
Weiss JM: Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenal cortical tumors. Am J Surg Pathol 1984;8:163.
Wendler NL, Graber RP, Jones RE, Tischler M: Synthesis of 11 hydroxylated steroids: 17 hydroxycorticosterone. J Am Chem Soc 1950;72:5793.
Werk EE Jr, Sholiton LJ, Kalejs L: Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. N Engl J Med 1973;289:767-770.
Wheeler MH, Curley IR, Williams ED: The association of neurofibromatosis, pheochromocytoma, and somatostatin-rich duodenal carcinoid tumor. Surgery 1986;100:1163.
White EA, Schambelan M. Rost LR, et al: Use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism. N Engl J Med 1980;303:1503-1507.
White PC: Disorders of aldosterone biosynthesis and action. N Engl J Med 1994;331:250-258.
Wilhelmus JL, Schrodt GR, Alberhasky MT, Alcom MO: Giant adrenal myelolipoma: Case report and review of the literature. Arch Pathol Lab Med 1981;105:532.
Williams FA Jr, Schambelan M, Biglieri EG, Carey RM: Acquired primary hypoaldosteronism due to an isolated zona glomerulosa defect. N Engl J Med 1983;309:1623-1627.
Willis RA: The Spread of Tumors in the Human Body, 2nd ed. St. Louis, CV Mosby, 1952.
Winkler H, Smith AD: The chromaffin granule and the storage of catecholamines. In Blaschko H, Sayers G, Smith AD (eds): Handbook of Physiology. Washington, DC, American Physiological Society, 1975, p 321.
Wolkersdorfer GW, Bornstein SR: Tissue remodeling in the adrenal gland. Biochem Pharmacol 1998;56:163-171.
Wooten MD, King DK: Adrenal cortical carcinoma: Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer 1993;72:3145-3155.
Wotman S, Baer L, Mendel ID, Laragh JH: Submaxillary potassium concentration in true and pseudoprimary hyperaldosteronism. Arch Intern Med 1970;129:248.
Wurtman RJ, Axelrod J: Adrenalin synthesis: Control by the pituitary gland and adrenoglucosteroids. Science 1965;150:1464.
Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, et al: Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Cushing's syndrome. J Clin Endocnnol Metab 1984;59:1164.
Young JL Jr, Miller RW: Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Pediatr 1975;86:254.

102
CIRUGÍA DEL RIÑÓN

Andrew C. Novick

Aspectos históricos

Anatomía quirúrgica

Preparación preoperatoria

Isquemia renal intraoperatoria
Tolerancia renal a la isquemia caliente
Prevención del daño renal isquémico

Abordajes quirúrgicos del riñón
Abordaje a través del flanco
Lumbotomía dorsal
Incisiones abdominales
Incisión toracoabdominal

Nefrectomía simple
Indicaciones
Abordaje a través del flanco
Técnica subcapsular
Abordaje transperitoneal

Nefrectomía radical
Indicaciones y evaluación
Técnica estándar
Manejo de la hemorragia retroperitoneal
Nefrectomía radical con compromiso de la vena cava infrahepática
Nefrectomía radical con compromiso de la vena cava intrahepática o suprahepática
Complicaciones

Nefrectomía parcial por enfermedad maligna
Nefrectomía polar segmentaria
Resección en cuña
Resección transversa mayor
Nefrectomía parcial para tumores centrales
Enucleación simple
Nefrectomía parcial extracorpórea y autotrasplante
Complicaciones
Seguimiento posoperatorio

Nefrectomía parcial para enfermedad benigna
Heminefrectomía en sistemas colectores duplicados

Reconstrucción de la arterial renal

Indicaciones para el tratamiento
Hipertensión renovascular
Nefropatía isquémica

Consideraciones preoperatorias

Bypass aortorrenal

Técnicas alternativas de bypass
Bypass esplenorrenal
Bypass hepatorrenal
Bypass aortorrenal torácico
Bypass iliorrenal
Bypass mesenterorrenal
Reconstrucción microvascular extracorpórea de las ramas de la arteria renal

Cuidado posoperatorio

Resultados clínicos

Complicaciones
Mortalidad operatoria
Hipertensión
Hemorragia
Trombosis de la arteria renal
Estenosis de la arteria renal
Aneurisma de la arteria renal
Complicaciones aórticas
Complicaciones viscerales
Insuficiencia renal aguda

Otras operaciones renales
Biopsia renal a cielo abierto
Cirugía de los quistes renales simples
Inserción nefrostómica a cielo abierto
Cirugía de la enfermedad poliquística renal
Istmectomía del riñón en herradura
Extirpación local de un tumor de la pelvis renal

ASPECTOS HISTÓRICOS

Probablemente las primeras nefrectomías se realizaron de modo accidental. Los primeros informes acerca de la extirpación de grandes tumores ováricos indican que el cirujano ocasionalmente se sorprendía por hallar el riñón incluido en la pieza quirúrgica. La cirugía renal definitiva se llevó a cabo por primera vez en 1869 por Gustav Simon, que practicó una nefrectomía programada para el tratamiento de una fístula ureterovaginal. La operación fue precedida por numerosas investigaciones experimentales de uninefrectomía en perros para demostrar que podían sobrevivir normalmente con solo un riñón. Esta aplicación de un modelo experimental a un problema clínico fue la predecesora del método por el cual se desarrollaron muchos procedimientos quirúrgicos.

En 1881 Morris fue el primero en realizar una nefrolitotomía en un riñón por otra parte sano y definió más tarde los términos *nefrolitiasis, nefrolitotomía, nefrectomía* y *nefrotomía*. En 1884 Wells practicó la primera nefrectomía parcial para la extirpación de un fibrolipoma perirrenal. En 1887 Czerny fue el primero en emplear la nefrectomía parcial para la escisión de una neoplasia renal. Kuster realizó la primera pieloplastia (un procedimiento de resección y anastomosis) en 1891 sobre el riñón solitario de un joven de 13 años. En 1892 Fenger aplicó el principio de Heinecke-Mikulicz para la estenosis pilórica a la obstrucción de la unión pieloureteral. En 1903 Zondek remarcó la importancia de conocer minuciosamente la circulación arterial del riñón para efectuar una nefrectomía parcial.

Entre los primeros cirujanos había una gran controversia en cuanto a los méritos relativos del abordaje del riñón por vía retroperitoneal versus la transperitoneal. Ya en 1878 Kocher y Langham realizaban nefrectomía transperitoneal anterior a través de una incisión en la línea media. En 1913 Berg empleó la incisión abdominal transversa y movilizó lateralmente al colon para exponer los grandes vasos y asegurar de este modo el pedículo renal. Berg fue capaz de eliminar trombos tumorales de la vena cava a través de una cavotomía después de controlar las venas con abrazaderas vasculares. Rehn en realidad reimplantó la vena renal contralateral después de resecar la vena cava inferior (VCI) en 1922. Sin embargo, la alta incidencia de peritonitis y otras complicaciones abdominales motivó que durante la primera mitad del siglo XX la mayoría de los urólogos adoptase el abordaje lateral del riñón por vía retroperitoneal. A finales de la década de 1950 el desarrollo de técnicas quirúrgicas abdominales y vasculares seguras condujo al restablecimiento del abordaje anterior en los pacientes sometidos a cirugía renal (Culp y Winterringen, 1961; Poutasse, 1961).

ANATOMÍA QUIRÚRGICA

Los riñones son órganos vitales pareados, ubicados a cada lado de la columna vertebral en la fosa lumbar del espacio retroperitoneal. Cada riñón está rodeado por una capa de grasa perinéfrica que, a su vez, se halla cubierta por una capa nítida denominada *fascia de Gerota*. Por detrás ambos riñones yacen sobre los músculos psoas mayor y cuadrado lumbar; también están en relación con los arcos lumbocostales medio y lateral y el tendón del músculo abdominal transverso. Por detrás y por arriba el polo superior de cada riñón se encuentra en contacto con el diafragma (fig. 102-1).

Un pequeño segmento de la superficie media anterior del riñón derecho está en contacto con la glándula suprarrenal derecha. Sin embargo, las principales relaciones

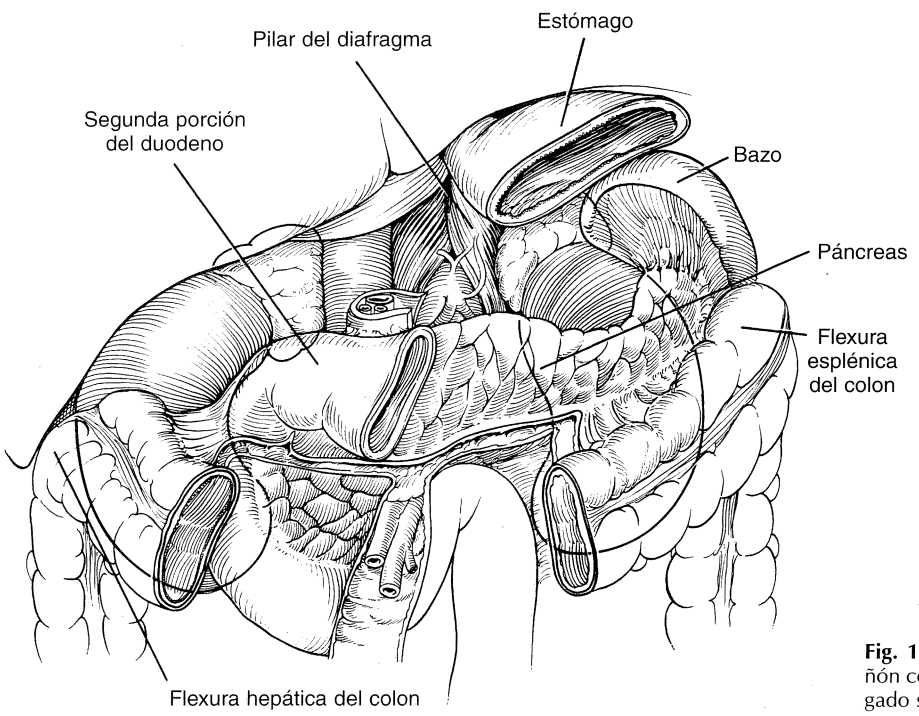


Fig. 102-1. Relaciones anatómicas del riñón con las estructuras circundantes. El hígado se encuentra retraído hacia arriba.

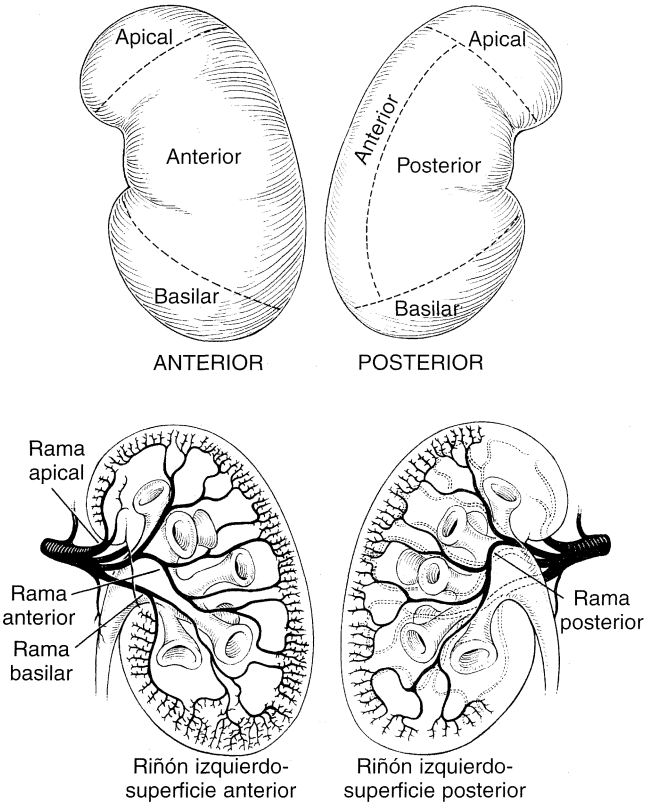


Fig. 102-2. Segmentos vasculares del riñón izquierdo, como se muestran en las proyecciones anterior y posterior, y el suministro arterial segmentario correspondiente de cada segmento.

anteriores del riñón derecho se establecen con el hígado, que descansa sobre los dos tercios superiores de la superficie anterior y con la flexura hepática del colon, que reposa sobre el tercio inferior. La segunda porción del duodeno cubre el hilio renal derecho.

Un pequeño segmento de la superficie media anterior del riñón izquierdo se halla cubierto también por la glándula suprarrenal izquierda. Las principales relaciones anteriores del riñón izquierdo se establecen con el bazo, el cuerpo del páncreas, el estómago y la flexura esplénica del colon.

Los riñones tienen cuatro segmentos vasculares constantes, que se denominan apical, anterior, posterior y basilar (Boyce y col., 1967). El segmento anterior es el más grande y se extiende más allá del plano medio del riñón, sobre la superficie posterior. Existe una verdadera línea avascular en la unión de los segmentos anterior y posterior sobre la superficie posterior del riñón.

Cada segmento vascular del riñón es irrigado por una o más de las principales ramas arteriales (fig. 102-2). Si bien el origen de las ramas que irrigan estos segmentos puede variar, la posición anatómica de los segmentos es constante (Graves y col., 1954). Todas las arterias segmentarias son arterias terminales sin circulación colateral; por lo tanto, cuando se realiza cirugía renal, la no preservación de una de estas ramas conduce a la desvitalización del funcionamiento del tejido renal. La mayoría de los individuos tienen una única arteria principal para cada riñón que se origina de la cara lateral de la aorta justo por debajo de la arteria mesentérica superior (AMS). Existen arterias renales múltiples unilaterales en el 23% de la población y bilaterales en el 10%.

La anatomía venosa renal normal se representa en la figura 102-3. Las venas renales izquierda y derecha terminan en la cara lateral de la VCI. La vena renal izquierda es más larga que la derecha y tiene una capa muscular más gruesa. Por debajo drena la vena gonadal, por arriba la vena suprarrenal izquierda y por detrás una o dos venas lumbares grandes. No existen ramas significativas que drenen en la vena renal derecha. Son menos comunes las venas renales múltiples que las arterias renales múltiples.

El sistema de drenaje venoso renal difiere de manera significativa de la irrigación arterial en que las ramas venosas intrarrenales se intercomunican libremente entre los diversos segmentos renales. La ligadura de una rama de la vena renal, por lo tanto, no produce infarto segmentario del riñón debido a que la circulación venosa colateral provee el drenaje adecuado. Esto es clínicamente importante porque permite obtener acceso quirúrgico a estructuras en el hilio renal por medio de la ligadura y la división de pequeñas ramas venosas adyacentes o que las cubren.

Con respecto al sistema colector intrarrenal, existen de 8 a 10 cálices mayores que se abren en la pelvis renal (fig. 102-4). El segmento apical tiene un cáliz mayor que se encuentra en el plano medio frontal y recibe dos cálices menores, el lateral y el medial. El segmento basilar tiene un único cáliz mayor en el plano medio y recibe dos cálices menores, que son el anterior y el posterior. Hay tres cálices mayores en el segmento anterior, que ingre-

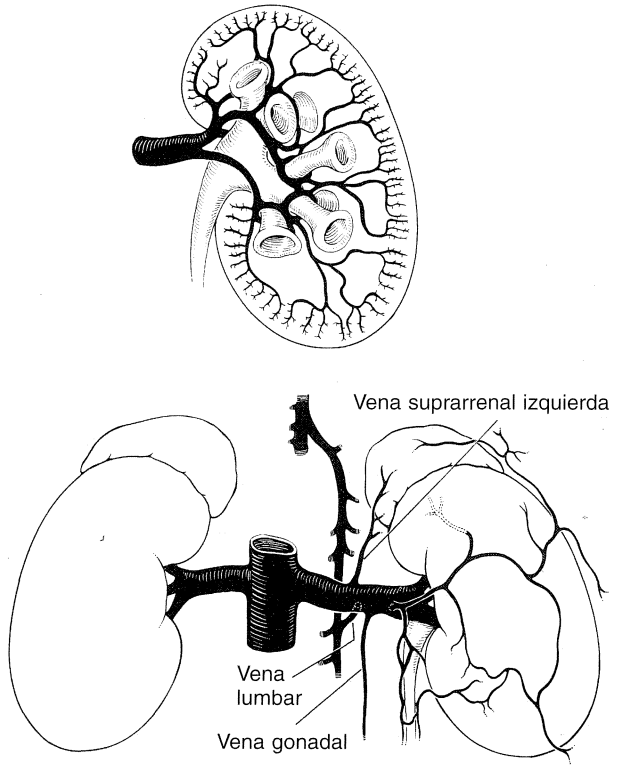


Fig. 102-3. Anatomía venosa renal normal, incluidas las ramas de la vena renal izquierda (abajo). El drenaje venoso intrarrenal corre paralelo al suministro arterial segmentario como se ilustra para el riñón izquierdo (arriba).

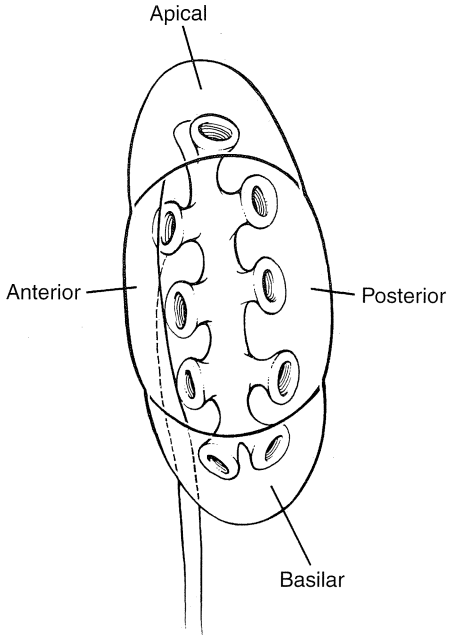


Fig. 102-4. Sistema colector intrarrenal en relación con los segmentos vasculares principales del riñón.

san en la pelvis renal con un ángulo de 20 grados hacia el plano medio frontal y tres cálices mayores en el segmento posterior que ingresan en la pelvis renal con un ángulo de 75 grados hacia el plano medio frontal.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

En los pacientes que se someten a cirugía renal es importante la evaluación preoperatoria completa debido a las posiciones especiales en las cuales pueden ser ubicados durante la operación y los posibles trastornos sistémicos secundarios a las infecciones renales y al deterioro de la función renal.

La función cardiorrespiratoria se investiga por los antecedentes de enfermedad cardíaca, dolor torácico, tabaquismo o dificultad respiratoria con el esfuerzo. Se deberá obtener radiografía de tórax, electrocardiograma y hemograma completo en todos los pacientes. Se sabe que la posición de costado con flexión lateral de la columna produce restricción de la capacidad ventilatoria y que el retorno venoso puede disminuir en forma significativa en esta posición, lo que conduce a la hipotensión. Por lo tanto, en los pacientes con reserva pulmonar disminuida se deberán utilizar las alternativas del abordaje a través del flanco toda vez que sea posible. En los pacientes con sospecha de deterioro de la función respiratoria son obligatorios los estudios de la función pulmonar y los análisis de gases en sangre preoperatorios. En el caso de deterioro se prefiere emplear un abordaje quirúrgico anterior con el paciente en decúbito dorsal.

Sin importar la incisión quirúrgica utilizada es posible que la respiración se altere seriamente en el período posoperatorio debido a la sección de los músculos abdominales y laterales superiores y, ocasionalmente, a la extirpación de una costilla. También los polos superiores de los riñones invaden la superficie inferior del diafragma, por lo que la escisión de una masa polar superior de gran tamaño puede interferir con su función de manera temporal. Los ejercicios de la respiración, el alivio del broncoespasmo, el abandono del hábito de fumar y una evaluación completa en el período preoperatorio son útiles para mejorar la función respiratoria y prevenir problemas cardiopulmonares posoperatorios.

El examen de la función plaquetaria y de los factores de coagulación sirve para investigar la tendencia al sangrado. Se debe interrogar a los pacientes acerca de la ingestión de medicamentos, como la aspirina, que puede afectar la coagulación sanguínea, y del exceso de alcohol.

Se deberá realizar un examen completo de la anatomía del tracto urinario en todos los pacientes sometidos a cirugía renal. Los estudios disponibles incluyen la pielografía intravenosa, la cistoscopia, la pielografía retrógrada, la ureteroscopia, la cistouretrografía, la tomografía axial computarizada, la ecografía, la resonancia magnética (RM), la arteriografía renal y la venografía renal. La tomografía computarizada (TC) tridimensional con reproducción de volumen es una modalidad de imagen precisa para la planificación quirúrgica antes de una cirugía renal reconstructiva (Coll y col., 1999). Estas pruebas se revisan en detalle en el capítulo sobre radiología del tracto urinario y en las secciones siguientes se describe su utilidad en la evaluación de pacientes para operaciones renales específicas.

En conjunto se evalúa la función renal por la estimación del nivel de creatinina del suero y la depuración de creatinina del suero o la tasa de filtración glomerular con iotalamato. Se puede determinar la función renal diferencial de manera no invasiva con la renografía isotópica computarizada empleando ácido hipúrico I 131 o tecnecio 99. El ácido hipúrico I 131 es depurado por los glomérulos y los túbulos y es el más útil para medir la disfunción renal unilateral cuando la función renal global es normal. El tecnecio quelado con ácido dietilentriamina pentaacético (ADTP) filtra solo por los glomérulos y por esta razón es más útil para determinar la perfusión renal diferencial. Ambos isótopos se excretan en la orina y en presencia de una obstrucción la alta concentración del isótopo en la orina acumulada oculta la concentración parenquimatosa. El cateterismo selectivo del uréter para determinar la función renal diferencial es un estudio invasivo que se emplea raramente.

Los pacientes con infección urinaria superior o inferior deben recibir tratamiento antibiótico específico del microorganismo en el preoperatorio. Si existe infección del tracto superior comprobada o supuesta se indica este tratamiento por lo menos 48 horas antes de la cirugía renal. Se puede producir una bacteriemia grave durante la operación de un riñón infectado, con morbilidad significativa y mortalidad potencial.

En ocasiones la embolización percutánea del riñón es provechosa antes de llevar a cabo una nefrectomía radical por tumores malignos grandes. El valor principal de este procedimiento auxiliar es para los pacientes con un trombo tumoral de la vena cava arterializado o con extensión medial del tumor que interfiere con la ligadura precoz de la arteria renal. La inyección de alcohol absoluto directamente en la arteria renal parece ser el tratamiento

más satisfactorio para el angioinfarto. Es común el dolor transitorio de costado y a menudo se requiere medicación analgésica para controlarlo.

Los pacientes suelen manifestar preocupación acerca de cómo afectará su función renal la extirpación de un riñón. Después de la nefrectomía por enfermedad renal unilateral el riñón opuesto sufre una hipertrofia compensadora y la tasa de filtración glomerular se mantiene finalmente en el 75% del valor normal (Aperia y col., 1977; Robitaille y col., 1985). Diversos estudios de largo plazo han mostrado que después de una nefrectomía unilateral con un riñón contralateral normal no se produce aumento de la hipertensión o la proteinuria, la función renal global permanece estable y la expectativa de vida es normal (Kretschmer, 1943; Goldstein, 1956; Anderson y col., 1968). Se debe compartir esta información con los pacientes para aliviar su ansiedad antes de la cirugía.

ISQUEMIA RENAL INTRAOPERATORIA

Se requiere la oclusión temporal de la arteria renal para una variedad de operaciones, como la nefrectomía parcial, la reconstrucción vascular renal, la nefrolitotomía anatrófica y la reparación de la lesión traumática del riñón. En estos casos la oclusión arterial temporal no solo disminuye el sangrado renal intraoperatorio sino que también mejora el acceso a estructuras intrarrenales porque provoca la contracción del riñón y reduce la turgencia tisular. La realización de estas operaciones requiere el conocimiento de la respuesta renal a la isquemia caliente y de los métodos disponibles para proteger el órgano cuando el período de oclusión arterial excede el que puede ser tolerado sin riesgos.

Tolerancia renal a la isquemia caliente

Debido a que las actividades metabólicas renales son predominantemente aeróbicas el riñón es muy susceptible al daño producido por la isquemia caliente. De manera casi inmediata después de la oclusión arterial renal los adenosintrifosfatos ricos en energía de las células renales comienzan a fragmentarse en nucleótidos monofosfatos para proveer la energía requerida para el mantenimiento de la integridad celular funcional y estructural (Collste y col., 1971; Collins y col., 1977). Cuando se agotan las fuentes de energía, los mecanismos de transporte de la membrana celular fallan y ello provoca la afluencia de agua y sal, que conduce finalmente al edema severo y la muerte de la célula.

La extensión de la lesión renal después de la oclusión arterial normotérmica depende de la duración de la isquemia. Los estudios en perros han revelado que se pueden sostener períodos de isquemia caliente de hasta 30 minutos con recuperación completa de la función renal (Ward, 1975). **Períodos de isquemia caliente mayores de 30 minutos conducen por lo general a la pérdida funcional inmediata y significativa y la recuperación de la función renal tardía es incompleta o ausente. En la histología la isquemia renal afecta más a las células tubulares proximales**, que pueden evidenciar diversos grados de necrosis y regeneración, mientras que los glomérulos y los vasos sanguíneos por lo común no son afectados.

La tolerancia humana a la isquemia renal caliente se correlaciona muy cercanamente con la comprobada en las observaciones caninas experimentales y, en general, 30 minutos es el máximo período tolerable de oclusión arterial antes de que se produzca un daño permanente. En algunas situaciones clínicas esta advertencia no tiene aplicación porque puede tolerarse sin riesgos un período de isquemia más prolongado. Se sabe que el riñón solitario es más resistente a la lesión isquémica que el riñón pareado, si bien no se han definido límites precisos (Askari, 1982). Otra situación que puede mejorar la tolerancia renal a la oclusión arterial temporal es la presencia de un importante suministro vascular colateral. Esto se observa por lo general en pacientes con enfermedad arterial renal oclusiva (Schefft y col., 1980).

Otro factor determinante del daño renal isquémico es el método empleado para alcanzar el control vascular del riñón. Los estudios en animales han revelado que es menor el deterioro funcional cuando solo la arteria renal se ve ocluida de manera continua. La oclusión continua de la arteria y la vena renal por un tiempo equivalente es más perjudicial debido a que evita la perfusión retrógrada a través de la vena renal y puede producir también congestión venosa del riñón (Neely y Turner, 1959; Leary y col., 1963; Schirmer y col., 1966). El pinzamiento intermitente de la arteria renal con períodos cortos de recirculación es también más nocivo que la oclusión arterial continua, posiblemente debido a la liberación y el atrapamiento de agentes vasoconstrictores perjudiciales dentro del riñón (Neely y Turner, 1959; Schirmer y col., 1966; Wilson y col., 1971; McLaughlin y col., 1978). Los estudios en animales han demostrado además que el empleo de la compresión renal manual para controlar la hemorragia intraoperatoria es más deletérea que la oclusión arterial simple (Neely y Turner, 1959).

Prevención del daño renal isquémico

Se deben emplear varias medidas generales complementarias en todos los pacientes que se someten a operaciones que involucran un período de oclusión arterial renal temporal. Estos incluyen una generosa hidratación preoperatoria e intraoperatoria, la prevención de la hipotensión durante el período de anestesia y de la manipulación o la tracción innecesarias de la arteria renal y la administración intraoperatoria de manitol. Estas medidas ayudan a limitar la lesión renal posisquémica al garantizar una perfusión óptima con ausencia del vasoespasmo cortical en el momento de la oclusión arterial, lo que permite la restitución uniforme del flujo sanguíneo en todo el riñón cuando la arteria es desobstruida. El manitol es más eficaz cuando se administra 5 a 15 minutos antes de la oclusión arterial (Collins y col., 1980) y es beneficioso debido a que incrementa el flujo plasmático renal, disminuye la resistencia vascular intrarrenal, minimiza el edema intracelular y promueve una diuresis osmótica cuando se restituye la circulación renal (Nosowsky y Kaufman, 1963). No es necesaria la heparinización regional o sistémica antes de la oclusión arterial, a menos que exis-

ta enfermedad renal parenquimatosa o de los pequeños vasos.

Cuando se anticipe un período de isquemia intraoperatoria mayor de 30 minutos, están indicadas medidas protectoras adicionales para prevenir el daño permanente del riñón. La hipotermia local es el método más eficaz y que se emplea en forma habitual para proteger al riñón del daño isquémico. El descenso de la temperatura renal reduce la actividad metabólica dependiente de energía de las células corticales, con la consecuente disminución tanto del consumo de oxígeno como de la ruptura del adenosintrifosfato (Harvey, 1959; Levy, 1959). De acuerdo con experimentos en perros conducidos por Ward la temperatura óptima para la preservación renal hipotérmica in situ es de 15°C. En la cirugía renal clínica es difícil alcanzar un enfriamiento uniforme de esta magnitud debido a la temperatura de los tejidos adyacentes y a la necesidad de tener una porción del riñón expuesta para realizar la operación. Por razones prácticas es más fácil mantener una temperatura de 20°C a 25°C y representa una concesión que determina que la cirugía renal sea técnicamente factible a la vez que preserva aún su efecto protector sobre el riñón. Tanto en los estudios en animales como en los estudios en seres humanos se ha demostrado que este nivel de hipotermia provee protección renal completa de hasta 3 horas a partir de la oclusión arterial (Wickham y col., 1967; Luttrop y col., 1976; Petersen y col., 1977; Wagenknecht y col., 1977; Marberger y col., 1978; Stubbs y col., 1978; Kyriakidis y col., 1979).

Es posible alcanzar la hipotermia renal in situ por medio del enfriamiento externo de la superficie o por perfusión del riñón con una solución fría instilada en la arteria renal. Estos dos métodos son igualmente eficaces; sin embargo, el último representa una técnica invasiva que requiere el ingreso directo en la arteria renal (Leary y col., 1963; Farcon y col., 1974; Kyriakidis y col., 1979; Abele y col., 1981). El enfriamiento de la superficie del riñón es un método simple y el más ampliamente utilizado que se ha realizado con una variedad de técnicas, como rodear al riñón con una solución fría (Mitchell, 1959) o aplicarle un dispositivo de enfriamiento externo (Cockett, 1961). Todos estos métodos requieren la movilización completa del riñón para alcanzar un enfriamiento eficaz de la superficie.

La mayoría de los urólogos prefiere el enfriamiento con hielo molido para la hipotermia renal de superficie debido a su relativa facilidad y simplicidad. El riñón se moviliza y se lo rodea con una lámina de goma con hielo molido estéril donde se lo sumerge por completo. **Una precaución importante con este método es mantener el riñón entero cubierto con hielo por 10 a 15 minutos inmediatamente después de ocluir la arteria renal y antes de comenzar la operación renal.** Este período es necesario para lograr que el centro del riñón se enfríe a una temperatura (aproximadamente 20°C) que optimice su preservación in situ. Durante la realización de una operación renal, invariablemente, grandes porciones del riñón quedan descubiertas de hielo y, si no se enfrió previamente el centro del órgano de manera adecuada, se puede producir el recalentamiento rápido y la lesión renal isquémica. Esta técnica es muy eficaz para la preservación renal in situ. Stubbs y col. (1978) informaron acerca de 30 pacientes con riñón solitario a los que se les efectuó nefrolitotomía anatrófica con hipotermia de superficie con hielo molido: a pesar de haber pinzado la arteria renal un tiempo medio mayor de 2 horas y de hasta 4 horas en algunos casos la función renal fue preservada por completo en todos los pacientes.

Otro enfoque para la preservación renal in situ que no involucra hipotermia es el pretratamiento con uno o más agentes farmacológicos para prevenir la insuficiencia renal posisquémica (Novick, 1983). Los agentes que se han probado incluyen los fármacos vasoactivos, los estabilizadores de membrana, los bloqueadores de los canales del calcio y los agentes que actúan preservando o reponiendo los niveles intracelulares de adenosintrifosfato. La revisión de este campo se encuentra más allá del objetivo de este capítulo. Los estudios de experimentación han revelado que varios de estos agentes ayudan a prevenir la insuficiencia renal posisquémica. Sin embargo, hasta ahora no hay régimen farmacológico que haya probado ser tan eficaz como la hipotermia local para intervalos isquémicos de 2 horas o más.

ABORDAJES QUIRÚRGICOS DEL RIÑÓN

La exposición del riñón durante la cirugía debe ser adecuada para realizar la operación y manejar las posibles complicaciones. Esto es particularmente importante en la cirugía renal porque el riñón se halla ubicado en la profundidad del retroperitoneo superior con el acceso limitado por las costillas inferiores, el hígado y el bazo. Las lesiones de los grandes vasos renales pueden ser difíciles de controlar o reparar a través de incisiones pequeñas, en particular en presencia de tumores de gran tamaño o tejidos perinéfricos inflamados. Una exposición insuficiente convierte la operación en innecesariamente difícil y también conduce a la retracción excesiva, con contusiones musculares y posible lesión de los nervios intercostales, que pueden incrementar el dolor posoperatorio.

Los factores a considerar para seleccionar una incisión apropiada para la cirugía renal incluyen la operación a realizar, la enfermedad renal subyacente, las operaciones previas, las enfermedades extrarrenales concurrentes que requieren que se efectúe otra operación de manera simultánea, la necesidad de operaciones renales bilaterales y el hábito corporal. Las anormalidades físicas del paciente, como la cifoescoliosis o la enfermedad pulmonar severa, pueden imponer también que no se utilicen ciertos abordajes, como la incisión estándar del costado.

El riñón puede abordarse por cuatro vías principales: extraperitoneal a través del flanco, lumbotomía dorsal, abdominal o toracoabdominal. Las indicaciones, las ventajas relativas y la realización técnica de cada abordaje se revisan por separado.

Abordaje a través del flanco

Este abordaje provee un buen acceso al parénquima renal y al sistema colector (Woodruff, 1955); es un aborda-

je extraperitoneal y provoca trastornos mínimos a otras vísceras. Se evita la contaminación de la cavidad peritoneal y se establece sin dificultad el drenaje del espacio perirrenal. Este abordaje es particularmente útil en el paciente obeso porque la mayor parte del panículo adiposo cae hacia adelante y determina que la incisión sea relativamente directa aun en una persona muy grande. **La principal desventaja es que la exposición del área del pedículo renal no es tan buena como con los abordajes transperitoneales anteriores. Además, esta incisión puede resultar inapropiada para pacientes con escoliosis y problemas cardiorrespiratorios.**

El abordaje del riñón a través del flanco que se utiliza con mayor frecuencia es a través del lecho de la 11ª o la 12ª costilla (Hess, 1939; Hughes, 1949; Bodner y Briskin, 1950). La elección de la costilla depende de la posición del riñón y de si el sitio de la lesión es el polo superior o inferior. Con una incisión a través del flanco, la porción media de la herida y el sitio de máxima exposición se encuentran en la línea media axilar. El acceso en la parte posterior, en el cuello de la costilla, es limitado por el músculo sacroespinal. Por lo tanto, se determina mejor el nivel apropiado de la incisión dibujando una línea horizontal sobre el urograma desde el hilio del riñón hasta la costilla más lateral que intersecta (fig. 102-5). Cuando se requiere acceder al polo superior renal, se elige la costilla de arriba.

Se ubica al paciente en posición lateral después de haberlo anestesiado e insertado un tubo endotraqueal. La espalda debe colocarse bastante cerca del borde de la mesa de operaciones para asegurar que el cirujano tenga un acceso sin impedimentos y el paciente debe situarse de modo que el extremo de la 12ª costilla quede sobre el lecho renal. La pierna de abajo se flexiona 90 grados y la de arriba se extiende para mantener la estabilidad. Se coloca una almohada entre las rodillas y un acolchado bajo las axilas para prevenir la compresión de los vasos y los nervios axilares. Se asegura la posición del paciente con una cinta adhesiva ancha pasada sobre el trocánter mayor y adherida a la porción móvil de la mesa (fig. 102-6). El brazo superior extendido puede sujetarse sobre un soporte de Mayo acolchado, que se ajusta a la altura apropiada para mantener el brazo en posición horizontal con el hombro rotado ligeramente hacia adelante.

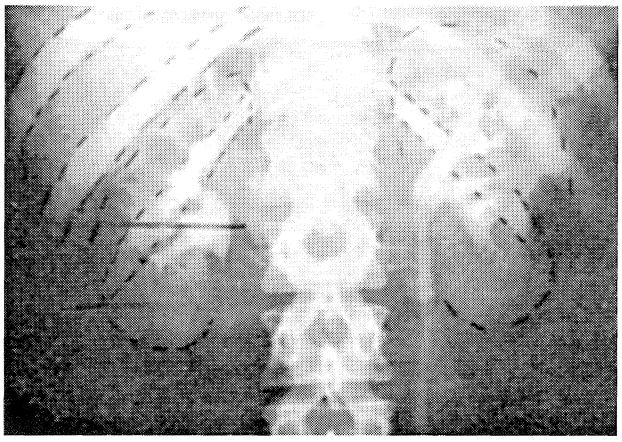


Fig. 102-5. El riñón derecho es atravesado en su punto medio por la 12ª costilla. La incisión ideal se elige dibujando una línea horizontal desde el hilio hasta la parrilla costal lateral.

Se deberá flexionar la mesa y elevar el lecho renal lentamente recién cuando el cirujano esté listo para efectuar la incisión en la piel para minimizar el tiempo empleado en esta posición. La flexión aumenta el espacio entre el margen costal y la cresta ilíaca y coloca a los músculos y la piel del flanco en tensión. Se debe tener cuidado con los pacientes que tienen la columna rígida en asegurarse de que sus extremidades permanezcan en contacto con la mesa debido a que el margen de flexión lateral es limitado. Esta posición puede no ser bien tolerada por los pacientes de edad avanzada o por aquellos con función cardiopulmonar deteriorada debido a que produce disminución del retorno venoso como consecuencia de la compresión de la VCI y la posición de las piernas en declive; también limita la aereación del pulmón del lado inferior. Es importante determinar la tensión arterial del paciente después de haberlo volcado sobre su costado y de que la mesa haya sido flexionada y el lecho renal elevado. Si se observa hipotensión puede ser necesario deflexionar la mesa y descender el lecho.

La incisión del flanco se realiza directamente sobre la costilla apropiada, a partir del borde lateral del músculo sacroespinal (fig. 102-7). En las figuras 102-7 a 102-12 se muestra una incisión de la 12ª costilla del lado izquierdo.

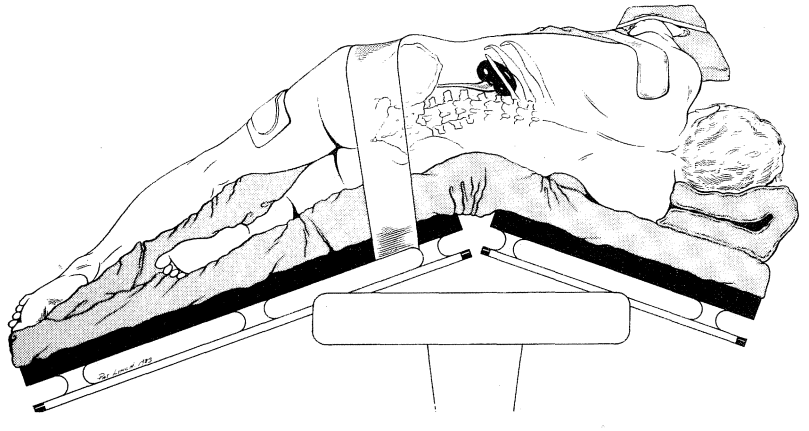


Fig. 102-6. Posición del paciente para el abordaje a través del flanco. Nótese la almohadilla axilar. El apoyo renal puede elevarse si se requiere una mayor extensión lateral.

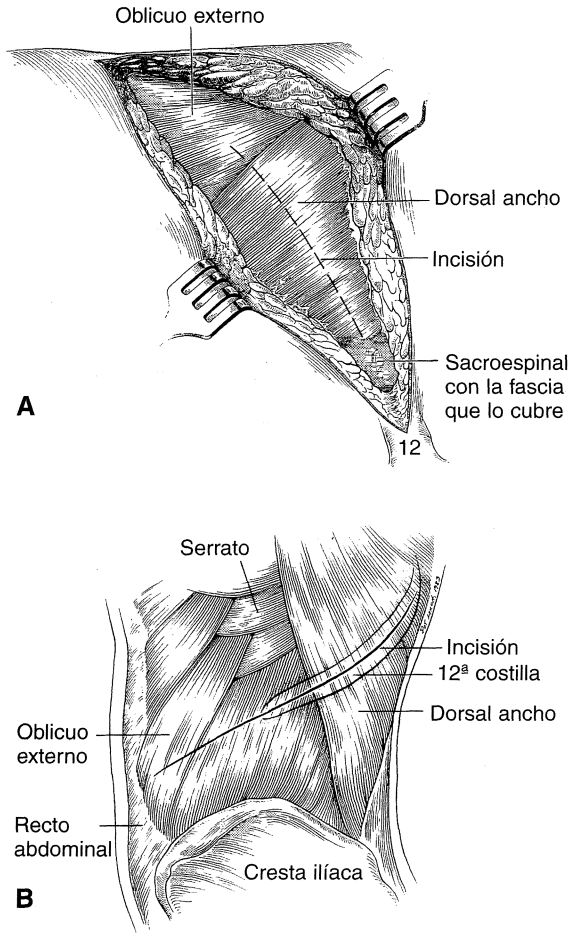


Fig. 102-7. A. Incisión por el flanco izquierdo. El borde anterior del dorsal ancho yace sobre el borde posterior del músculo oblicuo externo. **B.** Relación de la 12ª costilla con los músculos que la recubren.

Después de seccionar los músculos oblicuo externo y dorsal ancho y las fibras del serrato posteroinferior subyacente (fig. 102-8) se incide el periostio sobre la costilla con un bisturí o por diatermia. Se utiliza el elevador plano perióstico para apartar el periostio de la costilla (fig. 102-9). La movilización del periostio se completa al separarlo de la cara interna de la costilla, empleando el elevador perióstico de Doyen (fig. 102-10). Luego se corta transversalmente el extremo proximal de la costilla tan atrás como sea posible con el resector costal de guillotina. Se permite que la masa muscular retraída caiga sobre el borde de corte afilado, para proteger al cirujano de una lesión. Se toma la costilla con una pinza de Kocher y se la separa con disección de los músculos adheridos en su cara anterior hasta la extirpación completa.

Cuando se reseca la 11ª costilla se debe dirigir la atención hacia la reflexión pleural, que cruza su borde inferior en la unión de los tercios anterior y medio y que ocupa la parte posterior de la herida y descansa sobre las fibras inferiores del diafragma. Se puede apartar la pleura hacia arriba seccionando con precisión la fijación de la fascia al diafragma. De manera alternativa se pueden desprender las fibras inferiores del diafragma de su inserción en la cara posterointerna de la 12ª costilla. Esta maniobra permite que el diafragma inferior y la pleura sean retraídas hacia arriba, fuera de la herida.

Entonces se efectúa una incisión a través del lecho perióstico de la costilla para exponer la fascia de Gerota (fig. 102-11). La incisión se completa en dirección anterior seccionando la fascia lumbar e insertando dos dedos en el espacio perinéfrico para empujar el peritoneo subyacente hacia adelante. Se desprende la reflexión peritoneal lateral de la superficie inferior de la pared abdominal anterior y la fascia transversalis barriéndola hacia adelante con los dedos. Se seccionan los músculos obli-

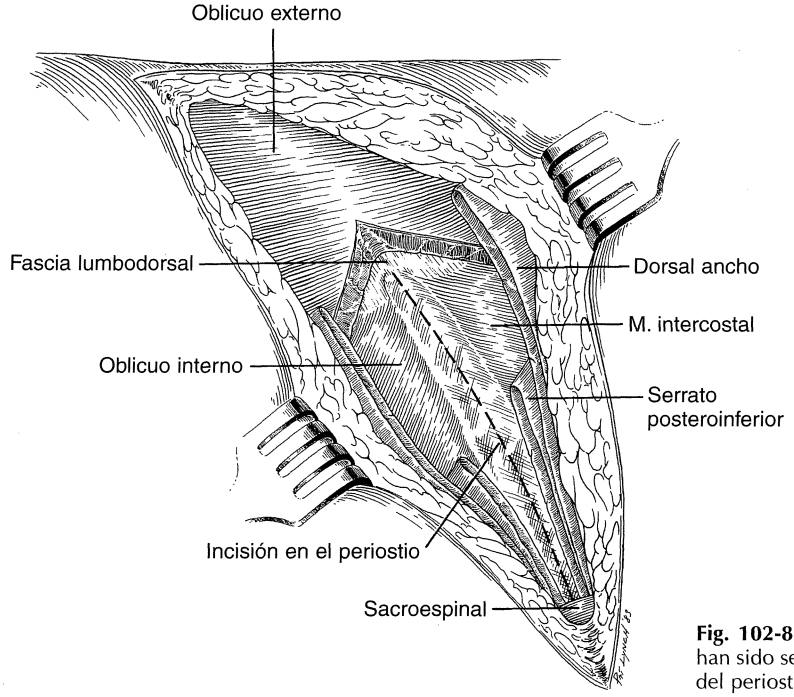


Fig. 102-8. Los músculos de la parte posterior de la herida han sido seccionados para exponer la costilla para la incisión del periostio.

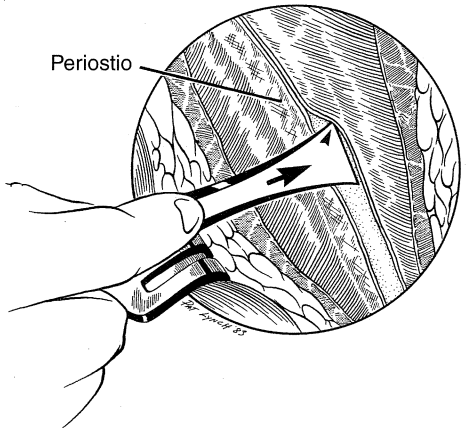


Fig. 102-9. El periostio está replegado sobre la superficie superior de la costilla. Nótese que el elevador del periostio se mueve en dirección distal y hacia abajo sobre el borde superior de la costilla en dirección opuesta a las fibras musculares intercostales.

cuos externo e interno con un bisturí o con electrocauterio mientras se sostienen levantados por dos dedos que se insertan debajo del músculo transverso (fig. 102-12). Una leve presión hacia arriba controla el sangrado de los vasos cortados y permite que sean pinzados o cauterizados por el asistente. Esto debe exponer el paquete neurovascular que transcurre hacia adelante y abajo entre los músculos oblicuo interno y transverso. Las fibras transversales del músculo transverso se pueden separar por disección directa por debajo del nervio, para permitirle caer con el margen superior de la incisión.

Se utiliza el retractor de Finochietto para mantener la exposición. La hojas del retractor se colocan sobre gasas humedecidas para evitar romper una costilla. Se ingresa en el espacio perinéfrico por medio de una incisión por vía posterior de la fascia de Gerota para evitar la lesión del peritoneo. Se debe tener cuidado para evitar lesionar los nervios iliohipogástrico e ilioinguinal cuando emergen por detrás del borde lateral del músculo psoas y se dirigen hacia abajo sobre la superficie anterior del cuadrado lumbar en la fosa renal.

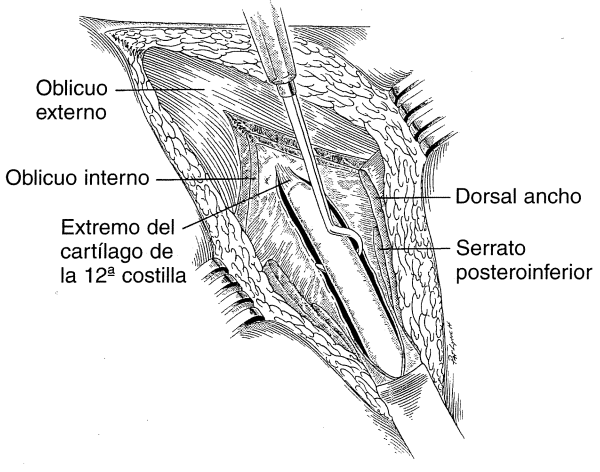


Fig. 102-10. Se diseca el periostio de la costilla usando un elevador perióstico de Doyen antes de su resección.

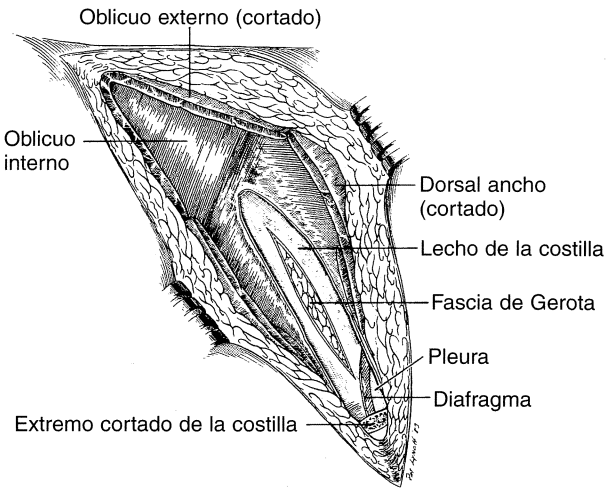


Fig. 102-11. La costilla ha sido resecada y se han expuesto el diafragma y la pleura en la parte posterior de la herida. Se han cortado las inserciones del diafragma en la costilla para permitir desplazar la pleura hacia arriba. Se hizo una incisión a través del lecho perióstico de la herida para exponer la fascia de Gerota.

La incisión se cierra con una aproximación cuidadosa de las capas correspondientes de músculos y fascias. Para facilitar esto se desciende el lecho renal y se vuelve la mesa a la posición horizontal. Se debe tener cuidado para evitar la inclusión de cualquier nervio o rama intercostal durante el cierre del músculo transverso. La inyección de Marcaína al 0,5% en la vaina fascial alrededor de los nervios intercostales al emerger de los forámenes intervertebrales es útil para disminuir el dolor posoperatorio y la inmovilización involuntaria del tórax inferior. Por lo general se colocan drenajes por vía posterior a través de incisiones punzantes separadas por debajo de la herida.

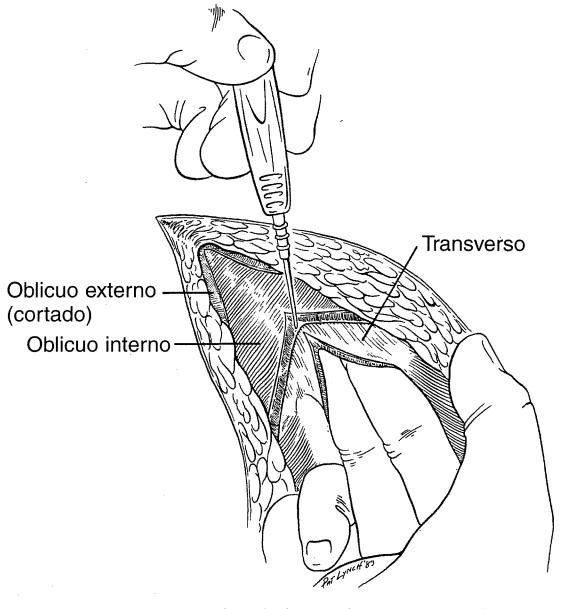


Fig. 102-12. Se insertan dos dedos en la incisión en la parte posterior del músculo transverso para empujar la reflexión peritoneal hacia delante y cortar los músculos abdominales anteriores.

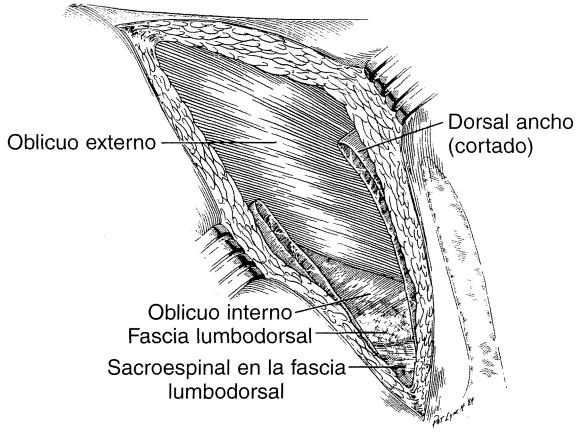


Fig. 102-13. Incisión subcostal izquierda. Se ha seccionado el músculo dorsal ancho para exponer la fascia lumbodorsal y la cara posterior de los músculos abdominales.

Ocasionalmente está indicada la incisión subcostal del flanco para la cirugía del polo renal inferior o del uréter superior, la inserción de un tubo de nefrostomía o el drenaje de un absceso perinéfrico. Ésta tiene la desventaja de ser bastante baja en relación con la posición habitual del riñón, lo que torna más difícil el acceso al pedículo y la pelvis renal. La cresta ilíaca y el nervio subcostal pueden obstaculizar la exposición. La incisión subcostal en los niños no presenta estas desventajas, ya que permite un buen acceso al riñón debido a que las costillas inferiores son blandas y fácilmente desplazables hacia arriba.

La incisión subcostal comienza en el borde lateral del músculo sacroespinal donde cruza el margen inferior de la 12ª costilla y se extiende hacia adelante cerca de un dedo por debajo del borde inferior de la última costilla sobre la pared abdominal anterior. El extremo medial de la incisión se curva ligeramente hacia abajo al pasar por la línea axilar media para evitar el nervio subcostal y se puede extender hasta el borde lateral del músculo recto abdominal.

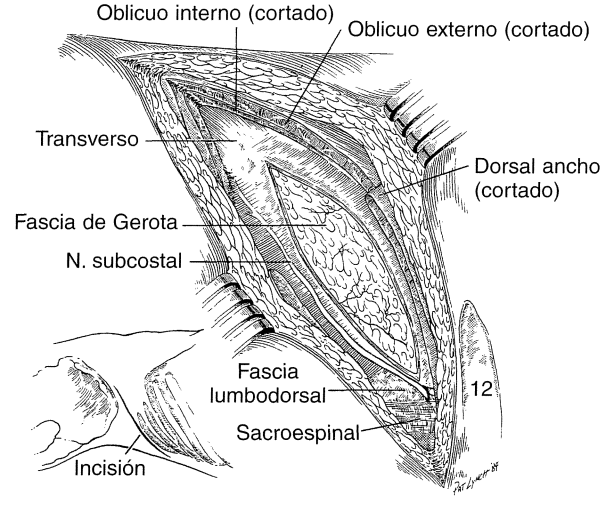


Fig. 102-14. La fascia lumbodorsal y los músculos transversos han sido seccionados para exponer la fascia de Gerota. El nervio subcostal y los vasos penetran la fascia lumbodorsal posteriormente o corren hacia adelante sobre el músculo transverso.

Se modifica la extensión de la incisión de acuerdo con la localización del riñón y la naturaleza de la enfermedad.

Con una incisión subcostal se secciona el músculo dorsal ancho en la parte posterior de la herida para exponer el margen posterior del músculo oblicuo externo (fig. 102-13). También en la porción posterior de la herida se corta el músculo serrato posteroinferior, que se origina en la fascia lumbar y se inserta en las cuatro costillas inferiores. El músculo oblicuo externo se secciona anteriormente. Entonces se exponen las capas fusionadas de la fascia lumbodorsal, que dan origen a los músculos oblicuo interno y transverso. Después de cortar el músculo oblicuo interno se separa el músculo transverso con disección roma ya sea por encima del nervio subcostal o por debajo de él, de acuerdo con el trayecto del nervio en relación con la incisión (fig. 102-14). Se deberán realizar todos los esfuerzos posibles para evitar la lesión de los nervios intercostales porque esto puede ser motivo de dolor posoperatorio persistente o abultamiento en el flanco debido a la paresia del músculo desnervado. A veces se debe cortar la fascia lumbar y el borde lateral del músculo sacroespinal para mejorar la exposición en la parte posterior de la herida. La sección del ligamento costotransverso en su paso por el cuello de 12ª costilla permite retraerla hacia arriba para mejorar aún más la exposición. El cierre es como el descrito para la incisión a través del flanco.

Lumbotomía dorsal

La incisión de la lumbotomía dorsal es un abordaje útil para la extirpación de un riñón pequeño, para la nefrectomía bilateral en pacientes con enfermedad renal terminal, para la biopsia renal a cielo abierto, para la pieloplastia, para la pielolitotomía y para la ureterolitotomía cuando el cálculo se encuentra impactado firmemente (Novick, 1980). Este abordaje ofrece diversas ventajas cuando se realizan estas operaciones (Gardiner y col., 1979). A diferencia de la incisión estándar a través del flanco no se seccionan músculos y el acceso al riñón se logra por medio de una incisión simple de las capas fasciales posteriores. Este abordaje es más rápido, permite un cierre firme de la herida con menos dolor posoperatorio y evita el abultamiento anterolateral del abdomen que se produce por lo general en las incisiones del costado. Con el desprendimiento del ligamento costovertebral la 12ª costilla se puede retraer lateralmente de manera amplia, lo que torna innecesaria su resección.

El abordaje por lumbotomía dorsal es también ventajoso en los pacientes con operaciones previas sobre el riñón por vía abdominal o a través del flanco porque permite la disección de planos de tejido indemne. **La desventaja principal de la lumbotomía dorsal es su acceso limitado al riñón y a los vasos renales, lo que puede significar un problema si existen complicaciones intraoperatorias como migración de un cálculo o lesión de vasos renales principales con hemorragia.**

Cuando se efectúa una nefrectomía bilateral, se coloca al paciente en decúbito ventral con la mesa flexionada para incrementar la distancia entre la 12ª costilla y la cresta ilíaca. En esta posición el paciente se apoya sobre el esternón y sobre el pubis de modo que la pared anterior del abdomen excursiona libremente para prevenir dificultades

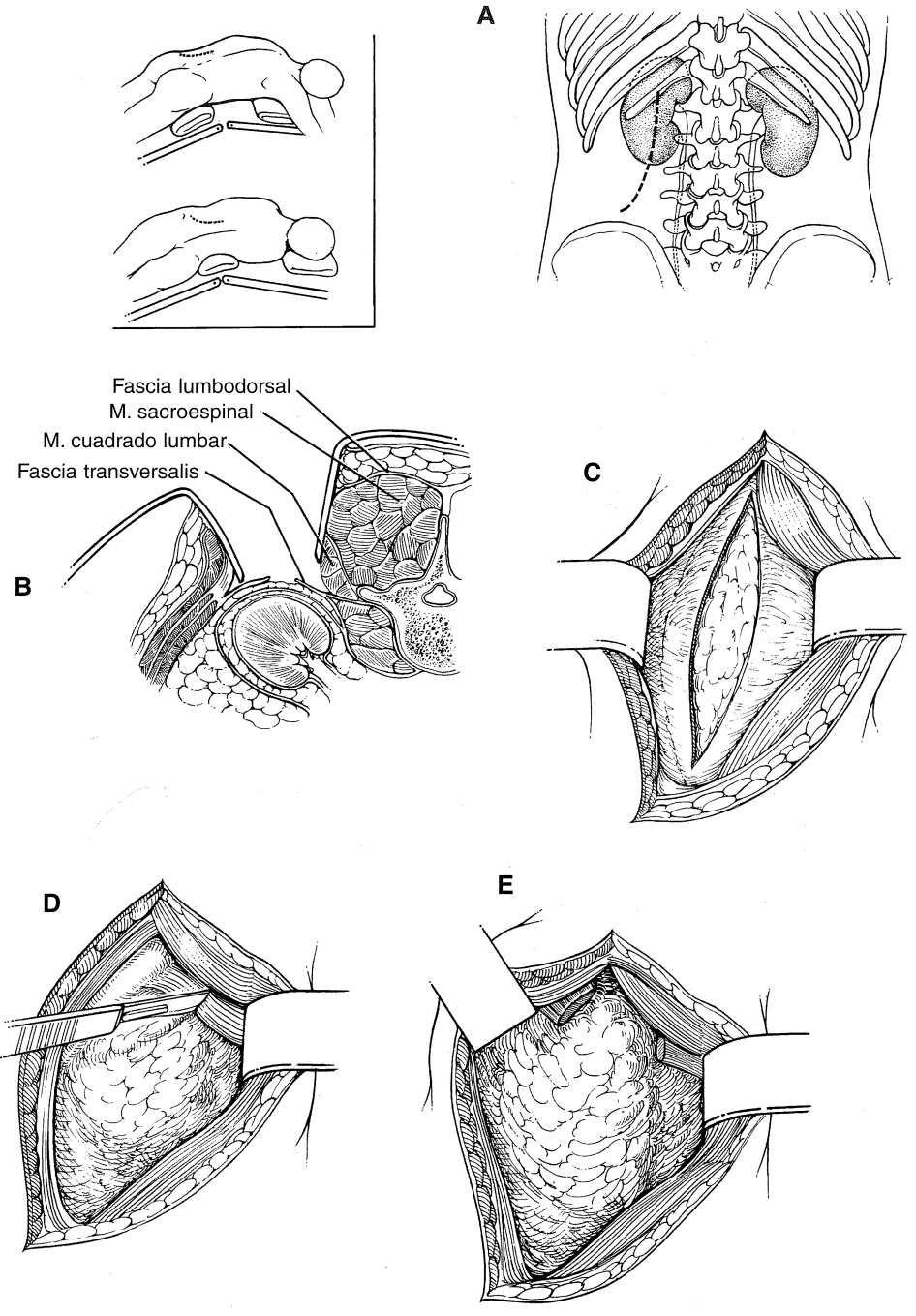


Fig. 102-15. Incisión de la lumbotomía dorsal.

con la respiración y el retorno venoso. En las operaciones renales unilaterales se puede colocar al paciente en posición lateral con la mesa flexionada para extender la región lumbar. En esta posición se coloca una bolsa de arena entre el abdomen y la mesa para apoyo y para ayudar a empujar el riñón hacia atrás.

Se realiza una incisión lumbar a lo largo del margen lateral del músculo sacroespinal. La incisión comienza en el margen superior de la 12ª costilla por arriba y continúa con una suave curva lateral hacia la cresta ilíaca por abajo (fig. 102-15A). Se lleva la incisión a través de la fascia lumbodorsal bordeando los músculos sacroespinal y cuadrado lumbar, los que son retraídos entonces en dirección medial para abordar la fosa renal (fig. 102-15B). Se secciona la fascia transversa para exponer al riñón contenido por la fascia de Gerota (fig. 102-15C). De este modo se obtiene la exposición del riñón sin cortar ninguna fibra muscular. Si se requiere una exposición superior adicional, se secciona la fijación ligamentosa costovertebral de la 12ª costilla para permitir su retracción superior y lateral (fig. 102-15D, E). Se puede movilizar el riñón y enviarlo hacia abajo dentro de la incisión, siempre que el tercio inferior del riñón esté localizado por debajo de la 12ª costilla en la radiografía preoperatoria. Sin embargo, para los riñones agranda-

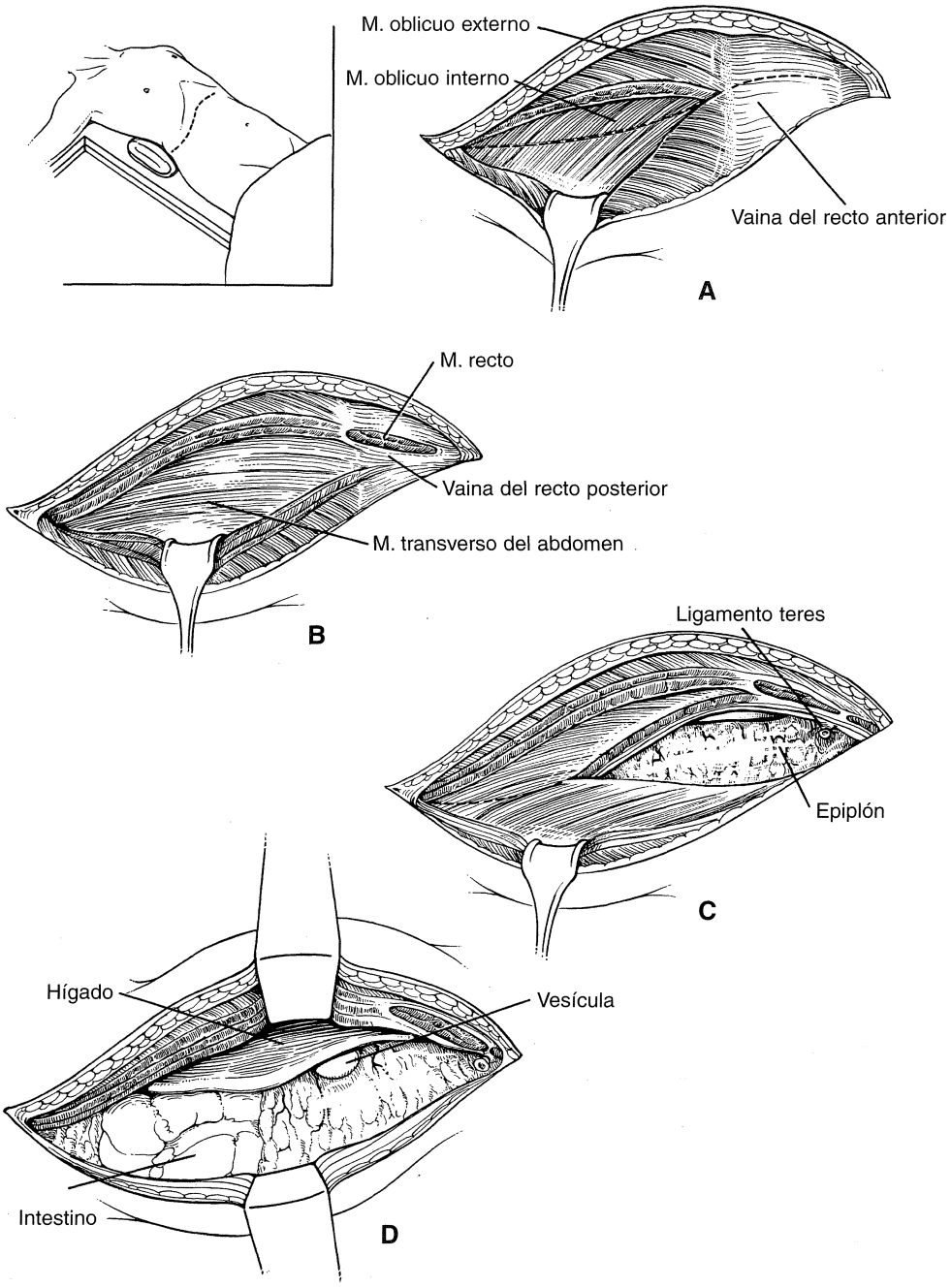


Fig. 102-16. Incisión transperitoneal subcostal anterior unilateral.

dos o situados más alto el abordaje por lumbotomía dorsal es incómodo, por lo que una incisión a través del flanco o anterior permiten mejor exposición. Para cerrar la incisión se permite que los músculos retraídos vuelvan a su posición original y se reaproxima la fascia lumbodorsal.

Incisiones abdominales

La principal ventaja del abordaje abdominal consiste en que la exposición del área del pedículo renal es excelente. La principal desventaja es el período de íleo posoperatorio algo más prolongado y la posibilidad de complicaciones a largo plazo como las adherencias intraabdominales que conducen a la obstrucción intestinal. La elección entre una incisión abdominal de tipo vertical o transversa es determinada por la anatomía del paciente y la entidad de la enfermedad. La incisión vertical es más fácil y más rápida de realizar y reparar a causa de que implica solamente la sección de la línea alba o las capas anteriores y posteriores de la hoja del recto en vez de varias capas musculares. Esta incisión se puede utilizar en pacientes con el ángulo subcostal estrecho y se prefiere en pacientes con traumatismos renales, porque permite un mejor acceso para la inspección del contenido restante del abdomen para buscar lesiones asociadas. La incisión transversa se prefiere para los pacien-

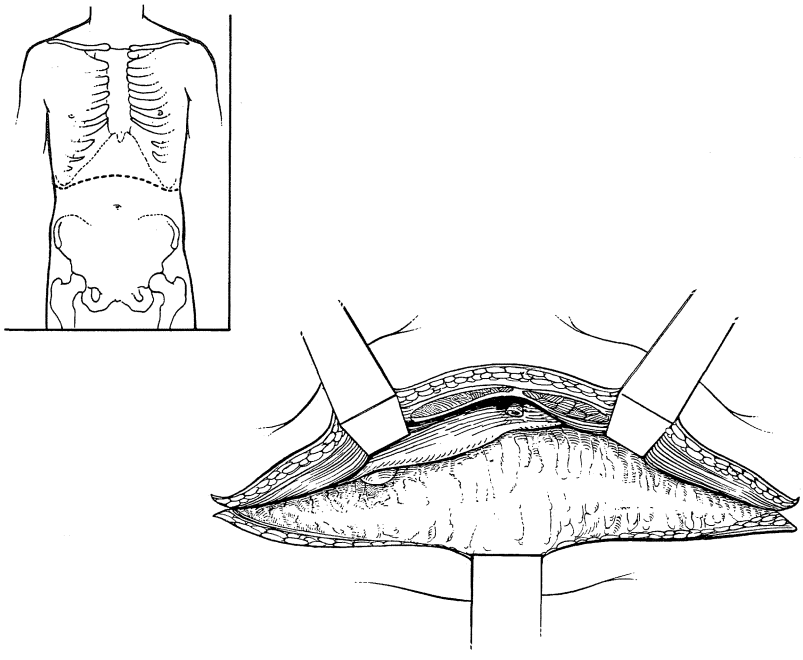


Fig. 102-17. Incisión transperitoneal subcostal anterior bilateral.

tes con el ángulo subcostal amplio y para la exploración o eliminación de masas tumorales del riñón (Chute y col., 1967). Esta incisión provee un mejor acceso para la porción lateral y superior del riñón. Se puede extender una incisión subcostal unilateral a través de la línea media, en boca de horno, para proporcionar una exposición excelente de ambos riñones junto con la aorta y la VCI.

Cuando se emplea una incisión subcostal anterior, el paciente se encuentra en decúbito dorsal con una sábana enrollada debajo de la columna lumbar superior. La incisión comienza 1 o 2 dedos por debajo del margen costal en la línea axilar anterior y luego se extiende con una curva suave que cruza la línea media, para finalizar en la porción media del músculo recto opuesto. Se lleva la incisión a través de los tejidos subcutáneos hacia la fascia anterior, que se secciona en la dirección de la incisión. En la cara lateral de ésta se corta una porción del músculo dorsal ancho. Se secciona el músculo oblicuo externo y se exponen las fibras del oblicuo interno (fig. 102-16A). Los músculos recto, oblicuo interno y abdominal transverso se cortan junto con la vaina del recto posterior (fig. 102-16B, C). Se ingresa en la cavidad abdominal por la línea media y se secciona el ligamento teres (fig. 102-16D).

La incisión subcostal bilateral se realiza como se describe en el caso de la incisión unilateral, excepto que se realiza en ambos lados (fig. 102-17); se extiende desde una línea axilar anterior hasta la línea axilar anterior opuesta, con una suave curvatura hacia arriba al atravesar la línea media. Esta incisión proporciona una mejor exposición de ambos riñones que una incisión en la línea media, en particular en los pacientes obesos con un ángulo subcostal amplio; la desventaja es que involucra una extensa sección de la musculatura de la pared abdominal.

Para llevar a cabo una biopsia renal a cielo abierto o una nefrectomía puede ser útil el abordaje subcostal anterior extraperitoneal, en particular cuando ha habido un procedimiento intraabdominal previo o cuando existe la posibilidad de que el paciente requiera diálisis peritoneal posoperatoria (Lyon, 1958). No se ingresa en la cavidad peritoneal y se minimizan por lo tanto el íleo posoperatorio y el riesgo de complicaciones intraabdominales. La disección del repliegue del peritoneo sobre la pared abdominal anterior a veces es difícil y el acceso al pedículo renal puede ser menos satisfactorio que con la incisión transperitoneal.

Se ubica al paciente en una posición semioblicua con una sábana enrollada debajo del lado en el que debe realizarse la incisión. Se seccionan las capas musculares como se hace para la incisión subcostal unilateral, excepto que no se ingresa en la cavidad peritoneal. Se moviliza el peritoneo intacto desde la superficie interior de la musculatura lateral y la vaina del recto y luego se retrae hacia la línea media para exponer el espacio retroperitoneal (fig. 102-18).

Cuando se emplea una incisión abdominal superior mediana, se ubica al paciente en decúbito dorsal sobre la mesa de operaciones con una sábana enrollada debajo de la columna lumbar superior. La incisión se extiende desde el xifoides hasta el ombligo y puede alargarse a uno u otro lado de éste según necesidad. Se profundiza la incisión a través del tejido subcutáneo hasta la línea alba, que representa la fusión de las fibras tendinosas de la vaina de los rectos anteriores. Se corta la línea alba para exponer la grasa extraperitoneal y el peritoneo, en el cual se ingresa (fig. 102-19).

Otro tipo de incisión abdominal vertical que puede preferirse es la incisión paramediana debido a que el cierre separado de las dos capas de la vaina del recto vuelve más segura la herida. Se realiza la incisión alrededor de 3 cm al costado de la línea media para proveer un margen adecuado a la vaina del recto en sentido medial (fig. 102-20). Se secciona la vaina anterior y se repliega hacia el medio por fuera del músculo subyacente cortando las intersec-

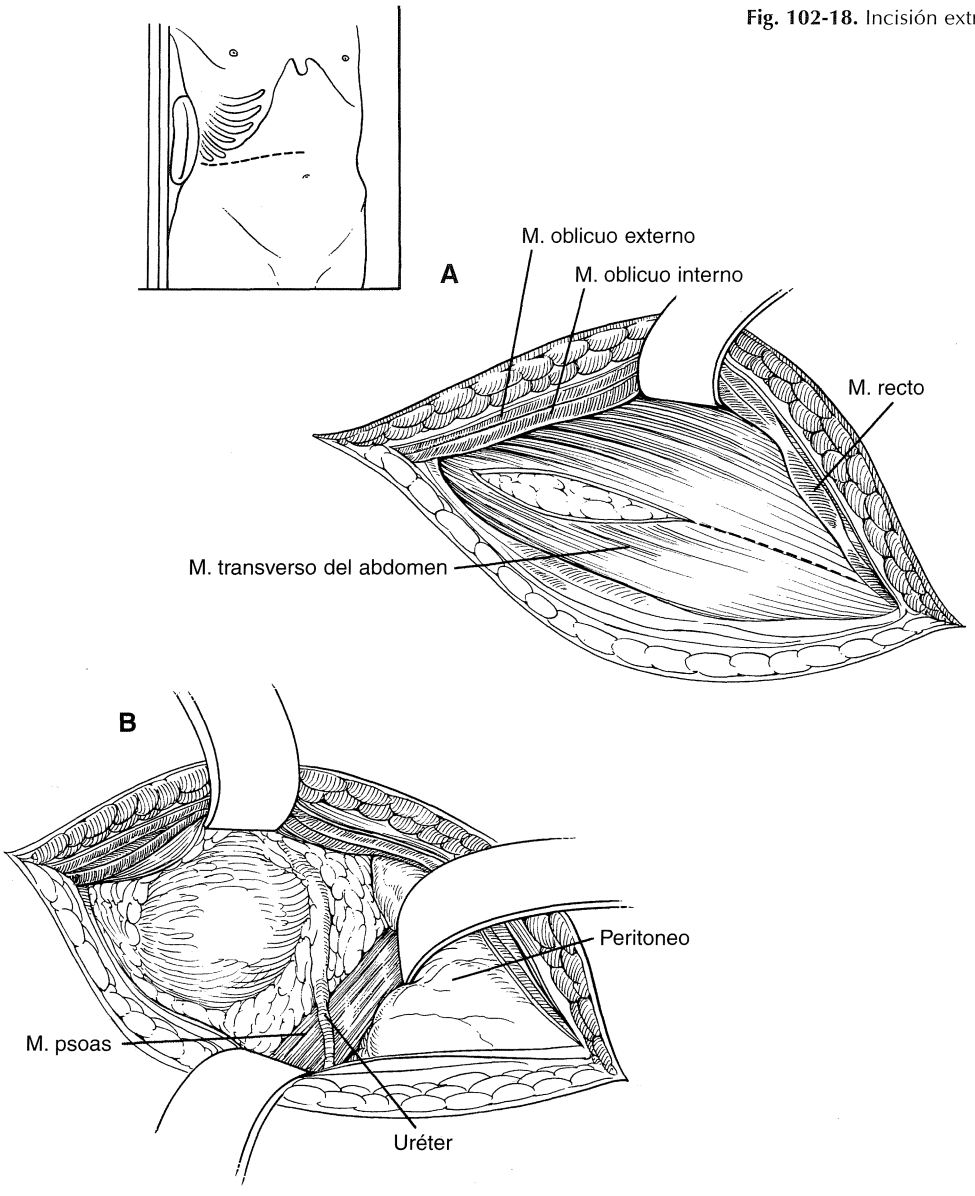


Fig. 102-18. Incisión extraperitoneal subcostal anterior.

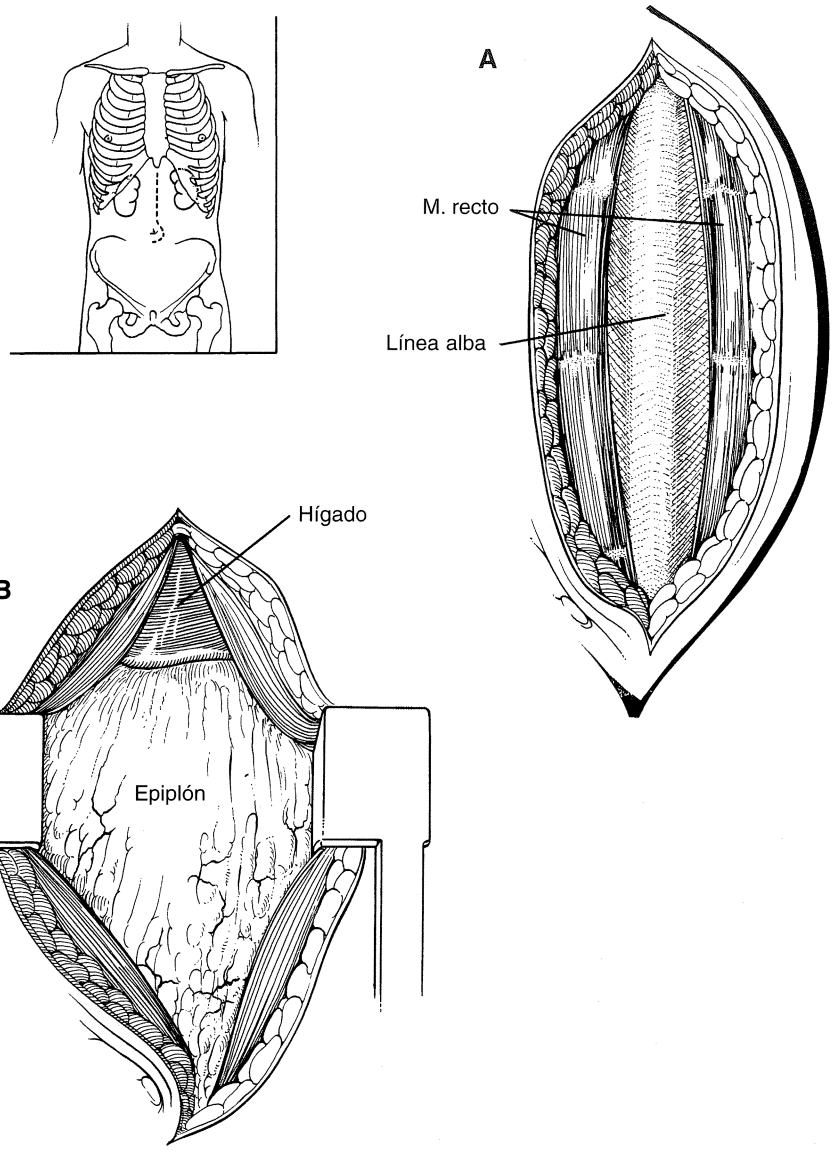
ciones tendinosas. El borde libre medial del músculo se retrae lateralmente para permitir la incisión de la vaina posterior del recto y el peritoneo (fig. 102-21). También se puede realizar un abordaje extraperitoneal del riñón a través de una incisión paramediana por medio de un cuidadoso repliegue del peritoneo sobre la vaina posterior del recto después de haberla cortado (Tesler y col., 1975).

Incisión toracoabdominal

El abordaje toracoabdominal es conveniente para realizar nefrectomías radicales en pacientes con tumores grandes que comprometen la porción superior del riñón (Clarke y col., 1958; Khoury, 1966; Middleton y Presto, 1973; Chute y col., 1976). En particular ello es ventajoso sobre el lado derecho, donde el hígado y su drenaje venoso en la vena cava superior pueden limitar la exposición y dificultar el control vascular cuando se extirpa la masa tumoral. Existe menos necesidad de una incisión toracoabdominal sobre el lado izquierdo debido a que el bazo y el páncreas por lo general se pueden separar del tumor. La incisión toracoabdominal optimiza la exposición del área suprarrenal; sin embargo, a causa de que involucra un tiempo adicional de operación y mayor potencial de morbilidad pulmonar reservo este abordaje para los pacientes en los que, para lograr una extirpación tumoral completa y segura, se considera importante una mayor exposición que la que proporciona la incisión subcostal anterior.

El paciente se ubica en una posición semioblicua con una sábana enrollada colocada longitudinalmente debajo del flanco. Se flexiona la pierna inferior y se extiende la superior con una almohada entre ambas piernas. La pelvis adquiere una posición más horizontal, inclinada solo alrededor de 10 a 15 grados, lo que permite un acceso libre a la pared abdominal anterior. Se comienza la incisión en el octavo o noveno espacio intercostal próximo al ángulo de la costilla y se lleva a través del margen costal hacia el punto medio del músculo recto opuesto justo por

Fig. 102-19. Incisión abdominal superior de la línea media.



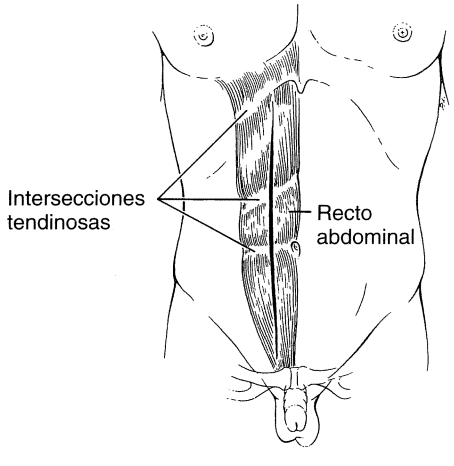


Fig. 102-20. Incisión paramediana derecha con sección de la vaina del recto anterior.

encima del ombligo. Se profundiza la incisión hasta la fascia, que se corta en la dirección de la incisión (fig. 102-22A). Se cortan también los músculos dorsal ancho, oblicuo externo, recto e intercostal en la dirección de la incisión. Se secciona el cartílago costal entre los extremos de las costillas adyacentes (fig. 102-22B). Se abre la pleura en la parte posterior de la incisión para obtener una exposición completa del diafragma (102-22C).

Se comienza la incisión diafragmática en la periferia cerca de 2 cm por dentro de su fijación a la pared torácica y se la extiende en forma circunferencial hacia la cara posterior del diafragma (fig. 102-22D). Al efectuar esto deben quedar al menos 2 o 3 cm de diafragma fijados a la parrilla costal para permitir la reconstrucción posterior. Al seccionar el diafragma de manera circunferencial de adelante hacia atrás se evita la lesión del nervio frénico. Esto crea también un colgajo diafragmático que se puede empujar hacia el interior del tórax para permitir la exposición completa del hígado, que luego simplemente se retrae hacia arriba (fig. 102-22E). Si se requiere mayor mo-

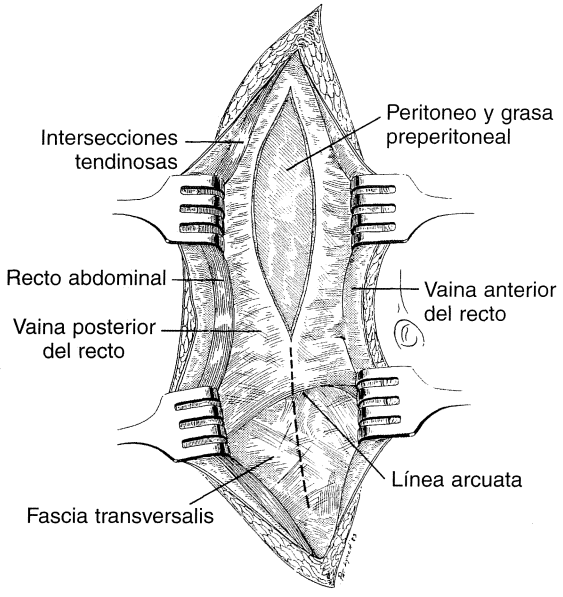


Fig. 102-21. El músculo recto abdominal es retraído en sentido lateral y la vaina del recto posterior y la fascia transversa son cortadas para exponer el espacio properitoneal.

vilización del hígado, se pueden cortar los ligamentos coronario y triangular derecho para levantar totalmente el lóbulo hepático derecho. Esto proporciona una exposición adicional excelente de la vena cava suprarrenal. En dirección medial a las costillas se seccionan los músculos oblicuo interno y transverso abdominal y se ingresa en la cavidad peritoneal. Se moviliza el colon y el duodeno hacia la línea media y el hígado se retrae hacia arriba para exponer el riñón y los grandes vasos (fig. 102-22F).

Al completar el procedimiento se recolocan las vísceras en su posición anatómica. Se repara el diafragma con sutura de colchonero con puntos separados de seda N° 2-0 con nudos atados a la superficie interna. La pared del tórax se reaproxima con puntos de sutura pasantes de poliglicólico N° 0-0 alrededor de las costillas por encima y por debajo. Los puntos se deben pasar sobre una aguja de punta cónica para evitar cortar algún vaso y con cuidado de no tocar el paquete neurovascular. Antes de cerrar la pleura se coloca un tubo torácico de 20-F en la cavidad pleural y se exterioriza a través de una herida punzante por debajo de la incisión en la línea axilar posterior. El músculo seccionado y las capas de la fascia se reaproximan por separado. El tubo torácico se conecta a un dre-

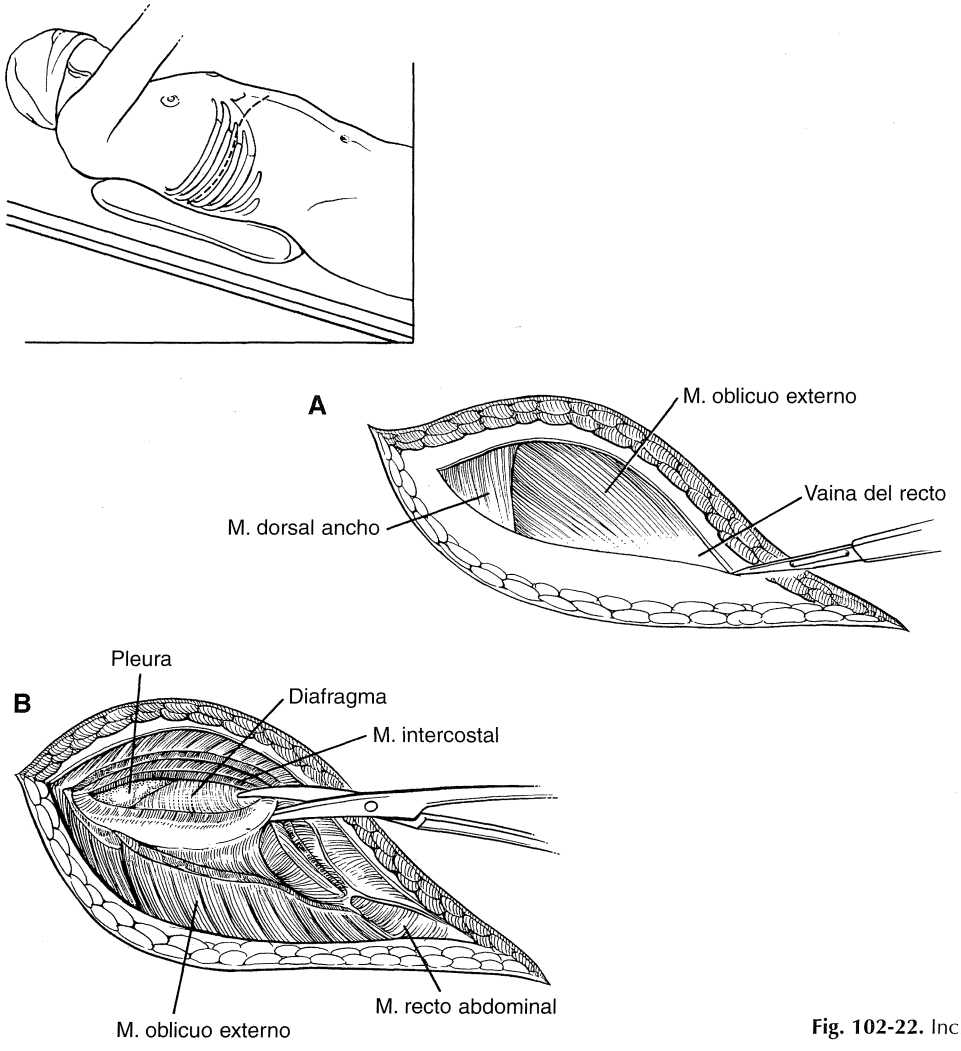
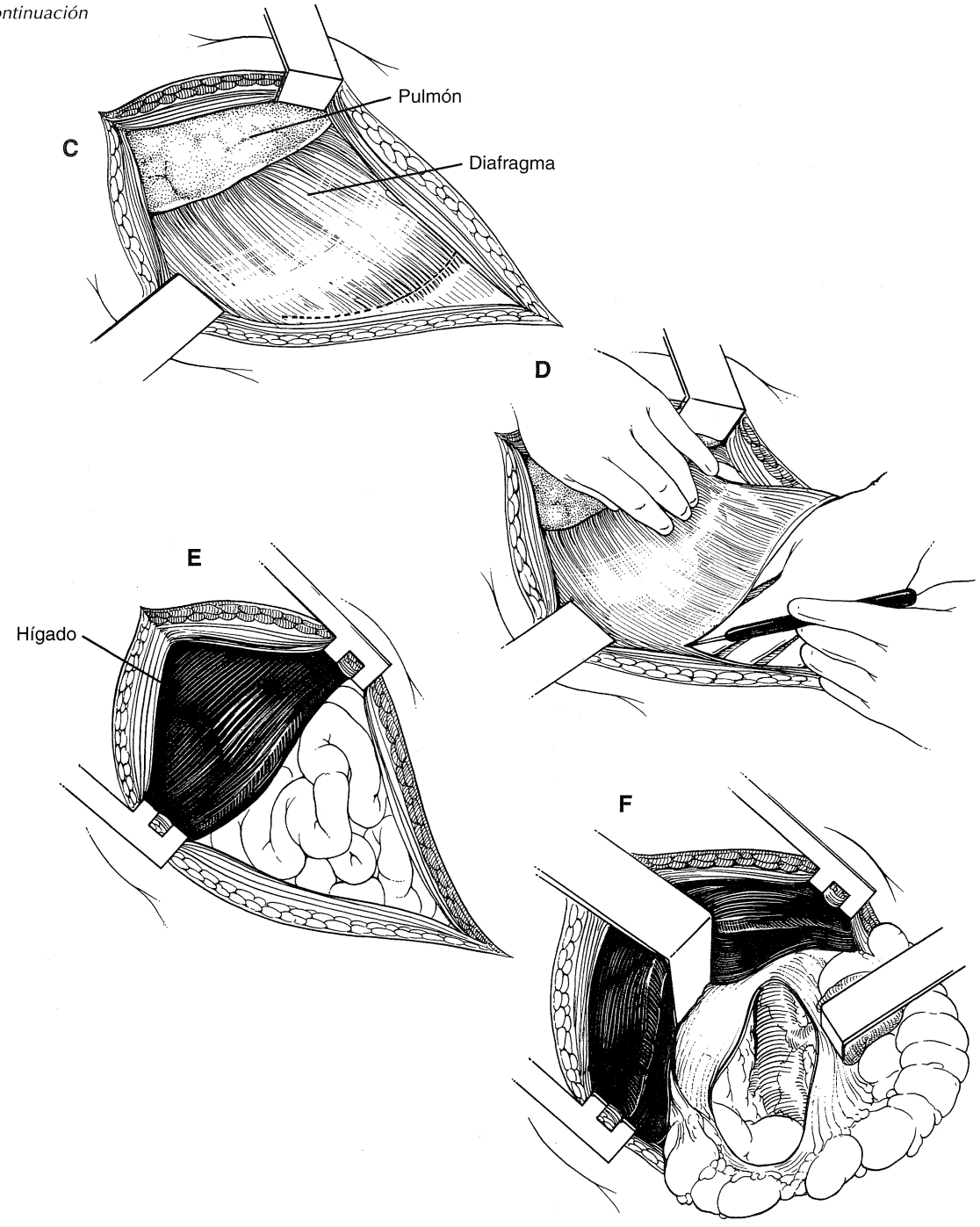


Fig. 102-22. Incisión toracoabdominal derecha.

Fig. 102-22. *Continuación*



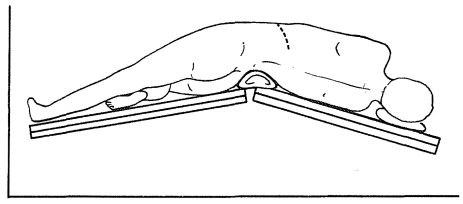
naje bajo agua y se retira por lo general a las 24 a 48 horas del posoperatorio, con la condición de que no exista una pérdida de aire persistente y que la radiografía de tórax muestre una expansión pulmonar satisfactoria.

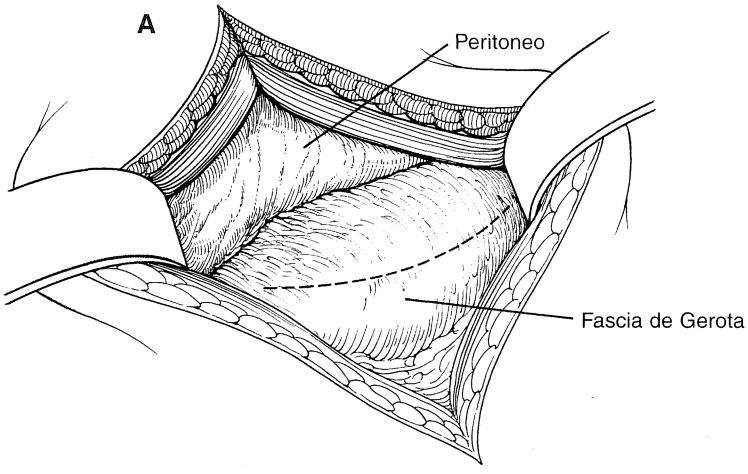
NEFRECTOMÍA SIMPLE

Indicaciones

La nefrectomía simple está indicada en los pacientes con un riñón dañado en forma irreversible debido a infección crónica sintomática, obstrucción, enfermedad calculosa o lesión traumática severa. En ocasiones es apropiado extirpar un riñón comprometido funcionalmente con una de estas afecciones cuando la edad del paciente o el deficiente estado general no permiten la cirugía reconstructiva y siempre que el riñón opuesto sea normal. La nefrectomía puede estar indicada también para tratar la hipertensión renovascular debida a una enfermedad de la arteria renal que no se puede corregir o a un daño parenquimatoso unilateral severo por nefroesclerosis, pielonefritis, reflujo o displasia congénita.

La nefrectomía simple se puede realizar por medio de una variedad de incisiones. **Por lo general se prefiere el**





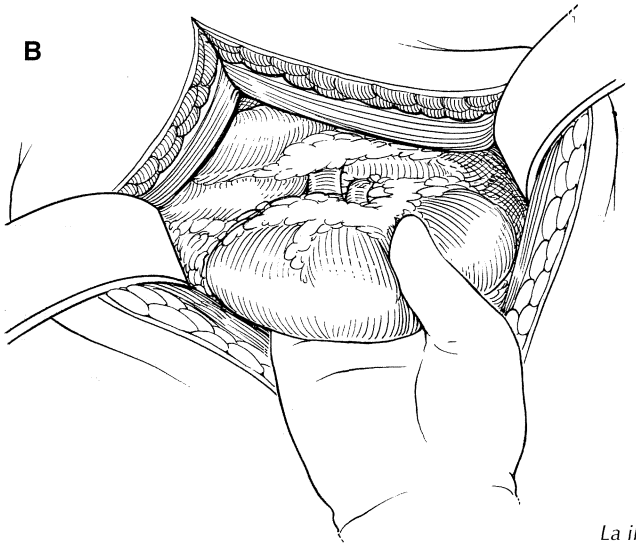


Fig. 102-23. Técnica de la nefrectomía izquierda simple a través de una incisión extraperitoneal por el flanco.

La ilustración continúa en la página siguiente

abordaje extraperitoneal a través del flanco cuando el riñón se encuentra infectado de manera crónica, cuando el paciente es obeso o cuando se han realizado numerosas operaciones abdominales previas. Está indicado el abordaje subcapsular cuando las adherencias o la inflamación perirrenal severa ocultan las relaciones anatómicas entre el riñón y las estructuras circundantes. Se prefiere el abordaje transperitoneal en los pacientes que no pueden tolerar la posición lateral, en los pacientes con enfermedad renal terminal que serán sometidos a nefrectomía bilateral por enfermedad poliquística renal y en los casos de lesión traumática del riñón en los que se requiere un acceso inmediato al pedículo. El abordaje transperitoneal es también beneficioso cuando se han llevado a cabo numerosas operaciones previas a través del flanco con las consiguientes adherencias densas alrededor del riñón. En los pacientes con riñones terminales pequeños se puede realizar nefrectomía bilateral a través de un abordaje posterior bilateral simultáneo (Novick, 1980).

Abordaje a través del flanco

Una vez que se ingresó en el espacio perinéfrico se obtiene el acceso al riñón cortando la fascia de Gerota sobre la cara lateral del órgano para evitar la lesión del peritoneo sobre el que reposa (fig. 102-23A). El plano de división entre la grasa perinéfrica y la cápsula renal por lo general se descubre fácilmente. Se moviliza el riñón por disección roma y, sobre el lado izquierdo, se repliega el páncreas y el duodeno con cuidado hacia la línea media junto con el

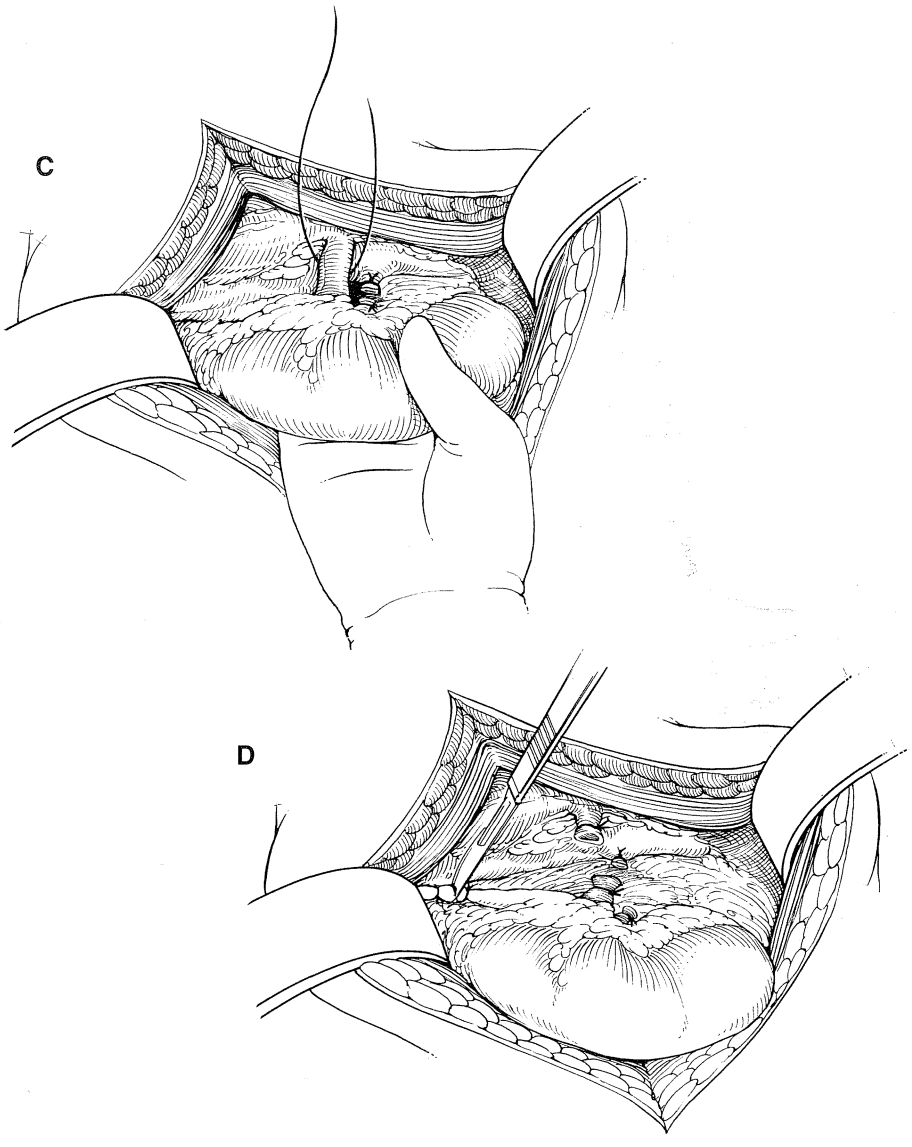


Fig. 102-23. *Continuación*

peritoneo. Se identifica el uréter al movilizar el polo renal inferior. Es preferible seccionar el uréter después de la ligadura del pedículo para evitar la congestión del riñón. Se atrae el riñón hacia abajo y se diseca el polo superior sin obstáculos. Normalmente existe un compartimiento separado en la fascia de Gerota para la glándula suprarrenal, que permite separarla sin dificultades del polo superior.

Se tracciona lateralmente el riñón para identificar la arteria y la vena renal, que se separan de la grasa circundante y los tejidos linfáticos por disección roma (fig. 102-23B). Cuando sea posible es preferible ligar los vasos individualmente, alejados del hilio, y siempre se debe ligar primero la arteria. Por lo general la vena renal se visualiza con facilidad y se moviliza por medio de la ligadura y la sección de las ramas gonadal, suprarrenal y lumbar. Se puede retraer la vena luego para exponer a la arteria, que yace por detrás. De modo alternativo es posible aproximarse a la vena renal por vía posterior, movilizando y retrayendo el riñón hacia la herida. La vena renal y la arteria se ligan individualmente con ligaduras de seda N° 2-0 y luego se cortan (fig. 102-23C). Se pinza y se secciona el uréter y el cabo distal se liga con catgut crómico N° 2-0 para completar la nefrectomía (fig. 102-23D).

Técnica subcapsular

La nefrectomía subcapsular está indicada cuando una inflamación perirrenal severa impide la disección entre el riñón y las estructuras circundantes (Kimbrough y Morse, 1953; Kittredge y Fridge, 1958). Después de haber ingresado en el espacio retroperitoneal se identifica la cápsula renal y se efectúa una incisión longitudinal sobre la superficie lateral del riñón (fig. 102-24A). Al traspasar la cápsula se elabora un plano entre ésta y el parénquima renal sobre la superficie total del riñón hasta el nivel del hilio (fig. 102-24B, C). Se retrae el parénquima renal lateralmente para exponer los vasos renales mayores a medida que entran en el hilio. Se ligan las ramas vasculares y se cortan lo más ale-

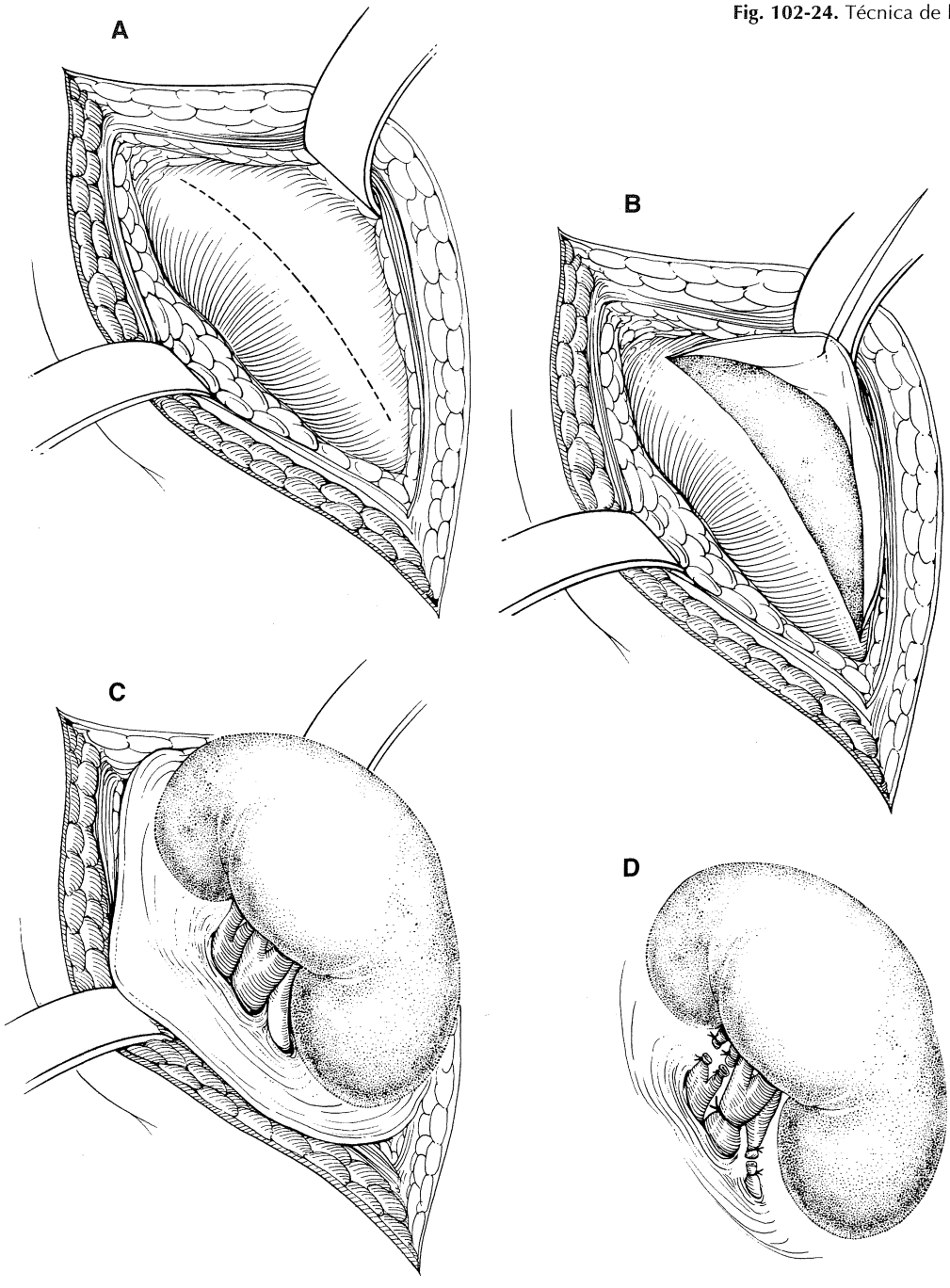


Fig. 102-24. Técnica de la nefrectomía subcapsular.

jadas posible para permitir el control proximal satisfactorio de cada una de ellas (fig. 102-24D). Se liga y se secciona luego el uréter superior para completar la nefrectomía.

Abordaje transperitoneal

En la nefrectomía transperitoneal simple se realiza una incisión subcostal y se ingresa en la cavidad peritoneal. Sobre el lado izquierdo se repliegan hacia arriba y hacia el medio el colon, el páncreas y el bazo para exponer la vena renal izquierda. Es útil el retractor de anillo autosujetante para mantener la exposición del campo quirúrgico (fig. 102-25A).

Se movilizan, ligan y seccionan la vena y la arteria renal (fig. 102-25B). Se ocluye primero la arteria para evitar una pérdida hemática excesiva dentro del riñón. Se moviliza éste en dirección lateral, superior e inferior por disección constante y roma. Es mejor iniciar la disección lateralmente para obtener la movilización máxima antes de abordar el hilio renal posterior donde puede haber venas lumbares friables (fig. 102-25C). En casos de fibrosis perirrenal severa puede ser necesario eliminar algo de la fascia posterior del psoas junto con el riñón. Después de la movilización renal completa se liga y se corta el uréter para completar la nefrectomía.

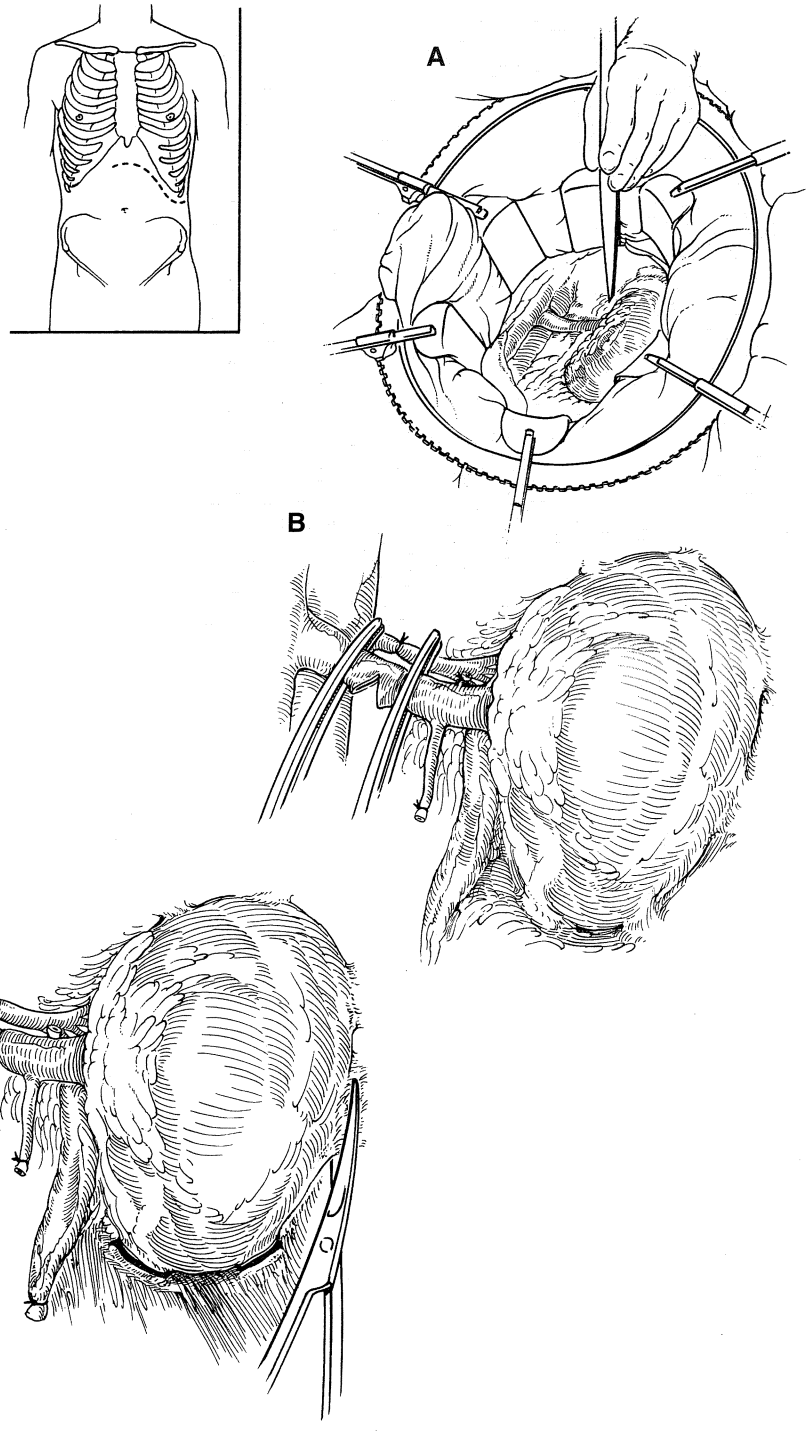


Fig. 102-25. Técnica de la nefrectomía simple transperitoneal a través de una incisión subcostal anterior.

NEFRECTOMÍA RADICAL

Indicaciones y evaluación

La nefrectomía radical es el tratamiento de elección para los pacientes con carcinoma de células renales localizado (CCR) (Robson y col., 1969; Skinner y col., 1971). La evaluación preoperatoria de los pacientes con CCR ha cambiado de manera considerable durante las dos décadas pasadas debido al advenimiento de nuevos métodos por imágenes como la ecografía, la TC y la RM. En muchos casos se puede llevar a cabo una evaluación preoperatoria completa empleando estas modalidades no invasivas. **La arteriografía renal ya no se considera necesaria en forma sistemática antes de la nefrectomía radical**. Todos los pacientes deben someterse a una evaluación para excluir metástasis, que incluye radiografía de tórax, TC abdominal y, en ocasiones, centellograma óseo; el último es necesario solo en los pacientes con dolor óseo o con elevación de la fosfatasa alcalina del

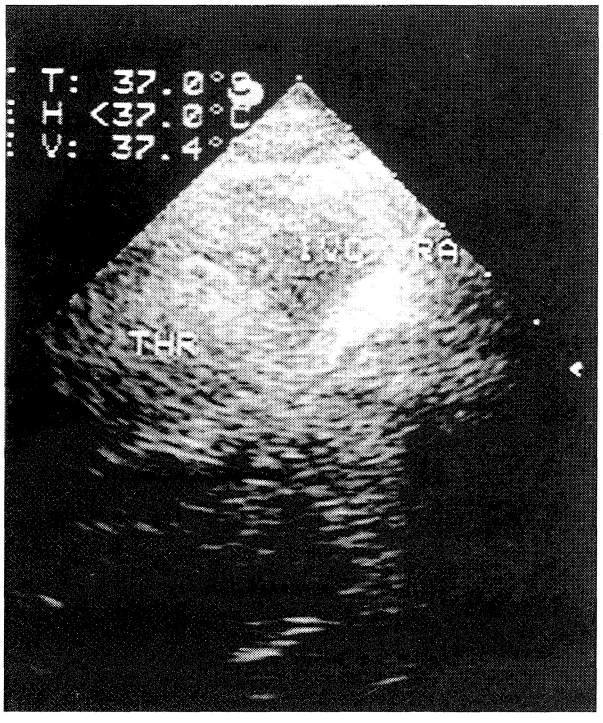


Fig. 102-26. Ecografía transesofágica que muestra un trombo en la vena cava inferior proximal a la aurícula derecha.

suero. Ocasionalmente se efectúa una nefrectomía radical en pacientes con enfermedad metastásica para paliar los severos síntomas locales asociados, para permitirles entrar en un protocolo de tratamiento modificador de la respuesta biológica o de manera simultánea con la resección de una lesión metastásica solitaria.

El compromiso de la VCI en el CCR se produce en el 4 al 10% de los casos y torna más complicada la tarea de la extirpación quirúrgica completa (Schefft y col., 1978). Sin embargo, la resección quirúrgica ofrece la única esperanza de curación y, cuando no hay metástasis, se justifica este enfoque. Se han comunicado tasas de supervivencia a 5 años de 40 a 68% después de escisiones quirúrgicas completas (Libertino y col., 1987; Neves y Zincke, 1987; Skinner y col., 1989; Novick y col., 1990). Los mejores resultados se han obtenido cuando el tumor no comprometía la grasa perinéfrica y los ganglios linfáticos regionales (Cherrie y col., 1982). La extensión cefálica del compromiso de la vena cava no es importante desde el punto de vista del pronóstico y, aun con trombos tumorales intraauriculares, es posible una supervivencia prolongada libre de cáncer después del tratamiento quirúrgico cuando no existen metástasis ganglionares o a distancia (Glazer y Novick, 1996). En el planteo del abordaje operatorio apropiado para la extirpación tumoral es esencial para los estudios radiográficos preoperatorios definir con precisión los límites distales del trombo tumoral de la vena cava.

Se debe sospechar la existencia de un CCR que compromete la VCI en los pacientes que presentan edema de las extremidades inferiores, varicocele, venas abdominales superficiales dilatadas, proteinuria, embolia pulmonar, una masa auricular derecha o la falta de función del riñón afectado. La RM es el estudio diagnóstico preferido para demostrar tanto la presencia como la extensión distal del compromiso de la VCI (Pritchett y col., 1987; Goldfarb y col., 1990). La ecocardiografía transesofágica (fig. 102-26) (Treiger y col., 1991; Glazer y Novick, 1997) y la ecografía color Doppler (McGahan y col., 1993) han mostrado ser estudios diagnósticos útiles. La venografía de la cava inferior se reserva para los pacientes en los que la RM o la ecografía son estudios no provechosos para el diagnóstico o están contraindicados. La arteriografía renal es particularmente útil en los pacientes con CCR que compromete la VCI porque, en el 35 al 40% de los casos, se observa una clara arterialización del trombo tumoral. Cuando está presente este hallazgo, la embolización preoperatoria del riñón a menudo causa la retracción del trombo, lo que facilita su extirpación intraoperatoria. Cuando se considera la necesidad de circulación extracorpórea con paro circulatorio hipotérmico profundo se debe realizar también una angiografía coronaria en el período preoperatorio (Belis y col., 1989; Novick y col., 1990). Si se encuentran lesiones coronarias obstructivas, se pueden reparar simultáneamente durante la circulación extracorpórea.

Técnica estándar

La nefrectomía radical contiene los principios básicos de la ligadura temprana de la arteria y la vena renal, la extirpación del riñón por fuera de la fascia de Gerota, la extirpación de la glándula suprarrenal homolateral y la linfadenectomía desde el pilar del diafragma hasta la bifurcación aórtica (Robson y col., 1969). **Tal vez el aspecto más importante de la nefrectomía radical es la extirpación del riñón por fuera de la fascia de Gerota porque la invasión capsular con compromiso de la grasa perinéfrica ocurre en el 25% de los pacientes. Se ha demostrado que la extirpación de la glándula suprarrenal homolateral no es necesaria en forma habitual a menos que el cáncer comprometa ampliamente al riñón o esté localizado en la porción superior de éste**

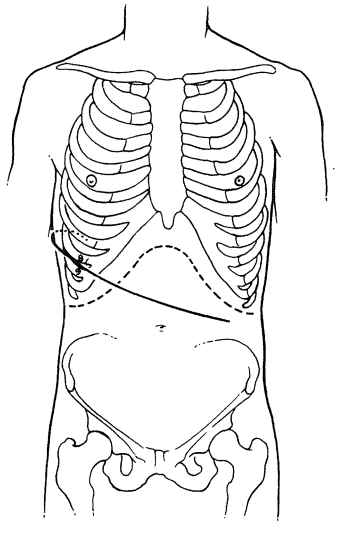


Fig. 102-27. La nefrectomía radical se realiza a través de una incisión toracoabdominal o de una subcostal bilateral.

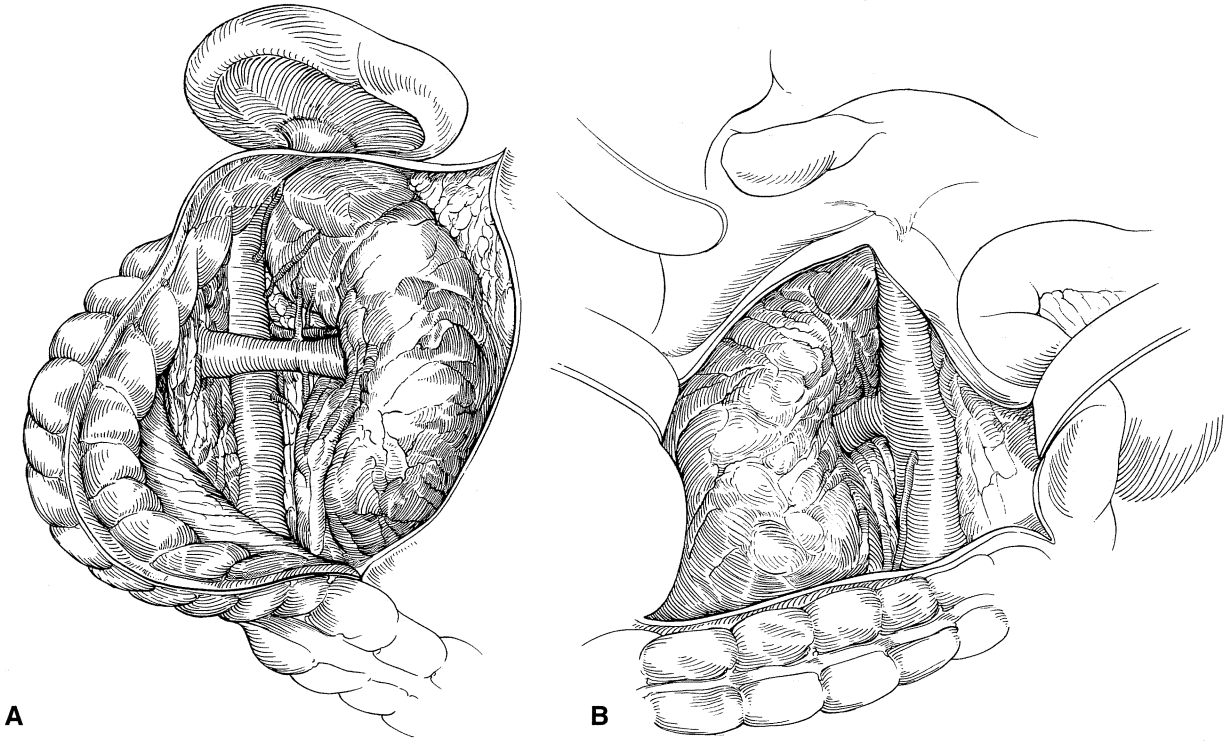


Fig. 102-28. Después de entrar en la cavidad abdominal se repliega el colon hacia la línea media para exponer el riñón izquierdo (**A**) o el derecho (**B**) y los grandes vasos.(Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds.]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.).

(Sagalowsky y col., 1994). Si bien la linfadenectomía permite una estadificación patológica más precisa, su valor terapéutico es discutible. No obstante, puede existir un subgrupo de pacientes con compromiso micrometastásico de los ganglios linfáticos que se pueden beneficiar con la linfadenectomía (Giuliani y col., 1990). La necesidad de realizar en forma sistemática una linfadenectomía completa en todos los casos queda sin resolver y persiste entre los urólogos una divergencia de práctica clínica en relación con este aspecto de la nefrectomía radical.

El abordaje quirúrgico para la nefrectomía radical se determina por el tamaño y la localización del tumor como también por el hábito del paciente. Por lo general la operación se lleva a cabo a través de una incisión transperitoneal para permitir la exploración abdominal en busca de enfermedad metastásica y para el acceso inmediato a los vasos renales con manipulación mínima del tumor. **En lo personal prefiero una incisión subcostal extendida o bilateral para la mayoría de los pacientes. En los pacientes con grandes tumores del polo superior se emplea la incisión toracoabdominal** (fig. 102-27). **En ocasiones utilizo una incisión extraperitoneal a través del flanco para realizar nefrectomía radical en los pacientes de edad avanzada o que corren alto riesgo con tumores pequeños.**

Cuando se efectúa una nefrectomía radical a través de una incisión transperitoneal subcostal se efectúa una exploración completa para excluir enfermedad metastásica después de abrir la cavidad abdominal. Sobre el lado izquierdo el colon se repliega hacia la línea media para exponer los grandes vasos. Esto se facilita por la sección de los ligamentos esplenocólicos, que también ayuda a evitar la tracción excesiva y la lesión del bazo.

Sobre el lado derecho el colon y el duodeno se repliegan hacia la línea media para exponer la vena cava y la aorta (fig. 102-28).

La operación se inicia con la disección del pedículo renal. Sobre el lado derecho la vena renal es corta y se debe tener cuidado de no lesionar la vena cava. Se puede movilizar la arteria renal derecha en sentido lateral a la vena cava o, con un tumor medial de gran tamaño, entre la vana cava y la aorta (fig. 102-29).

Sobre el lado izquierdo la vena renal es bastante larga ya que pasa por encima de la aorta; se la puede movilizar completamente ligando y seccionando las tributarias gonadal, suprarrenal y lumbar; luego se la puede retraer para exponer posteriormente la arteria, que se moviliza hacia la aorta (fig. 102-30). La arteria renal se liga con seda N° 2-0 y se corta y la vena se maneja de manera similar (fig. 102-31).

Se moviliza el riñón por fuera de la fascia de Gerota con disección cortante y roma según necesidad. Las fijaciones vasculares restantes se aseguran con suturas no absorbibles o clips metálicos. Se liga y corta el uréter para completar la extirpación del riñón y la glándula suprarrenal (fig. 102-32).

El procedimiento de nefrectomía clásico incluye la realización de una linfadenectomía regional completa. Los ganglios linfáticos se pueden extirpar en bloque con el riñón y la glándula suprarrenal o por sepa-

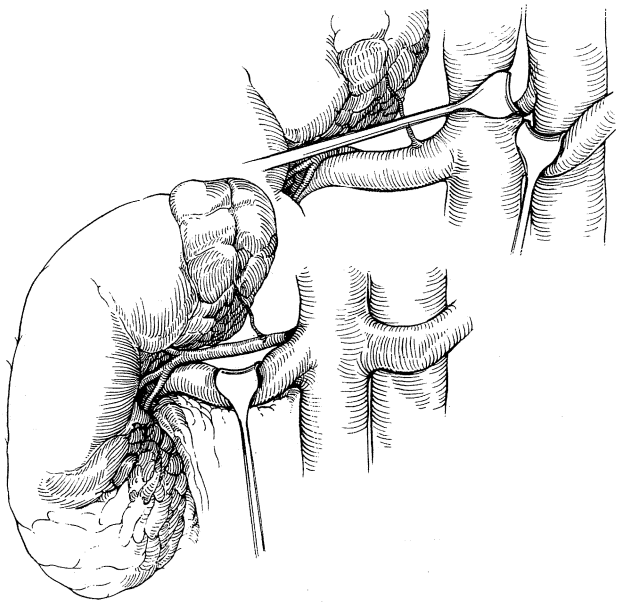


Fig. 102-29. La arteria renal derecha se puede movilizar en forma lateral a la vena cava o bien entre la vena cava y la aorta. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

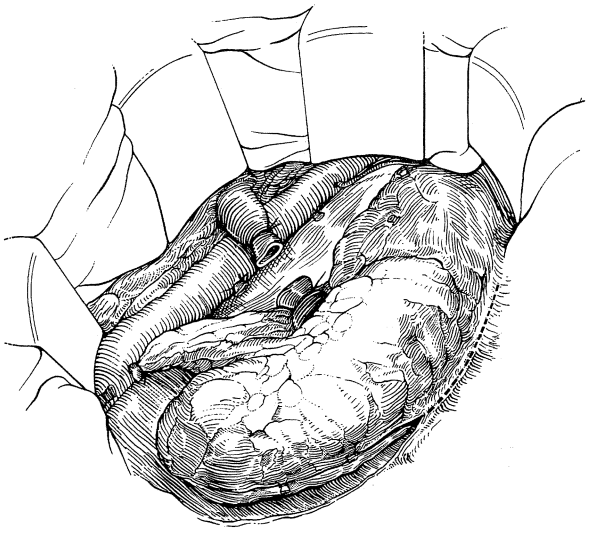


Fig. 102-31. Después de ligar el pedículo y seccionar el uréter se moviliza el riñón por fuera de la fascia de Gerota. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

rado después de la nefrectomía. Se comienza la disección de los ganglios linfáticos en el pilar del diafragma justo por debajo del origen de la AMS. Existe un plano periadventicial definible sin dificultad, próximo a la aorta, al que es posible ingresar de modo que se puede llevar la disección junto a la aorta y sobre el origen de los vasos principales para extraer todo el tejido linfático periaórtico. En el extremo superior se debe tener cuidado para evitar lesionar el origen del tronco celíaco y de la AMS debido a que nacen de la superficie anterior de la aorta. Luego se lleva la disección de los ganglios linfáticos periaórticos y pericaval en bloque hacia abajo hasta el origen de la arteria mesentérica inferior. Se extirpan los ganglios simpáticos y los nervios junto con el tejido linfático. La cisterna quilosa se identifica en sentido me-

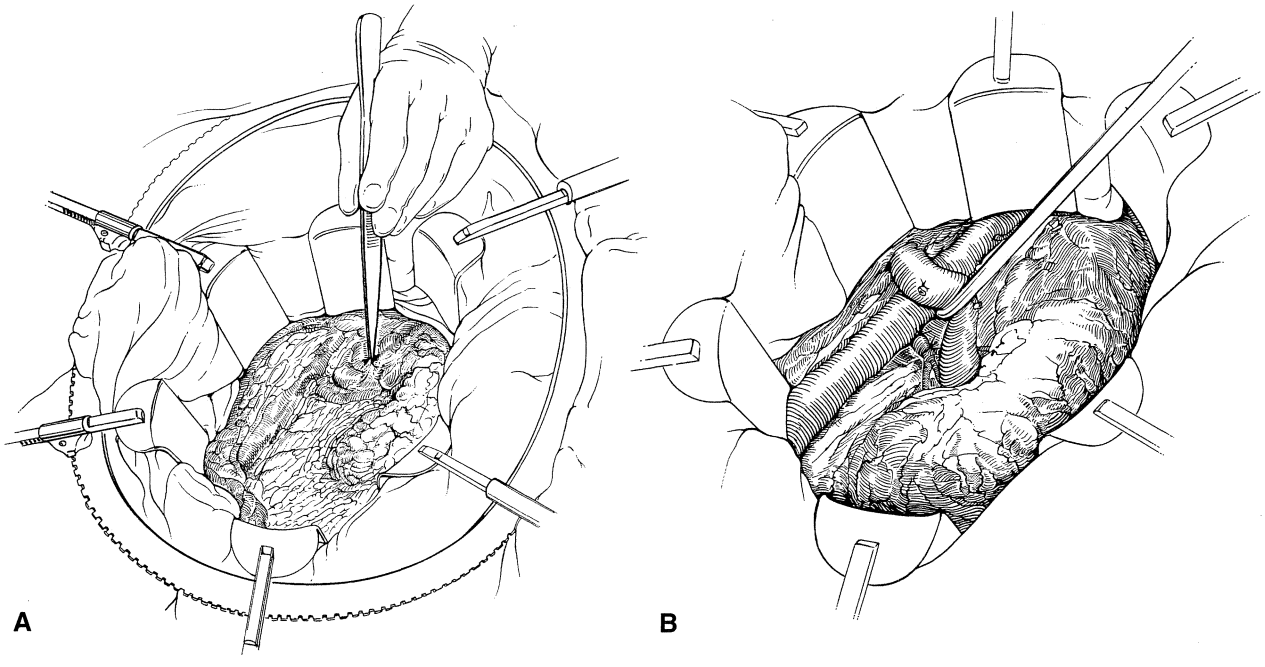


Fig. 102-30. A. Se inserta el separador estático de anillo para mantener la exposición. **B.** La vena renal izquierda se moviliza por la ligadura de sus ramas principales para exponer la arteria posteriormente. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

dial del pilar derecho. Se ligan los vasos linfáticos que ingresan para prevenir la aparición de ascitis quilosa.

Cuando se realiza una nefrectomía radical por un tumor grande del polo superior es preferible la incisión toracoabdominal. Este abordaje se muestra en las figuras 102-33 a 102-35 para los tumores del lado derecho. Una vez que se ha retraído el hígado hacia arriba dentro del tórax se repliega la flexura hepática del colon y el duodeno hacia la línea media para exponer la superficie anterior del riñón y los grandes vasos (fig. 102-33). Se liga la arteria renal con ligaduras de seda N° 2-0 y se corta. Se moviliza el riñón por fuera de la fascia de Gerota. Al traccionar el riñón lateralmente y hacia abajo se exponen las fijaciones vasculares superiores del tumor y de la glándula suprarrenal. La exposición de estos vasos se facilita también por la retracción medial de la VCI (fig. 102-35). Se debe tener cuidado en preservar las ramas venosas hepáticas pequeñas que ingresan en la vena cava en el margen superior de la masa tumoral; luego se la separa suavemente de la superficie inferior del hígado para completar la resección.

Manejo de la hemorragia retroperitoneal

Durante la realización de la nefrectomía radical se puede producir una hemorragia intraoperatoria a partir de la VCI o sus tributarias. El urólogo debe estar familiarizado con los métodos para prevenir y controlar este problema. En la mayoría de los casos la hemorragia es causada por la laceración o la avulsión de venas largas y frágiles que entran en la vena cava en localizaciones predecibles.

Las venas lumbares entran en la cara posterolateral de la vena cava a cada nivel vertebral y la tracción indebida sobre la cava puede conducir a su avulsión con sangrado de difícil control. Para prevenir esta situación se debe tener cuidado durante la disección retrayendo la vena cava muy suavemente con retractores venosos curvos; si se requiere una mayor movilización, se deben disecar estas venas en forma independiente de las estructuras circundantes, ligarlas y cortarlas. Para ligar las tributarias venosas que entran en la vena cava se debe usar material de sutura N° 3-0 y N° 4-0 y no ceñir los nudos muy firmemente porque esto puede producir la ruptura de las venas frágiles con posterior hemorragia. Después de hacer las ligaduras no se deberá traccionarlas muy fuertemente antes de cortar los extremos, otra vez por temor a la avulsión de la entrada de las venas en la vena cava.

Un segundo lugar de sangrado predecible es la entrada de la vena gonadal derecha en la superficie anterolateral de la vena cava. Esta es una vena con una pared extremadamente fina y su tracción excesiva o la movilización de la cava a este nivel puede conducir a su avulsión, con la hemorragia siguiente.

Un tercer sitio predecible de sangrado se encuentra a nivel de las venas renales, donde a menudo transcurren por la cara posterior venas lumbares grandes desde la vena renal izquierda justo al lado de la aorta o desde la cara posterior de la vena cava, próxima a la entrada de la vena renal derecha. La movilización imprudente de las venas renales, sin considerar estas venas frágiles y a menudo de gran calibre, puede concluir con una hemorragia severa que puede ser difícil de controlar.

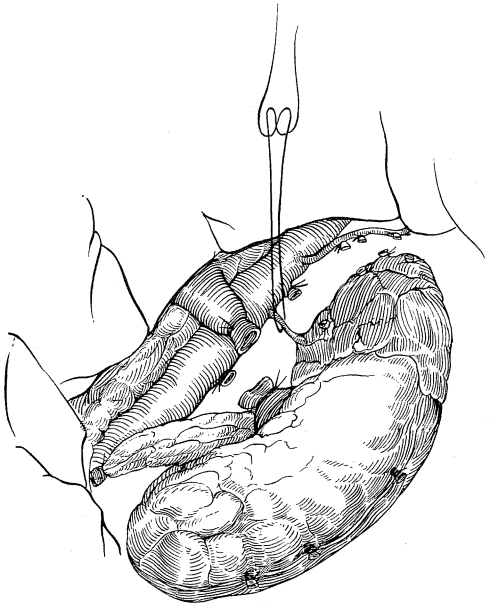


Fig. 102-32. Se ligan y cortan las ligaduras vasculares mediales remanentes para completar la nefrectomía. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

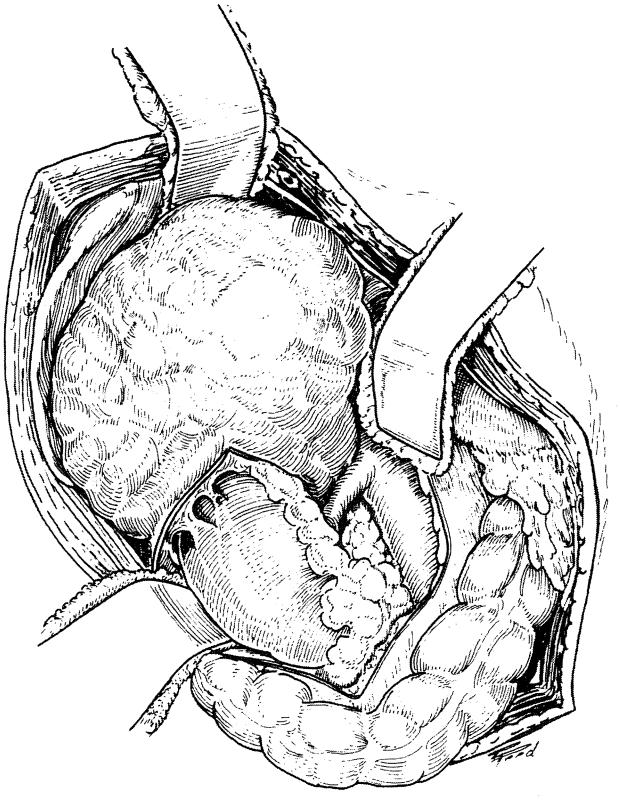


Fig. 102-33. Exposición de un tumor grande del polo superior derecho a través de una incisión toracoabdominal. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

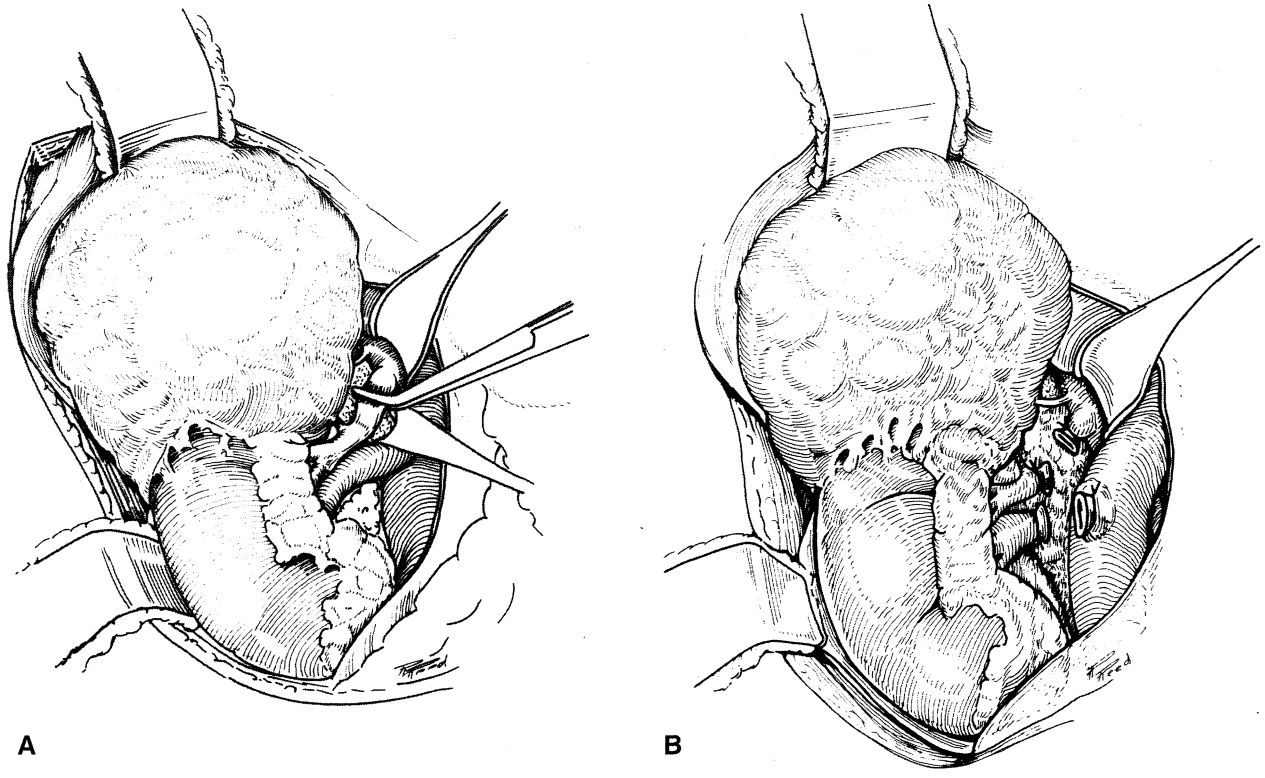


Fig. 102-34. Se ligan y cortan la arteria y la vena renal. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

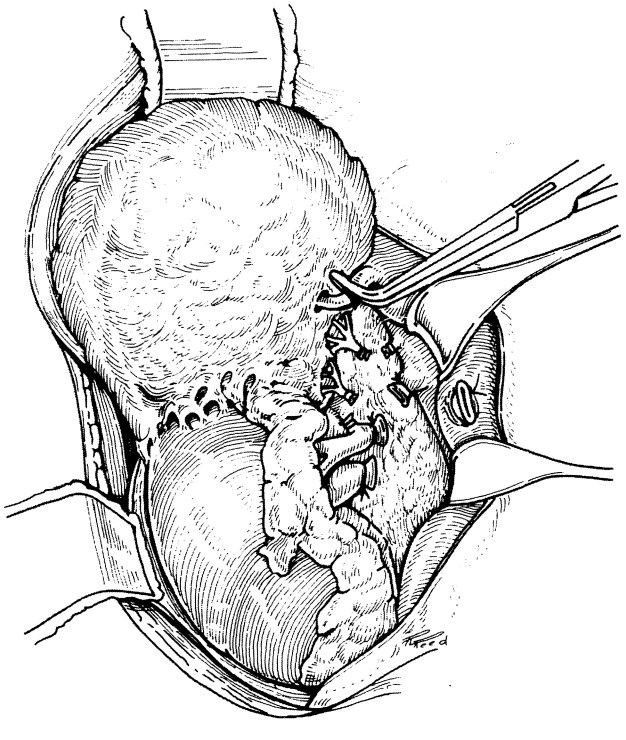


Fig. 102-35. Se retrae la vena cava hacia la línea media para exponer las fijaciones vasculares superiores remanentes, que son ligadas y seccionadas. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

Un cuarto lugar predecible de hemorragia se encuentra a nivel de la vena suprarrenal derecha que entra en la VCI. Esta vena es ancha y friable, y a menudo se halla más alta de lo que el cirujano espera y se debe liberar con cuidado de las estructuras circundantes para evitar la avulsión a partir de la vena cava.

Finalmente se puede prevenir la hemorragia excesiva mediante una cuidadosa disección en planos adecuados de tejido a lo largo de la vena cava. Esto puede resultar difícil cuando el tumor compromete la vena cava, pero por lo general es posible establecer un plano a lo largo de la pared de la vena que, si se continúa, permite una exposición segura y relativamente sin sangre. El cirujano debe seguir el principio general de aislar un área de relativa normalidad de la vena cava y trabajar hacia arriba y hacia abajo a partir de ese nivel para exponer las porciones enfermas.

Si se produce una laceración inadvertida de la vena cava o una avulsión de las venas entrantes, se puede lograr el control de la hemorragia por medio de una variedad de técnicas. La presión directa sobre el sitio de sangrado permite un control inmediato hasta que se pueda ganar una exposición mayor, iluminar el campo adecuadamente y alcanzar aspiradores o retractores adicionales si fuesen necesarios. Si la laceración compromete la pared anterior o lateral de la cava y es de longitud considerable, es posible controlarla prontamente por la aplicación de una serie de clamps de Allis sobre los bordes de la laceración de modo seriado; se los cose luego con material de sutura vascular continua N° 5 (fig. 102-36).

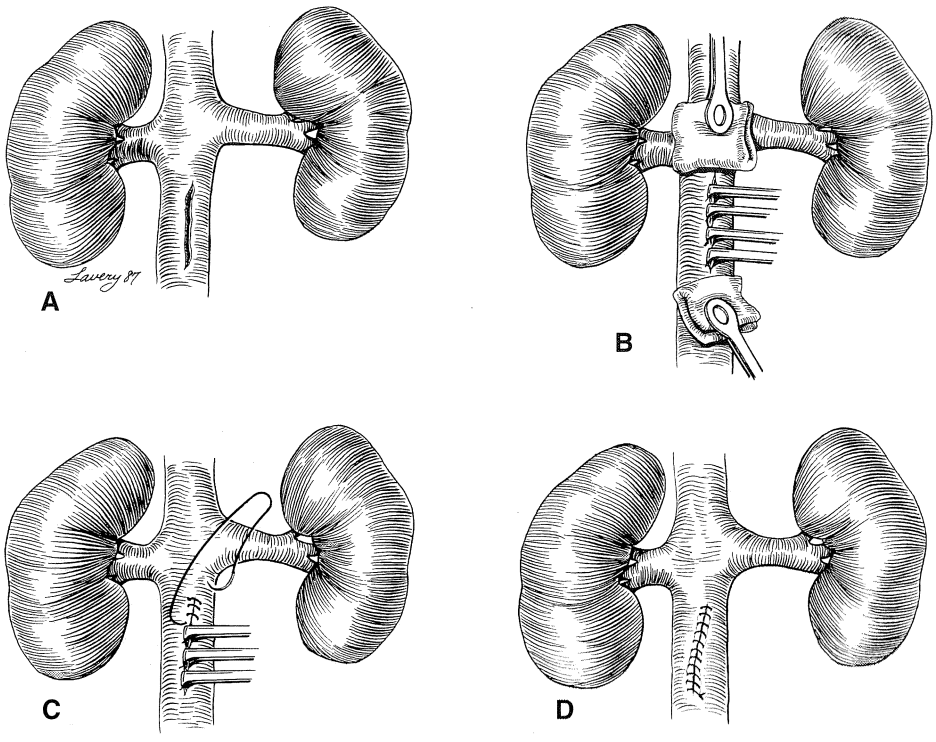


Fig. 102-36. Técnica para la reparación de una laceración extensa de la vena cava. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.).

Si la causa de sangrado es la avulsión de una vena lumbar entrante, se debe desplazar a la vena cava hacia la línea media con compresión digital por encima y por debajo del sitio de sangrado, hasta exponer la entrada posterolateral de la vena avulsionada; luego se la pinza con uno o dos clamps de Allis, que se pueden usar como traccionadores para permitir una mejor visión de la avulsión y suturarla con material vascular. Es posible que se presente una hemorragia persistente a partir del extremo proximal de una vena avulsionada, que puede haberse retraído dentro del músculo psoas y tornado difícil su reparación. Esto se logra controlar en algunos casos pinzando el extremo de la vena con una pinza hemostática que luego se rota para exponer mejor el extremo de la vena para su ligadura (fig. 102-37). Si esto no es posible, si puede controlar el sangrado insertando una sutura en ocho con seda N° 2 a través del músculo que cubre la vena.

El sangrado de las grandes venas lumbares que ingresan por la cara posterior de la vena renal izquierda o la pared posterior de la vena cava cerca de la entrada de la vena renal derecha puede ser particularmente difícil (fig. 102-38). A menudo se requiere mayor movilización de la vena cava y de las venas renales mientras se mantiene la compresión sobre el sitio de sangrado. A veces se debe aplicar un clamp lateral de Satinsky en la entrada de la vena renal, como también un clamp distal bulldog más allá del punto de sangrado en la vena renal para controlar la hemorragia y permitir el cierre del defecto venoso. En ocasiones se requiere también la movilización y rotación suave de la vena cava o de las renales, o de ambas a la vez, para lograr una exposición óptima. En esta situación, también, la entrada distal de la vena lumbar en la musculatura posterior puede causar un sangrado incómodo y se debe controlar como se describió previamente.

Nefrectomía radical con compromiso de la vena cava infrahepática

Existen cuatro niveles de compromiso de la vena cava en el CCR que se caracterizan de acuerdo con la extensión distal del trombo tumoral (fig. 102-39). **La incisión transperitoneal subcostal bilateral por lo general proporciona una exposición excelente para realizar la nefrectomía radical y eliminar el trombo de la VCI**

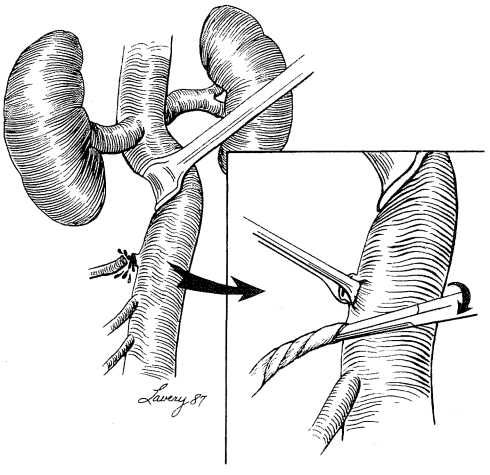


Fig. 102-37. Técnica para ligar los extremos de las venas lumbares avulsionadas de la vena cava inferior. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

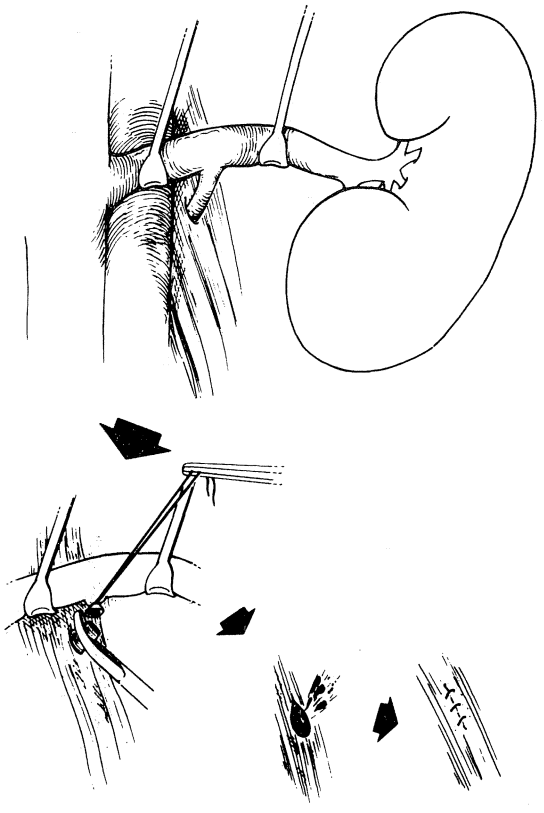


Fig. 102-38. Técnica para ligar los extremos de las venas lumbares avulsionadas a partir de la vena renal izquierda. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

perirrenal o infrahepática. Para los tumores extremadamente grandes que comprometen el polo superior del riñón se puede emplear de manera alternativa una incisión toracoabdominal. Después de ingresar en el abdomen se repliega el colon en dirección medial y se inserta un retractor de anillo autorretenido para mantener la exposición del retroperitoneo (fig. 102-40A). Se ligan y se cortan la arteria renal y el uréter, se moviliza todo el riñón hacia afuera de la fascia de Gerota y se lo deja fijado solo por la vena renal (fig. 102-40B, C). Durante su disección inicial se debe tener cuidado para evitar una manipulación innecesaria de la vena renal y la vena cava.

Luego se diseca por completo la vena cava de las estructuras circundantes por encima y por debajo de la vena renal y se moviliza también la vena renal opuesta. Es esencial obtener la exposición y el control de la vena cava suprarrenal por encima del nivel del trombo tumoral. Si es necesario, se ligan y cortan las venas perforantes del lóbulo caudado del hígado para permitir la separación de este lóbulo de la vena cava. Esta maniobra puede permitir exponer de 2 a 3 cm adicionales de la parte superior de la vena cava. Se ocluye luego la vena cava por debajo del trombo con un clamp venoso de Satinsky y se asegura suavemente la vena renal opuesta con un pequeño clamp vascular bulldog. Finalmente, durante la preparación para la trombectomía tumoral, se coloca un clamp de Satinsky curvo alrededor de la vena cava suprarrenal por encima del nivel del trombo (fig. 102-40D).

Se incide luego la superficie anterior de la vena renal sobre el trombo tumoral y se continúa la incisión hacia atrás con las tijeras, pasando justo por debajo del trombo (fig. 102-40E). En la mayoría de los casos no existe fijación del trombo a la pared de la vena cava. Después de haber circunscrito la vena renal se ejerce una suave tracción del riñón hacia abajo para extraer el trombo tumoral de la vena cava (fig. 102-40F). Una vez extraída la muestra se puede liberar el clamp de la vena cava suprarrenal de manera temporal a medida que el anestesista aplica presión pulmonar positiva; esta maniobra puede asegurar que ningún pequeño fragmento remanente del trombo sea vertido libremente desde la vena cava. Cuando se completa la trombectomía tumoral, se repara la incisión de la cavotomía con una sutura vascular N° 5-0 continua (fig. 102-40G).

En algunos casos existe invasión tumoral directa de la cava a nivel de la entrada de la vena renal y por distancias variadas. Esto requiere la resección de una porción de la pared de la vena cava. La estenosis de la luz de la cava de hasta el 50% no afecta en forma adversa el mantenimiento de su permeabilidad. Si se presenta mayor estenosis se puede realizar la reconstrucción de la cava con un injerto libre de pericardio.

En algunos pacientes durante la cirugía se encuentra invasión más extensa del tumor dentro de la pared de la vena cava. El pronóstico de estos pacientes es por lo general desfavorable, en particular cuando se encuentran comprometidas también las tributarias venosas hepáticas. La decisión de proceder a la escisión quirúrgica radical debe ser entonces considerada con cuidado. Se deben tener en mente varios principios importantes cuando se emprende una resección de la vena cava en bloque. La resección de la porción infrarrenal de la vena cava por lo general se puede efectuar con seguridad porque en la mayoría de los casos se ha desarrollado un importante suministro venoso colateral. Con los tumores del lado derecho también es posible la resección de la vena cava suprarrenal siempre que la vena renal izquierda sea ligada de manera distal a las tributarias gonadales y adrenales, que le proveen entonces el drenaje venoso colateral al riñón izquierdo. Con los tumores del riñón izquierdo la vena cava suprarrenal no se puede resecar con seguridad debido a la escasez del drenaje venoso colateral desde el riñón derecho. En esos casos el drenaje venoso renal derecho se puede mantener preservando una franja de la vena cava libre de tumor, extendida, de ser necesario, con un parche pericárdico; de modo alternativo, se puede autotrasplantar el riñón derecho a la pelvis o bien colocar un injerto de la vena safena interpuesto desde la vena renal derecha hasta la esplénica, la mesentérica inferior o la porta (fig. 102-41).

Nefrectomía radical con compromiso de la vena cava intrahepática o suprahepática

En los pacientes con CCR y un trombo de la VCI intrahepática o suprahepática la dificultad de la escisión

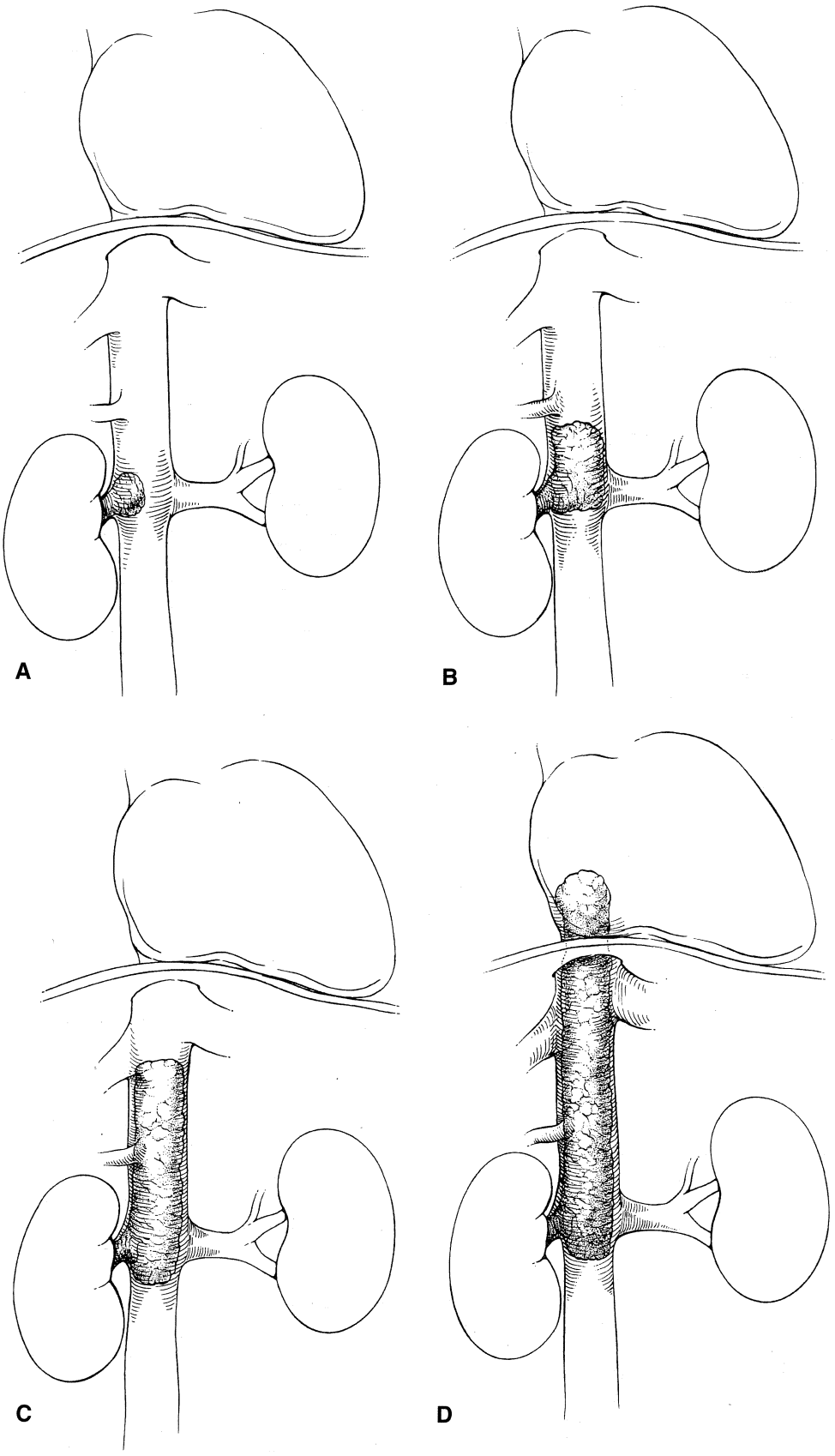


Fig. 102-39. Clasificación de los trombos tumorales de la vena cava inferior del carcinoma de células renales, de acuerdo con la extensión distal del trombo, como perirrenal (**A**), infrahepático (**B**), intrahepático (**C**) y suprahepático (**D**). (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

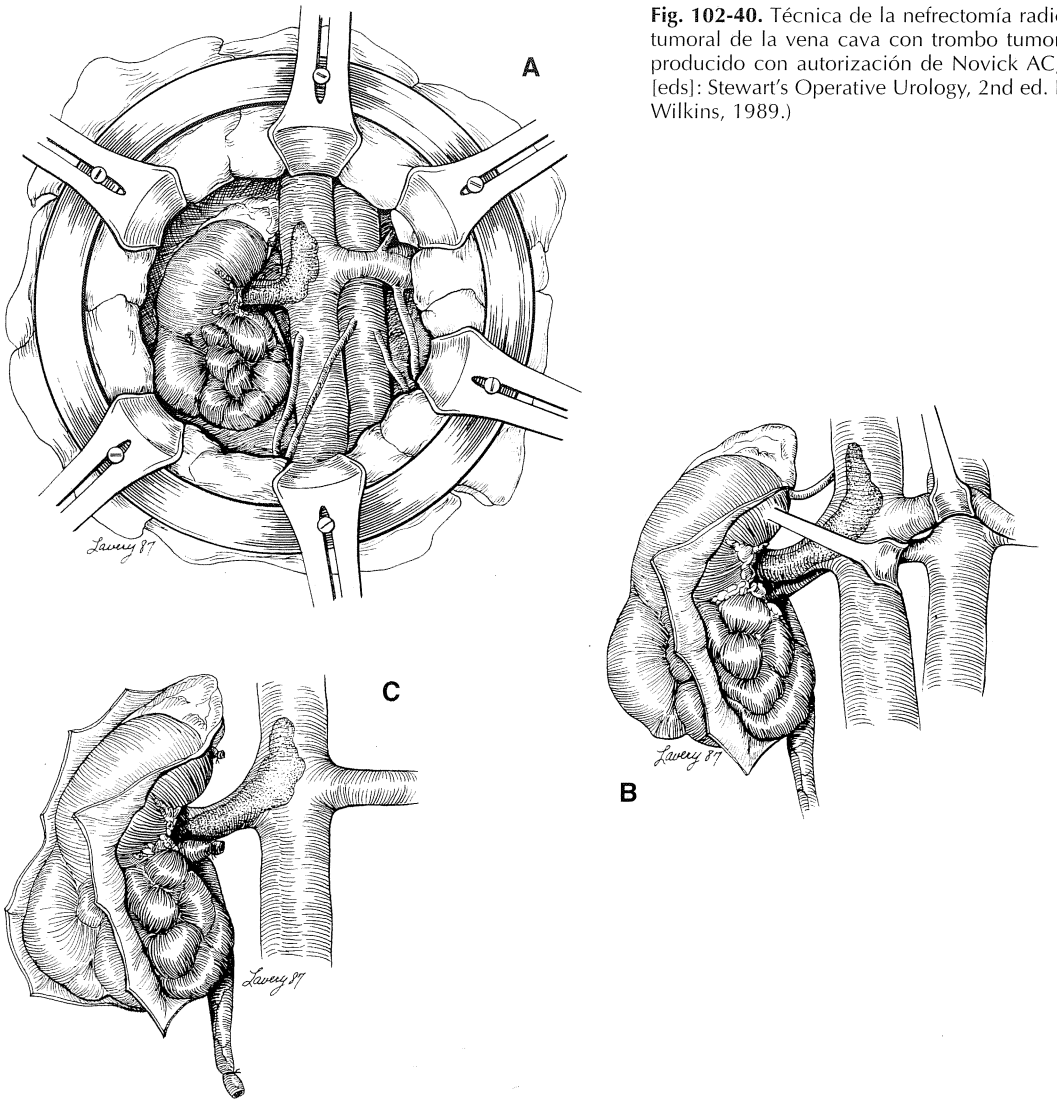


Fig. 102-40. Técnica de la nefrectomía radical y la trombectomía tumoral de la vena cava con trombo tumoral infrahepático. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

quirúrgica aumenta de manera significativa. En estos casos se debe modificar la técnica operatoria porque no es posible obtener el control subdiafragmático de la vena cava por encima del trombo tumoral. Se han empleado varias maniobras quirúrgicas diferentes para proporcionar exposición adecuada, prevenir la hemorragia grave y lograr la extirpación completa del tumor en estas condiciones (Cummings y col., 1979; Novick, 1980; Foster y col., 1988; Skinner y col., 1989; Burt, 1991).

Una técnica para obtener el control vascular comprende la oclusión temporaria de la porción intrapericárdica suprahepática de la VCI. Para reducir la congestión venosa hepática y el incómodo sangrado retrógrado se ocluyen también de manera temporal la porta y la AMS (Skinner y col., 1989). Una desventaja de este abordaje es que la oclusión de los últimos vasos puede tolerarse con seguridad por solo 20 minutos. Este abordaje tampoco es aplicable en los casos de extensión tumoral hacia la aurícula derecha. **En la Cleveland Clinic el abordaje preferido consiste en emplear circulación extracorpórea con paro circulatorio hipotérmico profundo para la mayoría de los pacientes con trombos tumorales supradiafragmáticos complejos y para todos los pacientes con trombos tumorales auriculares derechos** (Marshall y Reitz, 1986). En 43 pacientes se comunicó una experiencia favorable con este abordaje (Novick y col., 1990) y un estudio posterior mostró supervivencia libre de tumor a largo plazo excelente después de su utilización en pacientes con trombos auriculares derechos (Glazer y Novick, 1996). Los aspectos técnicos relevantes se describen a continuación.

Se emplea una incisión subcostal bilateral para la parte abdominal de la operación. Después de confirmar la resecabilidad se realiza una esternotomía (fig. 102-42). El monitoreo intraoperatorio se obtiene mediante una línea arterial, un catéter de presión venosa central de luz múltiple y un catéter arterial pulmonar. Se controla la temperatura nasofaríngea y de la vejiga. Se induce la anestesia con fentanilo, sufentanilo o tiopental y se mantiene con un agente narcótico de inhalación (Welch y col., 1989).

Se moviliza por completo el riñón por fuera de la fascia de Gerota con sección de la arteria renal y el uréter,

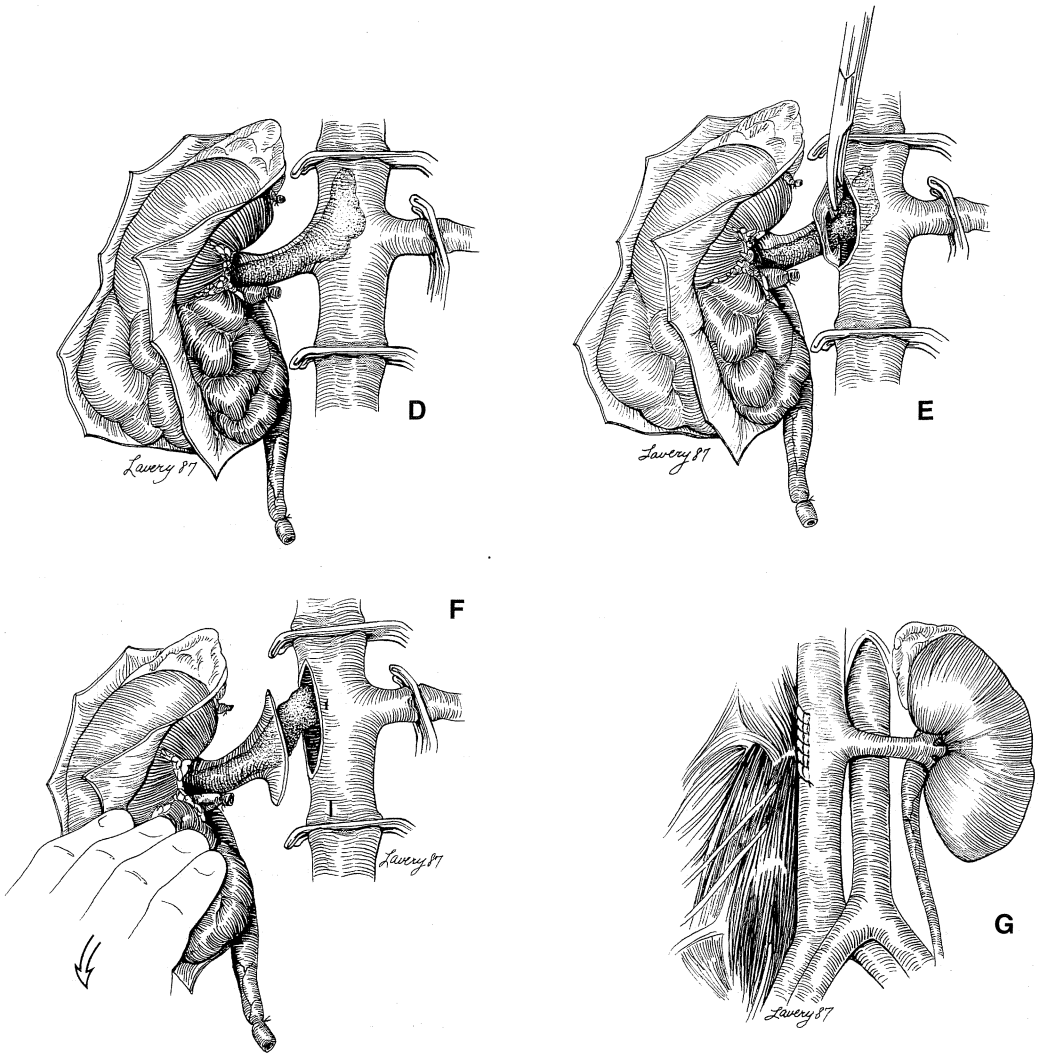


Fig. 102-40 *Continuación*

de modo que el riñón queda sujeto solo por la vena renal. Se exponen también la vena cava infrarrenal y la vena renal contralateral. Con este abordaje no es necesaria la disección extensa y la movilización de la vena cava suprarrenal. En el caso de un tumor renal izquierdo la exposición adecuada es algo más difícil de lograr. La exposición simultánea de la vena cava sobre la derecha y el tumor sobre la izquierda no se consigue de inmediato simplemente por replegar el colon izquierdo hacia la línea media. Personalmente he abordado esto trasponiendo el riñón izquierdo movilizado hacia adelante a través de una ventana en el mesenterio del colon izquierdo mientras mantenía fija la vena renal. Esta maniobra produce una exposición excelente de la vena cava abdominal con la

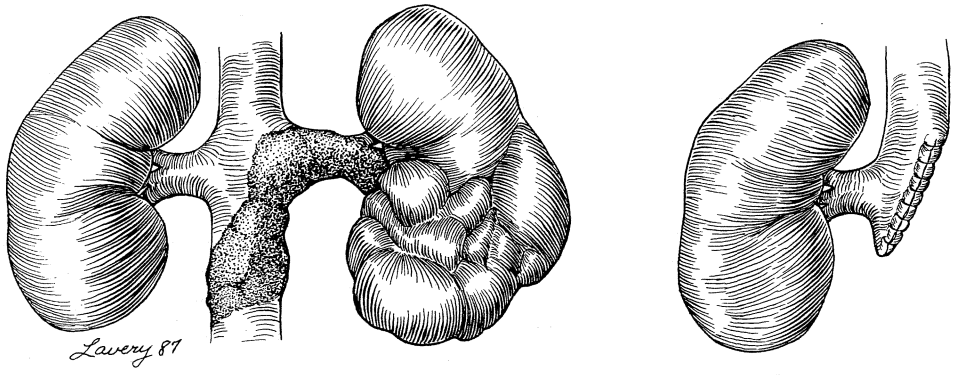


Fig. 102-41. Con la resección de la vena cava se puede mantener el drenaje venoso renal derecho preservando una franja de la vena cava libre de tumor. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.).

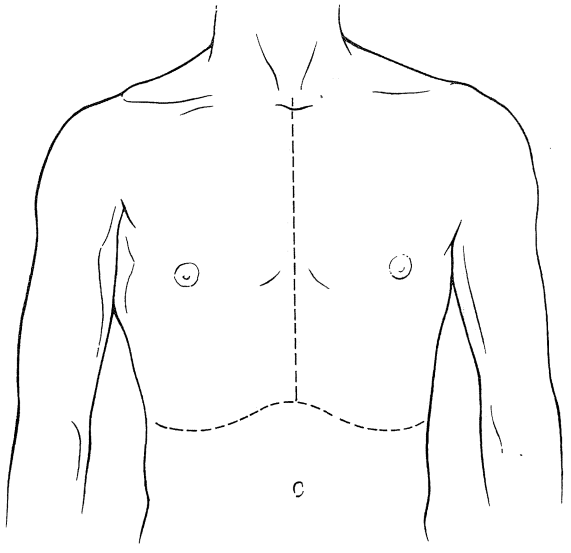


Fig. 102-42. Incisión quirúrgica para realizar la nefrectomía radical con extirpación de un trombo tumoral de la vena cava suprahepática. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

vena renal izquierda y el riñón sujetados. Es esencial una hemostasia retroperitoneal meticulosa antes de proceder a la circulación extracorpórea debido al riesgo de sangrado asociado con la heparinización sistémica.

Se expone el corazón y los grandes vasos a través de una esternotomía mediana. Se hepariniza, se colocan cánulas venosas en la aorta ascendente y en la aurícula derecha y se inicia la circulación extracorpórea (fig. 102-43). Cuando el corazón fibrila, se pinza la aorta y se infunde una solución cardiopléjica cristaloide. En condiciones de paro circulatorio se inicia una hipotermia profunda por medio de la reducción de la temperatura sanguínea del flujo arterial con valores tan bajos como 10°C. Se envuelven en hielo la cabeza y el abdomen durante el proceso de enfriamiento. Después de aproximadamente 15 a 30 minutos se obtiene una temperatura central de 18°C a 20°C.

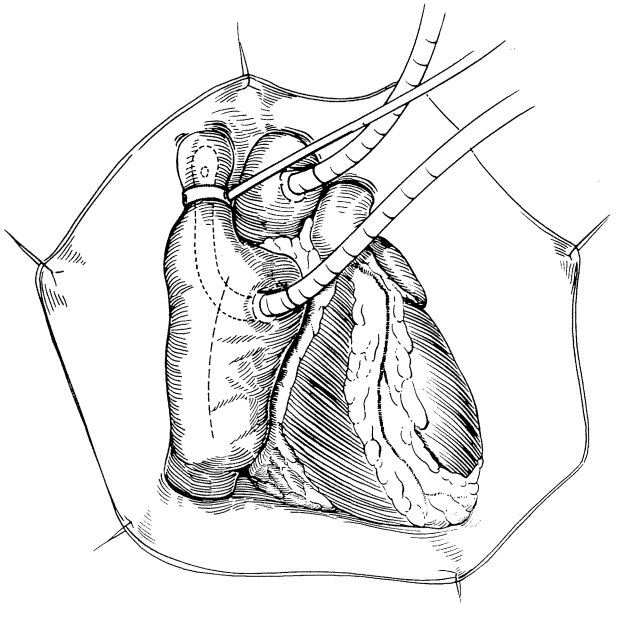


Fig. 102-43. Se colocan cánulas en la aorta ascendente y la aurícula derecha en la preparación de la circulación extracorpórea. Se muestra el lugar donde se hará la incisión en la aurícula derecha. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

En este punto se detiene el flujo a través de la máquina de perfusión y se drena el 95% del volumen sanguíneo en la bomba, sin flujo hacia ningún órgano.

Se puede extirpar ahora el trombo tumoral en un campo operatorio esencialmente libre de sangre. Se realiza una incisión en la VCI a la entrada de la vena renal comprometida y se circunscribe el ostium. Cuando el tumor se extiende a la aurícula derecha, se la abre al mismo tiempo (fig. 102-44A). Si es posible se extirpa el trombo tumoral intacto con el riñón. Con frecuencia este paso no es posible debido a la friabilidad del trombo y su adherencia a la pared de la vena cava. En estos casos se requiere la extirpación en sacabocado del trombo desde arriba y abajo. **En condiciones de paro circulatorio hipotérmico profundo se puede inspeccionar directamente la luz interior íntegra de la vena cava para asegurarse de que se extirparon por completo todos los fragmentos del trombo**. El paro circulatorio hipotérmico puede mantenerse con seguridad por lo menos 40 minutos sin incurrir en un accidente cerebral isquémico (Svensson y col., 1993). En casos difíciles este intervalo se puede extender ya por el mantenimiento de un flujo sanguíneo "en goteo" a una tasa de 5 a 10 mL/kg por minuto (Mault y col., 1993) ya por perfusión cerebral retrógrada accesoria (Pagano y col., 1995).

Después de la extirpación completa de todo el trombo tumoral se cierra la vena cava con sutura vascular N° 5 continua y también la aurícula derecha (fig. 102-44B). Una vez reparadas la vena cava y la aurícula derecha se inicia el recalentamiento del paciente. Si se requiere un bypass arterial coronario, se lo realiza durante el período de recalentamiento. Este proceso requiere 20 a 45 minutos y se lo continúa hasta obtener una temperatura central cercana a los 37°C. Se termina entonces la circulación extracorpórea. Se realiza la descanulación y se administra sulfato de protamina para revertir los efectos de la heparina. Cuando se sospecha una coagulopatía, se puede suministrar plaquetas, plasma fresco, acetato de desmopresina o una combinación. La aprotinina ha mostrado ser eficaz en revertir la coagulopatía asociada con la circulación extracorpórea (Bidstrup y col., 1989) pero puede inducir complicaciones trombóticas. Se colocan tubos de drenaje en el mediastino, pero el abdomen no se drena en forma sistemática.

En pacientes con trombos tumorales no adherentes de la vena cava supradiafragmática que no se extienden a la aurícula derecha el bypass venovenoso en la forma de una derivación cavaauricular constituye una técnica útil (Foster y col., 1988; Burt, 1991). En este abordaje se ocluyen de manera temporal la vena cava intrapericárdica, la infrarrenal y la vena renal opuesta. Se insertan cánulas en la aurícula derecha y la vena cava infrarrenal. Se conectan estas cánulas a una bomba prepa-

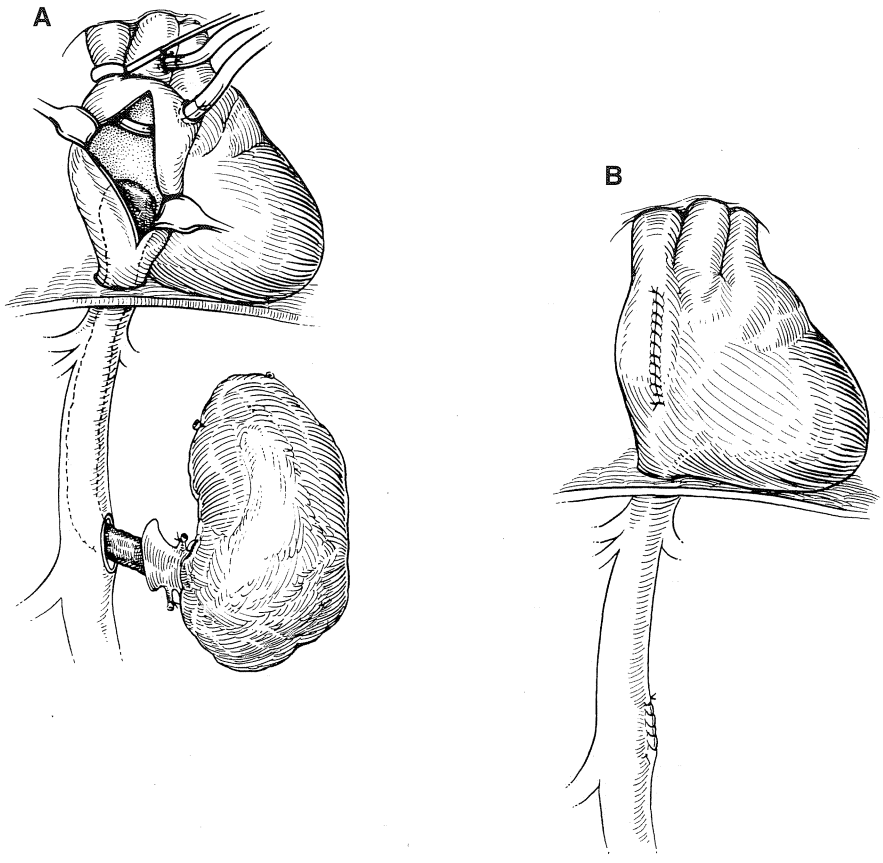


Fig. 102-44. A. Se corta el ostium de la vena renal de manera circunferencial y se abre la aurícula derecha. **B.** Después de haber extirpado el trombo tumoral se cierran las incisiones de la cavotomía y la auriculotomía.

rada para mantener un flujo adecuado desde la vena cava hasta el corazón derecho (fig. 102-45). Esto evita la hipotensión obligatoria asociada con la oclusión temporal sola de la vena cava intrapericárdica y la infrarrenal. Después de iniciado el bypass venovenoso se abre la vena cava abdominal y se extirpa el trombo. Si durante la extracción del trombo el sangrado desde las venas hepáticas es de difícil control, se puede ocluir también la vena porta (maniobra de Pringle). Después de eliminar el trombo se lleva a cabo la reparación de la vena cava como se describió previamente. Esta técnica es más simple que el bypass cardiopulmonar con paro circulatorio hipotérmico pero a veces acarrea mayor sangrado operatorio.

Complicaciones

Después de la nefrectomía radical se producen complicaciones en el alrededor del 20% de los pacientes y la mortalidad operatoria es de cerca del 2% (Swanson y Borges, 1983). Las complicaciones sistémicas pueden ocurrir como sucede después de cualquier procedimiento quirúrgico. Éstas incluyen el infarto miocárdico, la insuficiencia cardíaca congestiva, el accidente cerebrovascular, la embolia pulmonar, la atelectasia, la neumonía y la tromboflebitis. Se puede reducir la incidencia de estos problemas con una preparación preoperatoria adecuada, evitando la hipotensión intraoperatoria, con la reposición apropiada de sangre y líquidos, ejercicios de respiración posoperatorios, movilización precoz y sostén elástico de las piernas tanto durante la cirugía como después de ella.

Se debe excluir siempre una lesión gastrointestinal intraoperatoria y reparar y drenar las laceraciones. Los desgarros del hígado se pueden reparar con sutura de colchonero. Las lesiones esplénicas por lo general requieren esplenectomía, si bien las laceraciones pequeñas se pueden manejar con la aplicación de Avitene u Oxycel. Las lesiones de la cola del páncreas, que en ocasiones se presentan con la nefrectomía radical izquierda, se manejan mejor con la amputación parcial.

Una complicación posoperatoria particularmente inquietante es la fístula pancreática debido a una lesión intraoperatoria no reconocida del páncreas. Por lo general esto se manifiesta en el período posoperatorio inmediato con signos y síntomas de pancreatitis aguda y drenaje de un líquido alcalino por la incisión. La TC del abdomen muestra una colección líquida en el retroperitoneo. Se debe analizar el pH y la presencia de amilasa en el líquido drenado a través de la incisión. **El tratamiento involucra el drenaje percutáneo o quirúrgico de la colección líquida para evitar el desarrollo de un seudoquiste o un absceso pancreático** (Zinner y col., 1974; Spirnak y col., 1984). Casi todas las fístulas se cierran en forma espontánea con el establecimiento de un drenaje adecuado. Debido a que la curación de una fístula pancreática es un proceso generalmente lento se sostiene también al paciente con hiperalimentación. El cierre quirúrgico por escisión del tracto fistuloso y la creación de una anastomosis entre el páncreas y un asa en Y-de-Roux del yeyuno son necesarios solo en forma ocasional en pacientes con drenaje prolongado.

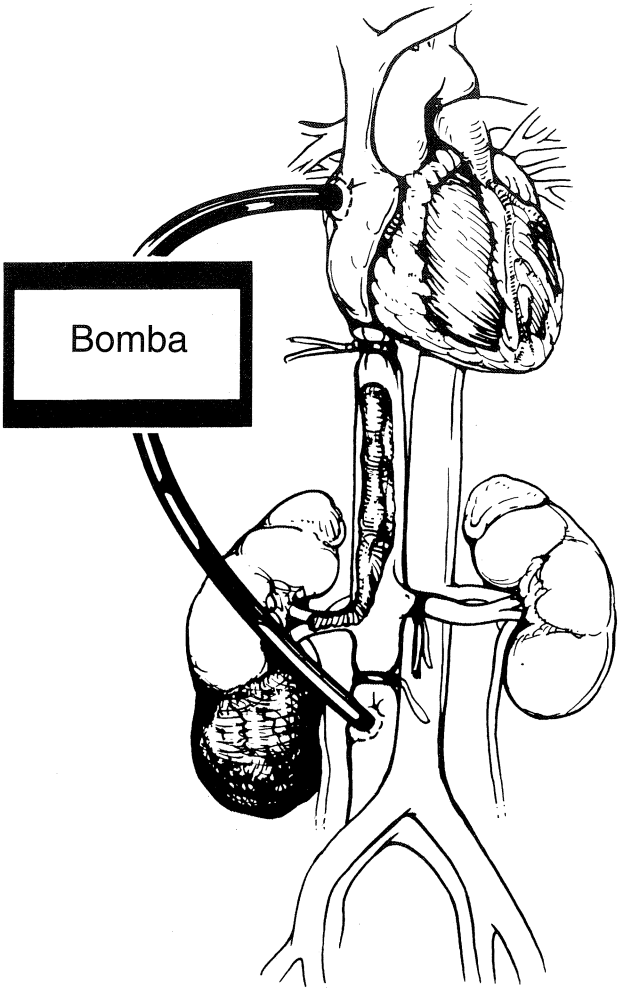


Fig. 102-45. Técnica del bypass venovenoso para la extirpación del trombo tumoral de la vena cava supradiafragmática.

Otros problemas gastrointestinales que a veces se presentan incluyen al íleo generalizado o la obstrucción funcional causada por un íleo localizado del colon ubicado sobre la fosa renal operada. No se debe dar alimentación oral hasta que se constaten los ruidos intestinales adecuados y la eliminación de gases. En los casos más severos se utiliza aspiración nasogástrica. Cuando se anticipa un período de íleo prolongado o el paciente se encuentra en estado nutricional deficiente, se debe instituir hiperalimentación parenteral.

Después de la nefrectomía radical se puede producir una hemorragia secundaria que se manifiesta por dolor, signos de shock, abultamiento del abdomen o del flanco y la pérdida de sangre a través de la incisión o el sitio de drenaje. Si bien la hemorragia puede provenir del riñón o del pedículo renal, en ocasiones proviene de una lesión no reconocida de las estructuras vecinas como el bazo, el hígado o los vasos mesentéricos. Los pacientes deben recibir sangre o líquidos según necesidad. En la mayoría de los casos es mejor reabrir la herida, evacuar el hematoma y asegurar el punto de sangrado. En caso de hemorragia difusa por un trastorno de la coagulación puede requerirse el taponamiento de la herida con gasa en forma temporal y luego quitarla de modo gradual después de las 24 a 48 horas.

Durante las incisiones toracoabdominales o las del flanco se puede presentar un neumotórax. Las lesiones pleurales son por lo general reconocidas de inmediato y reparadas con sutura crómica N°3 o N°4 continua. Antes de completar el cierre de la incisión se inserta un catéter de Nelaton en la cavidad pleural y se ata un punto de sutura en jareta alrededor del catéter. Se pide al anestesiólogo que hiperinsufle los pulmones. Con la hiperinsuflación y la aspiración sobre el catéter se fuerza al aire y al líquido del hemitórax a salir a través del catéter de Nelaton, que luego se extrae, y se anuda la sutura. Un método alternativo consiste en colocar el cabo distal del catéter en una vasija con agua. A medida que el anestesiólogo hiperinsufla los pulmones se fuerza al aire y al líquido a salir a través del catéter hacia la vasija con agua. Cuando se ingresa en la pleura, se debe tomar una radiografía de tórax en el cuarto de recuperación para asegurarse de que se ha producido la expansión adecuada del pulmón. El neumotórax mayor del 10%, a tensión o que produce dificultad respiratoria, requieren la inserción de un tubo torácico.

La atelectasia posoperatoria es común en los pacientes que se someten a nefrectomía radical y probablemente es secundaria a la posición del paciente durante el procedimiento; es una causa frecuente de fiebre posoperatoria y se puede tratar en forma eficaz con fisioterapia pulmonar, que incluye respirar profundamente, toser y realizar una espirometría incentivada.

La infección es una complicación común hallada en el período posoperatorio. Las infecciones superficiales de la herida se manejan mejor con la extirpación de los puntos de sutura y las grapas para permitir el drenaje. Las infecciones más profundas se deben tratar con el establecimiento de un drenaje adecuado y la administración de los antibióticos apropiados cuando existen manifestaciones sistémicas de infección. Si el drenaje es persistente y profuso, se debe considerar la posibilidad de un cuerpo extraño retenido o una comunicación fistulosa con el intestino. La acumulación de linfa o líquido seroso en la fosa renal o la pleura se manejan mejor de manera expectante, a menos que causen dificultad respiratoria. Estas acumulaciones se pueden infectar o complicarse con hemorragia si son tratadas con aspiración por aguja.

En el posoperatorio se puede desarrollar una insuficiencia renal temporal después de la ligadura de la vena renal izquierda junto con nefrectomía radical derecha y extensión de un trombo tumoral en la vena cava (Clark, 1961; Pathak, 1971). **En esta afección la insuficiencia renal es probablemente secundaria a la obstrucción venosa y en general se resuelve a medida que mejora el drenaje con el desarrollo de venas colaterales, si bien en ocasiones se requiere hemodiálisis temporal**. Siempre se prefiere, de ser posible, preservar el drenaje de la vena renal izquierda en la vena cava para disminuir el riesgo de esta complicación. Como se mencionó previamente, **la ligadura de la vena renal derecha conduce a la insuficiencia renal completa y permanente**.

Cuando se utiliza una incisión a través del flanco para realizar la nefrectomía, se puede producir una eventra-

ción o un bulto en el posoperatorio. El nervio intercostal yace inmediatamente por debajo de la costilla correspondiente entre el músculo oblicuo interno y el transverso del abdomen. Durante la cirugía se debe realizar un esfuerzo para respetar este nervio disecándolo tanto desde el sector proximal como del distal, para permitir un almohadillado cuidadoso y su retracción fuera del campo operatorio porque la sección puede provocar la desnervación muscular. En el posoperatorio, la desnervación muscular con abultamiento del flanco se debe diferenciar de una eventración, la cual es rara. En esta última se palpa generalmente un defecto de la fascia.

NEFRECTOMÍA PARCIAL POR ENFERMEDAD MALIGNA

El interés por la nefrectomía parcial, o cirugía que preserva la nefrona para el CCR, se ha visto estimulada por los avances en los estudios por imágenes del riñón, las técnicas quirúrgicas mejoradas, el aumento del número de CCR en etapas tempranas descubiertos de manera casual y la buena supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a esta forma de tratamiento. La nefrectomía parcial es la resección local completa de un tumor renal mientras se deja la mayor cantidad posible de parénquima renal funcionante normal del riñón afectado.

Las indicaciones aceptadas para la nefrectomía parcial incluyen las situaciones en las cuales la nefrectomía radical dejaría al paciente anéfrico con la necesidad inmediata de diálisis. Esto incluye a los pacientes con CCR bilateral o con CCR que compromete a un riñón funcionante solitario. Esta última circunstancia puede estar presente debido a una agenesia renal unilateral, a una extirpación previa del riñón contralateral o a un deterioro irreversible de la función del riñón contralateral por una enfermedad benigna. **Otra indicación para la nefrectomía parcial es representada por los pacientes con CCR unilateral y un riñón opuesto funcionante, cuando este último presenta una afección que podría amenazar su función futura, como enfermedad calculosa, pielonefritis crónica, estenosis de la arteria renal, reflujo ureteral o enfermedades sistémicas como la diabetes y la nefroesclerosis** (Licht y Novick, 1994).

Los estudios han clarificado el papel de la nefrectomía parcial en los pacientes con CCR unilateral localizado y un riñón contralateral normal. Estos datos **indican que la nefrectomía radical y la nefrectomía parcial proporcionan un tratamiento curativo igualmente eficaz para los pacientes que presentan un CCR claramente localizado, pequeño (menor de 4 cm) y único** (Butler y col., 1995; Lerner y col, 1996). Los resultados de la nefrectomía parcial son menos satisfactorios en los pacientes con CCR localizados múltiples o grandes (más de 4 cm) y la nefrectomía radical continúa siendo el tratamiento de elección en esos casos cuando el riñón opuesto es normal. La ventaja funcional renal a largo plazo de la nefrectomía parcial con un riñón opuesto normal requiere mayores estudios. Este procedimiento está indicado también en ocasiones en el manejo de pacientes con carcinoma de células transicionales de la pelvis renal del tumor de Wilms cuando la preservación del parénquima renal funcionante es una consideración de relevancia clínica (Zincke y Neves, 1984; Ziegelbaum y col., 1987).

La tasa de éxito técnico con la nefrectomía parcial para el CCR es excelente y en varios estudios se han comunicado tasas de supervivencia específica de cáncer a 5 años de 87 a 90% en estos pacientes (Morgan y Zincke, 1990; Steinbach y col., 1992; Licht y Novick, 1994). Estas tasas de supervivencia son comparables con las obtenidas después de nefrectomía radical, en particular en el caso de los CCR de estadio bajo. La mayor desventaja de la nefrectomía parcial para CCR es el riesgo de la recurrencia tumoral local posoperatoria en el riñón operado, que se ha observado en el 4 al 6% de los casos (Morgan y Zincke, 1990; Steinbach y col., 1992; Licht y Novick, 1994). Estas recurrencias locales son más probablemente una manifestación de CCR multifocal microscópico no detectado en el remanente renal. Si bien el riesgo de recurrencia tumoral local después de nefrectomía radical no se ha estudiado, presumiblemente es muy bajo.

En un estudio de la Cleveland Clinic se revisaron resultados de la nefrectomía parcial para el tratamiento del CCR esporádico localizado en 485 pacientes. El seguimiento posoperatorio medio fue de 4 años (Hafez y col., 1999). Las tasas de supervivencia a 5 años global y específica de cáncer en la serie fueron de 81 y 92%, respectivamente. Se desarrolló CCR recurrente en el posoperatorio en 44 pacientes (9%), incluidos 16 (3,2%) con recurrencia local en el riñón remanente y 28 (5,8%) con enfermedad metastásica. Estos datos confirman que la nefrectomía parcial proporciona un tratamiento eficaz para los enfermos con CCR localizado cuando la preservación de la función renal es una consideración clínica.

La evaluación de los pacientes con CCR para nefrectomía parcial debe incluir una prueba preoperatoria que excluya enfermedad local extensa o metastásica. En la mayoría de los casos la arteriografía renal preoperatoria para delinear la vascularización intrarrenal ayuda a extirpar el tumor con mínima pérdida de sangre y daño al parénquima normal adyacente. Esta prueba se puede diferir en pacientes con tumores periféricos pequeños. La venografía renal selectiva se realiza en pacientes con tumores grandes o localizados en el centro para evaluar la presencia de trombosis venosa intrarrenal secundaria a la enfermedad maligna (Angermeier y col., 1990); si se la encuentra, implica un estadio tumoral local más avanzado y también aumenta la complejidad técnica de la escisión tumoral. **La TC que muestra volúmenes tridimensionales es una modalidad de imágenes no invasiva que puede mostrar con precisión el parénquima renal y la anatomía vascular en una forma familiar para los cirujanos urólogos** (Coll y col., 1999). **Los datos integran información esencial a partir de la arteriografía, la venografía, la urografía excretora y la TC convencional de dos dimensiones en una única modalidad de imágenes, y se evita así la necesidad de estudios por imágenes más invasivos** (fig. 102-46).

En los pacientes con CCR sincrónicos bilaterales de gran tamaño por lo general empleo en primer lugar un abordaje del riñón dispuesto para la nefrectomía parcial.

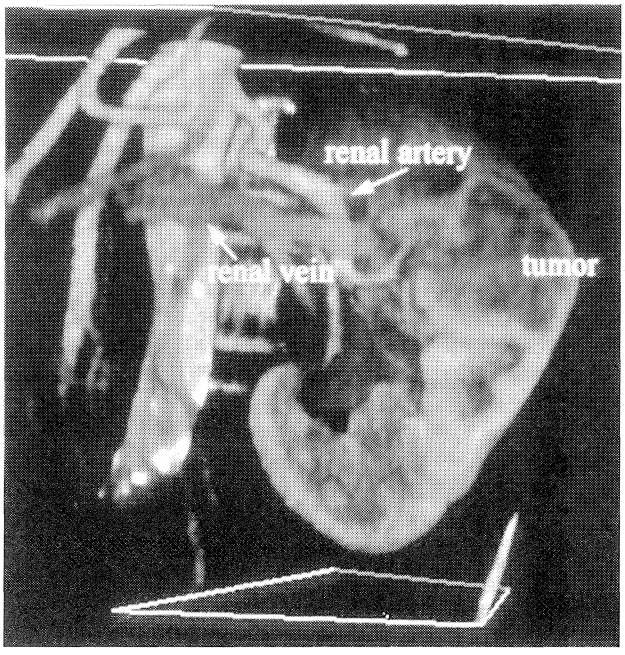


Fig. 102-46. Tomografía computarizada tridimensional que muestra un tumor en la porción superior del riñón izquierdo con el suministro arterial y venoso.

Luego, alrededor de 1 mes después de haber documentado un resultado técnicamente exitoso realizo nefrectomía radical o una segunda nefrectomía parcial sobre el riñón opuesto. De esta manera la cirugía por etapas elimina la necesidad de diálisis temporal en el caso de producirse insuficiencia renal isquémica después de la escisión del CCR con preservación de nefronas. En los pacientes con CCR sincrónicos bilaterales pequeños se efectúan nefrectomías parciales bilaterales simultáneas.

Por lo general es posible realizar nefrectomía parcial in situ para enfermedad maligna utilizando un abordaje operatorio que optimice la exposición del riñón, asociando una técnica quirúrgica meticulosa con el conocimiento de la anatomía vascular renal en relación con el tumor. La hidratación preoperatoria y la administración de manitol son medidas auxiliares importantes para asegurar una perfusión renal óptima durante la operación. Para casi todas estas operaciones utilizo la incisión extraperitoneal a través el flanco en el lecho de la 11ª o 12ª costilla; ocasionalmente empleo la incisión toracoabdominal para tumores muy grandes que comprometen la porción superior del riñón. Estas incisiones permiten al cirujano operar sobre el riñón movilizado casi a nivel de la piel y proveen una exposición excelente de los vasos renales periféricos (fig. 102-47). Con una incisión transperitoneal subcostal anterior, el riñón se encuentra localizado de manera invariable en la profundidad de la herida y la exposición quirúrgica simplemente no es tan buena. La cirugía extracorpórea hoy es raramente requerida en estos pacientes.

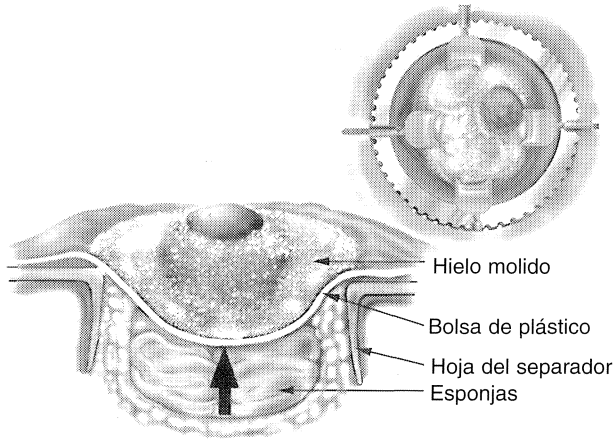


Fig. 102-47. Se demuestra la elevación del riñón movilizado al nivel de la piel por medio de la colocación de esponjas debajo de la bolsa plástica que contiene el hielo molido.

Cuando se realiza nefrectomía parcial in situ para una enfermedad maligna, el riñón se moviliza dentro de la fascia de Gerota mientras que la grasa perirrenal alrededor del tumor se deja intacta. Para los tumores renales periféricos pequeños no es necesario controlar la arteria renal. En la mayoría de los demás casos, sin embargo, la nefrectomía parcial se realiza más eficazmente después de la oclusión temporal de esta arteria. Esta medida no solo limita el sangrado intraoperatorio, sino que reduce la turgencia del tejido renal y mejora el acceso a las estructuras intrarrenales. Cuando es posible, es útil dejar permeable la vena renal durante toda la operación. Esta medida disminuye la isquemia renal intraoperatoria y, al permitir el sangrado venoso retrógrado, facilita la hemostasia porque contribuye a la identificación de las pequeñas venas renales seccionadas. En los pacientes con tumores localizados en el centro es necesario ocluir la vena renal de manera temporal para minimizar el sangrado intraoperatorio de las ramas venosas principales seccionadas.

Cuando se interrumpe la circulación renal en forma temporal, se emplea la hipotermia renal in situ para proteger contra la lesión posisquémica. El enfriamiento de superficie del riñón con hielo molido permite hasta 3 horas de isquemia segura sin daño renal permanente. Una advertencia importante con este método es mantener el riñón entero cubierto con hielo molido durante 10 a 15 minutos inmediatamente después de ocluir la arteria renal y antes de comenzar la nefrectomía parcial (véase fig. 102-47). Se requiere este tiempo para obtener el enfriamiento del centro del riñón a una temperatura (cercana a los 20°C) que optimice la preservación renal in situ. Durante la escisión del tumor, invariablemente, grandes porciones del riñón quedan sin estar cubiertas por el hielo molido y, en ausencia de un adecuado enfriamiento renal previo puede producirse recalentamiento rápido y lesión por isquemia. El enfriamiento por perfusión del riñón con solución fría instilada a través de la arteria renal no se recomienda debido al riesgo teórico de la diseminación del tumor. **Se administra manitol por vía intravenosa 5 a 10 minutos antes de la oclusión arterial renal temporal. No es necesaria la anticoagulación sistémica o regional para prevenir la trombosis vascular intrarrenal.**

En pacientes con enfermedad maligna se encuentra disponible una variedad de técnicas quirúrgicas para

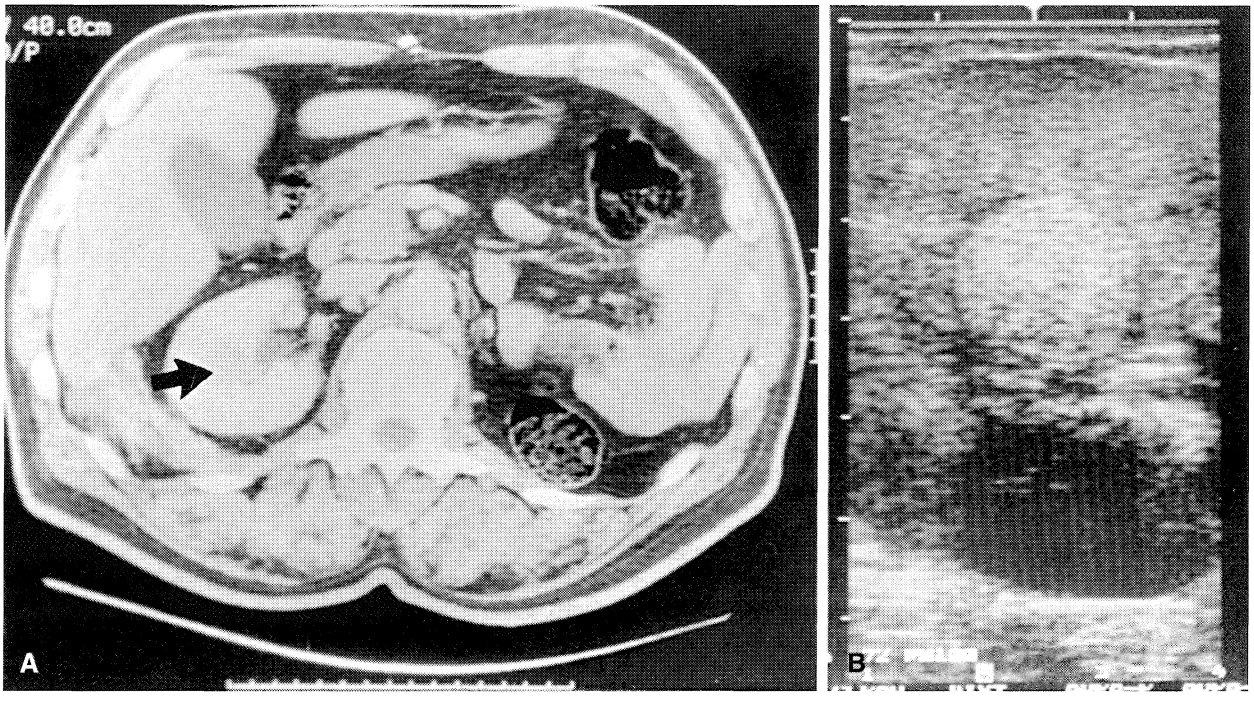


Fig. 102-48. A. Tomografía computarizada que muestra un tumor pequeño en el centro de un riñón solitario. **B.** Ecografía intraoperatoria que muestra la localización de este tumor intrarrenal.

realizar la nefrectomía parcial (Novick, 1998). **Éstas incluyen la enucleación simple, la nefrectomía segmentaria polar, la resección en cuña, la resección transversa y la nefrectomía parcial extracorpórea con autotrasplante renal. Todas estas técnicas requieren la adhesión a los principios básicos de control vascular precoz, prevención del daño renal isquémico, escisión completa del tumor con márgenes libres, cierre preciso del sistema colector, hemostasia cuidadosa y cierre o cobertura del defecto renal con grasa adyacente, fascia, peritoneo u Oxycel. Cualquiera que sea la técnica empleada se extirpa el tumor con un pequeño margen circundante de parénquima renal macroscópicamente normal. La ecografía intraoperatoria es muy útil para precisar la localización tumoral, en particular para las lesiones intrarrenales que no son visibles o palpables desde la superficie externa del riñón** (véase fig. 102-45A) (Assimos y col., 1991; Campbell y col., 1995) (fig. 102-48).

Cuando se realiza una resección transversa de la parte superior del riñón se debe tener cuidado de evitar lesionar la rama segmentaria posterior de la arteria renal, la que en ocasiones irriga el segmento renal basilar (fig. 102-49). La arteriografía renal selectiva preoperatoria con exposiciones oblicuas es esencial para identificar y preservar la arteria segmentaria posterior durante la cirugía y, por lo tanto, evitar desvascularizar una porción importante del riñón remanente sano. Las resecciones mediales del riñón pueden ser también particularmente complicadas debido a que la irrigación arterial comprende ramas de las divisiones de la arteria renal anterior y posterior y los cálices a menudo entran en el mismo infundíbulo que los que drenan los polos superior e inferior.

Cualquiera que sea la técnica conservadora de nefronas utilizada se corta el parénquima que rodea el tumor con una combinación de disección roma y por incisión. En muchos casos el tumor se extiende hacia la profundidad del riñón e invade el sistema colector. A menudo las ramas arteriales y venosas que irrigan el tumor se pueden identificar a medida que se incide el parénquima y se deben suturar y ligar directamente en el momento en que se tornan más visibles (fig. 102-50). De manera similar, en muchos casos se puede evitar el ingreso directo en el sistema colector aislando y ligando los infundíbulos principales que drenan el segmento renal que contiene el tumor a medida que se realiza la incisión del parénquima (véase fig. 102-50).

Después de la escisión del tumor los vasos sanguíneos seccionados remanentes sobre la superficie renal se ligan

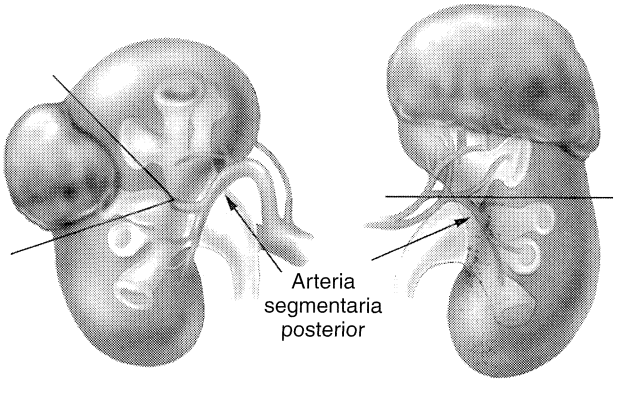


Fig. 102-49. Durante las resecciones del riñón medio o superior se debe evitar la lesión de la rama arterial renal segmentaria.

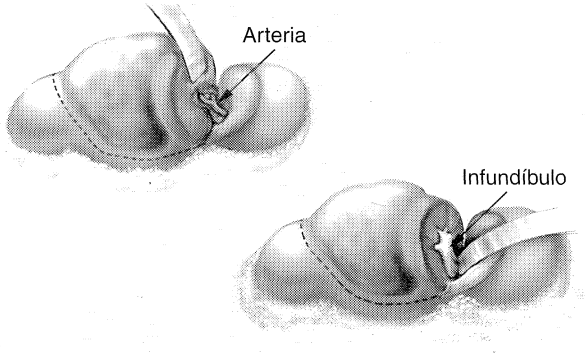


Fig. 102-50. A medida que se corta el parénquima alrededor del tumor, se identifican y ligan los vasos principales que lo irrigan. Del mismo modo, también se identifica y liga el infundíbulo que drena la porción que contiene el tumor.

con suturas crómicas N° 4 en ocho. El sangrado en este punto por lo general es mínimo y se puede mantener satisfactoriamente limpio el campo operatorio mediante la aspiración suave durante la colocación de las suturas hemostáticas. Los defectos residuales del sistema colector se cierran de modo similar con suturas crómicas N° 4 continuas o de puntos separados. En este punto, cuando la arteria renal se encuentra todavía pinzada pero con la vena renal abierta, se solicita al anestesiólogo que hiperinsufle los pulmones y, por lo tanto, aumente las presiones venosas central y renal. Esta maniobra fuerza a salir a la sangre a través de las venas seccionadas, residuales, no suturadas sobre la superficie del riñón y, de este modo, se facilita su detección (fig. 102-51); una vez identificadas, se las liga con sutura crómica N° 4 con puntos en ocho separados. El coagulador de corriente de argón es un accesorio útil para lograr la hemostasia sobre la superficie renal periférica seccionada.

En la mayoría de los casos, después de haber asegurado la vascularización renal y el sistema colector, se cierra el riñón sobre sí mismo aproximando los márgenes corticales seccionados con sutura crómica N° 3 simple con puntos separados después de haber colocado una pieza pequeña de Oxycel en la base del defecto. Esta es una medida accesoria hemostática importante. Cuando está hecha, la línea de sutura debe estar libre de tensión y los vasos que irrigan el riñón no deben tener angulaciones o enrollamientos significativos. Después de haber cerrado el defecto renal se despinza la arteria renal y se restituye la circulación del riñón. Cuando el riñón remanente reside en una fosa retroperitoneal grande se lo fija a la musculatura posterior con sutura crómica N° 3 con puntos separados para prevenir movimientos o rotaciones posoperatorias del riñón que puedan comprometer el suministro sanguíneo (fig. 102-52). Se deja siempre un drenaje retroperitoneal por lo menos durante 7 días y se coloca un tutor ureteral intraoperatorio solo cuando se ha realizado una reconstrucción importante del sistema colector intrarrenal.

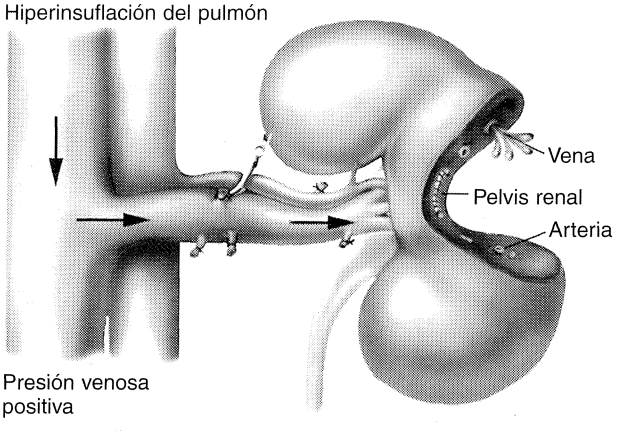


Fig. 102-51. La identificación de los vasos seccionados residuales no ligados (en particular las venas) sobre la superficie renal se facilita por el incremento de la presión venosa renal por medio de la hiperinsuflación de los pulmones.

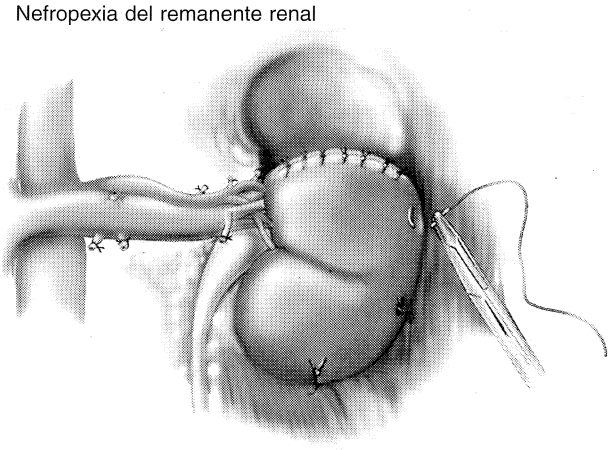


Fig. 102-52. La nefropexia del riñón remanente al retroperitoneo se logra con varios puntos de sutura separados.

En pacientes con CCR o carcinoma de células transicionales la nefrectomía parcial está contraindicada en presencia de metástasis ganglionares debido al pronóstico desfavorable. Antes de iniciar la resección renal se debe tomar biopsia de los ganglios agrandados o de aspecto sospechoso. **Cuando se realiza una nefrectomía parcial, después de la extirpación de todo el tumor macroscópico, se debe verificar durante la operación la ausencia de malignidad en la porción remanente por medio de exámenes por congelación de muestras obtenidas al azar de los márgenes de la escisión**. Por lo general estas biopsias no demuestran tumor residual pero en caso de que lo hagan se debe resecar tejido renal adicional.

Nefrectomía polar segmentaria

En los pacientes con tumores malignos confinados al polo superior o inferior del riñón es factible la nefrectomía parcial aislando y ligando la rama arterial segmentaria apical o basilar mientras se permite la perfusión sin reparos del resto del riñón a partir de la arteria renal principal. El procedimiento se ilustra en la figura 102-53 para un tumor confinado al segmento vascular apical. Se diseca la arteria apical de las estructuras adyacentes, se liga y se secciona. A menudo se encuentra presente la ra-

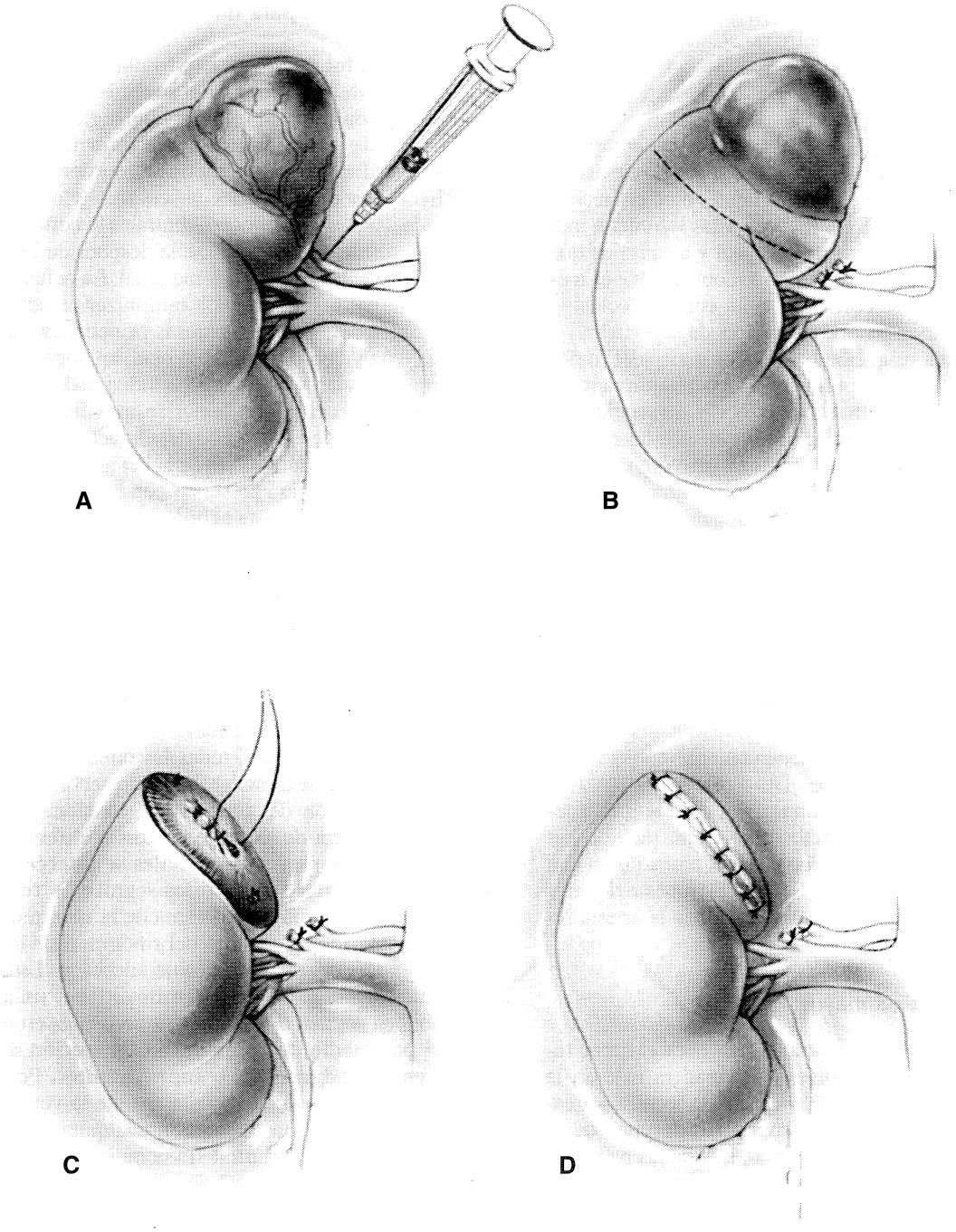


Fig. 102-53. Técnica de nefrectomía polar (apical) con ligadura preliminar de las ramas arteriales y venosas apicales (De Novick AC: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987; 14:419).

ma venosa correspondiente, que se liga y secciona del mismo modo. Por lo general aparece una línea isquémica de demarcación sobre la superficie del riñón que esboza el segmento que se debe resecar. Si esta área no se hace evidente, se pueden inyectar unos pocos mililitros de azul de metileno en sentido distal a la ligadura de la arteria apical para delinear mejor los límites del segmento renal comprometido. Se efectúa entonces una incisión en la corteza renal sobre la línea de demarcación, que debe hallarse alejada varios milímetros del borde visible del cáncer. Se secciona el parénquima con disección roma y por incisión y se extirpa el segmento polar. En el caso de enfermedad maligna no es posible conservar una franja de cápsula más allá de la línea parenquimatosa de resección para usarla para cerrar el defecto renal. Una vez reparado el sistema colector y la vascularización se aproximan los bordes del riñón como una medida hemostática adicional, utilizando sutura crómica simple N° 3 con puntos separados insertada a través de la cápsula y una pequeña cantidad de parénquima. Antes de anudar los puntos de

sutura se puede insertar grasa perirrenal u Oxycel en el defecto para incluirlo en el cierre renal.

Resección en cuña

La resección en cuña constituye una técnica apropiada para extirpar tumores periféricos sobre la superficie del riñón, en particular los que son más grandes o no están confinados a un polo renal. Debido a que estas lesiones a menudo abarcan más de un segmento renal y a causa de que esta técnica se asocia con un sangrado considerable es mejor llevar a cabo la resección en cuña con una oclusión temporal de la arteria renal e hipotermia de superficie.

Al efectuar una resección en cuña se extirpa el tumor con un margen de varios milímetros de parénquima renal macroscópicamente normal (fig. 102-54). Se secciona el parénquima con una combinación de disección roma y por incisión. A menudo se identifican vasos renales importantes a medida que se corta el parénquima; se los debe suturar en el momento, cuando son más visibles. Después de la escisión del tumor se repara el sistema colector y el vascular según necesidad. Se puede cerrar el defecto renal de dos maneras (véase fig. 102-54). El riñón se puede cerrar sobre sí mismo aproximando los márgenes corticales seccionados con sutura crómica simple N° 3 con puntos separados después de colocar una pieza pequeña de Oxycel en la base del defecto. Si se realiza esto, no debe haber tensión sobre la línea de sutura y los vasos que irrigan al riñón no deben tener angulaciones o enrollamientos significativos. De modo alternativo se puede insertar simplemente una porción de la grasa perirrenal en la base del defecto renal como medida hemostática y suturarla a los márgenes del parénquima con puntos separados de crómico N° 4-0. Después del cierre o la cobertura del defecto renal se despinza la arteria renal y se restituye la circulación del riñón.

Resección transversa mayor

Se efectúa una resección transversa para extirpar tumores grandes que comprometen de manera extensa la porción superior o inferior del riñón. Esta técnica se realiza utilizando hipotermia de superficie después de la oclusión temporal de la arteria renal. Las ramas principales de la arteria y la vena renales que irrigan la porción del riñón que contiene el tumor se identifican en el hilio, se ligan y se cortan (fig. 102-55A). Si es posible, esto se debe realizar antes de ocluir en forma temporal la arteria renal para minimizar el período total de isquemia renal.

Después de ocluir la arteria renal se secciona el parénquima con disección roma y por incisión y se deja un margen de varios milímetros de tejido macroscópicamente normal alrededor del tumor (fig. 102-55B). Se ligan los vasos sanguíneos seccionados sobre la superficie renal según fue descrito previamente y se inspecciona el hilio con cuidado para buscar vasos segmentarios remanentes no ligados. Si es posible, se sutura el defecto renal con una de las técnicas descritas previamente (fig. 102-55C). Si no es posible realizar la sutura sin tensión o sin distorsionar los vasos renales, se sutura un fragmento de peritoneo o grasa perirrenal en el lugar para cubrir el defecto.

Nefrectomía parcial para tumores centrales

En el caso de los pacientes con tumores centrales es obligatorio un delineamiento del suministro arterial y venoso del riñón para planificar la cirugía. Como se señaló, ahora se puede obtener esta información con la TC de tres dimensiones y ya no se requieren los estudios invasivos de imágenes vasculares (Coll y col., 1999). En pacientes con tumores centrales la nefrectomía parcial se realiza con mayor eficacia después de la oclusión temporal de la arteria y la vena renal. La oclusión de la vena renal es importante para minimizar el sangrado intraoperatorio de las ramas venosas principales seccionadas. La vena y la arteria renal se ocluyen por separado con clamps vasculares atraumáticos individuales.

Durante la disección preliminar se moviliza el riñón dentro de la fascia de Gerota y se deja intacta la grasa perirrenal alrededor del tumor. Puede haber grasa perirrenal relativamente escasa para preservar con los tumores centrales que se extienden hasta el hilio renal. Se moviliza y se aísla el tumor tanto como sea posible por disección de los vasos segmentarios adyacentes que proporcionan suministro sanguíneo crítico **a la parte del riñón que no contiene al tumor que debe preservarse**.

Las diferencias entre las circulaciones arteriales y venosas del riñón deben ser tenidas en mente y se pueden emplear con ventaja en estas operaciones. Debido a que todas las arterias segmentarias son arterias terminales sin circulación colateral, todas las ramas que irrigan el parénquima libre de tumor se deben preservar para evitar la desvitalización del tejido renal funcionante. Sin embargo, el **sistema de drenaje venoso es diferente en que las ramas venosas intrarrenales se intercomunican libremente entre los distintos segmentos renales**. Por lo tanto, la ligadura de una rama de la vena renal no produce un infarto segmentario del riñón porque las colaterales venosas proveen un drenaje adecuado. Esto tiene importancia clínica porque **permite obtener un acceso quirúrgico seguro a los tumores centrales en el hilio renal por medio de la ligadura y la sección de las ramas venosas adyacentes o suprayacentes**. Por esta razón es posible movilizar completamente la vena renal principal y retraerla con libertad en cualquier dirección para exponer un tumor central sin compromiso vascular del parénquima sano (fig. 102-56). En esta etapa se pueden asegurar y cortar las pequeñas ramas arteriales segmentarias que irrigan el tumor en forma directa. Si no se vuelve evidente de inmediato qué porción del riñón o del tumor es irrigada por una arteria segmentaria, la oclusión temporal de la rama con un clamp vascular en miniatura puede resolver esto al permitir la visualización directa del tejido renal isquémico. Cuando se diseca sobre la superficie posterior renal se debe tener particular cuidado de evitar lesionar la rama de la arteria renal segmentaria posterior, que tiene localizaciones variables y puede incluso irrigar el segmento basilar; si este es el caso, el fracaso en identificar y preservar esta rama puede conducir a la desvascularización de una porción importante del remanente renal.

El objeto de la disección preliminar es aislar el tumor y asegurar tanto como sea posible la irrigación sanguínea



Fig. 102-54. Técnica de la resección en cuña para un tumor periférico sobre la superficie del riñón. El defecto renal se puede cerrar sobre sí mismo o cubrirse con grasa perirrenal. (De Novick AC: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987; 14:419).

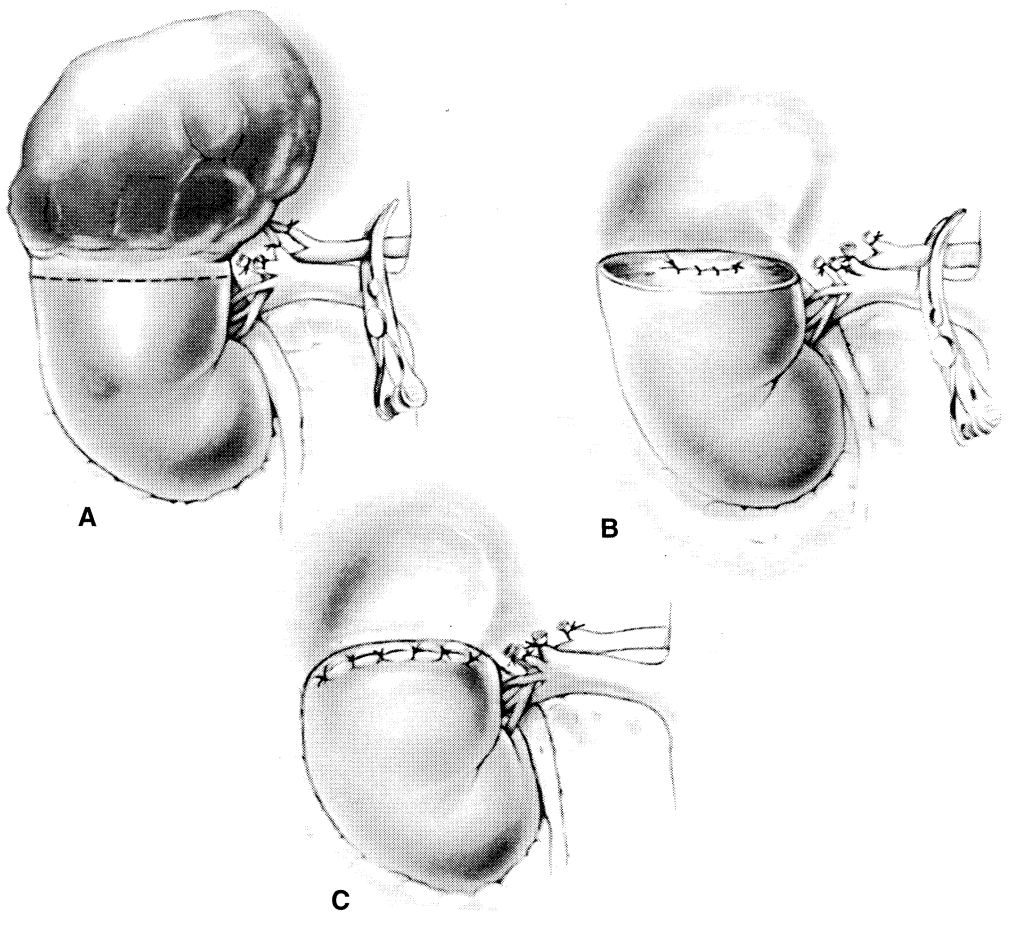


Fig. 102-55. Técnica de resección transversa para un tumor que compromete la mitad superior del riñon. (De Novick AC: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987; 14:419.)

directa antes de pinzar la arteria renal y la vena, de modo de poder minimizar el tiempo de isquemia renal caliente total. La ecografía intraoperatoria se realiza también antes de la oclusión vascular renal temporal por la misma razón. El valor principal de esta modalidad de imágenes accesoria consiste en la localización de los tumores intrarrenales que no son visibles o palpables desde la superficie externa del riñón. Un estudio prospectivo reveló que la ecografía intraoperatoria es de valor limitado para detectar tumores multicéntricos ocultos en el riñón (Campbell y col., 1996).

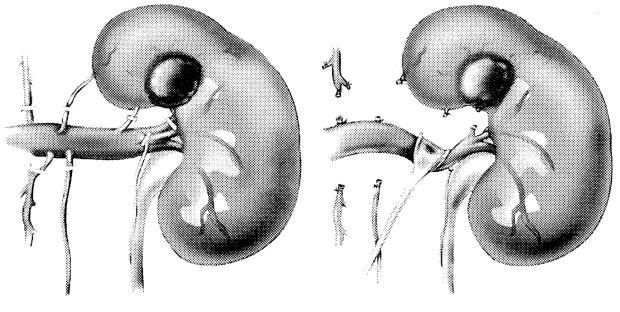


Fig. 102-56. Movilización de la vena renal izquierda mediante ligadura y sección de las pequeñas ramas venosas renales para obtener una mejor exposición de un tumor en el hilio renal.

Después de la oclusión temporal de la arteria y la vena renal se reseca el tumor movilizado y aislado cortando su fijación al parénquima renal. A menudo se pueden identificar ramas venosas y arteriales pequeñas a medida que se corta el parénquima, las que se deben suturar y ligar directamente mientras son más visibles. Si bien se debe extirpar un margen circundante de parénquima normal junto con el tumor, con frecuencia no hay un margen amplio de tejido normal disponible para los tumores hiliares que pueden, en parte, impactar directamente sobre el sistema colector central. Es suficiente extirpar estos tumores con toda la grasa del seno renal adyacente y con 3 a 4 mm de margen de parénquima normal circundante donde se encuentre disponible.

En la mayoría de los casos, después de asegurar los vasos renales y el sistema colector, se cierra el riñón sobre sí mismo por aproximación de los márgenes corticales seccionados con puntos de sutura separados como medida hemostática adicional. Una vez efectuado esto la línea de sutura del parénquima debe quedar libre de tensión y los vasos sanguíneos que irrigan el riñón no deben presentar

angulaciones o enrollamientos significativos. Después de cerrar el defecto renal se despinza la arteria renal y se restituye la circulación.

Enucleación simple

Algunos CCR están rodeados por una bien demarcada seudocápsula de tejido fibroso (Vermooten, 1950). La técnica de enucleación simple implica una incisión circunferencial del parénquima renal alrededor del tumor de manera simple y rápida en cualquier localización, a menudo sin oclusión vascular y con preservación máxima del parénquima normal.

Los informes iniciales indicaban resultados clínicos satisfactorios a corto plazo después de la enucleación, con buenas tasas de supervivencia y de recurrencia local del tumor (Graham y Glenn, 1979; Jaeger y col., 1985). Sin embargo, **la mayoría de los estudios sugieren que si se realiza enucleación se corre un riesgo mayor de dejar tumor residual en el riñón** (Rosenthal y col., 1984; Marshall y col., 1986; Blackley y col., 1988). Estos informes incluían varios estudios histopatológicos efectuados cuidadosamente que revelaban penetración tumoral microscópica frecuente de la seudocápsula que rodea la neoplasia. Estos datos indican que no siempre es posible garantizar la completa encapsulación tumoral antes de la cirugía. La recurrencia local del tumor en el riñón tratado es una complicación grave de la nefrectomía parcial del CCR y se deben realizar todos los intentos para evitarla. Por lo tanto, es mi opinión que se debe extirpar un margen de parénquima normal circundante junto con el tumor toda vez que sea posible. Esta medida proporciona un margen adicional de seguridad contra la recurrencia local del tumor y, en la mayoría de los casos, no incrementa de manera apreciable la dificultad técnica de la operación. **La técnica de la enucleación se emplea corrientemente solo en pacientes ocasionales con la enfermedad de von Hippel-Lindau y tumores encapsulados múltiples de bajo estadio que comprometen ambos riñones** (Spencer y col., 1988).

Nefrectomía parcial extracorpórea y autotrasplante

La nefrectomía parcial extracorpórea para CCR con autotrasplante del remanente renal fue descrita por primera vez por varios cirujanos (Calne, 1973; Gittes y McCullough, 1975) como un abordaje que facilita la escisión exitosa de tumores grandes y complejos que comprometen el hilio renal. La reconstrucción de los riñones con CCR como también de la enfermedad de la arteria renal se pueden ver facilitadas con este abordaje (Campbell y col., 1993). Las ventajas prácticas y teóricas de un abordaje extracorpóreo incluyen exposición óptima, campo quirúrgico sin sangre, capacidad de realizar una operación más precisa con conservación máxima del parénquima renal y protección mayor del riñón de la isquemia prolongada. Las desventajas de la cirugía extracorpórea incluyen el tiempo mayor de operación con la necesidad de anastomosis vasculares y ureterales y el riesgo incrementado de insuficiencia renal temporal o permanente (Campbell y col., 1994); lo último refleja presumiblemente una agresión isquémica intraoperatoria más severa del riñón. **Mientras que algunos cirujanos urológicos han hallado que casi todos los pacientes sometidos a nefrectomía parcial por CCR se pueden manejar in situ** (Novick y col., 1989)**, otros han seguido recomendando el abordaje extracorpóreo para pacientes seleccionados** (Morgan y Zincke, 1990).

La nefrectomía parcial extracorpórea y el autotrasplante renal se realizan generalmente a través de una incisión única en la línea media. Se moviliza el riñón y se lo extirpa por fuera de la fascia de Gerota y se deja la ligadura y el corte de la arteria y la vena renal como los últimos pasos de la operación (fig. 102-57A). Inmediatamente después de cortar los vasos renales, el riñón extirpado se lava con 500 mL de una solución electrolítica intracelular enfriada y se sumerge en una vasija con una solución salina helada para mantener la hipotermia. En estas condiciones, si la isquemia renal caliente ha sido mínima, se puede preservar el riñón por fuera del cuerpo por tanto tiempo como se requiera para llevar a cabo la nefrectomía parcial.

Si es posible, en estos casos es mejor dejar unido al uréter para preservar su irrigación colateral distal, en particular con los tumores grandes del hilio o renales bajos en los que la escisión compleja puede comprometer de manera inevitable el suministro sanguíneo de la pelvis, el uréter o ambos. Cuando se efectúa este procedimiento, la operación extracorpórea se realiza sobre la pared abdominal. Si el uréter se deja unido, se debe ocluir en forma temporal para prevenir el flujo sanguíneo retrógrado al riñón cuando se encuentra fuera del cuerpo. A menudo, a menos que el paciente sea delgado, es dificultoso trabajar sobre la pared abdominal con el uréter sin cortar a causa de la restricción del movimiento del riñón. Si ocurre esto, se debe seccionar el uréter y se coloca el riñón en una mesa de trabajo separada. Esta práctica proporciona mejor exposición para la operación extracorpórea y, a medida que se realiza, un segundo grupo quirúrgico puede preparar de manera simultánea la fosa ilíaca para el autotrasplante. Si existe preocupación acerca de la suficiencia de la irrigación ureteral, se puede disminuir el riesgo de la extravasación urinaria posoperatoria restituyendo la continuidad urinaria por medio de una anastomosis de la pelvis renal con el uréter distal retenido.

La nefrectomía parcial extracorpórea se lleva a cabo con el riñón lavado preservado con hipotermia de superficie (fig. 102-57B). Después de haber resecado el tumor por completo, el remanente renal se puede volver a lavar o colocar en una unidad de perfusión pulsátil para facilitar la identificación y la ligadura de los puntos potenciales de sangrado (fig. 102-57C). Es posible perfundir el riñón de manera alternativa por la arteria renal y la vena para garantizar la hemostasia arterial y venosa. Debido a que la solución de lavado y la de perfusión carecen de la capacidad de coagular, puede continuar habiendo algún babeo parenquimatoso, el que se puede ignorar sin riesgo. Si es posible, se cierra el defecto creado por la nefrectomía parcial suturando el riñón sobre sí mismo para asegurar una reparación impermeable (fig. 102-57D).

Se efectúa el autotrasplante en la fosa ilíaca empleando la misma técnica vascular que para el alotrasplante re-

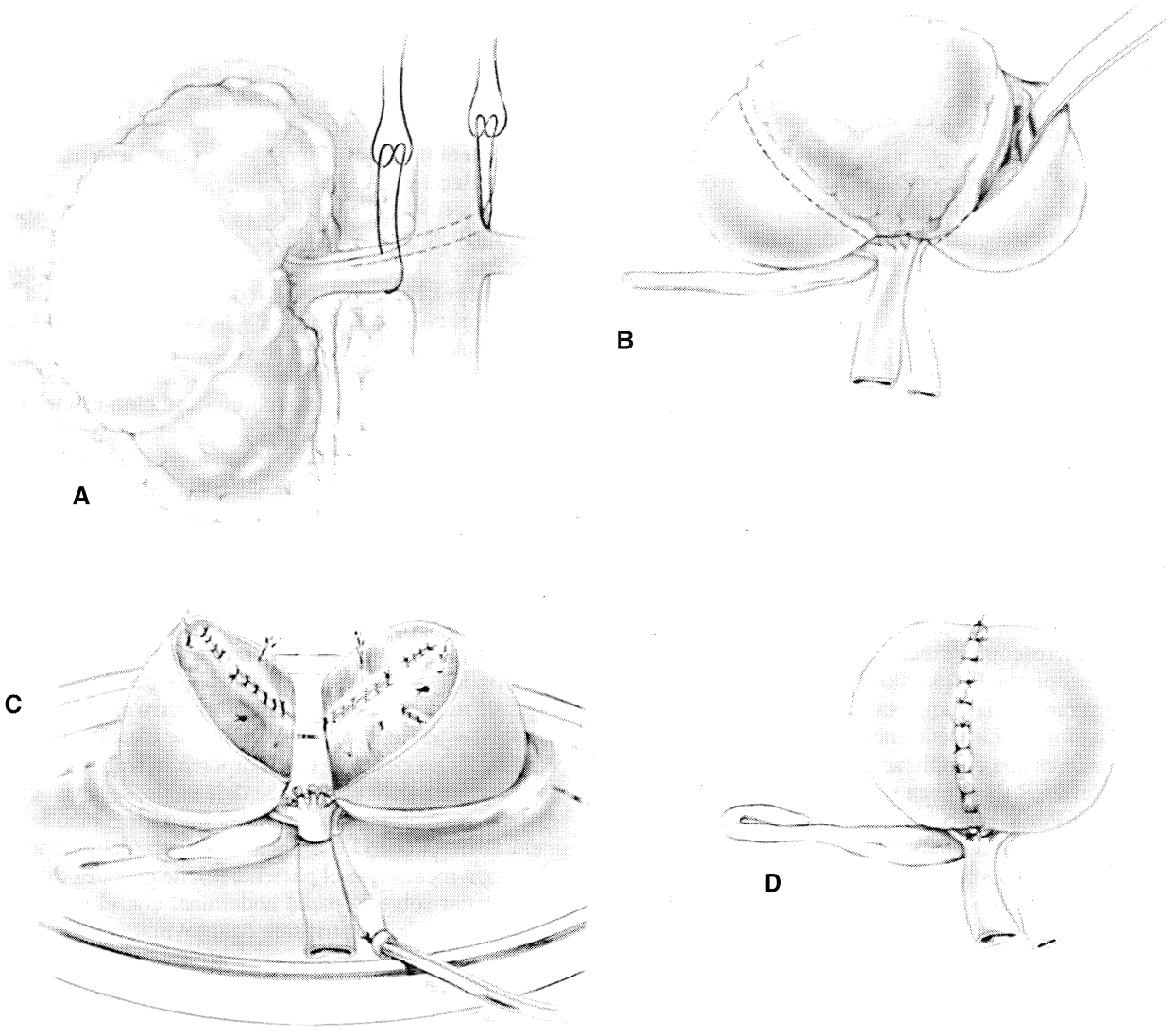


Fig. 102-57. Técnica de la nefrectomía parcial extracorpórea para tumores centrales de gran tamaño. **A.** Se extrae el riñón por fuera de la fascia de Gerota. **B.** Se extirpa el tumor en forma extracorpórea preservando las ramas vasculares del parénquima no comprometido. **C.** Se utiliza perfusión pulsátil o relavado para identificar los vasos sanguíneos seccionados. **D.** Se cierra el riñón sobre sí mismo. (De Novick AC: Partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 1987; 14:419.)

nal. La continuidad urinaria se puede restablecer con la ureterocistostomía o la pieloureterostomía, dejando un tutor ureteral interno en el lugar. Después del autotrasplante se coloca un drenaje de Penrose extraperitoneal en la fosa ilíaca, lejos de los sitios anastomóticos vasculares.

Complicaciones

Las complicaciones de la nefrectomía parcial incluyen hemorragia, fístula urinaria, obstrucción ureteral, insuficiencia renal e infección. En los pacientes sometidos a nefrectomía parcial a veces tiene lugar una hemorragia significativa. Es importante subrayar la necesidad del control temprano y del acceso inmediato a la arteria renal. La hemorragia posoperatoria puede ser autolimitada, si se confina al retroperitoneo, o bien asociarse con hematuria macroscópica. El manejo inicial de la hemorragia posoperatoria es expectante, con reposo en cama, determinaciones seriadas de hemoglobina y hematocrito, vigilancia frecuente de los signos vitales y transfusión sanguínea según necesidad. La angiografía es útil en algunos pacientes para localizar activamente las arterias renales segmentarias sangrantes, que se pueden controlar por medio del angioinfarto. La hemorragia intratable severa requiere en ocasiones la reexploración con control precoz de los vasos renales y ligadura de los puntos sangrantes activos.

Después de una nefrectomía parcial es común el drenaje urinario posoperatorio a través del flanco y por lo general se resuelve a medida que se cierra el sistema colector con la curación. El drenaje persistente sugiere la presencia de una fístula cutánea urinaria. Se puede confirmar el diagnóstico por la determinación del nivel de creatinina en el líquido y por la inyección intravenosa de índigo carmín con la aparición del colorante en el líquido drenado. La mayor parte de las fístulas urina-

rias se resuelve espontáneamente si no hay obstrucción del drenaje urinario a partir de la unidad renal comprometida. Si no se drena en forma adecuada el espacio perirrenal, se puede desarrollar un urinoma o un absceso. Para descartar la obstrucción del sistema colector urinario comprometido se debe obtener una pielografía intravenosa o una pielografía retrógrada. En el caso de hidronefrosis o de pérdida urinaria persistente se coloca un tutor ureteral interno. Si esto no es posible, se puede insertar una nefrostomía percutánea. Casi todas las fístulas se resuelven en forma espontánea con el tratamiento conservador adecuado, si bien en algunos casos ello toma varias semanas. Rara vez es necesaria una segunda operación para cerrar una fístula urinaria.

En ocasiones se produce una obstrucción ureteral después de la nefrectomía parcial a causa de la hemorragia posoperatoria dentro del sistema colector con la consecutiva obstrucción por coágulos del uréter y la pelvis. Esta obstrucción puede provocar una extravasación temporal de orina desde la línea de sutura renal. En la mayoría de los casos es apropiado el manejo expectante y la obstrucción se resuelve espontáneamente con la lisis de los coágulos. Cuando la pérdida urinaria es excesiva, o en presencia de infección urinaria intercurrente, la colocación de un tutor ureteral interno puede ayudar a mantener el drenaje anterógrado.

Cuando se realiza nefrectomía parcial en un paciente con un riñón solitario son frecuentes diversos grados de **insuficiencia renal** posoperatoria Esta insuficiencia **es consecuencia tanto de la isquemia renal intraoperatoria como de la extirpación de algo de parénquima normal junto con la porción enferma del riñón; por lo general es leve y se resuelve de manera espontánea con el manejo correcto de los líquidos y los electrólitos**. También, en la mayoría de los casos, el parénquima remanente sufre una hipertrofia compensadora que contribuye a mejorar aún más la función renal. La insuficiencia renal severa puede requerir hemodiálisis temporal o permanente y los pacientes deben ser alertados sobre esta posibilidad en el preoperatorio.

Por lo general las infecciones posoperatorias son autolimitadas si el sitio de la operación está bien drenado y en ausencia de infección urinaria existente no tratada en el momento de la cirugía. Las complicaciones infrecuentes de la nefrectomía parcial incluyen la hipertensión posoperatoria transitoria y el aneurisma o la fístula arteriovenosa en la porción remanente del parénquima (Snodgrass y Robinson, 1964; Rezvani y col., 1973).

En un estudio se detallaron la incidencia y el resultado clínico de las complicaciones técnicas y las relacionadas con el riñón que se produjeron después de 259 nefrectomías parciales por tumores renales en la Cleveland Clinic (Campbell y col., 1994). En la serie total hubo complicaciones locales o relacionadas con el riñón después de 78 operaciones (30,1%). La incidencia de complicaciones fue significativamente menor en el caso de las operaciones realizadas después de 1988 y también en el caso de los tumores detectados de manera casual en relación con los sospechados. Las complicaciones más comunes fueron la formación de fístulas urinarias y la insuficiencia renal aguda. Se produjeron fístulas urinarias después de 45 de 259 operaciones (17%). Los factores predisponentes significativos para la formación de fístulas urinarias incluyen la localización central del tumor, un tamaño tumoral menor de 4 cm, la necesidad de una reconstrucción mayor del sistema colector y la cirugía ex vivo. Solo una fístula urinaria requirió la reparación operatoria abierta, mientras que las restantes se resolvieron de manera espontánea (n = 30) o con manejo endoscópico (n = 14).

Se presentó insuficiencia renal aguda después de 30 de 115 operaciones (26%) realizadas sobre un riñón solitario. Los factores predisponentes significativos fueron un tumor mayor de 7 cm, la escisión de más del 50% del parénquima, el tiempo de isquemia mayor de 60 minutos y la cirugía ex vivo. **La insuficiencia renal aguda se resolvió por completo en 25 pacientes, de los que 9 (8%) requirieron diálisis temporal; 5 pacientes (4%) requirieron diálisis permanente.**

En conjunto solo ocho complicaciones (3,1%) debieron someterse a operación abierta para su tratamiento, mientras que todas las demás se resolvieron sin intervención o con manejo endourológico. Las complicaciones quirúrgicas contribuyeron con un resultado clínico adverso en solo 7 pacientes (2,9%). Estos datos indican que la nefrectomía parcial se puede realizar sin riesgos con preservación de la función renal en la mayoría de los pacientes con tumores renales.

Seguimiento posoperatorio

Se aconseja a los pacientes sometidos a cirugía conservadora de nefronas por CCR volver para su seguimiento inicial a las 4 a 6 semanas del posoperatorio. En ese momento se obtiene un análisis de la creatinina sérica y una pielografía intravenosa para documentar la función renal y la anatomía; en los pacientes con función renal total alterada se realiza un examen ecográfico en lugar de la pielografía intravenosa.

En un estudio de la Cleveland Clinic se analizaron los patrones de recurrencia tumoral después de nefrectomía parcial en 327 pacientes con CCR localizado esporádico (Hafez y col., 1997). El propósito de este estudio fue desarrollar pautas apropiadas para el seguimiento a largo plazo después de esta cirugía para el CCR. El tumor recurrió en el posoperatorio en 38 pacientes (11,6%), entre ellos 13 (4%) con recurrencia local y 25 (7,6%) que desarrollaron enfermedad metastásica. La incidencia de recurrencia local posoperatoria y enfermedad metastásica, respectivamente, de acuerdo con el estadio tumoral inicial es como sigue: 0 y 4,4% para el estadio T1, 2 y 5,3% para el T2, 8,2 y 11,5% para el T3a y 10,6 y 14,9% para el T3b. Los intervalos posoperatorios máximos para desarrollar recurrencia local fueron de 6 a 24 meses (en pacientes con estadio T3) y más de 48 meses (en pacientes con estadio T2).

Estos datos indican que la vigilancia para la recurrencia de la enfermedad maligna después de la cirugía conservadora de nefronas para el CCR puede ajustarse de acuerdo con el estadio tumoral inicial. Se debe evaluar a todos los pacientes con anamnesis, examen físico y estudios selectivos de sangre sobre un programa anual. Estos últimos deben incluir calcio sérico, fosfatasa alcalina,

pruebas de función hepática, urea en sangre, creatinina sérica y electrólitos.

La necesidad de estudios radiográficos posoperatorios de control varía de acuerdo con el estadio (pT) tumoral inicial. Los pacientes sometidos a cirugía conservadora de nefronas para un pT1 no requieren estudios radiológicos posoperatorios en vista del riesgo muy bajo de recurrencia maligna. Para los CCR pT2 o pT3 se recomienda una radiografía de tórax anual luego de la cirugía debido a que el pulmón es el sitio más común de metástasis posoperatoria en ambos grupos. La recurrencia abdominal o retroperitoneal es poco común en los pacientes con pT2, en particular poco tiempo después de esta cirugía y estos pacientes requieren solo una TC abdominal ocasional como seguimiento; mi recomendación para esta categoría es que debe realizarse cada 2 años. Los pacientes con un CCR pT3 corren un riesgo mayor de desarrollar recurrencia tumoral local, en particular durante los primeros dos años después de la cirugía, y se pueden beneficiar de un seguimiento con TC abdominales más frecuentes al comienzo; en mi opinión se deben efectuar cada 6 meses durante 3 años y de allí en más cada 2 años. Si se encuentra una recurrencia local sin enfermedad metastásica, se puede realizar una segunda nefrectomía parcial o bien una nefrectomía total (Novick y Straffon, 1987).

Es importante también reconocer que los pacientes que tienen menos de un riñón corren mayor riesgo de desarrollar proteinuria, daño glomerular y alteración de la función renal como resultado de la hiperfiltración glomerular (Soloman y col., 1985; Foster y col., 1991). En un estudio se evaluó la función renal a largo plazo en 14 pacientes con riñón solitario sometidos a nefrectomía parcial por tumor maligno localizado (Novick y col., 1991). En el preoperatorio no había evidencia clínica o histopatológica de enfermedad renal primaria. La función renal posoperatoria permaneció estable en 12 pacientes, mientras que 2 pacientes desarrollaron insuficiencia renal terminal. Un total de nueve pacientes presentó proteinuria: de bajo grado (menos de 750 mg/día) en cuatro y de moderada a severa (930 a 6.740 mg/día) en cinco pacientes. Se encontró una asociación de significación estadística entre una mayor proteinuria y una menor cantidad de tejido renal remanente como también un intervalo de seguimiento más prolongado. Se realizó biopsia renal en cuatro pacientes con proteinuria de moderada a severa que, en cada caso, mostró glomeruloesclerosis focal segmentaria o global.

Estos datos sugieren que los pacientes con una reducción de más del 50% de la masa renal total corren mayor riesgo de desarrollar proteinuria, glomerulopatía e insuficiencia renal progresiva. En esos casos, el daño renal funcional o estructural es anticipado por lo general por la aparición de proteinuria. Por lo tanto, el seguimiento de los pacientes sometidos a nefrectomía parcial con riñón solitario debe incluir la determinación de proteínas en la orina de 24 horas además de los estudios comunes de función renal y vigilancia tumoral. Los pacientes que tienen proteinuria (más de 150 mg/día) deben ser tratados con dieta de bajo contenido proteico y un agente inhibidor de la enzima convertidora, que parece ser beneficioso para prevenir la glomerulopatía causada por la masa renal reducida (Meyer y col., 1985; Novick y Schreiber, 1995).

NEFRECTOMÍA PARCIAL PARA ENFERMEDAD BENIGNA

La nefrectomía parcial está indicada también en pacientes seleccionados con enfermedad localizada benigna del riñón (Leach y Lieber, 1980). Las indicaciones incluyen 1) hidronefrosis con atrofia parenquimatosa o pielonefritis atrófica en un segmento renal duplicado, 2) divertículo calicinal complicado por infección, cálculos o ambas cosas, 3) enfermedad calculosa con obstrucción del cáliz del polo inferior o enfermedad parenquimatosa segmentaria con drenaje alterado (Papathanassiadis y Swinney, 1966; Bates y col., 1981), 4) hipertensión renovascular debida a daño parenquimatoso segmentario o enfermedad no corregible de la rama de la arteria renal (Aoi y col., 1981; Parrott y col., 1984), 5) lesión renal traumática con daño irreversible de una porción del riñón (Gibson y col., 1982) y 6) extirpación de un tumor benigno como un angiomiolipoma u oncocitoma (Maatman y col., 1984).

Las consideraciones preoperatorias son similares a las de los pacientes sometidos a nefrectomía parcial por enfermedad maligna. En la mayoría de los casos se debe realizar un estudio de imágenes vasculares para delinear la irrigación arterial renal principal y segmentaria. Se deben tomar las mismas medidas para minimizar el daño renal intraoperatorio por isquemia. El abordaje quirúrgico preferido consiste por lo general en la incisión extraperitoneal a través del flanco, excepto en los casos de traumatismo renal, cuyo mejor abordaje es por vía anterior. Las técnicas quirúrgicas son similares a las descritas para la enfermedad renal maligna.

Cuando se lleva a cabo una nefrectomía parcial basilar o apical por enfermedad benigna, se liga la rama arterial segmentaria apical o basilar y se secciona el parénquima por la línea isquémica de demarcación, sin necesidad de una oclusión temporal de la arteria renal. Las resecciones renales en cuña o transversales más complejas se realizan mejor con la oclusión temporal de la arteria renal y la hipotermia de superficie con hielo molido. Cuando se emplea la técnica de la resección renal transversa por un trastorno benigno, se corta la cápsula renal, se repliega fuera del parénquima enfermo y se utiliza para cubrir el defecto renal (fig. 102-58). Los aspectos técnicos de la nefrectomía parcial por enfermedad benigna son, por otra parte, los mismos que los descritos para la enfermedad maligna, con adhesión a los mismos principios básicos de control vascular adecuado, prevención del daño renal isquémico, cierre preciso del sistema colector, hemostasia cuidadosa y cierre y cobertura del defecto renal.

Heminefrectomía en sistemas colectores duplicados

Como las indicaciones de la nefrectomía parcial en estas condiciones son, en general, la hidronefrosis y la atrofia parenquimatosa de uno de los dos segmentos, la demarcación del tejido para extirpar es por lo común muy evidente. El parénquima atrófico que tapiza el sistema di-

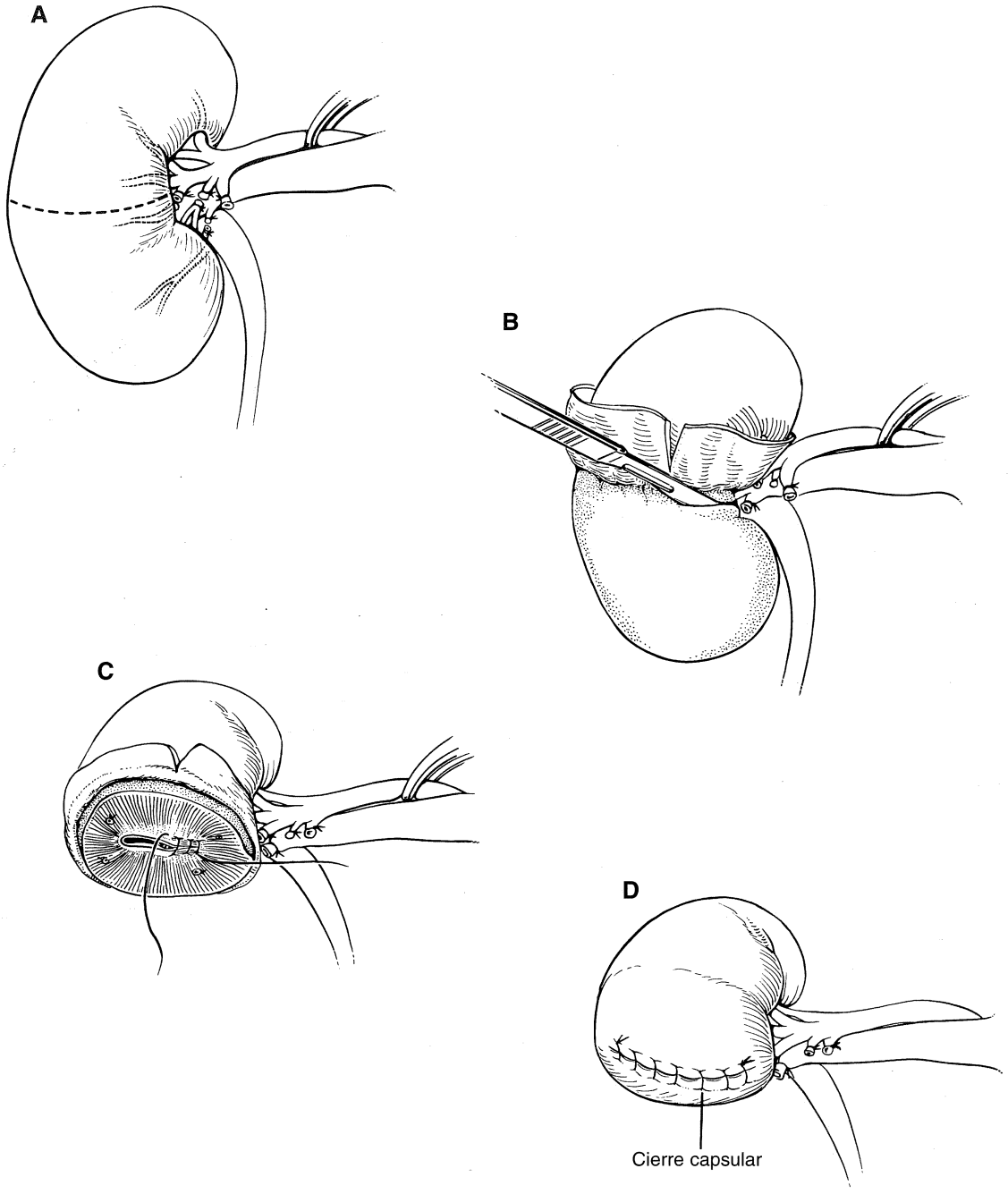


Fig. 102-58. Técnica de la resección renal transversa para un trastorno benigno. La cápsula renal del parénquima enfermo se preserva y se emplea para cubrir la superficie seccionada.

latado puede delinearse mejor por un flujo retrógrado pielotubular azul si se liga el uréter y el sistema colector afectado se distiende con una tinción azul bajo presión. En estos casos a menudo existe también un suministro arterial doble con ramas segmentarias diferentes para las mitades superior e inferior del riñón. Se ligan y cortan las ramas segmentarias arteriales y venosas de la porción enferma del riñón. Habiendo preservado una franja de la cápsula renal se secciona el parénquima por la línea de demarcación observada. Por lo general se produce un sangrado mínimo de la superficie renal por lo que a menudo es innecesaria la oclusión temporal de la irrigación arterial en el segmento no enfermo. No debe haber entrada en el sistema colector sobre la superficie renal seccionada, la que se cierra o se cubre como se describió previamente.

RECONSTRUCCIÓN DE LA ARTERIA RENAL

Existen dos categorías principales de enfermedad de la arteria renal, la aterosclerosis y la displasia fibrosa, las que dan cuenta de cerca del 80 y el 20% de todas las lesiones, respectivamente. Otras causas menos comunes de enfermedad arterial renal incluyen el aneurisma arte-

rial, la fístula arteriovenosa, la neurofibromatosis, la obstrucción extrínseca de la arteria renal, el síndrome aórtico medio y la trombosis o la embolia de la arteria renal. En estos trastornos puede estar indicada la intervención para tratar la hipertensión asociada para preservar la función renal o para prevenir la ruptura de un aneurisma arterial.

El papel del tratamiento quirúrgico en el manejo de estos pacientes se ha modificado por razones diversas (Novick y McElroy, 1985). **Estas incluyen el advenimiento de la angioplastia transluminal percutánea (PTA) y los stents como formas alternativas eficaces en el tratamiento de ciertos pacientes, el desarrollo de técnicas más modernas y eficaces para la revascularización quirúrgica y una mejor apreciación de la enfermedad arterial renal aterosclerótica como causa corregible de la insuficiencia renal. La revascularización quirúrgica continúa siendo el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad de la rama arterial renal, con una lesión aterosclerótica en el ostium, con un aneurisma arterial o en quien la PTA no ha sido exitosa.** La revascularización quirúrgica sigue ofreciendo resultados excelentes a largo plazo en pacientes con enfermedad arterial renal seleccionados adecuadamente (Novick y col., 1987; Steibach y col., 1997).

Para determinar si el tratamiento quirúrgico es apropiado para el caso individual se debe analizar una variedad de factores. Estos incluyen la relación causal de la enfermedad renovascular con la hipertensión, la suficiencia del control de la tensión arterial con tratamiento médico, la evolución natural de una enfermedad renal vascular no tratada con atención al riesgo de deterioro de la función renal, el estado clínico del paciente y los resultados conocidos del tratamiento quirúrgico y de otras intervenciones como la PTA o los stents de la arteria renal.

Los avances en la reconstrucción renovascular quirúrgica han limitado el papel de la nefrectomía parcial en el manejo de la enfermedad arterial renal. Estas operaciones se indican ocasionalmente en pacientes con infarto renal, nefroesclerosis arteriolar severa, atrofia renal severa y lesiones renovasculares no corregibles. La nefrectomía puede estar indicada también en enfermos de edad avanzada, de alto riesgo quirúrgico con un riñón contralateral normal o después del fracaso de un procedimiento de revascularización.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO

Hipertensión renovascular

La coexistencia de hipertensión y enfermedad de la arteria renal no siempre implica una relación causal entre ambas. La enfermedad arterial renal es bastante más común que la hipertensión renovascular. Clásicamente, la hipertensión renovascular es un diagnóstico retrospectivo obtenido una vez que la hipertensión se resuelve después de una intervención destinada a corregir una lesión de la arteria renal. El término se refiere ahora por lo general a la hipertensión mediada por la renina como resultado de la enfermedad arterial renal. Las pistas clínicas que sugieren hipertensión renovascular incluyen la edad menor de 30 años o mayor de 50, comienzo abrupto y reciente de hipertensión, la presencia de enfermedad vascular extrarrenal, el daño de órganos blanco como la hipertrofia del ventrículo izquierdo o la retinopatía hipertensiva de alto grado, el soplo abdominal sistólico-diastólico y el deterioro de la función renal en respuesta a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Se ha desarrollado un número de pruebas no invasivas para pacientes con sospecha clínica moderada de hipertensión renovascular, que permiten identificarla y ayudan a predecir el resultado de la intervención terapéutica.

En el caso de los pacientes con hipertensión renovascular debida a displasia fibrosa el proceso patológico específico, determinado por los hallazgos angiográficos y su evolución natural, representa la guía para establecer la indicación quirúrgica (Stewart y col., 1970). El tratamiento médico de la fibroplasia medial constituye el enfoque inicial porque es poco común la pérdida de la función renal a partir de una obstrucción progresiva y la intervención se reserva para los pacientes con hipertensión difícil de controlar. **La enfermedad arterial renal debida a una fibroplasia perimedial o de la íntima se asocia a menudo con obstrucción progresiva, que puede conducir a la atrofia renal isquémica.** Por lo tanto, se recomienda la intervención precoz para mejorar el control de la tensión arterial y preservar la función renal.

Los resultados conocidos de la PTA son importantes para evaluar la necesidad de cirugía en pacientes con displasia fibrosa. **Las tasas de éxitos técnicos y clínicos con PTA por displasia fibrosa de la arteria renal principal son del 90 al 95% y no difieren de los resultados obtenidos con cirugía** (Novick, 1994a, 1994b). No obstante, se puede presentar hasta un 30% de los pacientes con enfermedad de una rama o aneurisma que no es tratable con PTA. La cirugía está reservada entonces para los pacientes con enfermedad compleja o periférica de una rama o para aquellos en los que ha fracasado la PTA.

Los aneurismas de la arteria renal pueden requerir reparación si originan hipertensión significativa o para prevenir la ruptura cuando son mayores de 2 cm y no se encuentran calcificados (Novick, 1982). Ésta es una preocupación particular en las mujeres en edad reproductiva debido a la predisposición para la ruptura durante el embarazo.

En el caso de los pacientes con aterosclerosis e hipertensión renovascular las indicaciones de la intervención son más restrictivas debido a la presencia frecuente de enfermedad vascular extrarrenal simultánea. En el caso de este grupo se requieren intentos más vigorosos de tratamiento médico. La revascularización quirúrgica se reserva para los pacientes cuya hipertensión no puede controlarse de manera satisfactoria con medicación o cuando la función renal se encuentra amenazada por la enfermedad vascular avanzada. **En tanto que la PTA tiene resultados favorables en cuanto a la tensión arterial en la aterosclerosis que no afecta el ostium, en las lesiones del ostium la tasa de éxitos a largo plazo es baja debido a la incidencia más alta de reestenosis** (Novick, 1994a, 1994b). **Los resultados con la prótesis endovascular para las lesiones ostiales son mejores que con PTA; sin embargo, en estos pacientes la revascu-**

larización quirúrgica continúa siendo el tratamiento definitivo a largo plazo (Steinbach y col., 1997).

Nefropatía isquémica

Los estudios epidemiológicos sugieren que la enfermedad renovascular aterosclerótica es común en los pacientes con aterosclerosis obliterante generalizada sin considerar la presencia de hipertensión renovascular. **El desarrollo de insuficiencia renal crónica a partir de una enfermedad arterial renal aterosclerótica, conocida como nefropatía isquémica, se ha convertido en un tema clínico importante que es diferente y está separado del problema de la hipertensión renovascular.** El conocimiento de la evolución natural de la enfermedad arterial renal aterosclerótica permite la identificación de los pacientes que corren riesgo de nefropatía isquémica (Schreiber y col., 1984).

Los enfermos con mayor riesgo son los que presentan estenosis de alto grado (más del 75%) que compromete la masa renal íntegra (enfermedad bilateral o enfermedad en un riñón solitario). La intervención en estos casos tiene el propósito de preservar la función renal. Muchos de ellos son ancianos, con enfermedad vascular extrarrenal difusa y enfermedad del ostium de la arteria renal. Las pistas clínicas que sugieren nefropatía isquémica son azoemia (inexplicada o asociada con el tratamiento IECA), disminución del tamaño renal y enfermedad vascular en otros sitios (enfermedad cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad vascular periférica).

Cuando se considera un paciente para la revascularización, se debe realizar una determinación de la recuperación potencial del riñón (Novick, 1996a, 1996b). Todas las pruebas en este sentido están dirigidas a identificar la presencia de una severa enfermedad parenquimatosa renal subyacente, caso en el cual la restitución del flujo sanguíneo no conduciría a la recuperación de la función renal. Por lo general se produce una revascularización exitosa cuando el riñón afectado mide más de 9 cm y muestra alguna evidencia de función (usualmente determinada por un barrido isotópico renal). La oclusión total de la arteria renal no constituye una contraindicación para la reparación porque la viabilidad del riñón suele ser mantenida por la circulación colateral, que se demuestra por angiografía. **Los pacientes con disfunción renal de leve a moderada son candidatos quirúrgicos aceptables; sin embargo, la revascularización quirúrgica en general no es beneficiosa para aquellos con azoemia avanzada (creatinina sérica mayor de 4 mg/dL) debido a la presencia de una significativa enfermedad parenquimatosa renal subyacente. Una excepción a esta regla es el número pequeño de casos con deterioro significativo de la función renal y oclusión arterial renal total bilateral cuando uno o los dos riñones permanecen viables a causa de la circulación colateral**. Estos riñones deben satisfacer por otra parte los criterios para la revascularización (p. ej., tamaño adecuado y con enfermedad parenquimatosa mínima). Si bien esa presentación es poco común, estos pacientes pueden tener resultados favorables con la revascularización quirúrgica. Finalmente, **en casos equívocos se realiza una biopsia renal** en el momento de la revascularización. El elemento más importante de una biopsia favorable es la preservación de la mayor parte de los glomérulos. La hialinización glomerular excesiva excluye la revascularización quirúrgica. La atrofia tubular, la fibrosis intersticial y la esclerosis arteriolar son menos importantes y no impiden considerar la intervención.

CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

Los pacientes con enfermedad arterial renal aterosclerótica que son considerados para la revascularización quirúrgica deben ser sometidos a la búsqueda y la corrección de una enfermedad vascular extrarrenal asociada significativa, como la enfermedad coronaria o carotídea. La morbimortalidad perioperatoria se puede minimizar con el tratamiento intensivo de las enfermedades vasculares extrarrenales coexistentes antes de la revascularización renal quirúrgica.

Antes de la cirugía todos los pacientes requieren arteriografía. En la mayoría de los pacientes empleo la angiografía de sustracción digital con material de contraste yodado porque se puede obtener información anatómica precisa con exposición limitada al agente de contraste. En casos seleccionados es útil la angiografía con dióxido de carbono, que elimina el riesgo de la nefrotoxicidad relacionada con el contraste. Además de las exposiciones anteroposteriores de la arteria renal y la aorta, obtengo en forma sistemática una aortografía lateral para evaluar el tronco celíaco y una imagen de la aorta torácica inferior. Estas imágenes adicionales se obtienen para anticiparse a la posible utilización de procedimientos de bypass extraanatómicos.

Muchos pacientes tienen enfermedad bilateral, en especial aquellos con nefropatía isquémica. Debido a que la morbilidad de los procedimientos bilaterales es mayor y a que la enfermedad es con frecuencia asimétrica por lo general realizo una revascularización renal unilateral. En casos de hipertensión renovascular se repara la arteria con enfermedad más grave y para la nefropatía isquémica, el riñón más grande.

Todos los pacientes sometidos a revascularización renal quirúrgica deben ser bien hidratados antes de la cirugía. Como la hipertensión renovascular se asocia con hiperaldosteronismo secundario, se requieren suplementos de potasio y determinaciones de su nivel sérico para prevenir la hipopotasemia. **Para asegurar aún más una perfusión renal óptima y una activa diuresis intraoperatoria se administran 12,5 g de manitol por vía intravenosa antes de comenzar la operación;** a continuación se administran dosis equivalentes de manitol antes de la revascularización, inmediatamente después de ella y otra vez en la sala de recuperación.

BYPASS AORTORRENAL

Si bien se halla disponible una gran variedad de técnicas de revascularización quirúrgica para tratar a pacien-

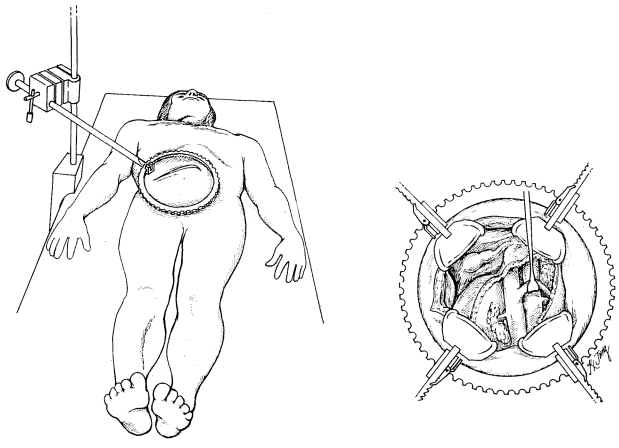


Fig. 102-59. Exposición transperitoneal del riñón derecho y vasos renales para el bypass aortorrenal.

tes con enfermedad de la arteria renal, **el bypass aortorrenal con injerto libre de vena safena autóloga o arteria hipogástrica continúa siendo el método preferido en pacientes con aorta abdominal no enferma** (Straffon y Siegel, 1975; Novick y col., 1977a, 1977b; Stoney y Olofsson, 1988). Aunque el autoinjerto arterial tiene ventajas teóricas, la utilización de la arteria hipogástrica como injerto para bypass se ve limitada por su longitud corta y el compromiso frecuente con aterosclerosis. Por lo tanto, se emplea más a menudo la vena safena autóloga y se siguen obteniendo resultados clínicos excelentes con este tipo de injerto. Es importante notar que no se debería usar nunca la vena gonadal como injerto para bypass de la arteria renal. Esta vena es extremadamente friable y se puede romper en el posoperatorio o sufrir una dilatación severa. **En la actualidad el bypass aortorrenal con material sintético está indicado solo cuando no se encuentra disponible un injerto vascular autólogo y, en esos casos, el politetrafluoroetileno se ha convertido en el injerto sintético de elección** (Khauli y col., 1984; Cormer y col., 1990).

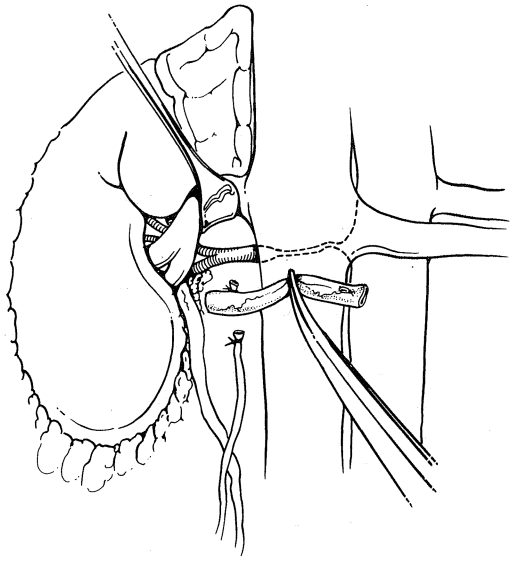


Fig. 102-60. El injerto para el bypass se mide alineándolo con la aorta y la arteria renal distal.

Para llevar a cabo un bypass aortorrenal sobre el lado derecho se expone al riñón replegando el colon ascendente hacia la línea media y utilizando la maniobra de Kocher sobre el duodeno (fig. 102-59). Se retraen el hígado y la vesícula hacia arriba, teniendo cuidado de proteger el ligamento hepático con sus vasos y colédoco. De este modo se obtiene la exposición de la arteria renal derecha, la vena renal derecha, la VCI y la aorta. Se inserta el retractor de anillo autorretenido Buckwalter para mantener la exposición. Se abre lateralmente la fascia de Gerota para exponer la superficie del riñón de manera de poder observar su color y consistencia.

Se expone la aorta desde el nivel de la vena renal izquierda hasta la arteria mesentérica inferior y se ligan los vasos linfáticos y las ramas segmentarias lumbares a medida que es necesario para ganar exposición. Se expone la cara proximal de la arteria renal derecha por medio de la movilización y la retracción lateral de la vena cava y de la vena renal izquierda hacia arriba y se lleva la disección junto a la cara anterolateral de la pared aórtica hasta encontrar el origen de la arteria renal.

Los dos tercios distales de la arteria renal principal derecha se exponen por medio de la retracción de la vena cava movilizada en dirección medial y de la vena renal derecha hacia arriba. Para lograr esto a menudo es necesario asegurar y cortar una o más venas lumbares que entran en la cara posterior de la vena cava. En general no existen tributarias significativas de la vena renal derecha. Después de exponer la arteria renal derecha se la moviliza entonces desde su fijación y linfáticos y nervios circundantes. Se aseguran los pequeños vasos y los linfáticos con electrocauterización ligera o sutura fina.

Se coloca el injerto para el bypass junto a la pared lateral aórtica para determinar la mejor posición para ubicarlo (fig. 102-60). En este punto las hojas del retractor de anillo se encuentran relajadas para permitir que la aorta vuelva a su posición normal y para prevenir la distorsión de un injerto por otra parte bien colocado después de que sea soltada la retracción final.

Sobre el lado derecho es importante llevar el injerto por fuera de la cara anterolateral de la pared aórtica para evitar la torsión de la anastomosis proximal a medida que éste pasa por delante de la vena cava. Si se realiza la aortotomía muy lejos en dirección anterior o posterior, se puede angular el injerto, con el desarrollo subsiguiente de estenosis o trombosis. Sobre el lado izquierdo se puede colocar el injerto directamente fuera de la cara lateral de la aorta.

Se realiza primero una anastomosis terminolateral del injerto a la aorta para minimizar el tiempo de isquemia renal (fig. 102-61). Se coloca un clamp de DeBakey para ocluir la aorta, teniendo cuidado de evitar la compresión de las arterias mesentérica y renal contralateral. En la mayoría de los casos la pared aórtica lateral se ocluye solo parcialmente, con lo que se preserva el flujo aórtico distal y se obvia la necesidad de heparinización sistémica. En algunos pacientes con aorta abdominal pequeña (p. ej., niños, mujeres jóvenes) se obtiene mejor exposición colocando el clamp de DeBakey de modo que atra-

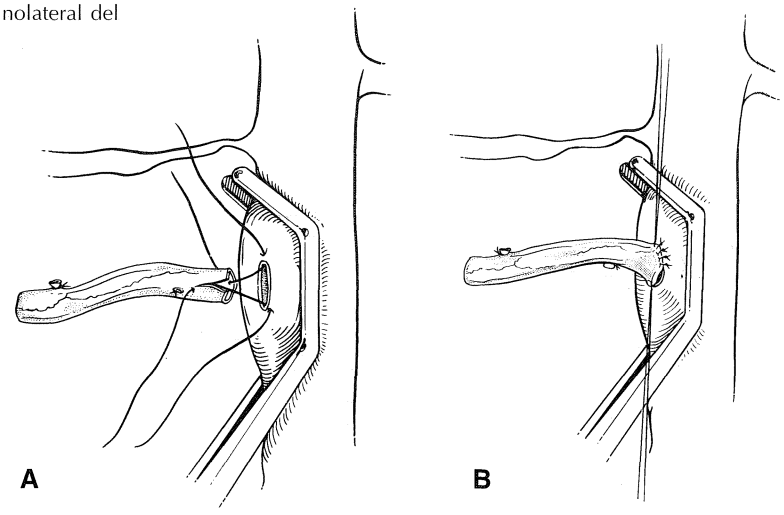


Fig. 102-61. A y **B.** Se realiza la anastomosis terminolateral del injerto con la aorta.

viese por completo la aorta; esta maniobra interrumpe totalmente el flujo sanguíneo aórtico y, en este caso, se inicia heparinización sistémica antes de pinzar la aorta.

Se realiza una aortotomía oval sobre la pared anterolateral de la aorta. Si se encuentra una aterosclerosis significativa de la aorta perirrenal, se lleva a cabo una endarterectomía local para extirpar la placa ateromatosa de la región de la anastomosis.

Se realiza una pequeña sección longitudinal de la boca del injerto (espatulación) y, si la longitud lo permite, por lo general se coloca el vértice de la espatulación en el extremo caudal de la aortotomía de modo de que el injerto pueda seguir una curva suave al emerger desde la aorta. Si la aortotomía está ubicada a una distancia significativa por debajo de la arteria renal distal o el injerto es corto, como sobre el lado, entonces se revierte el vértice en dirección cefálica para evitar el enrollamiento del injerto aortorrenal. Se insertan dos puntos de sutura de ángulo con seda N° 6-0 a 180 grados de distancia del comienzo de la anastomosis.

Se realiza la anastomosis con puntos separados de sutura arterial N° 6-0 y se completa primero la pared anterior. Se rota la aorta hacia adelante para exponer la pared posterior de la anastomosis, la que se completa del mismo modo con puntos de sutura arterial separados N° 6-0. Se ocluye el injerto más allá de su origen con un clamp bulldog y se libera suavemente el clamp aórtico. En este momento se corrigen las filtraciones arteriales con suturas adicionales según necesidad. Se libera en forma intermitente el clamp bulldog para asegurar un buen flujo sanguíneo y para lavar el injerto de cualquier fragmento ateroscleró tico. Se irriga luego el fragmento distal al clamp con solución de heparina.

Se moviliza entonces la arteria renal principal en su totalidad, si esto no se ha realizado todavía. Se liga la parte proximal, se coloca un clamp bulldog en la distal y se corta el segmento arterial enfermo que se envía para un examen patológico (fig. 102-62). Antes de realizar la anastomosis distal se instilan 10 mL de solución de heparina en la arteria renal distal.

Se lleva el injerto por delante de la vena cava para ubicarlo en la proximidad de la arteria renal distal; se lo amolda lo necesario para permitir una anastomosis terminoterminal libre de tensión sin redundancia en la longitud del injerto. Se espatulan el injerto y la arteria renal para crear una anastomosis más amplia, que minimice la posibilidad de una estenosis. Se realiza la anastomosis con sutura arterial N° 6-0. En los márgenes cefálico y caudal de la anastomosis se colocan suturas de sostén separadas a 180 grados. Se prefiere la técnica de la anastomosis terminoterminal del injerto con la arteria renal sobre la terminolateral porque ofrece mejores valores de flujo, es más sencilla de realizar y permite la extirpación del segmento arterial enfermo para su estudio patológico. Se efectúa la anastomosis con puntos separados de sutura arterial N° 6-0 (fig. 102-63).

Se liberan los clamps bulldog proximal y distal y se restituye la circulación renal. Se verifica la suficiencia de la perfusión renal por medio de la palpación del pulso en la

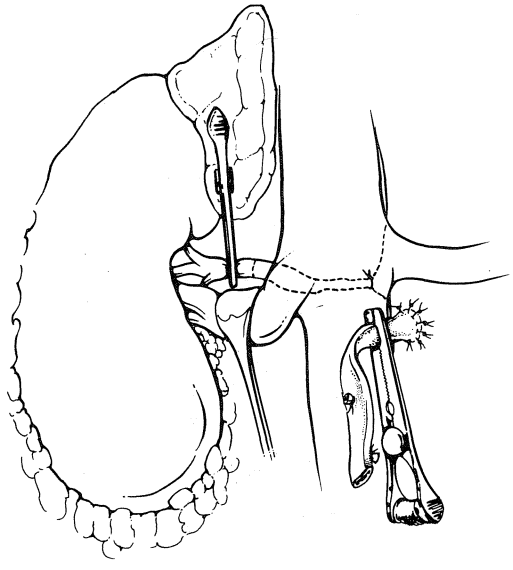


Fig. 102-62. Después de completar la anastomosis proximal se ocluye en forma temporal la arteria renal distal antes de ser seccionada.

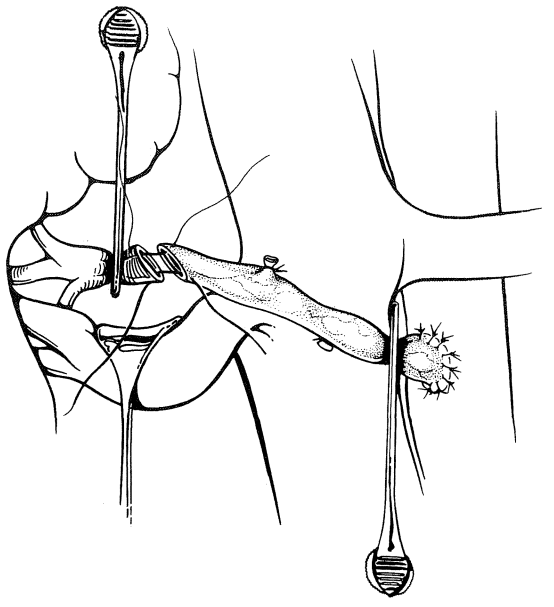


Fig. 102-63. Realización de la anastomosis terminoterminal entre el injerto y la arteria renal distal.

arteria renal distal y por la inspección visual de la superficie renal. Se controlan las filtraciones anastomóticas arteriales, si están presentes, con puntos separados de sutura arterial N° 6-0, con Oxycel con ambas cosas (fig. 102-64).

La revascularización quirúrgica es más complicada cuando la enfermedad se extiende hacia las ramas de la arteria renal o cuando se requiere reconstrucción vascular en un riñón irrigado por arterias renales múltiples. Cuando las ramas arteriales distales libres de enfermedad se encuentran por fuera del hilio renal, en general la operación de bypass aortorrenal se puede llevar a cabo in situ. El tamaño de los vasos no comprometidos no es un factor de significación porque, con el empleo de instrumentos microvasculares y magnificación óptica, se pueden reparar in situ vasos tan pequeños como de 1,5 mm de diámetro. Existen diversas variaciones de la técnica de bypass aortorrenal estándar, que se pueden emplear para reparar la enfermedad de las ramas de la arteria renal. Debido a que el injerto para el bypass debe ser lo suficientemente largo como para alcanzar las ramas de la arteria renal el injerto con vena safena autóloga es el de elección en estos casos.

En los pacientes con enfermedad que compromete dos o más ramas de la arteria renal he hallado que el bypass aortorrenal con un injerto vascular ramificado constituye la técnica más útil y adaptable para la reconstrucción vascular in situ (fig. 102-65) (Streem y Novick, 1982). Estas anastomosis terminolaterales se efectúan con puntos de sutura arterial separados N° 7-0 y conducen a la creación de un injerto multirramificado que se puede usar para reemplazar varias ramas enfermas de la arteria renal. Después de la inserción del injerto proximal en la aorta se realiza la anastomosis directa terminoterminal de cada rama del injerto con una rama de la arteria renal. Durante la ejecución de cada anastomosis individual el riñón remanente continúa siendo perfundido, por lo que la isquemia renal total sobre limitada, de este modo, al tiempo requerido para completar una única anastomosis terminoterminal (alrededor de 15 a 20 minutos), lo que representa una ventaja importante.

Los aneurismas de la arteria renal tienen una presentación variable y el compromiso vascular puede ser focal o difuso (Poutasse, 1976; Novick, 1982). **Los aneurismas**

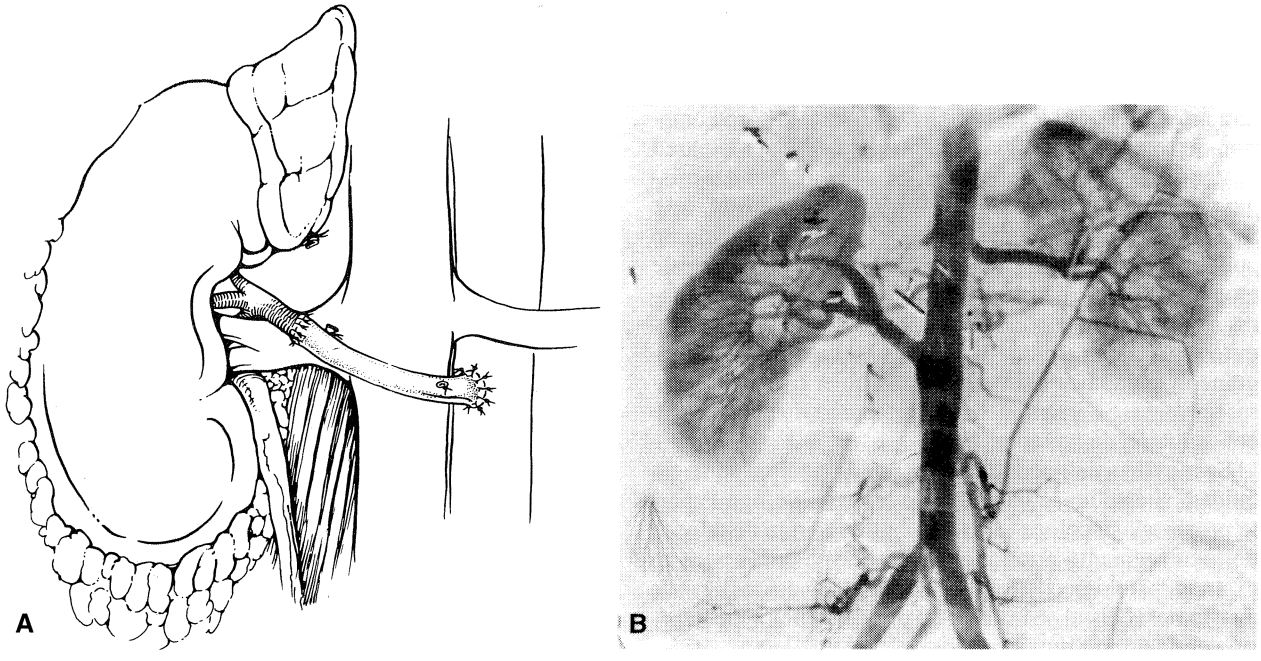


Fig. 102-64. A. Operación de bypass aortorrenal derecho completada. **B.** Aortografía abdominal posoperatoria después de un bypass aortorrenal derecho exitoso.

saculares constituyen el tipo de aneurismas de la arteria renal encontrado con mayor frecuencia y, a menudo, se localizan en la bifurcación o en la trifurcación inicial de la arteria renal principal. Cuando el aneurisma se localiza por fuera del hilio renal, se puede realizar la escisión in situ. Si la pared de la arteria renal en la base del aneurisma se encuentra intacta, se puede llevar a cabo una aneurismectomía con cierre primario o con angioplastia con parche con un segmento de vena safena (fig. 102-66). Si se encuentra comprometida la circunferencia completa de la pared de la arteria renal, se realiza entonces el bypass aortorrenal con injerto vascular autólogo ramificado como se describió previamente (Ortenberg y col., 1983).

TÉCNICAS ALTERNATIVAS DE BYPASS

En pacientes de edad avanzada con enfermedad de la arteria renal el compromiso de la aorta abdominal con aterosclerosis severa, enfermedad aneurismática o fibrosis densa por una operación previa puede determinar que el bypass aortorrenal o la endarterectomía sean técnicamente difíciles y de ejecución potencialmente azarosa. El reemplazo aórtico simultáneo y la revascularización renal tienen tasas de mortalidad operatoria del 5 al 30% (Brewster y col., 1976; Shahian y col., 1980; Dean y col., 1984; Tarazi y col., 1987) en comparación con las tasas del 2 al 6% (Novick y col., 1987; Libertino y col., 1992) en el caso de la revascularización renal sin reemplazo aórtico. Dean y col. (1984) analizaron los diversos factores de riesgo para identificar a los pacientes menos favorecidos para una operación combinada aórtica y renal. Los factores más significativos fueron el infarto miocárdico, la existencia de isquemia miocárdica o hipertrofia ventricular, un nivel de creatinina sérica mayor de 3 mg/dL, la enfermedad vascular periférica difusa y la revascularización de ambas arterias renales en el momento del reemplazo aórtico. Si bien la mortalidad operatoria era de 0% si ninguno de estos factores de riesgo se encontraba presente, se incrementaba al 63% cuando había tres o más de ellos. Por lo tanto, **el reemplazo aórtico simultáneo y la vascularización renal se deben considerar solo en los pacientes con aneurisma aórtico significativo o enfermedad oclusiva aortoilíaca sintomática.** En ausencia de una indicación definitiva para el reemplazo aórtico **son preferibles las técnicas alternativas de bypass porque pueden restablecer el flujo sanguíneo arterial renal de manera segura y eficaz y evitar la necesidad de una operación más azarosa.** Estas operaciones alternativas de bypass incluyen el bypass hepatorrenal, el esplenorrenal, el iliorrenal, el aortorrenal torácico y el mesenterorrenal. Aquí se revisan las indicaciones relativas, la técnica quirúrgica y la eficacia de estos abordajes.

Al considerar la electibilidad del paciente para las operaciones alternativas de bypass arterial renal visceral se debe verificar la ausencia de enfermedad oclusiva que comprometa la arteria donante. **Los candidatos para el bypass hepatorrenal o esplenorrenal se deben evaluar con aortografía abdominal anteroposterior y lateral para garantizar el tronco celíaco y sus ramas no se encuentran obstruidos. La arteriografía pelviana es un requisito en los pacientes considerados para un bypass iliorrenal. Si se contempla la revascularización aortorrenal torácica, se debe obtener una aortografía torácica inferior.**

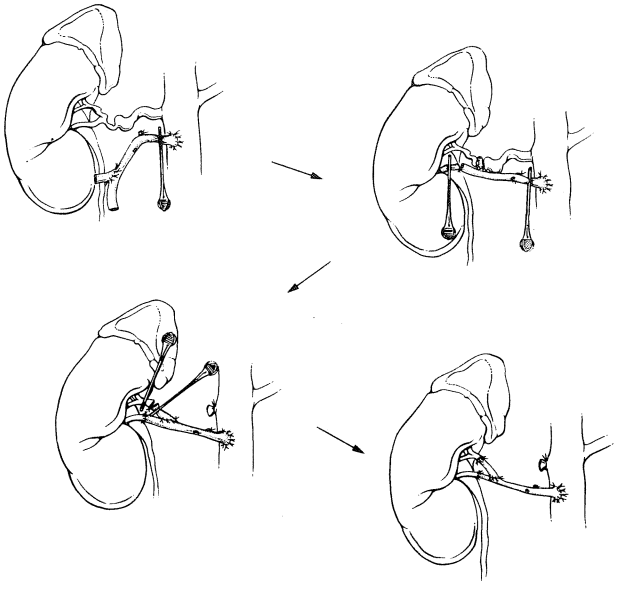


Fig. 102-65. Técnica del bypass aortorrenal con un injerto ramificado de vena safena autóloga.

La revascularización quirúrgica se ha llevado a cabo más a menudo para preservar la función renal en pacientes con nefropatía isquémica por enfermedad aterosclerótica de la arteria renal. Estos pacientes son en general mayores, con lesiones del ostium de la arteria renal y aterosclerosis difusa que involucra otros vasos abdominales principales. La enfermedad oclusiva aterosclerótica de significación que compromete las arterias celíaca e ilíaca suele excluir el empleo de estos vasos para la revascularización renal. Fueron revisados los hallazgos aortográficos abdominales en 254 pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria renal para documentar la

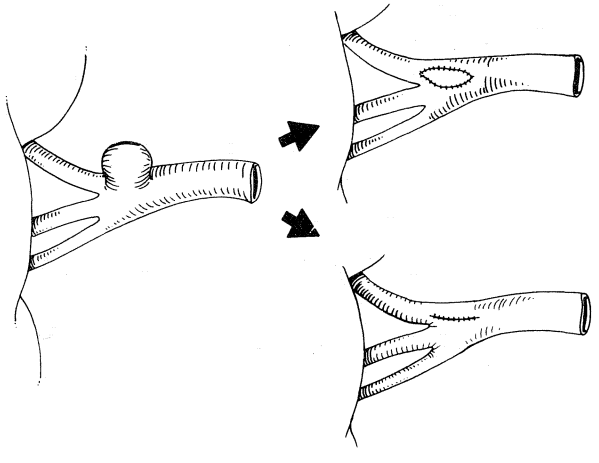


Fig. 102-66. Técnica de aneurismectomía de la arteria renal con cierre primario (abajo) o angioplastia con parche (arriba).

Cuadro 102-1. *Incidencia de enfermedad aórtica y estenosis visceral significativas en pacientes con estenosis de la arteria renal*

Estado de la arteria renal	Enfermedad aórtica (%)	Estenosis celíaca (%)	Estenosis de la AMS (%)	Estenosis ilíaca (%)
Estenosis unilateral leve o moderada (*N* = 45)	89	53	31	48
Estenosis unilateral severa (*N* = 44)	75	52	20	30
Estenosis bilateral leve o moderada (*N* = 36)	72	39	25	47
Estenosis severa bilateral o en un riñón solitario (*N* = 129)	81	59	29	58

AMS, arteria mesentérica superior.

prevalencia de aterosclerosis asociada en las arterias viscerales y en la aorta abdominal (Fergany y col., 1995). Todos los pacientes fueron examinados con aortografía anteroposterior y lateral. Se investigó la presencia y la severidad de estenosis en las arterias renal, celíaca, mesentérica superior e ilíaca común. Se determinó la incidencia de estenosis moderada (50 a 75%) o severa (más del 75%) en los pacientes con grados variables de estenosis de la arteria renal (cuadro 102-1).

En el grupo total de 254 pacientes con estenosis ateroscleróticа de la arteria renal la incidencia de estenosis significativa del tronco celíaco y de la arteria ilíaca fue del 54 y el 50%, respectivamente. Los pacientes con estenosis severa de la arteria renal bilateral o en un riñón solitario son de mayor interés porque componen el grupo de candidatos más común para la revascularización dirigida a preservar la función renal. En este grupo la incidencia de estenosis significativa del tronco celíaco y de la arteria ilíaca fue de 59 y 58%, respectivamente. Los pacientes con estenosis severa de la arteria renal unilateral también requirieron en forma ocasional revascularización para tratar una hipertensión mal controlada. En este grupo la incidencia de estenosis significativa del tronco celíaco y de la arteria ilíaca fue de 52 y 30%, respectivamente (fig. 102-67). La mayoría (75 a 81%) de los pacientes en ambos grupos tenía aterosclerosis significativa de la aorta abdominal, que podría impedir la revascularización aortorrenal abdominal. Estos hallazgos subrayan la prevalencia de la enfermedad oclusiva de las arterias celíaca e ilíaca en estos pacientes, la cual, si está presente, excluye la utilización de estos vasos para la revascularización renal. El otro único estudio publicado en relación con este tema es el de Valentine y col. (1991), que encontraron estenosis del tronco celíaco en 17 de 50 pacientes (34%) y con estenosis de más del 50% de la arteria renal y en 10 de 20 (50%) con más del 75%.

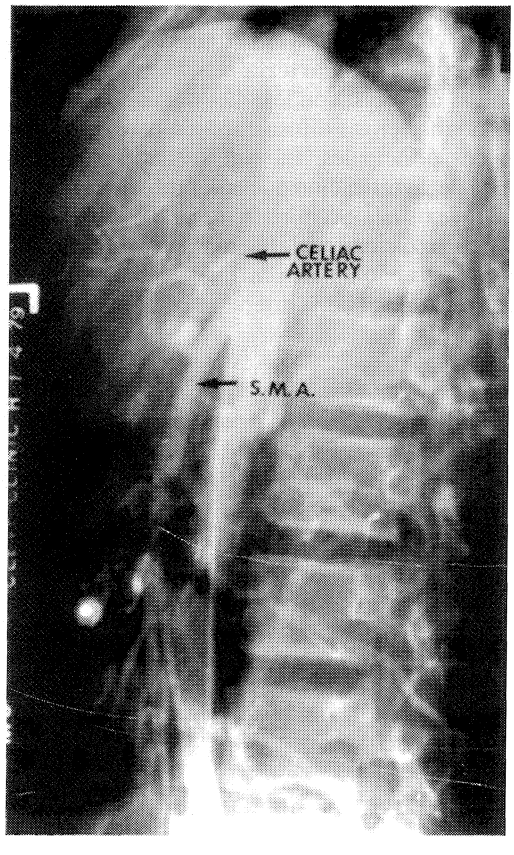


Fig. 102-67. Aortografía abdominal lateral que muestra una estenosis significativa en el origen del tronco celíaco.

Bypass esplenorrenal

El bypass esplenorrenal es la técnica reconstructiva vascular preferida para pacientes con una aorta difícil que requieren revascularización renal izquierda (Khauli y col., 1975; Brewster y Darling, 1979). La trasposición de la arteria esplénica por pasaje retroduodenal para la revascularización renal derecha ha sido insatisfactoria y no se recomienda. Un requisito para la realización del bypass esplenorrenal es la demostración sobre aortografía preoperatoria, con exposiciones anteroposterior y lateral, de la permeabilidad amplia de las arterias celíaca y esplénica. La arteria esplénica debe examinarse con cuidado intraoperatoriamente por enfermedad ateromatosa intramural, que puede ser oclusiva en grado mínimo y por lo tanto no ser aparente en la aortografía, aunque no obstante, significativa. Este problema, que se observa en forma más habitual en las mujeres que en los hombres, también pesa contra el uso de la arteria esplénica para la revascularización renal.

Las relaciones anatómicas normales de los vasos esplénicos y renales se muestran en la figura 102-68. Para llevar a cabo un bypass esplenorrenal se realiza una incisión transperitoneal subcostal izquierda amplia y se repliega el colon izquierdo y el duodeno en dirección medial. Se diseca un plano entre la fascia de Gerota y el páncreas por disección roma y se retrae el páncreas y el bazo con suavidad en dirección cefálica. Se moviliza y se

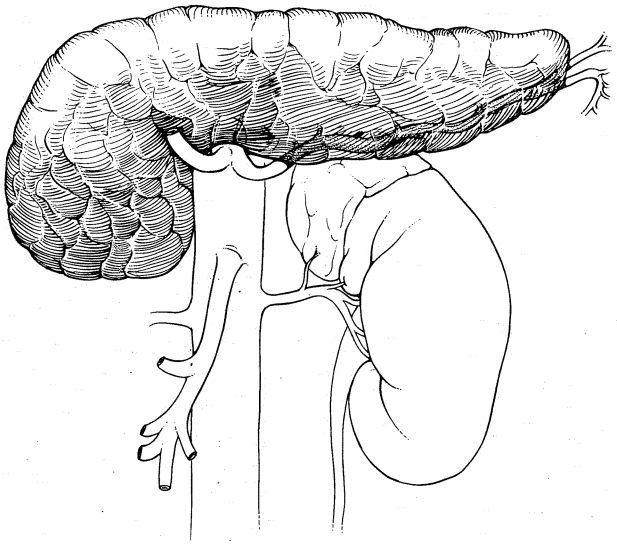


Fig. 102-68. Relaciones anatómicas normales de las arterias celíaca, esplénica y renal izquierda.

retrae la vena renal izquierda hacia abajo para exponer la arteria renal principal izquierda. Se retrae suavemente el páncreas hacia arriba para permitir el acceso a los vasos esplénicos (fig. 102-69). Se puede palpar la arteria esplénica por detrás y por arriba de la vena esplénica y se elige la porción que yace más cerca de la cara distal de la arteria renal para la movilización. Se cortan y ligan las ramas pequeñas de la arteria pancreática con sutura de seda fina. La arteria esplénica suele ser bastante tortuosa y se debe movilizar proximalmente lo más cerca posible del tronco celíaco, donde la pared del vaso es más gruesa y el diámetro luminal mayor.

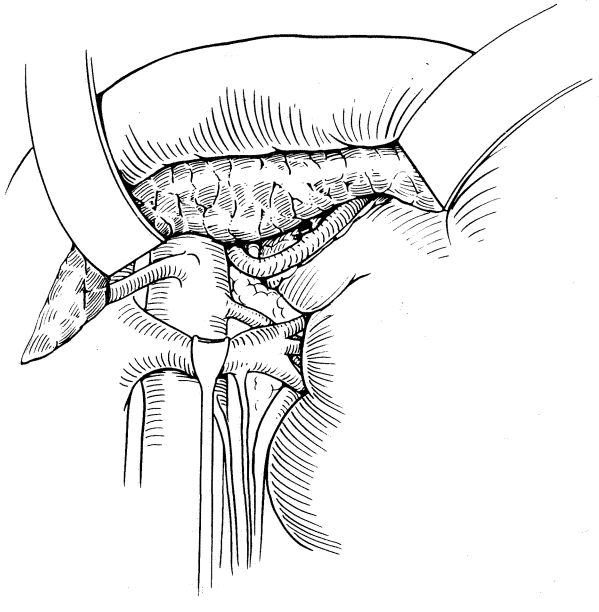


Fig. 102-69. El páncreas es retraído suavemente hacia arriba para exponer la arteria esplénica. La vena renal izquierda se retrae hacia abajo para exponer la arteria renal izquierda.

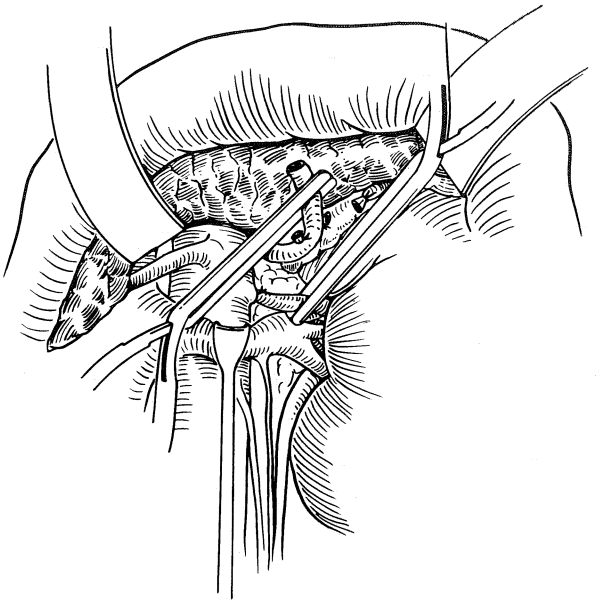


Fig. 102-70. Se ha seccionado la arteria esplénica y se la ocluyó en su extremo proximal en forma temporal. La arteria renal izquierda se prepara para la anastomosis con la arteria esplénica.

Después de la movilización la arteria esplénica se ocluye proximalmente con un clamp bulldog, se liga con sutura de seda N° 2-0 en la porción distal y se secciona. No es necesario extirpar el bazo, que recibe suministro colateral adecuado para mantener su viabilidad desde los vasos cortos gástricos y gastroepiploicos. Después de la sección a menudo se observa el espasmo de la arteria esplénica con una considerable reducción del tamaño de la luz. Luego de haber irrigado la luz con una solución de heparina diluida se puede aliviar el espasmo por medio de una dilatación suave de la arteria con sondas graduadas. En general no existe una disparidad significativa en el calibre de la arteria esplénica y la renal, lo que permite realizar una anastomosis terminoterminal directa (fig. 102-70). Prefiero este tipo de anastomosis porque proporciona un mejor flujo, es más sencilla de realizar y permite la extirpación del segmento arterial enfermo para su estudio patológico (fig. 102-71). Un método alternativo de llevar a cabo un bypass esplenorrenal consiste en la anastomosis terminolateral de la arteria esplénica con la arteria renal distal libre de enfermedad. He empleado esta técnica solo en el hecho infrecuente de disparidad significativa en el calibre de las arterias renal y esplénica.

Las ventajas de la técnica del bypass esplenorrenal son que la operación se realiza bien alejada de la aorta, que se requiere una única anastomosis vascular y que la revascularización se efectúa con un injerto vascular autólogo. En pacientes seleccionados correctamente el bypass esplenorrenal es un método excelente de realizar la reconstrucción vascular del riñón izquierdo.

Bypass hepatorrenal

El bypass hepatorrenal es la técnica reconstructiva vascular preferida para los pacientes con una aorta

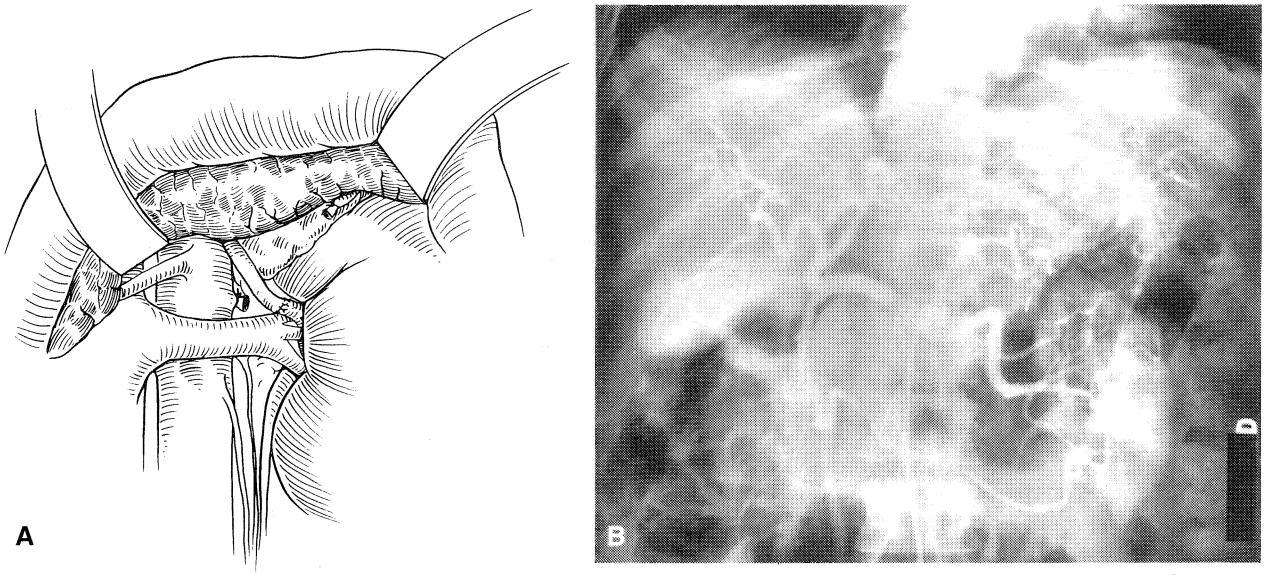


Fig. 102-71. A. Operación de bypass esplenorrenal izquierdo completado. **B.** Arteriografía celíaca posoperatoria que muestra la anastomosis esplenorrenal izquierda permeable.

difícil que requieren revascularización renal derecha. La circulación hepática conviene de manera ideal para una operación de bypass arterial renal derecho. El hígado recibe el 28% del volumen minuto cardíaco en los adultos en reposo y es único por tener una circulación doble de la vena porta y la arteria hepática, que contribuyen con el 80 y el 20% del flujo sanguíneo hepático, respectivamente. La oxigenación hepática procede también de estas dos circulaciones. Se ha demostrado que el flujo arterial hepático puede ser interrumpido sin riesgos. Cuando esto ocurre, la función y la morfología hepática se mantienen por la extracción aumentada de oxígeno de la sangre venosa portal y por el desarrollo rápido de un flujo arterial colateral extenso hacia el hígado (Novick y col., 1979).

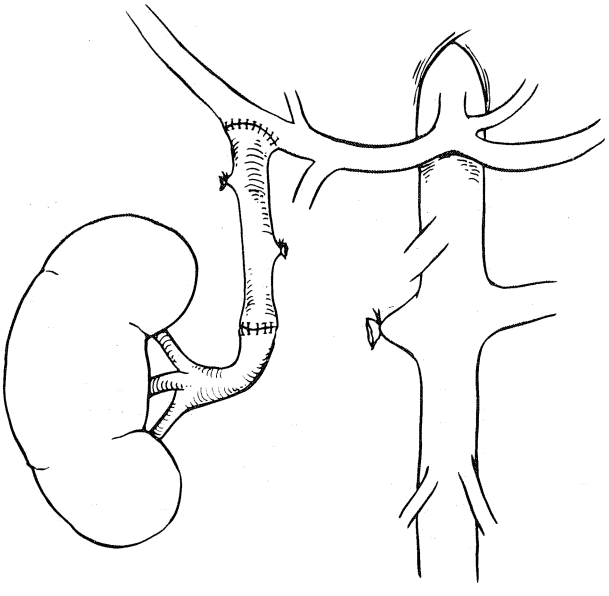


Fig. 102-72. Método más común de realizar un bypass hepatorrenal, con interposición de un injerto de vena safena anastomosado con la arteria hepática común en forma terminolateral y con la arteria renal derecha terminoterminal.

La arteria hepática se origina del tronco celíaco y corre por delante de la vena porta y hacia la izquierda del colédoco. La primera rama principal es la rama gastroduodenal y luego la arteria hepática se divide en sus ramas derecha e izquierda. Al considerar la operación de bypass hepatorrenal, una de las variaciones anatómicas de mayor significación clínica es el origen de la arteria hepática derecha de la AMS, que se produce en alrededor del 12% de los casos. La arteria hepática izquierda se origina de la arteria gástrica en aproximadamente el 11,5% de los pacientes.

En los enfermos propuestos para la operación de bypass hepatorrenal la aortografía preoperatoria con exposiciones laterales debe demostrar la permeabilidad de las arterias celíaca y hepática. En mi experiencia esta última se encuentra rara vez afectada por aterosclerosis (ciertamente menos a menudo que la arteria esplénica). El bypass hepatorrenal debe realizarse también solo cuando las pruebas bioquímicas preoperatorias revelen función hepática normal. El método más común de llevar a cabo un bypass hepatorrenal es con una interposición de un injerto de vena safena anastomosado terminolateralmente a la arteria hepática común y de manera terminoterminal a la arteria renal derecha (fig. 102-72). Esta técnica preserva el flujo arterial hepático distal y reduce por lo tanto el riesgo de daño hepático isquémico.

En algunos pacientes la arteria hepática común no se puede emplear de esta manera para la revascularización hepatorrenal, sea porque es más pequeña que la arteria renal o debido a una variación anatómica en la que las ramas arteriales hepática derecha e izquierda tienen orígenes separados. En estas situaciones las arterias hepáticas principales disponibles son por lo general de calibre in-

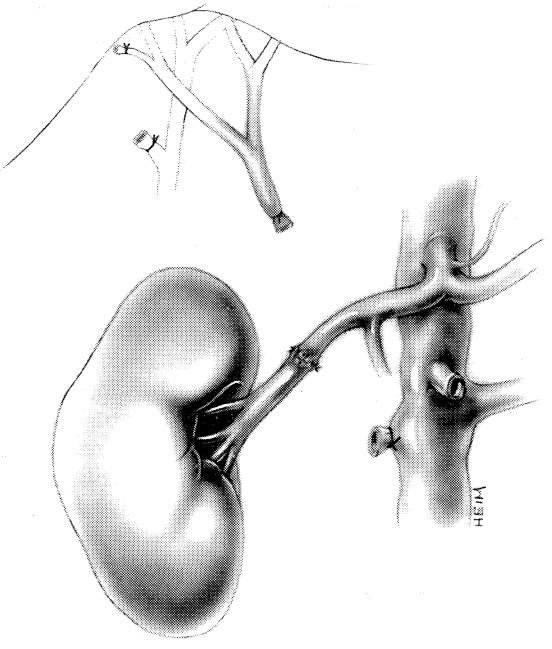


Fig. 102-73. Realización de un bypass hepatorrenal por anastomosis directa terminoterminal de la arteria hepática común con la arteria renal derecha.

suficiente para mantener un flujo adecuado tanto para el hígado como para el riñón derecho. Entonces es preferible realizar una anastomosis terminoterminal de las arterias hepáticas común, derecha o izquierda con la arteria renal derecha (fig. 102-73) (Novick y McElroy, 1985). En algunos pacientes es factible una anastomosis directa libre de tensión con estos vasos; de otro modo se requiere un injerto de vena safena interpuesto. Pese a que en estos pacientes se produce una dearterialización hepática total o segmentaria los estudios de función hepática posoperatorios permanecen normales. Sin embargo, **la vesícula es más susceptible al daño isquémico y puede sufrir necrosis cuando se interrumpe el suministro sanguíneo a partir de la arteria hepática derecha.**

Existen estrategias para evitar la complicación de la isquemia vesicular en los pacientes sometidos a revascularización hepatorrenal terminoterminal. Primero, cuando las arterias hepática izquierda y derecha están separadas se debe utilizar de preferencia la primera para la anastomosis con la arteria renal. Segundo, si es necesario emplear la arteria hepática derecha o la común de esta manera, se debe realizar una colecistectomía adicional. Una tercera opción es efectuar una anastomosis terminoterminal de la arteria gastroduodenal y la renal, con interposición de un injerto de vena safena si fuera necesario (fig. 102-74). Sin embargo, el origen y el curso de la arteria gastroduodenal deben ser tal que no se produzca enrollamiento cuando se rota este vaso hacia el riñón derecho. Es también algo más difícil movilizar una longitud adecuada de esta arteria y se debe tener cuidado para evitar dañar el duodeno o el páncreas. Si bien esta técnica no es ampliamente aplicable como los otros métodos de revascularización hepatorrenal, ofrece la ventaja de preservar el flujo arterial hepático.

Los resultados del bypass hepatorrenal para la enfermedad oclusiva de la arteria renal derecha han sido excelentes (fig. 102-75) e indican que este es un abordaje operatorio seguro y eficaz en pacientes correctamente seleccionados con enfermedad de la aorta abdominal (Chibaro y col., 1984).

Bypass aortorrenal torácico

La utilización de la aorta torácica para la revascularización renal es una alternativa quirúrgica nueva

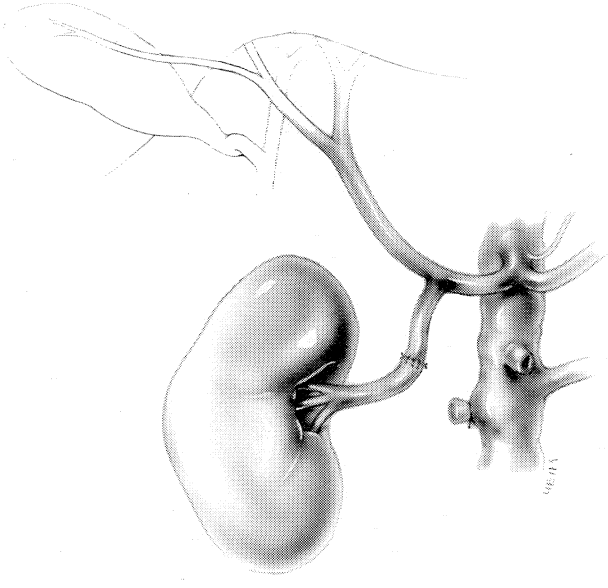


Fig. 102-74. Revascularización hepatorrenal por anastomosis terminoterminal de las arterias gastroduodenal y renal derecha.

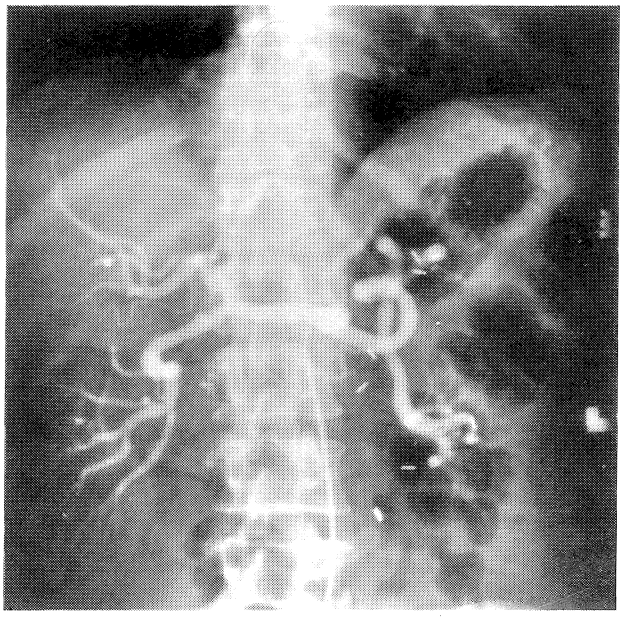


Fig. 102-75. Arteriografía celíaca selectiva posoperatoria después de operaciones de bypass esplenorrenal izquierdo y hepatorrenal derecho exitosas.

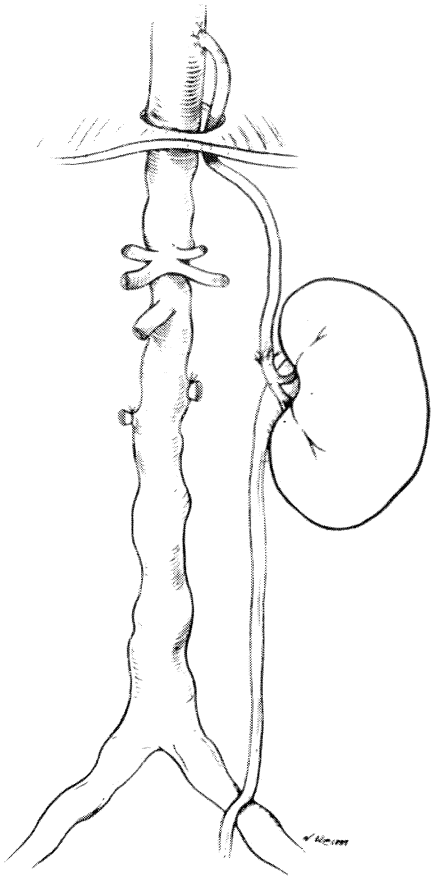


Fig. 102-76. Técnica de la revascularización aortorrenal torácica izquierda.

para los pacientes con aterosclerosis significativa de la aorta abdominal, estenosis del tronco celíaco y sin indicación primaria de reemplazo de la aorta abdominal. La aorta torácica descendente y la subdiafragmática supracelíaca se encuentran a menudo relativamente libres de enfermedad en estos pacientes y se pueden utilizar para lograr la reconstrucción vascular renal con un injerto de vena safena interpuesto (Fry y Fry, 1989; Novick, 1994a, 1994b). La evaluación angiográfica preoperatoria debe incluir exposiciones de la aorta torácica y supracelíaca para verificar el estado de indemnidad de éstas.

Para la revascularización renal izquierda he empleado la aorta torácica descendente como sitio donante porque considero que es accesible con mayor facilidad que la aorta subdiafragmática supracelíaca (fig. 102-76). Se efectúa una incisión toracoabdominal izquierda por debajo de la octava costilla y se extiende a través de la línea media. Esta incisión proporciona una exposición excelente simultánea de la aorta torácica y de la arteria renal sin necesidad de movilización visceral abdominal extensa. Se repliega el colon izquierdo en dirección medial para exponer el riñón y la arteria renal. Se expone la aorta torácica descendente por encima del diafragma y se ocluye parcialmente en su porción lateral con un clamp de DeBakey. Se realiza una aortotomía pequeña, se anastomosa un injerto de vena safena revertida de manera terminolateral con la aorta y se quita entonces el clamp aórtico. Durante la realización de la anastomosis proximal se preserva el flujo aórtico distal y, por lo tanto, no se utiliza heparinización sistémica. Se efectúa luego una incisión de 2 cm en el diafragma justo al costado de la aorta para alargar el hiato. Se pasa el injerto de vena safena al lado de la aorta, a través del hiato diafragmático, por detrás del páncreas y por dentro del retroperitoneo izquierdo. Se efectúa una anastomosis terminoterminal del injerto de vena safena con la arteria renal izquierda distal para completar la operación (fig. 102-77). Sobre el lado derecho la aorta torácica inferior o subdiafragmática supracelíaca es accesible del mismo modo a través de una

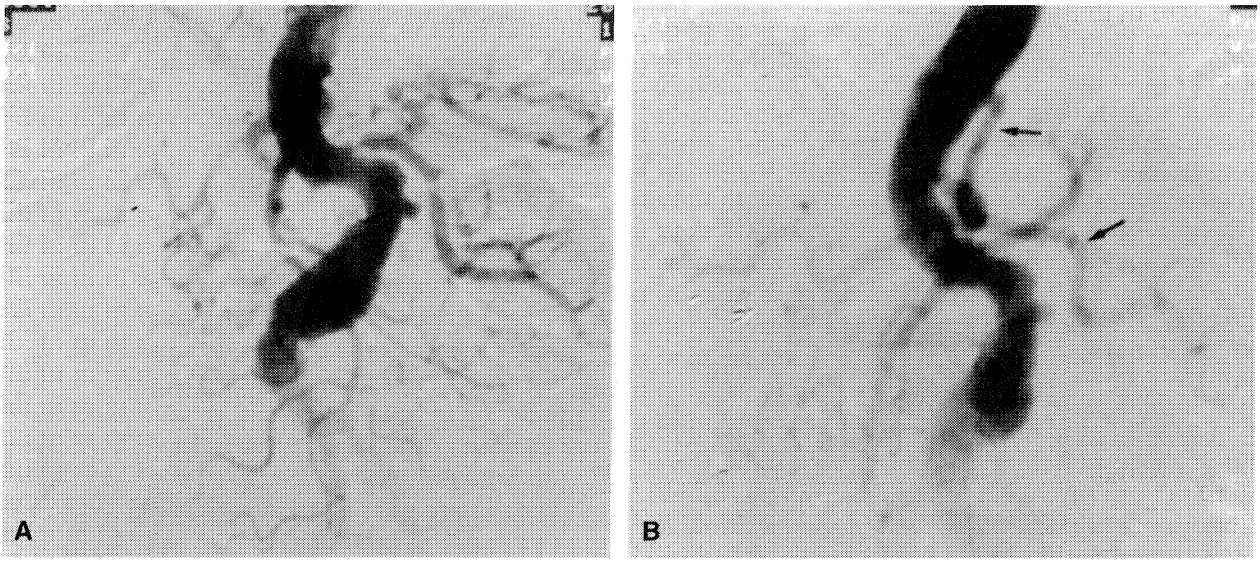


Fig. 102-77. A. Aortografía abdominal preoperatoria que muestra un riñón izquierdo solitario con una estenosis de alto grado. **B.** Aortografía posoperatoria que muestra el injerto permeable del bypass aortorrenal torácico con vena safena.

incisión subcostal bilateral anterior. La técnica del bypass aortorrenal torácico es por lo demás análoga a la descrita para el lado izquierdo.

Comuniqué mis resultados iniciales con bypass aortorrenal torácico en 23 pacientes con hipertensión, aterosclerosis aórtica abdominal y estenosis del tronco celíaco; en 21 pacientes la estenosis de la arteria renal estaba presente de modo bilateral o en un riñón solitario (Novick, 1994a, 1994b). Hubo una muerte operatoria debida a infarto de miocardio. En el posoperatorio de los restantes 22 pacientes, la hipertensión se curó o mejoró en 19 (86%) y la función renal fue estable o mejoró en 21 (95%).

La revascularización aortorrenal torácica es un abordaje atractivo por diversas razones. La aorta torácica provee una fuente de afluencia excelente y la anastomosis del injerto venoso terminolateral produce un ángulo agudo que es ventajoso desde el punto de vista hemodinámico. A causa de que la aorta torácica es ocluida solo parcialmente durante la realización de la anastomosis proximal, se preserva el flujo aórtico distal y la heparinización sistémica es innecesaria. Se evita la morbilidad potencial del pinzamiento transversal de la aorta, que incluye el riesgo de isquemia de la médula espinal. El período de isquemia renal es también mínimo y se limita al tiempo requerido para completar la anastomosis distal, que es de 15 a 20 minutos. La revascularización del riñón se logra con un injerto vascular autólogo, que es el material óptimo para el reemplazo arterial renal. Finalmente, el uso de una aorta torácica invariablemente sana minimiza el riesgo de embolización periférica.

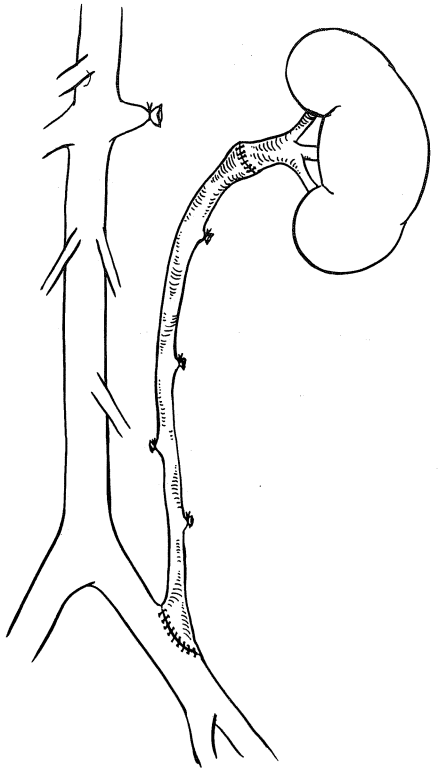


Fig. 102-78. Técnica del bypass iliorrenal con injerto de vena safena.

Bypass iliorrenal

El bypass iliorrenal es una técnica útil en ocasiones para la revascularización en los pacientes con aterosclerosis aórtica severa, siempre que haya un flujo satisfactorio a través de la aorta enferma y no exista una enfermedad ilíaca significativa (Novick y Banowsky, 1979). Mi enfoque es considerar esta operación solo cuando no es factible un bypass esplenorrenal, hepatorrenal o aortorrenal torácico. Esta preferencia se basa en el hecho de que la aterosclerosis aórtica puede avanzar en estos pacientes y, si es así, es muy probable que el proceso involucre la aorta intrarrenal. De este modo se suele comprometer el flujo al riñón revascularizado cuyo suministro sanguíneo derive exclusivamente de una de las arterias ilíacas. La aorta suprarrenal y supracelíaca están más a menudo excluidas de la aterosclerosis progresiva; por lo tanto, mi preferencia para los procedimientos de bypass se dirige hacia estas localizaciones.

En general el bypass iliorrenal se lleva a cabo empleando la arteria ilíaca homolateral porque así se simplifica la exposición del campo operatorio (fig. 102-78). Esta es una consideración relativamente menor por lo que es también satisfactorio usar la arteria ilíaca común contralateral, en particular si se encuentra menos enferma que su contrapartida homolateral. Se realiza el bypass iliorrenal a través de una incisión transperitoneal de la línea media después de haberse provisto de un injerto largo de vena safena. Se repliega el colon hacia la línea media para obtener una exposición simultánea de las arterias ilíaca común y renal homolateral. Se ocluye la arteria ilíaca común en las porciones proximal y distal con clamps bulldog. Se efectúa una aortotomía oval sobre la cara anterolateral de la arteria ilíaca común. Se libera el clamp distal en forma temporal para permitir instilar 20 mL de una solución de heparina diluida en las arterias ilíaca distal y femoral. La heparinización sistémica no se emplea en forma sistemática.

Se espatula el cabo proximal del injerto de vena safena y se ubica el vértice en el extremo cefálico de la aortotomía. Se colocan suturas de sostén en los márgenes cefálico y caudal de la anastomosis, que se completa luego con puntos separados de sutura arterial N° 6-0. Se coloca un clamp bulldog de manera transversal en la porción proximal del injerto y se quitan los clamps ilíacos restituyendo la circulación en la extremidad inferior. El injerto de vena safena sigue un curso directo en dirección cefálica hacia la arteria renal homolateral entre la aorta en el medio y el uréter hacia un lado. Se realiza una anastomosis terminoterminal del injerto con la arteria renal distal libre de enfermedad con puntos separados de sutura arterial N° 6-0. Se acomoda el injerto para permitir una anastomosis distal libre de tensión al tiempo que se previene la angulación o el enrollamiento de la arteria renal.

Bypass mesenterorrenal

En casos poco comunes la aortografía revela una AMS ensanchada que se puede emplear para el bypass arterial visceral de cualquier riñón (fig. 102-79). Yo he empleado la técnica del bypass mesenterorrenal

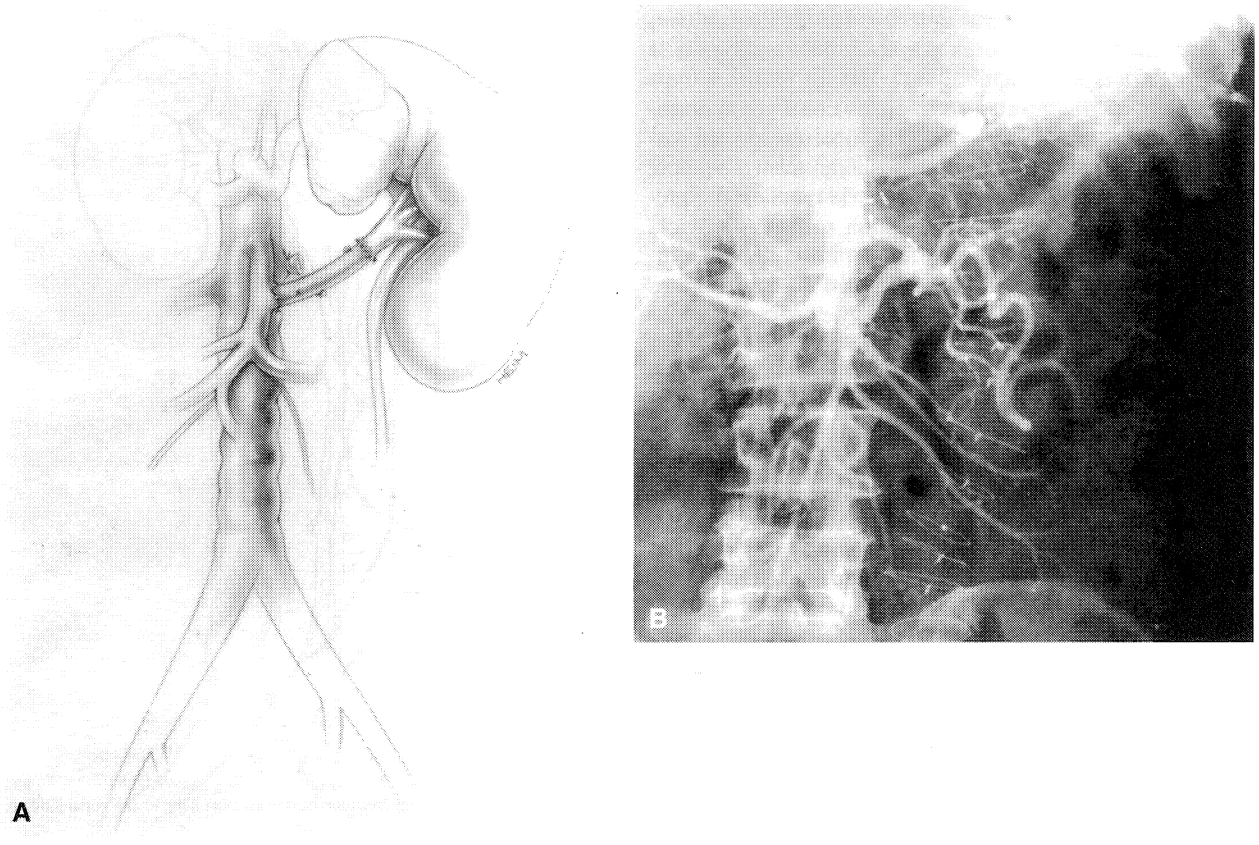


Fig. 102-79. A. Técnica del bypass mesenterorrenal superior del riñón izquierdo con injerto de vena safena. **B.** Aortografía en un paciente sometido a un bypass mesenterorrenal izquierdo con vena safena que muestra un flujo excelente al riñón izquierdo.

superior en pacientes ocasionales con una aorta difícil en los cuales no era posible el bypass con las arterias ilíaca o celíaca (Khauli y col., 1985a, 1985b). **El hallazgo de una AMS ensanchada y con permeabilidad amplia se observa más a menudo en pacientes con oclusión total de la aorta infrarrenal.** En estos casos la AMS tiene un calibre más amplio que lo normal porque suministra vasos colaterales para áreas que se encuentran ordinariamente vascularizadas a partir de la aorta infrarrenal (p. ej., intestino grueso, pelvis y extremidades inferiores). La realización de un bypass mesenterorrenal empleando una AMS ensanchada ha sido bien tolerada, sin compromiso del flujo sanguíneo intestinal. En pacientes con AMS de tamaño normal no he utilizado este abordaje y, por lo tanto, no puedo efectuar comentarios acerca de su eficacia en esta situación.

Para llevar a cabo un bypass mesenterorrenal se ingresa en el abdomen a través de una incisión en la línea media. Durante la revascularización del riñón izquierdo se repliegan el colon descendente y la flexura esplénica en dirección medial y se desarrolla un plano de disección entre el páncreas y la fascia de Gerota. Se obtiene la exposición de la aorta suprarrenal por medio de una retracción suave del páncreas y de la primera porción del yeyuno en dirección cefálica, mientras se repliega el mesocolon hacia el medio. Si es necesario, se puede obtener una exposición adicional por movilización y evisceración del colon derecho y el intestino delgado, como se hace por lo común para la linfadenectomía retroperitoneal. Se puede palpar de inmediato el origen de la AMS a partir de la aorta cerca de 1 a 2 cm por encima del nivel de las arterias renales. El vaso descansa sobre el cuello del páncreas en su camino entre éste y el proceso uncinado. La arteria cruza luego la tercera porción del duodeno para ingresar en el mesenterio del intestino grueso, donde yace por detrás y a la izquierda de la vena mesentérica superior. Se moviliza la AMS por una distancia de 2 a 3 cm más allá de su origen, donde es más accesible y no tiene ramas. Después se expone y aisla la arteria renal izquierda del mismo modo. Se anastomosa un segmento revertido de vena safena en forma terminolateral con la cara lateral de la AMS con puntos separados de sutura vascular N° 6-0. Una vez completada la anastomosis, que en general lleva alrededor de 15 a 20 minutos, se restablece sin demora el flujo sanguíneo a través de la AMS y se ocluye el injerto en forma temporal. A continuación se confecciona la anastomosis terminoterminal entre el injerto y la arteria renal izquierda empleando puntos separados de sutura vascular N° 6-0.

Durante la revascularización del riñón derecho se repliega el colon ascendente y el duodeno hacia la línea media para ganar una mayor exposición de la aorta y la arteria renal derecha. Luego se rota hacia atrás el colon ascendente y el intestino delgado hacia su posición normal y se palpa la AMS cuando cruza la tercera porción del duodeno. Se moviliza y se aisla la AMS en esta localización por

una distancia de 3 a 4 cm. Se sutura un injerto de vena safena en forma terminolateral con esta porción de la AMS y se pasa el injerto a través de un túnel en la raíz del mesenterio del intestino delgado, después de una curva suave que describe al cruzar la tercera porción del duodeno para entrar en el retroperitoneo derecho. Para completar la operación se realiza una anastomosis terminoterminal entre el injerto y la arteria renal derecha.

Reconstrucción microvascular extracorpórea de las ramas de la arteria renal

La enfermedad vascular que compromete las ramas de la arteria renal es causada más a menudo por una de las displasias fibrosas, es decir, la fibroplasia íntima, medial o perimedial. Otras causas de enfermedad de las ramas incluyen aneurismas arteriales, malformaciones arteriovenosas, arteritis de Takayasu, neurofibromatosis, traumatismos y, rara vez, aterosclerosis. En estos casos la tarea de la reconstrucción renovascular es considerablemente más complicada porque se requieren anastomosis vasculares múltiples con las ramas de la arteria renal a veces son difíciles de exponer y de calibre reducido. Por estas razones muchos pacientes dentro de esta categoría fueron considerados anteriormente como inoperables o candidatos para la nefrectomía total o parcial. Sin embargo, los avances técnicos han mejorado esta perspectiva y ahora es posible la reconstrucción vascular exitosa en la mayoría de estos pacientes. Esta evolución se ha debido sobre todo a la inclusión de técnicas extracorpóreas y microvasculares entre los recursos del cirujano renovascular.

Las lesiones de las ramas de la arteria renal a menudo pueden repararse in situ con un bypass aortorrenal cuando existen ramas distales libres de enfermedad por fuera del hilio renal (Novick, 1980). **La reparación extracorpórea de las ramas arteriales y el autotrasplante están indicados principalmente cuando la arteriografía preoperatoria, con exposiciones oblicuas, muestra extensión intrarrenal de la enfermedad renovascular** (Salvatierra y col., 1978; Novick, 1981a, 1981b; Dubernard y col., 1985; Dean y col., 1986). Las ventajas de emplear el abordaje quirúrgico extracorpóreo incluyen la exposición y la iluminación óptimas, el campo quirúrgico sin sangre, mayor protección del riñón de la isquemia y utilización más cómoda de las técnicas microvasculares y la magnificación óptica. La extirpación y el lavado del riñón también producen la contracción de su tamaño y posibilitan con esto una disección más periférica en el seno renal para la movilización de las ramas arteriales distales. Finalmente, una vez completada la anastomosis de la rama se puede verificar su permeabilidad e integridad antes del autotrasplante.

Al evaluar pacientes para la revascularización extracorpórea y el autotrasplante se debe realizar una arteriografía renal y pelviana preoperatoria para definir la anatomía arterial renal, con el objeto de garantizar la indemnidad de los vasos ilíacos y examinar la arteria hipogástrica y sus ramas para utilizarlas como injerto de reconstrucción. Supuesta la existencia de un riñón funcionante viable la única contraindicación absoluta de este abordaje es la presencia de una enfermedad vascular aortoilíaca tan severa que impida el autotrasplante renal. También es mejor evitar el autotrasplante de riñones con enfermedad grave del parénquima renal o de los pequeños vasos. Por lo general estos riñones se lavan escasamente después de su extirpación y conducen a menudo a daños isquémicos irreversibles y a fallas en la función.

La revascularización extracorpórea y el autotrasplante se realizan en general a través de una incisión transperitoneal subcostal anterior combinada con una incisión semilunar transversa, separada, del cuadrante inferior. En el caso de los pacientes no obesos se puede emplear una única incisión en la línea media que se extiende desde el apéndice xifoides hasta la sínfisis pubiana. Se toman las mismas medidas preoperatorias que en la nefrectomía del donante vivo para el alotrasplante de modo de garantizar una isquemia renal mínima y su función inmediata después de la revascularización. Estas medidas incluyen prevenir la hipotensión durante la anestesia, administrar manitol, mínima manipulación quirúrgica del riñón y lavado y enfriado rápido del riñón después de su extirpación. La heparinización sistémica antes de la nefrectomía es innecesaria.

Inmediatamente después de su extirpación se lava el riñón a chorro por vía intraarterial con 500 mL de una solución de electrólitos intracelulares refrigerada y se sumerge luego en una vasija con solución salina helada para mantener la hipotermia (fig. 102-80). La operación extracorpórea se completa bajo la hipotermia de superficie con hielo molido y, si ha habido una mínima isquemia caliente, de esta manera se puede preservar sin riesgos el riñón por muchas más horas de las requeridas para realizar aún las más complejas reparaciones renales. Al efectuar la revascularización extracorpórea me ha resultado incómodo trabajar sobre la pared abdominal con el uréter unido; es preferible cortarlo y colocar el riñón en una mesa de trabajo separada. Esto proporciona mejor exposición para la operación extracorpórea y permite que un segundo equipo quirúrgico prepare la fosa ilíaca en forma simultánea. Este abordaje se justifica también por la baja

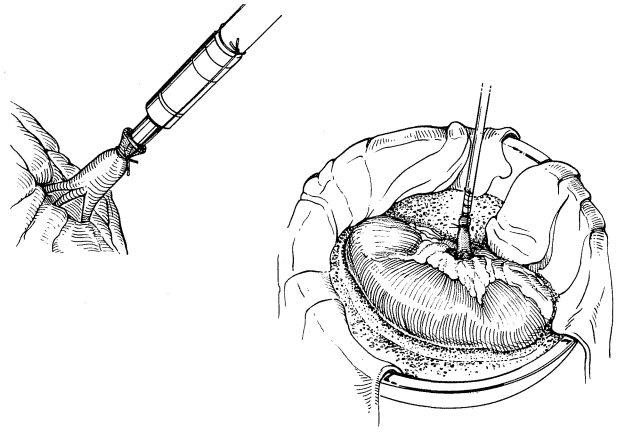


Fig. 102-80. El riñón extirpado es lavado por vía intraarterial con una solución electrolítica fría y se lo coloca en una vasija con hielo molido para mantener la hipotermia.

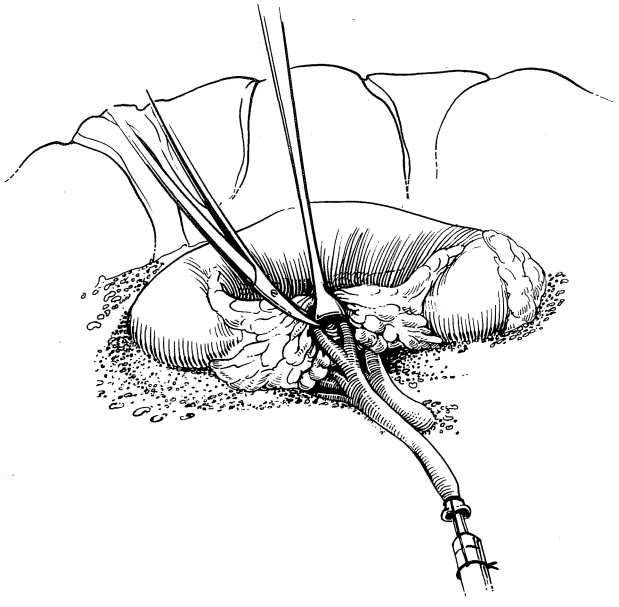


Fig. 102-81. Bajo hipotermia de superficie se movilizan las ramas enfermas de la arteria renal.

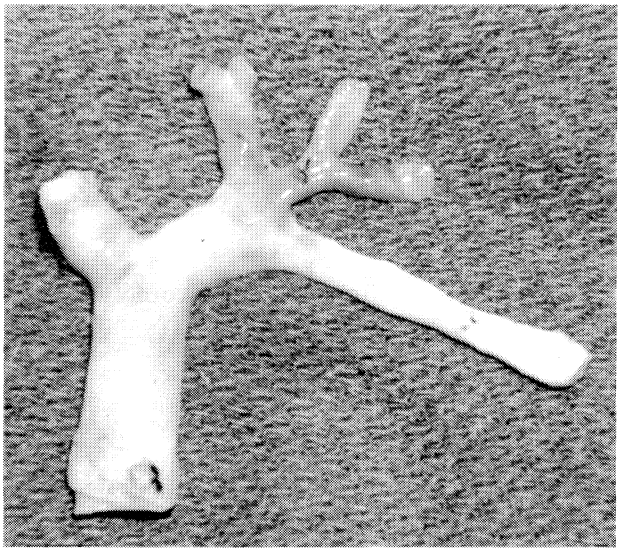


Fig. 102-83. Fotografía operatoria de la arteria hipogástrica extirpada intacta con sus ramas.

incidencia de complicaciones después de la ureteroneocistostomía en el alotrasplante renal.

La reconstrucción extracorpórea de una rama arterial se lleva a cabo con instrumentos microvasculares, material de sutura N° 7-0 a 9-0 y magnificación óptica con lupas (3,5 o 6) o un microscopio quirúrgico. Los instrumentos básicos requeridos para la cirugía microvascular incluyen un soporte de microagujas, microtijeras, fórceps finos de joyero, dilatadores de vasos pequeños, clamps microvasculares y una jeringa de 10 mL con una aguja despuntada de calibre 27 para irrigación.

Después de la extirpación y el lavado del riñón, y mientras se mantiene la hipotermia de superficie, se movilizan distalmente las ramas de la arteria renal en el seno renal más allá del área de enfermedad vascular (fig. 102-81). Durante su disección se debe tener cuidado para no interferir con el suministro sanguíneo del uréter o de la pelvis renal. Una vez expuestas por completo las ramas enfermas de la arteria renal se selecciona la técnica apropiada para la reconstrucción vascular.

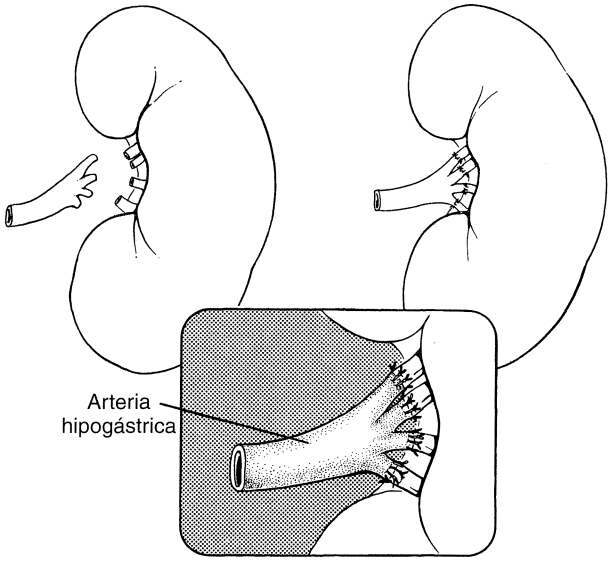


Fig. 102-82. Reparación extracorpórea con un autoinjerto arterial ramificado de la hipogástrica.

El método óptimo para la reparación extracorpórea de las ramas de la arteria renal involucra la utilización de injertos vasculares autólogos ramificados (Novick, 1981a, 1981b). Esta técnica permite realizar anastomosis microvasculares terminoterminales separadas de cada rama del injerto con ramas de la arteria renal distal (fig. 102-82). El material preferido para la reconstrucción vascular es un autoinjerto arterial hipogástrico porque se puede obtener este vaso intacto con varias de sus ramas (fig. 102-83).

Ocasionalmente la arteria hipogástrica no es apta para ser usada como injerto por presentar aterosclerosis. Cuando esto ocurre puede extraerse un segmento largo de vena safena y confeccionar un injerto ramificado por medio de anastomosis microvasculares secuenciales terminolaterales. Este injerto ramificado luego se usa de manera similar para reconstruir las ramas enfermas de la arteria renal (fig. 102-84).

Los injertos ramificados de la arteria hipogástrica y de la vena safena son en ocasiones muy anchos en el calibre para realizar anastomosis con las pequeñas ramas arteriales renales secundarias o terciarias. En estos casos la arteria epigástrica inferior proporciona un excelente injerto alternativo para la reparación microvascular extracorpórea (Novick, 1981a, 1981b). Esta arteria mide 1,5 a 2 mm de diámetro, rara vez está enferma y coapta bien en calibre y grosor con las ramas pequeñas de la arteria renal (fig. 102-85). La arteria epigástrica inferior también se puede emplear como injerto ramificado, sea de manera individual o con un segmento de vena safena (fig. 102-86).

Si bien el uso de un injerto vascular autólogo ramificado representa un método simple, adaptable y eficaz para

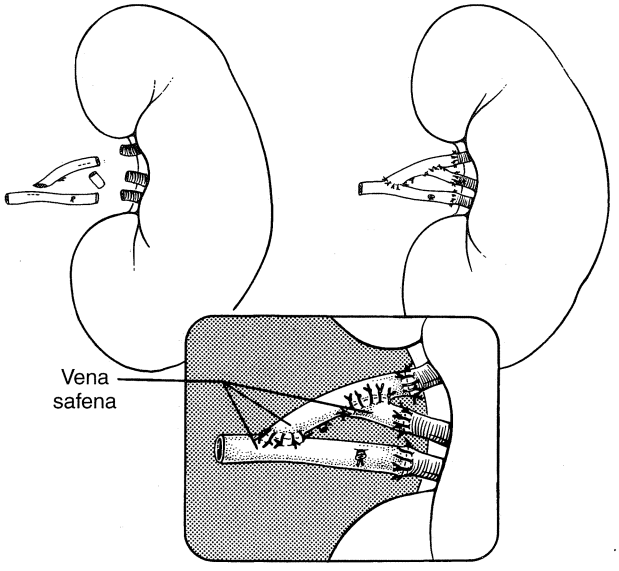


Fig. 102-84. Reparación extracorpórea con un injerto de vena safena ramificada.

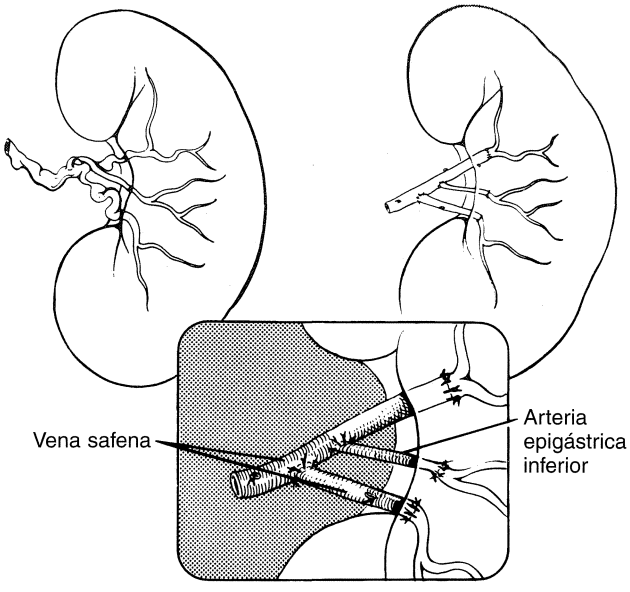


Fig. 102-86. Reparación extracorpórea con un injerto de vena safena ramificada autógena y de la arteria epigástrica inferior.

la reconstrucción de las ramas de la arteria renal, en ocasiones se prefieren otras técnicas, de acuerdo con la extensión de la enfermedad vascular. En algunos pacientes con lesiones localizadas de las ramas intrarrenales existen otras ramas arteriales sin compromiso o con enfermedad vascular localizada más proximalmente. Estas ramas con segmentos distales más largos libres de enfermedad pueden anastomosarse en forma terminolateral, o bien con ramas arteriales más anchas o con el injerto vascular reconstructivo (fig. 102-87).

Ocasionalmente dos ramas arteriales distales de diámetro similar y libres de enfermedad se encuentran adyacentes una con la otra. Cuando ocurre esto, se pueden juntar ambas ramas y luego anastomosarlas de manera terminoterminal a una extremidad única del injerto ramificado (fig. 102-88).

Los aneurismas de la arteria renal tienen una presentación variable y, de acuerdo con el carácter focal o difuso del compromiso renovascular, se determina el método de reparación extracorpórea. Si está intacta la pared de la arteria renal en la base de un aneurisma, se puede realizar una aneurismectomía con parche de angioplastia.

Los aneurismas con compromiso focal corto de las ramas de la arteria renal se pueden resecar también simplemente con reanastomosis terminolateral de la rama o con reimplantación terminolateral en una rama adyacente. En otros casos, con enfermedad vascular más extensa, están indicadas la aneurismectomía y la revascularización con un injerto autógeno ramificado (fig. 102-89).

Todas estas técnicas vasculares extracorpóreas se realizan con puntos de sutura separados, excepto en la anastomosis de unión, en la que se utiliza sutura continua. Cuando se revascularizan ramas arteriales múltiples, el

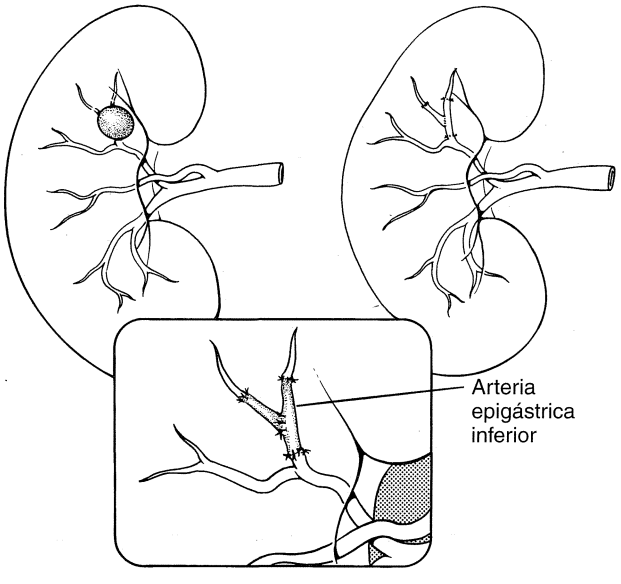


Fig. 102-85. Reparación extracorpórea con un injerto autólogo de la arteria epigástrica inferior.

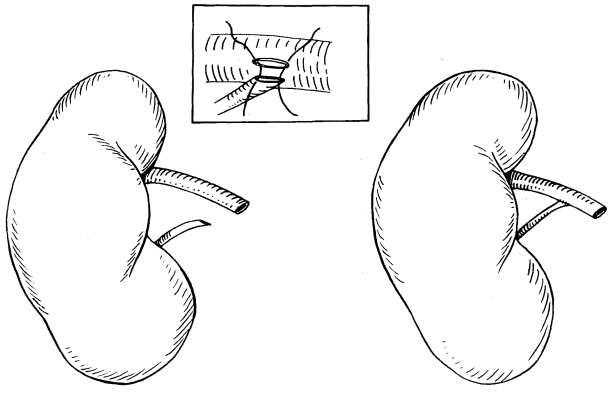


Fig. 102-87. Reimplante terminolateral de una pequeña rama de la arteria renal en una mayor.

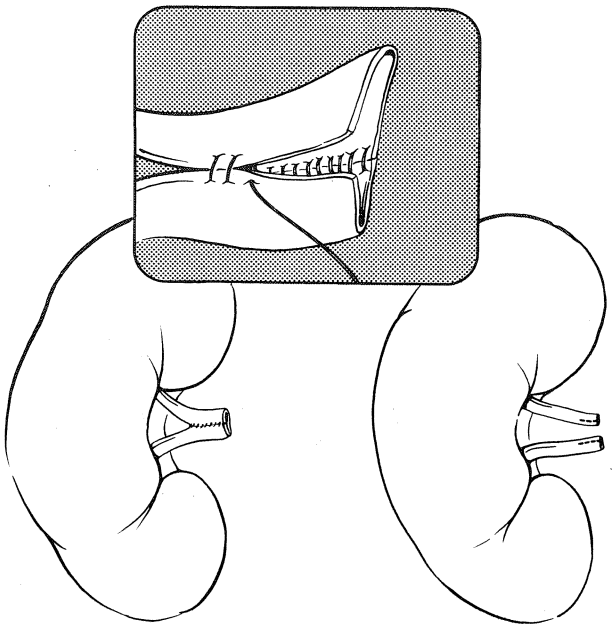


Fig. 102-88. Anastomosis laterolateral de ramas arteriales renales de igual calibre (unidas).

operador debe anticipar la posición que tomarán las diversas ramas entre sí al completar la reparación. Las anastomosis individuales de las ramas se realizarán entonces con sumo cuidado para evitar la mala rotación, angulación o tensión subsiguientes. En todos los casos la reparación extracorpórea conduce a la creación de una arteria renal principal única de modo que el autotrasplante se puede realizar con una anastomosis arterial sin incrementar el tiempo de revascularización. Una vez completada la revascularización extracorpórea se vuelve a lavar el riñón o se lo coloca en la unidad de perfusión pulsátil hipotérmica para verificar la permeabilidad y la integridad de las ramas reparadas. Se realiza luego el autotrasplante renal en la fosa ilíaca, con anastomosis de los vasos renales con los vasos ilíacos y la restitución de la continuidad urinaria con la ureteroneocistostomía.

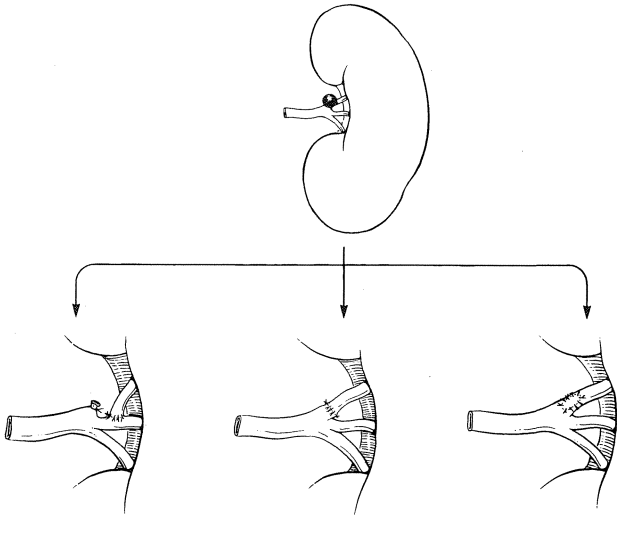


Fig. 102-89. Técnica para una aneurismectomía de la arteria renal con angioplastia con parche (derecha), resección y reanastomosis (medio) o reimplante terminolateral (izquierda).

CUIDADO POSOPERATORIO

Los pacientes sometidos a revascularización renal quirúrgica pueden experimentar amplias fluctuaciones en la tensión arterial en el período posoperatorio temprano, con episodios de hipotensión o hipertensión que pueden predisponer a la trombosis del injerto o a la hemorragia a partir de los sitios anastomóticos vasculares, respectivamente. Por lo tanto, estos pacientes son derivados a la unidad de cuidados intensivos para control de su presión venosa central, flujo urinario, frecuencia del pulso y niveles de hemoglobina y creatinina séricas. Durante este período se mantiene la tensión arterial diastólica en alrededor de 90 mm de Hg para garantizar una perfusión renal satisfactoria. Si se produce un episodio hipertensivo, se maneja con infusión intravenosa de nitroprusiato de sodio. Dentro de las primeras 24 horas del posoperatorio se obtiene una centellografía renal con tecnecio 99m para verificar la perfusión del riñón revascularizado. Si no se encuentra una evidencia clara de perfusión, entonces se debe efectuar de inmediato una arteriografía para examinar la arteria renal reparada.

Si elestado del paciente es estable, se quitan el tubo nasogástrico, la vía venosa central, la vía arterial y el catéter ureteral en las 48 horas del posoperatorio y se suspende el cuidado intensivo. La mayoría de los pacientes son dados de alta hospitalaria a la semana de la intervención. Se efectúa el seguimiento con la evaluación periódica de la tensión arterial y el nivel de creatinina sérica y con centellografías renales con tecnecio 99m.

RESULTADOS CLÍNICOS

Fueron analizadas las experiencias con técnicas alternativas de bypass para la revascularización renal en la Cleveland Clinic desde enero de 1980 hasta diciembre de 1992 (Fergany y col., 1995). Se realizaron 175 operaciones de revascularización en 171 pacientes. En todos los casos se emplearon técnicas alternativas debido a aterosclerosis aórtica abdominal severa o cirugía aórtica previa. Las operaciones de revascularización comprendieron el bypass hepatorrenal ($n = 59$), el bypass esplenorrenal ($n = 54$), el bypass iliorrenal ($n = 37$), el bypass aortorrenal torácico ($n = 23$), el autotrasplante renal ($n = 1$) y el bypass mesenterorrenal superior ($n = 1$). La revascularización renal quirúrgica estaba indicada para tratar hipertensión mal controlada en 13 pacientes y nefropatía isquémica en 158; todos los pacientes en este último grupo tenían estenosis severa bilateral de la arteria renal o en un riñón solitario.

Hubo cinco muertes dentro del primer mes de posoperatorio con una tasa global de mortalidad operatoria de 2,9%. Se produjo trombosis de la arteria renal reparada en 7 de 175 operaciones de revascularización (4%). En los 13 pacientes con hipertensión severa la tensión arte-

rial preoperatoria en promedio fue de 176/101 mm de Hg y la posoperatoria fue de 142/78 mm de Hg. Los niveles medios de creatinina sérica preoperatorio y posoperatorio en este grupo fueron de 1,2 y 1 mg/mL, respectivamente.

En los pacientes con nefropatía isquémica la función renal posoperatoria mejoró en el 41%, permaneció estable en el 44% y se deterioró en el 15%. Los mejores resultados fueron obtenidos en los pacientes con niveles de creatinina sérica preoperatoria menores de 2 mg/mL; el 90% experimentó mejoría o estabilización renal posoperatoria. Si bien la indicación predominante para la intervención en el grupo con nefropatía isquémica fue la preservación de la función renal, todos estos pacientes también tenían hipertensión que fue controlada con tratamiento médico. En el posoperatorio la hipertensión se curó en el 14% mejoró en el 63% y no se modificó en el 23%. Los resultados de este estudio afirman la eficacia de las técnicas alternativas de bypass para la revascularización renal cuando están presentes las condiciones que se requieren para su empleo.

Desde 1976 hasta 1991 se efectuó reconstrucción microvascular extracorpórea y autotrasplante en 66 pacientes con enfermedad compleja de las ramas de la arteria renal en la Cleveland Clinic (Novick, 1996a, 1996b). Esta serie incluye 50 mujeres y 16 varones con edades que van desde los 4 a 62 años. La enfermedad renovascular estaba causada por displasia fibrosa en 42 pacientes, aneurisma arterial en 13, aterosclerosis en 7, disección primaria en 2, fístula arteriovenosa en 1 y arteritis en 1. Dieciocho pacientes se presentaron con enfermedad de la rama en un riñón solitario, 27 tenían enfermedad renovascular bilateral y 21 tenían enfermedad de la rama unilateral con riñón contralateral normal. Se indicó revascularización renal para tratar hipertensión renovascular en 58 pacientes, para prevenir la ruptura de un aneurisma arterial en 7 y para tratar una fístula arteriovenosa asintomática en 1.

En los 66 pacientes sometidos a reconstrucción extracorpórea de la rama y autotrasplante (incluido uno con autotrasplante bilateral) se reparó un total de 187 ramas enfermas de la arteria renal (media, 2,8 ramas por operación). Para realizar una reparación microvascular extracorpórea se requirió un período de isquemia renal fría que varió de 1 a 3,5 horas. Todos los pacientes fueron estudiados en el posoperatorio con renografía isotópica y, en muchos casos, con arteriografía también. El seguimiento posoperatorio en estos casos alcanzó de 1 a 15 años. En 64 pacientes la reconstrucción de la rama arterial fue técnicamente exitosa, en tanto que 2 pacientes sufrieron oclusión posoperatoria de la arteria renal reparada. Afortunadamente estos últimos tenían un riñón contralateral normal. En la actualidad los 66 pacientes se hallan normotensos, incluidos los 11 que continúan requiriendo dosis bajas de medicación antihipertensiva. En todos los casos el nivel actual de la función renal es estable o ha mejorado. Estos resultados atestiguan la eficacia de la reconstrucción microvascular extracorpórea para permitir la revascularización con preservación del parénquima renal en pacientes con lesiones complejas de las ramas arteriales.

COMPLICACIONES

Mortalidad operatoria

La mayoría de los pacientes con lesiones no ateroscleróticas, como la displasia fibrosa o el aneurisma, son jóvenes y, por lo demás, saludables. Por lo tanto, el riesgo de mortalidad operatoria en este grupo es mínimo. Sin embargo, diversos estudios durante la década de 1970 señalaban tasas significativas de mortalidad operatoria del 6 al 10% en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria renal. Estos individuos integran el grupo de mayor edad y a menudo tienen enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica asociada, aisladas o en combinación. En el National Cooperative Study la enfermedad de las arterias coronarias fue la causa principal de mortalidad operatoria después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de la arteria renal aterosclerótica (Franklin y col., 1975). Otros factores de riesgo significativos incluyen la magnitud de la operación realizada y la presencia de enfermedad cerebrovascular extracraneana.

Se han adoptado diversas políticas para reducir la mortalidad operatoria después de la revascularización quirúrgica en los pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria renal. Estas medidas incluyen la detección preliminar y la corrección de una enfermedad oclusiva coronaria o cerebrovascular existente, la prevención de operaciones renales bilaterales simultáneas y la realización de técnicas de revascularización que eviten la operación sobre una aorta severamente enferma. El impacto de estas políticas fue evaluado en la Cleveland Clinic en una revisión de la revascularización quirúrgica de la enfermedad de la arteria renal en 361 pacientes desde 1975 hasta 1984 (Novick y col., 1987). La causa de la enfermedad de la arteria renal fue la aterosclerosis en 241 casos y la displasia fibrosa o el aneurisma arterial en 120. La tasa de mortalidad operatoria fue de 21 y 0% en el primero y el último grupo, respectivamente. Estos datos indican que, cuando se toman medidas apropiadas, el riesgo de mortalidad operatoria después de la revascularización renal es pequeño aun en los enfermos de mayor edad con aterosclerosis generalizada.

Hipertensión

Los pacientes sometidos a la revascularización renal a menudo experimentan hipertensión posoperatoria, aun cuando las reparaciones vasculares fueron satisfactorias desde el punto de vista técnico. Esta hipertensión se puede deber a hipervolemia, a la vasoconstricción originada por la hipotermia corporal total, al dolor de la incisión mal controlado o a la isquemia renal sostenida durante la operación. La elevación de la tensión arterial puede ser bastante severa inmediatamente después de la cirugía y, si no se la controla en forma adecuada, puede originar hemorragias a partir de las anastomosis vasculares recién terminadas. Por lo tanto, estos pacientes son derivados en principio a la unidad de cuidados intensivos para el monitoreo de la presión venosa central, la tensión arterial, la

excreción urinaria, la frecuencia del pulso y los niveles séricos de hemoglobina y creatinina. Durante este tiempo se debe mantener la tensión arterial diastólica entre 90 y 100 mm de Hg para garantizar una perfusión renal satisfactoria. Prefiero manejar la hipertensión posoperatoria con una infusión continua de nitroprusiato de sodio durante las primeras 24 a 36 horas. En este momento, si persite la hipertensión, se inicia el tratamiento de mantenimiento con agentes orales y se suspende en forma gradual la infusión de nitroprusiato.

Cerca del 50% de los pacientes que finalmente se curan de la hipertensión por la revascularización renal experimentan una elevación de la tensión arterial durante un período de tiempo posoperatorio. De hecho, no es infrecuente que esta hipertensión persista por varias semanas después de la cirugía antes de resolverse en forma gradual. Por supuesto, cuando esto ocurre, se debe confirmar la permeabilidad de la arteria renal reconstruida con renografía isotópica, angiografía o ambas.

Hemorragia

La hemorragia temprana después de la vascularización renal en general es consecuencia de una mala técnica quirúrgica. Se puede producir a partir de un sitio anastomótico vascular si se encuentra bajo tensión, si uno o ambos vasos anastomosados están enfermos o si los puntos de sutura vascular no se han colocado lo suficientemente cerca. La eversión de la íntima a través de la anastomosis puede también predisponer a la hemorragia y debe evitarse.

La hemorragia temprana también se debe a veces a una hemostasia quirúrgica deficiente. Esta complicación es más probable que ocurra debido a vasos colaterales en el hilio renal no ligados; debido a lesión de la glándula suprarrenal izquierda, que a menudo está yuxtapuesta a la arteria renal izquierda, o debido a arterias lumbares ligadas en forma inadecuada que fueron seccionadas durante la movilización de la aorta. Cuando se ha utilizado un injerto de vena safena, se puede producir el sangrado por avulsión de una ligadura de una de las ramas del injerto venoso; esto se puede evitar por la ligadura y sutura de todas las ramas.

Los factores que predisponen a la hemorragia posoperatoria temprana incluyen la reversión incompleta de la heparinización sistémica, un episodio de hipertensión o una coagulopatía no reconocida. El sangrado leve que cesa espontáneamente en un paciente asintomático no requiere reoperación. Los hematomas pequeños en general tienen reabsorción completa sin dejar secuelas, aunque puede producirse una estenosis cicatrizal extrínseca de la arteria renal reparada. En la hemorragia severa o incontrolada está indicada la reoperación inmediata para evacuar la sangre acumulada y asegurar la hemostasia.

En casos poco frecuentes se presenta una hemorragia tardía semanas, meses o aun años después de una revascularización renal. Este hecho se puede deber a una infección que compromete el hilo de sutura vascular (Nerstrom y Engell, 1972; Szilagy y col., 1972), la ruptura de un falso aneurisma no infectado sobre el sitio anastomótico en el retroperitoneo o el tracto gastrointestinal (Moore y Hall, 1970) o la erosión de un injerto protésico en el duodeno (Cerny y col., 1972). Todos estos casos se presentan como hemorragias repentinas catastróficas que requieren intervención inmediata. La erosión del injerto protésico durante la operación original se puede prevenir interponiendo peritoneo o el epiplón entre estos injertos y el duodeno o colocando el injerto por detrás de la vena cava sobre el lado derecho. También es apropiado afirmar que solo se deben emplear injertos protésicos para bypass de la arteria renal cuando no se halla disponible un injerto vascular autólogo.

Trombosis de la arteria renal

La trombosis de la arteria renal reparada es una complicación infrecuente que se produce en menos del 5% de los pacientes sometidos a revascularización, en general dentro de los primeros días de la cirugía. La hipotensión posoperatoria, un estado de hipercoagulabilidad y la hipovolemia son factores que predisponen a este problema. La nefroesclerosis arteriolar intrarrenal significativa provoca un drenaje deficiente, que también puede conducir a la trombosis arterial. Sin embargo, esta complicación en general se debe a una mala ejecución de la técnica de revascularización y, en este sentido, hay varios puntos que merecen hincapié.

Todos los vasos utilizados para la anastomosis deben estar libres de enfermedad que pueda causar una oclusión. Se requiere la extirpación completa de la enfermedad de la arteria renal. En ocasiones se realiza una endarterectomía aórtica local cuando se realiza un bypass aortorrenal. Todas las anastomosis vasculares deben ser confeccionadas con precisión para evitar la intrusión intraluminal de la adventicia y el traumatismo de la íntima. Este último puede ser consecuencia de la aplicación inadecuada de fórceps quirúrgicos o clamps vasculares y se sabe que promueven la agregación plaquetaria, el depósito de fibrina y el desarrollo de trombos. Cuando se efectúa una endarterectomía, la superficie arterial traumatizada resultante puede predisponer también a la formación de trombos.

Si durante la revascularización se presenta una aleta de la íntima en la arteria renal distal, debe ser fijada con puntos de sutura separados para prevenir la disección intramural y la oclusión después del restablecimiento del flujo sanguíneo. Se debe evitar también la anastomosis terminoterminal de los vasos cuyo diámetro difiere en más del 50%. Esto conduce invariablemente al estrechamiento del vaso más pequeño y la hemodinamia desfavorable puede conducir con el tiempo a la formación de trombos y la oclusión vascular.

Cuando se realiza un procedimiento de bypass de la arteria renal, el injerto para el bypass debe ser colocado correctamente para evitar la angulación, el enrollamiento o la mala alineación de la arteria renal. Las figuras 102-90 y 102-91 ilustran los errores más comunes en la colocación de un injerto para bypass que pueden conducir a la trombosis o la estenosis. Estas mismas consideraciones se aplican a todas las operaciones de revascularización renal, en especial las reparaciones extracorpóreas de las ramas. En estas reparaciones en general se realizan anastomosis múltiples de las ramas arteriales y es impor-

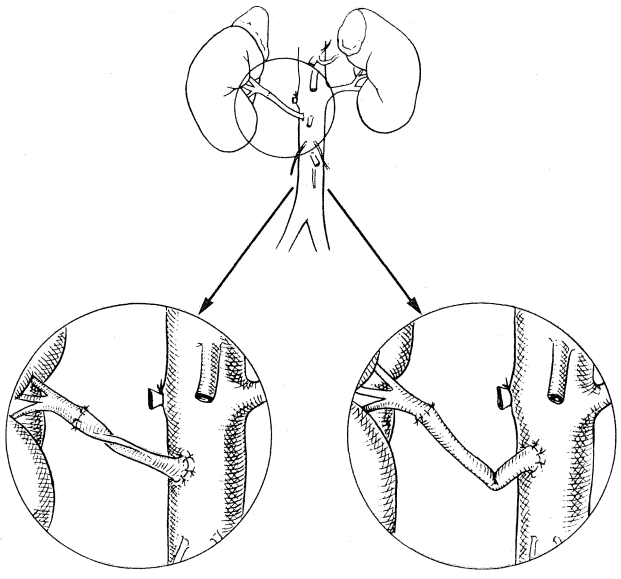


Fig. 102-90. Colocación inapropiada de un injerto para bypass aortorrenal con torsión longitudinal (izquierda) o angulación (derecha) que pueden llevar a la trombosis o la estenosis posoperatoria.

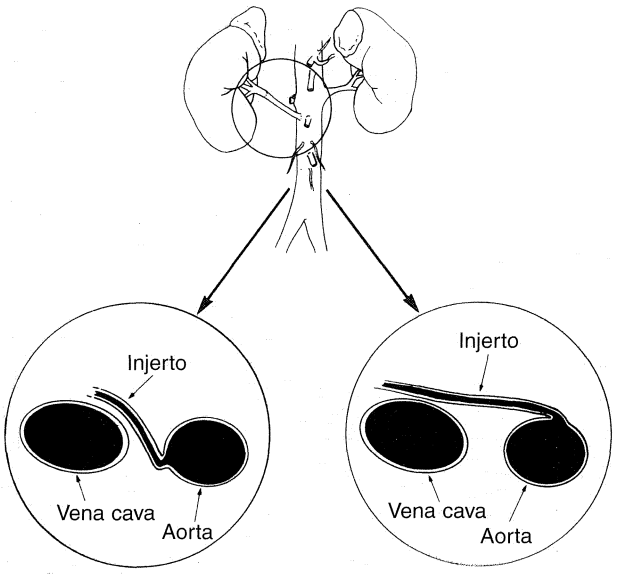


Fig. 102-91. Al realizar un bypass aortorrenal es importante hacer llegar el injerto a la cara anterolateral de la aorta. Si el injerto proviene desde muy lejos por detrás (izquierda) o por delante (derecha), puede predisponer a una trombosis o la estenosis posoperatoria en el origen de éste.

tante anticipar la posición que asumirán las diversas ramas entre sí al completar la reparación y después del autotrasplante.

La embolización de un ateroma dentro del riñón originado en una aorta traumatizada y la compresión externa de la arteria reparada por una colección de líquido retroperitoneal son causas adicionales de trombosis posoperatoria. Finalmente, si bien la trombosis es típicamente un acontecimiento temprano, la oclusión de un injerto para bypass aortorrenal se puede producir meses o años más tarde por una aterosclerosis aórtica progresiva en el origen del injerto.

El diagnóstico de trombosis de la arteria renal debe establecerse de manera casi inmediata para que sea posible salvar el riñón. En algunos casos un trombo que produce oclusión incompleta o la presencia de una importante irrigación arterial colateral, o ambas circunstancias a la vez, permiten disponer de un tiempo adicional para realizar una intervención exitosa. Los indicios clínicos más útiles de una trombosis posoperatoria son la hipertensión repentina o persistente y el alto nivel de creatinina. Sin embargo, ambos hallazgos pueden estar presentes con una reparación vascular permeable. Por lo tanto, se debe realizar en forma sistemática un estudio por imágenes del riñón dentro de las primeras 24 horas de la cirugía y, en este sentido, considero que la renografía isotópica con tecnecio es un excelente método no invasivo. Debido a que siempre efectúo una anastomosis terminoterminal directa del injerto para el bypass con la arteria renal distal la captación renal del isótopo garantiza la permeabilidad de la reparación vascular. Este estudio es menos confiable si se ha efectuado una anastomosis terminolateral del injerto con la arteria renal distal. Si los hallazgos con la renografía isotópica son dudosos o permanece alta la sospecha clínica de trombosis arterial, entonces se debe realizar de inmediato una angiografía.

El tratamiento tradicional de la trombosis arterial renal posoperatoria ha consistido en la reexploración quirúrgica de emergencia con trombectomía, revisión del injerto o ambos procedimientos a la vez, si se ha encontrado viable al riñón. Con mayor frecuencia el riñón no es viable, por lo que se lleva a cabo la nefrectomía. Un nuevo método que se puede tomar como alternativa de la cirugía es la infusión intraarterial percutánea de estreptocinasa (Berni y col., 1983; Cronan y Dorfman, 1983; Dardik y col., 1984). Si bien se ha comunicado la disolución exitosa del coágulo con esta técnica, se correría mayor riesgo de hemorragia a causa de la hipofibrinogenemia. Se ha descrito también la trombectomía percutánea transcatéter como tratamiento para la trombosis aguda y la embolia de la arteria renal; sin embargo, este método no se puede emplear sin riesgos en presencia de una anastomosis vascular recién hecha (Milan y col., 1978). La anticoagulación sistémica con heparina no es eficaz como tratamiento primario para la trombosis arterial posoperatoria pero es una medida adicional útil después de la trombectomía quirúrgica o la infusión intraarterial de estreptocinasa.

Estenosis de la arteria renal

La incidencia de estenosis de una arteria renal reconstruida quirúrgicamente es menor del 10% con las técnicas actuales y es común que se produzca semanas, meses o aun años después de la revascularización. Muchas de las causas son similares a las señaladas en el caso de la trombosis posoperatoria, como las fallas en la técnica de la sutura, el traumatismo de la íntima, la extirpación incompleta de la enfermedad vascular primaria, la disparidad amplia en el tamaño de los vasos, la disección de una aleta distal de la íntima creada durante la cirugía y la torsión, la angulación o el enrollamiento de

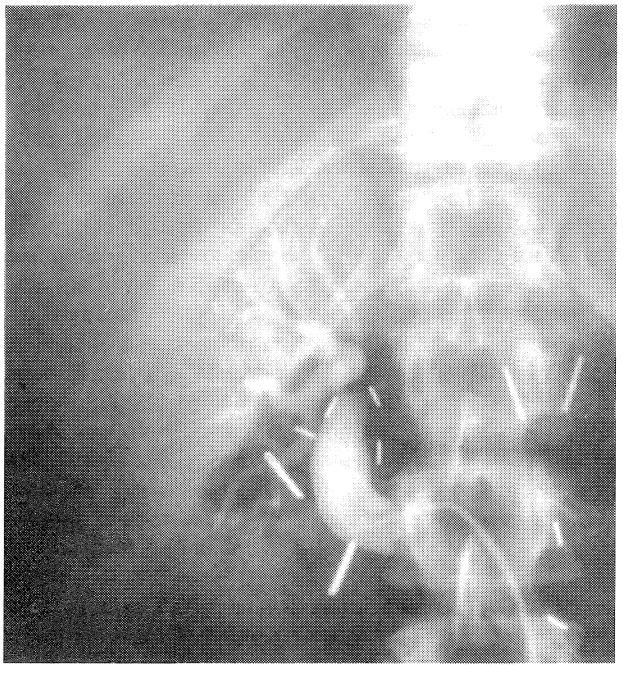


Fig. 102-92. Arteriografía renal derecha después de un bypass aortorrenal con vena safena que muestra dilatación del injerto con estenosis anastomótica distal.

los vasos. Cuando se realiza una anastomosis vascular terminoterminal, se puede minimizar la probabilidad de estenosis subsiguiente por medio del espatulado de los extremos de los dos vasos para moldear una línea de sutura que resulte más amplia que la circunferencia normal de la arteria renal. La tensión sobre la línea de sutura vascular puede causar también estenosis en esta área y se debe evitar. Finalmente, al procurar un injerto de vena safena, se debe tener cuidado para no distender en exceso la vena o disecar de manera imprudente el tejido periadventicial, factores ambos que pueden causar desvascularización del injerto que puede conducir a una estenosis.

Otras causas de estenosis posoperatoria tardía de la arteria renal son la proliferación fibroplástica subendotelial difusa en los injertos de vena safena, la proliferación de la neoíntima sobre la línea de sutura de los injertos sintéticos, la enfermedad vascular primaria recurrente y la obstrucción a partir de una valva en un segmento de la vena safena (Dean y col., 1974). En relación con la última causa se deben revertir siempre los injertos de modo que el flujo sanguíneo sea dirigido hacia el extremo cefálico y que permita a las valvas venosas asumir una posición neutral. Sin embargo, aun habiendo hecho esto, las valvas pueden sufrir una contractura fibrosa y producir una estenosis del injerto venoso. Este incidente, si bien raro, sugiere que se deben utilizar segmentos de vena libres de válvulas, si es posible.

Todos los pacientes sometidos a revascularización renal se deben controlar con intervalos anuales con mediciones de la tensión arterial, determinaciones de la función renal y renografía isotópica con tecnecio. La estenosis posoperatoria de la arteria renal que es oclusiva en más del 70% se halla acompañada de manera invariable por elevación de la tensión arterial y, con gran frecuencia, por evidencias de deterioro de la función renal. Cuando alguna de estas condiciones está presente, o si la renografía isotópica demuestra una perfusión renal disminuida, se debe realizar una angiografía. La estenosis arterial recurrente se localiza más a menudo sobre la línea de sutura vascular pero se puede presentar en cualquier lugar a lo largo del curso de la recontrucción de la irrigación arterial. Las opciones terapéuticas son la reoperación de la PTA. Como en estos casos la revascularización secundaria es bastante difícil y puede concluir en una nefrectomía, la PTA es un enfoque inicial razonable para el tratamiento si es factible desde el punto de vista técnico.

Aneurisma de la arteria renal

Los estudios angiográficos a largo plazo de los pacientes sometidos a bypass aortorrenal con vena safena revelaron dilatación del injerto en el 25 al 52% de los casos y formación de aneurisma franco en el 5 al 8% (Stanley y col., 1973; Dean y col., 1974). Estos hallazgos se han observado más a menudo en niños que en adultos. La significación clínica de estos injertos de apariencia anormal continúa siendo incierta porque la mayoría de estos pacientes permanece normotensa con función renal excelente. En algunos casos la dilatación del injerto se ha asociado con una estenosis anastomótica distal, lo que sugiere a esta anormalidad como factor provocador (fig. 102-92). Sin embargo, en otros casos se ha encontrado una dilatación similar sin evidencia de estenosis (fig. 102-93). Rara vez fue hallado este problema cuando se utilizaron injertos arteriales autólogos. Puede prevenirse la dilatación del injerto de vena safena por medio de una más cuidadosa disección y almacenamiento del injerto con la irrigación de Ringer lactato heparinizado helado o sangre

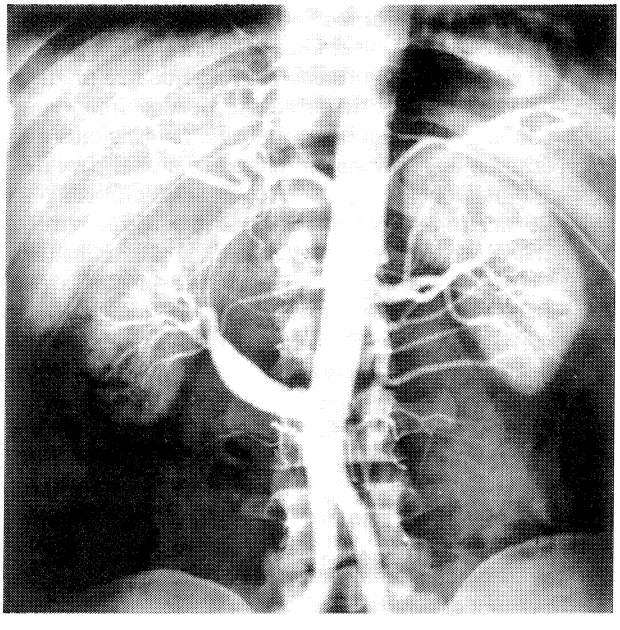


Fig. 102-93. Aortografía abdominal después de un bypass aortorrenal derecho con vena safena que muestra dilatación aneurismática del injerto sin evidencia de estenosis.

autóloga para prevenir la isquemia transmural. Cuando existe una dilatación aneurismática severa, o la dilatación del injerto se asocia con hipertensión recurrente, están indicadas la reoperación y el intento de revascularización secundaria.

La formación posoperatoria de un aneurisma se ha asociado también con el uso de venas espermáticas u ováricas para la cirugía de bypass arterial renal. Estas venas son extremadamente friables, no pueden soportar el esfuerzo de la tensión arterial y sufren dilatación severa o ruptura franca. Por lo tanto, su utilización como injerto para bypass en reconstrucción arterial está absolutamente contraindicada.

Después de la vascularización renal se puede desarrollar un falso aneurisma sobre el sitio anastomótico vascular meses o años más tarde. Los aneurismas micóticos falsos son causados por infecciones profundas de la herida que comprometen la línea de sutura vascular (Nerstrom y Engell, 1972). Al contrario de la impresión sostenida ampliamente, no existe riesgo incrementado de infección con las suturas vasculares de seda cuando se emplean para las anastomosis de vasos autólogos. Los aneurismas falsos no infectados se han asociado a menudo con injertos de bypass sintético porque las anastomosis de los vasos nativos de estos injertos nunca adquieren la fuerza suficiente más allá de la determinada por la línea de sutura (Moore y Hall, 1970). Por esta razón, las anastomosis con injertos sintéticos se deberían realizar siempre con con suturas no reabsorbibles, como el polipropileno, más que con la seda, que pierde su fuerza tensora con el tiempo. Los aneurismas anastomóticos falsos infectados o no infectados se pueden romper espontáneamente y se deben reparar una vez que se establece el diagnóstico.

Complicaciones aórticas

Durante la operación de bypass aortorrenal se realiza el pinzamiento y el despinzamiento de la aorta abdominal. Cuando la aorta está afectada por aterosclerosis, esta maniobra puede dislocar una placa, con la consecuencia de trombosis, embolización distal o ambas a la vez. Se puede minimizar la probabilidad de ocurrencia de esta complicación seleccionando la porción más sana de la aorta abdominal para emplear en estas operaciones. La heparinización sistémica intraoperatoria también ayuda a prevenir este problema. Por último, la prevención más eficaz es evitar la operación sobre una aorta con enfermedad grave usando técnicas alternativas, como el bypass hepatorrenal o esplenorrenal.

Toda vez que se realiza una cirugía aórtica siempre se deben examinar los pulsos periféricos y de las extremidades inferiores antes e inmediatamente después de la revascularización. Si existe evidencia de compromiso posoperatorio de la circulación periférica, se debe efectuar una aortografía abdominal transbraquial de emergencia. Para tratar la oclusión aórtica o vascular periférica principal está indicada una tromboembolectomía quirúrgica inmediata. Se puede observar fácilmente un cambio de color menor de los dedos de los pies por causa de los microémbolos de colesterol cuando están presentes buenos pulsos periféricos. Este problema en general se resuelve de manera espontánea y rara vez se requiere la amputación digital.

El pinzamiento y el despinzamiento de la aorta puede producir también una disección aórtica intraluminal, en especial si se ha realizado una endarterectomía local. Esto se puede prevenir por medio de la sutura de las aletas distales de la íntima dentro de la aorta cuando se expone la luz. Este tipo de disección aórtica puede causar isquemia periférica o ser completamente asintomática, en cuyo caso es suficiente la simple observación.

Complicaciones viscerales

Las operaciones de bypass arterial renal visceral están indicadas en pacientes con enfermedad aórtica severa y a veces se asocian con complicaciones específicas. Cuando se realiza un bypass esplenorrenal, se mantiene la viabilidad esplénica a través del suministro vascular colateral a partir de las arterias gástricas cortas y las gastroepiploicas. Sin embargo, durante la movilización de la arteria esplénica se puede ocasionar una laceración esplénica inducida por un retractor, la que requiere la realización de una esplenectomía no programada. En las series iniciales de bypass esplenorrenal esta complicación se produjo en 5 de 32 casos (16%) (Novick y col., 1977a, 1977b). Durante la movilización de la arteria esplénica, la vena esplénica, que es de pared fina y se halla en las adyacencias de la arteria, puede ser dañada en forma inadvertida. Las laceraciones de la vena esplénica se reparan con puntos separados de sutura vascular N° 5-0. La lesión del páncreas, que conduce a una pancreatitis o a la formación de un seudoquiste, es una posible complicación del bypass esplenorrenal con la que no he tropezado.

En el bypass hepatorrenal la arteria hepática común y sus ramas mayores se pueden movilizar con bastante facilidad sin lesionar la vena porta o el colédoco. Por lo general se confecciona el bypass hepatorrenal por medio de una anastomosis terminolateral del injerto de vena safena con la arteria hepática común, que permite la preservación del flujo arterial hepático distal (Chibaro y col., 1984). Sin embargo, en algunos casos se efectúa una anastomosis directa terminoterminal de la arteria hepática con la renal derecha, que produce una desarterialización hepática completa (Novick y McElroy, 1985). Esto es bien tolerado por el hígado debido al incremento de la extracción de oxígeno a partir de la sangre venosa portal y al desarrollo moderadamente rápido de flujo arterial hepático colateral. De este modo, si bien se pueden presentar anormalidades transitorias en los parámetros de función hepática, todavía no se ha observado un daño hepático permanente. Sin embargo, la vesícula es más susceptible al daño isquémico y puede sufrir necrosis posoperatoria cuando se interrumpe el suministro sanguíneo de la arteria hepática derecha. En los pacientes cuyo flujo sanguíneo, proveniente de la arteria hepática común, ha sido derivado totalmente hacia el riñón es posible evitar este problema por medio de la realización de una colecistectomía adicional.

En pacientes con aterosclerosis aórtica severa una opción es efectuar un bypass desde la AMS hasta el riñón (Khauli y col., 1985a, 1985b). Debido a que la AMS es

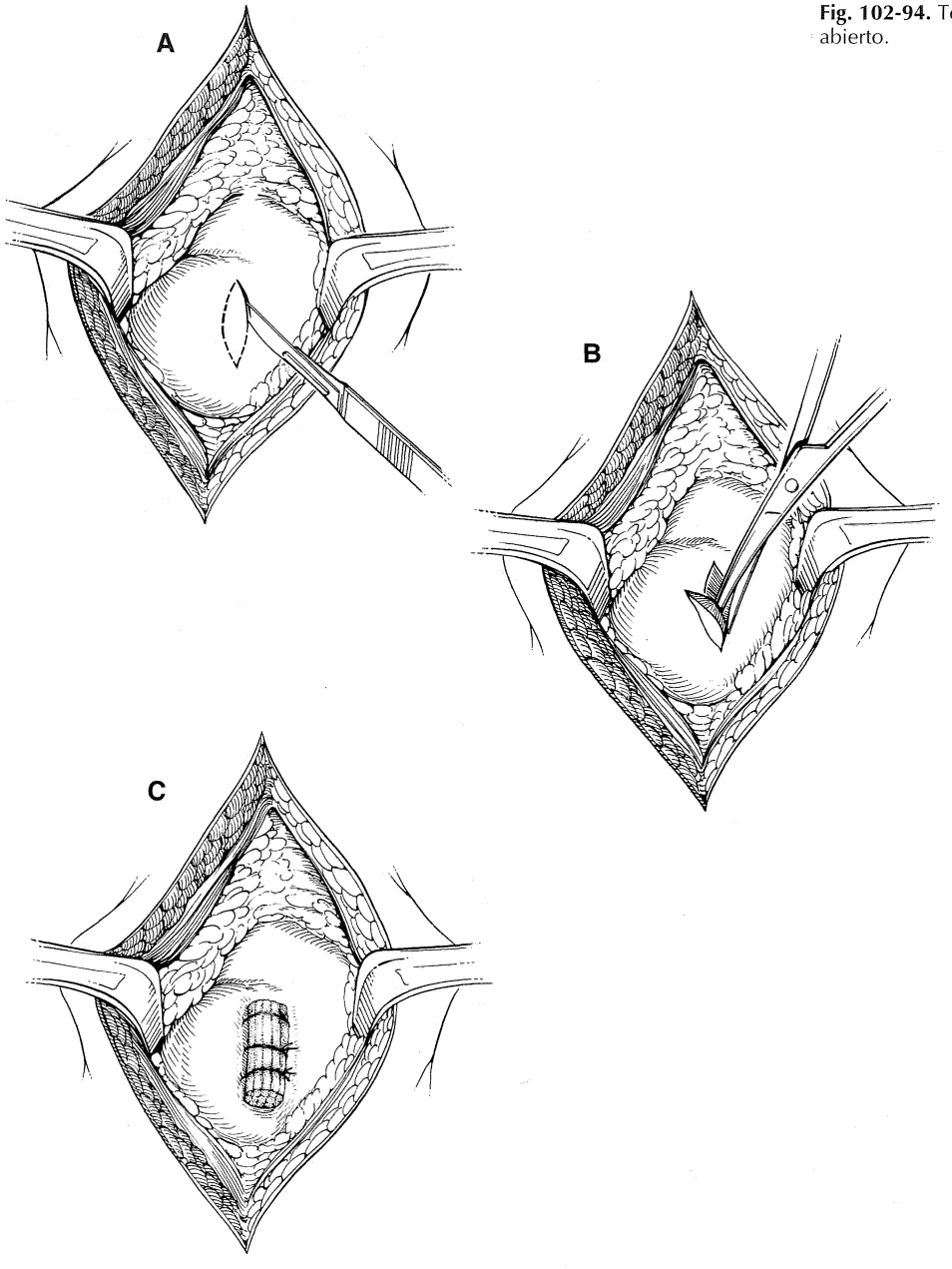


Fig. 102-94. Técnica de la biopsia renal a cielo abierto.

la única fuente de suministro sanguíneo de una amplia porción del intestino esta operación puede producir isquemia intestinal posoperatoria. Esta isquemia puede evitarse limitando este abordaje a pacientes con oclusión aórtica infrarrenal, en los cuales se encuentra presente de manera invariable una AMS engrosada.

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda inducida por la isquemia es una complicación potencial de la revascularización quirúrgica que, afortunadamente, se puede prevenir en la mayoría de los casos. Como todas las operaciones de revascularización requieren la oclusión temporal de la arteria renal, es importante comprender la respuestas renales a la isquemia caliente. Si el período de oclusión arterial excede el que puede ser tolerado sin riesgos, entonces se hallan indicadas las medidas específicas de preservación renal.

En general 30 minutos es el período máximo de oclusión arterial que el riñón puede tolerar antes de que se instale un daño permanente (Novick, 1983). En algunas situaciones clínicas este tiempo puede no aplicarse y es posible tolerar sin riesgos un período de isquemia más prolongado. Es reconocido que el riñón solitario es más resistente al daño isquémico que el apareado, si bien no se han definido límites precisos. He revisado el resultado de la revascularización renal en 43 pacientes con riñón solitario en los cuales los intervalos de isquemia caliente variaron de 14 a 59 minutos y en los que no se tomaron medidas protectoras específicas. En esta serie, no hubo casos de insuficiencia renal aguda posopera-

toria, lo que indicaba la capacidad del riñón solitario de soportar períodos de isquemia caliente mayores de 30 minutos (Askari y col., 1982).

Otra situación que puede aumentar la tolerancia renal a la oclusión arterial temporal es la presencia de una rica circulación colateral, que se observa con frecuencia en los pacientes con enfermedad oclusiva de lasarterias renales.

Cuando se produce insuficiencia renal aguda posoperatoria, se manifiesta en general por descenso de la excreción urinaria y aumento del nivel de creatinina sérica. De modo alternativo se puede observar insuficiencia renal no oligúrica. La piedra angular del tratamiento de esta insuficiencia renal aguda es un manejo racional de los líquidos para garantizar un volumen extracelular y un contenido de sodio normales. En los pacientes de mayor edad la presión venosa central no es un indicador confiable para vigilar la reposición de líquidos y la presión arterial pulmonar enclavada proporciona una medida más certera de la presión de llenado ventricular. Esta información permite un control preciso del volumen y la tasa de infusión de líquidos, de modo que se puede alcanzar el gasto cardíaco máximo sin inducir una descompensación ventricular izquierda. El papel del tratamiento con diuréticos y fármacos vasoactivos para mejorar la perfusión renal después de una lesión isquémica es motivo de controversia. La administración de fursemida parece ser de valor porque es sabido que incrementa el flujo sanguíneo renal y estimula la liberación de alprostadil intrarrenal, un potente dilatador de las arteriolas renales aferentes (Patak y col., 1975).

OTRAS OPERACIONES RENALES

Biopsia renal a cielo abierto

La biopsia renal a cielo abierto puede ser requerida para establecer un diagnóstico tisular en pacientes con enfermedad renal, para determinar la severidad de esta enfermedad o para evaluar el potencial de función renal rescatable en los enfermos con un trastorno conocido pasible de corrección que son candidatos para una operación reconstructiva. La biopsia a cielo abierto en general se prefiere a la técnica percutánea en pacientes con riñón solitario, coagulopatía, anatomía atípica u otros factores que puedan aumentar el riesgo de la biopsia cerrada. Una biopsia a cielo abierto también proporciona mayor cantidad de tejido para examinar y minimiza el potencial de complicaciones como la fístula arteriovenosa, el hematoma perirrenal y la hematuria macroscópica.

Se puede efectuar este procedimiento a través de una incisión extraperitoneal por el flanco o posterior. Es preferible la anestesia general; sin embargo, en un paciente delgado y cooperador se puede utilizar anestesia local. Por lo general se toma biopsia del riñón derecho por su ubicación más caudal.

Una vez realizada la incisión quirúrgica se abre la fascia de Gerota y se expone el polo inferior del riñón. Se realiza una incisión elíptica en la cápsula renal, que por lo común es de 1 a 2 cm de largo y 0,5 a 1 cm de ancho (fig. 102-94A). Se profundiza la incisión sobre cada lado con un bisturí de modo que la profundidad de la cuña de tejido incluya un segmento suficiente de área cortical, en general de 5 a 8 mm de profundidad. Se emplean las tijeras finas de Metzenbaum para completar la sección de la corteza en el fondo de la cuña y se levanta con suavidad el tejido usando las hojas de la tijera de apertura delicada en lugar de un fórceps, que podría triturar la muestra (fig. 102-94B). Se evita la aspiración durante esta maniobra final para evitar la pérdida de tejido dentro del extremo de aspiración. Esta técnica de biopsia en cuña elíptica es preferida sobre la biopsia con aguja porque se puede controlar más facilmente el sangrado y se obtiene más tejido renal. Se cierra la incisión renal con puntos de sutura absorbible N° 2-0 o N° 3-0 atravesando el defecto y ligados suavemente sobre Oxycel (fig. 102-94C).

Cirugía de los quistes renales simples

En general los quistes renales simples se presentan como lesiones ocupantes y a menudo se detectan durante los estudios por imágenes renales efectuados por razones no relacionadas. Un pequeño número de pacientes requiere exploración para distinguir entre un quiste y una masa tumoral atípica. Los quistes renales grandes causantes de obstrucción en ocasiones requieren también drenaje quirúrgico a cielo abierto con destechamiento (Stanisic y col., 1977).

El abordaje quirúrgico preferido para el drenaje de un quiste renal es a través de una incisión extraperito-

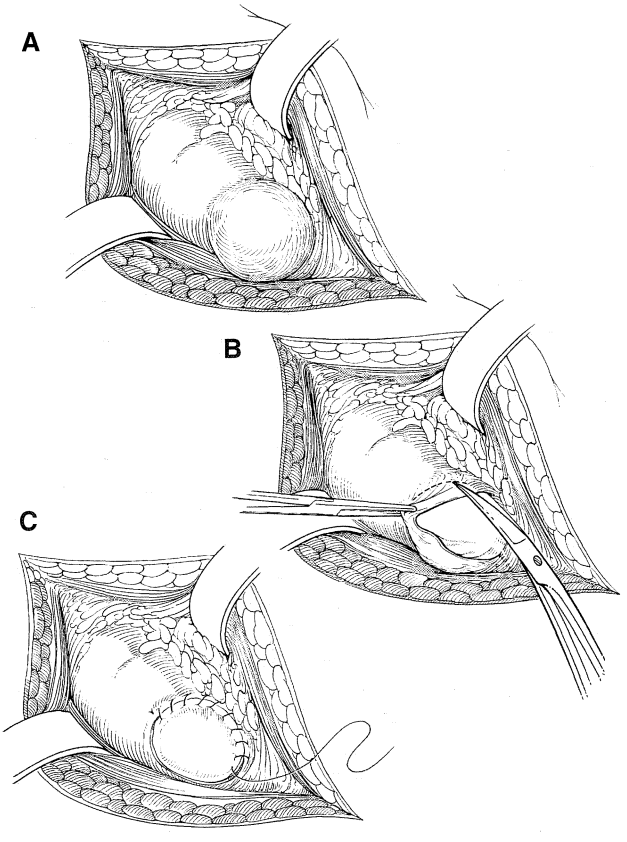


Fig. 102-95. Técnica de la extirpación de un quiste renal.

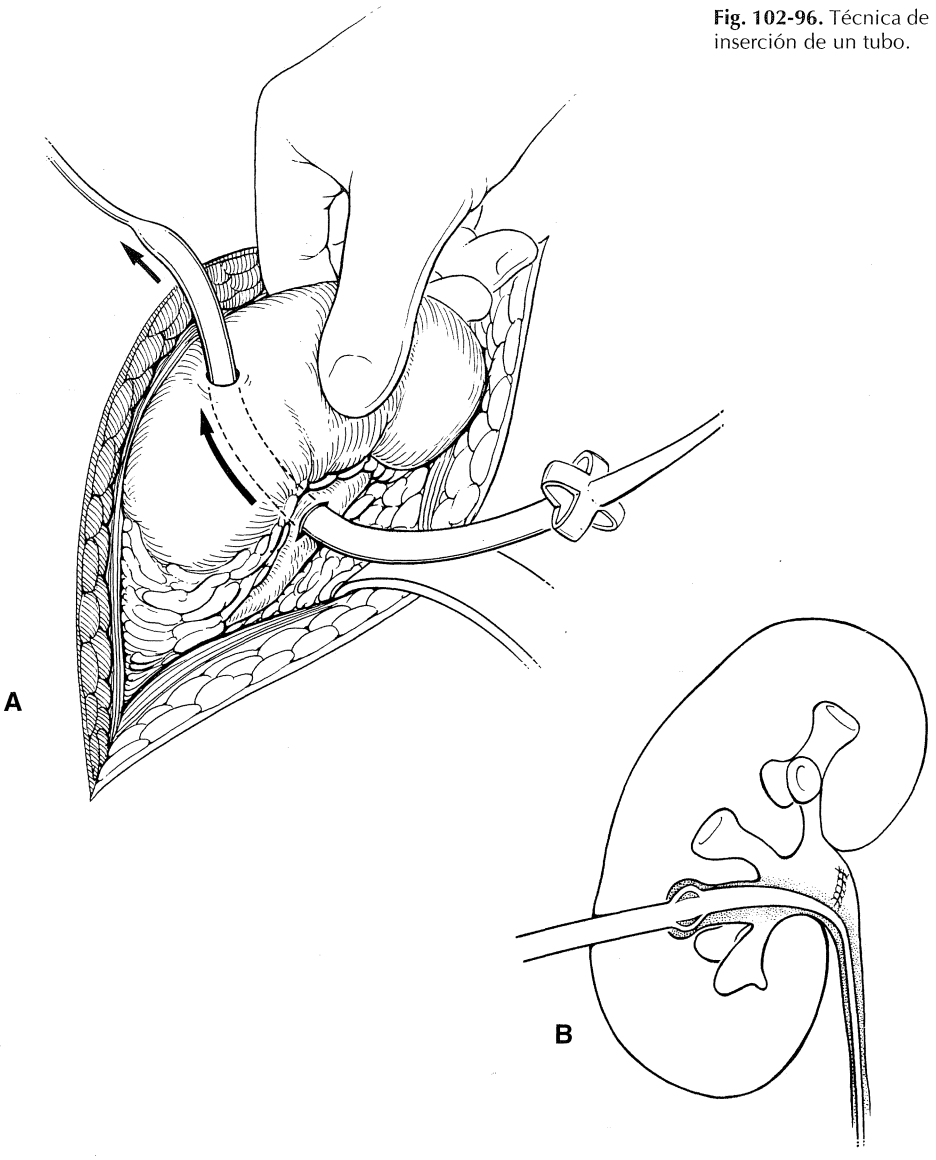


Fig. 102-96. Técnica de la nefrostomía a cielo abierto con inserción de un tubo.

neal posterior, anterior o por el flanco, de acuerdo con el número y la localización de las lesiones. Se abre la fascia de Gerota y se expone la lesión quística por disección de la grasa perirrenal a partir del quiste y del parénquima adyacente (fig. 102-95A). Se despeja el área circundante y se aspira el líquido fluido del quiste para estudio diagnóstico. Luego se penetra la pared del quiste de manera cortante y se reseca junto a su unión con el parénquima normal (fig. 102-95B). Se inspecciona la base de la cavidad quística y se toma biopsia de cualquier área sospechosa para el examen por congelación inmediata. Después del destechamiento se cose el perímetro de la pared quística con puntos de sutura continua absorbible N° 3-0 o N° 4-0 para lograr la hemostasia (fig. 102-95*C*). De manera alternativa se puede cauterizar el borde de la pared del quiste y controlar el sangrado persistente con puntos de sutura separados en ocho. No se requiere drenaje a menos que el quiste esté infectado.

Inserción nefrostómica a cielo abierto

Si bien el drenaje con tubo de nefrostomía en general se lleva a cabo por abordaje percutáneo, ocasionalmente se requiere una operación a cielo abierto debido a una anatomía difícil o un tracto urinario superior con mínima dilatación. La inserción nefrostómica a cielo abierto se puede realizar de manera intraoperatoria durante procedimientos de reconstrucción como la pieloplastia o la ureterocalicostomía.

En general la inserción para nefrostomía primaria se efectúa por medio de una incisión extraperitoneal a través del flanco. Después de movilizar el riñón se expone la pelvis renal y se la abre. El tubo de nefrostomía Willscher, como el que se ilustra en la figura 102-96, es particularmente simple de colocar debido a que está construido en una sonda maleable dentro de una vaina de punta cónica lisa (Noble, 1989). Se pasa la sonda del catéter a través de la pielotomía y luego se utiliza para punzar la

corteza desde dentro del cáliz (fig. 192-96A). Es importante asegurarse de que la nefrostomía sea efectuada cerca del borde convexo del riñón y no en la superficie anterior o posterior porque esto permite una mejor ubicación del tubo y minimiza el riesgo de lesión de los grandes vasos intrarrenales. Por lo general se utiliza un catéter de 22 a 24-F. El tubo de Willscher tiene una porción ensanchada con aberturas amplias seguidas por una punta larga, que se puede emplear como una varilla a través de la unión pieloureteral según necesidad. El catéter es librado de la corteza hasta que la porción ensanchada se aloje en una buena posición dentro del sistema colector, en general en el cáliz pelviano o en un cáliz dependiente (fig. 102-96B). Se asegura el tubo de nefrostomía a la cápsula renal sutura absorbible N° 3-0 en cordón de bolsa. La pielotomía se cierra con sutura absorbible N° 3-0 o N° 4-0. La sonda del tubo de nefrostomía se pasa a través de los músculos del flanco, el tejido subcutáneo y la piel, teniendo cuidado de asegurar una alineación correcta del tubo al pasarlo desde el riñón hacia el exterior. Se insertan puntos de piel gruesos N° 2-0 para fijar el tubo cerca del punto de salida en la pared del flanco a fin de evitar el desalojamiento accidental. Se coloca un drenaje de Penrose próximo al sitio de pielotomía y se exterioriza a través de una incisión separada en el flanco.

Es importante el cuidado continuo del tubo de nefrostomía para prevenir infecciones y garantizar un drenaje sin obstrucciones. Se obtienen cultivos periódicos de orina y se tratan de manera apropiada las infecciones urinarias intercurrentes significativas. Si el tubo se sale dentro de los 7 a 10 días de su inserción, puede no ser posible reemplazarlo a través del trayecto y es necesario un procedimiento secundario. Aun con el mejor de los cuidados se forman incrustaciones alrededor del tubo y requieren reemplazos periódicos con intervalos de 6 a 8 semanas. Esto se realiza en general de manera fácil bajo guía fluoroscópica una vez que se ha establecido el trayecto crónico.

Cirugía de la enfermedad poliquística renal

En pacientes seleccionados con insuficiencia renal terminal debida a enfermedad poliquística renal que son candidatos para el trasplante renal en ocasiones se requiere la nefrectomía bilateral. En este contexto las indicaciones para una nefrectomía bilateral incluyen los antecedentes de hemorragias o infección renal significativas y riñones agrandados masivamente que puedan interferir con la colocación de un aloinjerto en la pelvis. Esta operación se realiza mejor a través de una incisión transperitoneal de la línea media o subcostal anterior bilateral.

En ocasiones se requiere una nefrectomía bilateral antes de que el paciente desarrolle una insuficiencia renal terminal, cuando el riñón poliquístico es un sitio de complicaciones como infección, dolor severo debido a hemo-

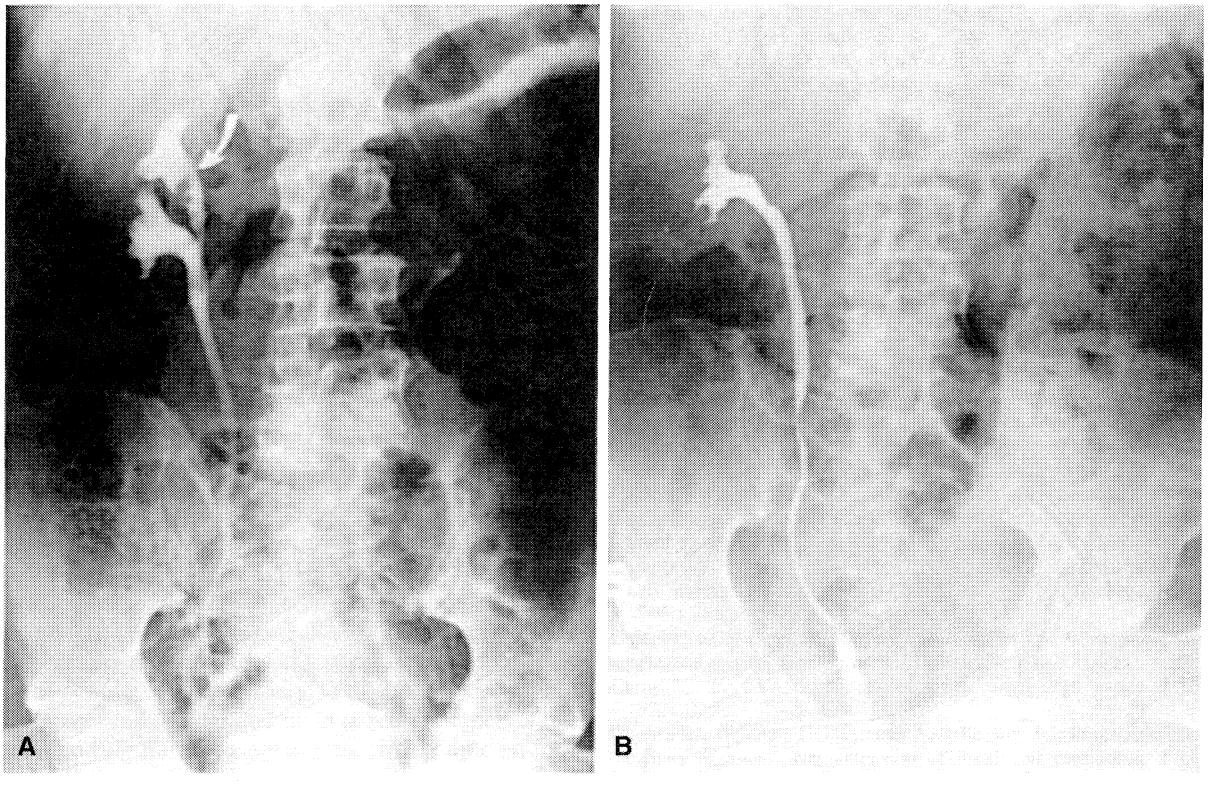


Fig. 102-97. A. Este paciente fue sometido a una nefroureterectomía izquierda por carcinoma de células transicionales de la pelvis renal izquierda. La pielografía intravenosa sugiere la presencia de una lesión en el infundíbulo superior del riñón derecho remanente (flecha). De inmediato se confirma la presunción con una pielografía retrógrada. **B.** Se realiza una nefrectomía parcial del polo superior, y se dejan la pelvis y el sistema infundibulocalicial inferior intactos, como se demuestra en la pielografía retrógrada posoperatoria. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

rragia u obstrucción o desarrollo de un tumor. La punción y el destechamiento de los quistes pueden ser útiles cuando obstruyen el sistema colector o causan dolor en el flanco (Lue y col., 1966). **Las punciones quísticas múltiples y el destechamiento de los quistes (operación de Rovsing) no parecen mejorar la función renal o prevenir el deterioro posterior** (Milam y col., 1963)**. Sin embargo, este enfoque puede proporcionar un alivio del dolor a largo plazo en los pacientes sintomáticos** (Elzinga y col., 1993).

Istmectomía del riñón en herradura

El riñón en herradura se presenta en alrededor de 1 en 700 individuos y a menudo se asocia con otras anomalías urológicas. El istmo que une los riñones descansa en general por delante de los grandes vasos. La obstrucción ureteral con hidronefrosis, la formación de cálculos o la infección constituyen los problemas más comunes en esta afección y aveces requieren tratamiento quirúrgico (Culp y Winterringen, 1955). En los pacientes con obstrucción ureteral o de la unión pieloureteral la sección del istmo solamente es insuficiente y se requiere una adecuada corrección de la obstrucción; en estos casos la istmectomía puede representar una medida completamente beneficiosa para permitir la reubicación del riñón y el mantenimiento del tracto urinario superior desobstruido. El dolor abdominal, en ausencia de cualquier sintomatología renal demostrable, rara vez se debe a la presencia de la fusión polar y no es una indicación de istmectomía.

Cuando se lleva a cabo la cirugía sobre un riñón en herradura, se prefiere el abordaje extraperitoneal subcostal anterior. Esta vía proporciona un buen acceso al istmo como también a la pelvis y el uréter, que están rotados hacia adelante. Los riñones en herradura generalmente se hallan irrigados por vasos renales múltiples que, en algunos casos, ingresan directamente en el istmo. El istmo puede ser fibroso pero a menudo contiene tejido parenquimatoso.

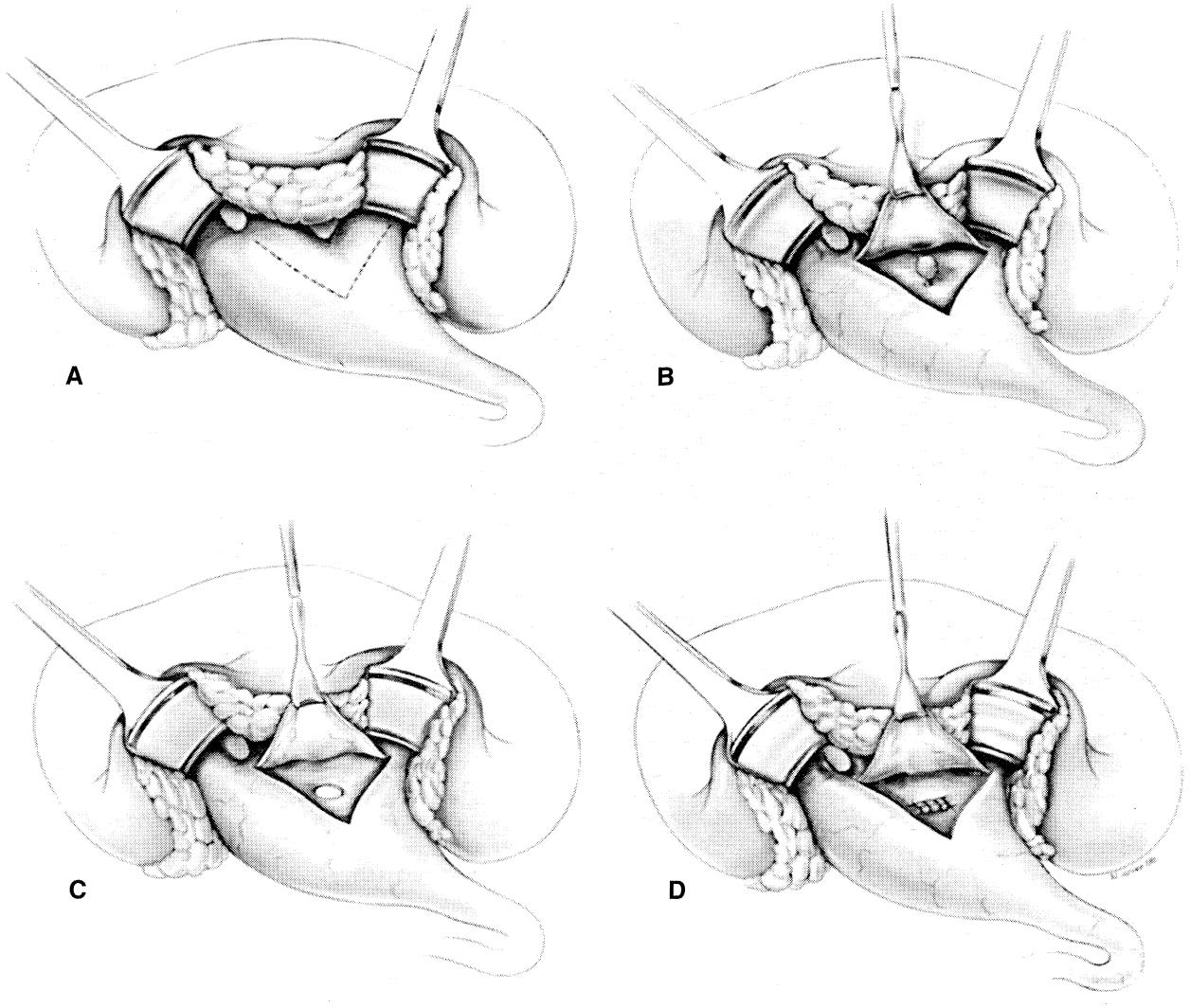


Fig. 102-98. Técnica de la pielotomía a cielo abierto y la extirpación de un carcinoma de células transicionales de la pelvis renal. (Reproducido con autorización de Novick AC, Streem SB, Pontes E [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

Se realiza la istmectomía por medio de la separación del istmo de los grandes vasos, teniendo cuidado para evitar lesionar cualquier vaso anómalo y colocando sutura de colchonero con catgut crómico N° 0-0 a través del parénquima cerca de 1 cm a cada lado de la línea de sección para controlar el sangrado. Los extremos cortados se pueden coser además con puntos de sutura pasados a través de la cápsula de los bordes del corte. Para fijar el polo inferior se utilizan dos o tres puntos de sutura a través del istmo seccionado y dentro de la fascia que cubre los músculos de la pared abdominal posterior. Se rota a aquel hacia afuera para proporcionar espacio de modo que el uréter descanse sobre la pared abdominal posterior.

Extirpación local de un tumor de la pelvis renal

En pacientes con carcinoma de células transicionales de la pelvis renal la nefroureterectomía con un manguito de vejiga es el tratamiento de elección. En pacientes seleccionados con enfermedad maligna no invasora de bajo grado bilateral o en un riñón solitario puede estar indicada en la cirugía conservadora de nefronas para evitar la necesidad del tratamiento de reemplazo renal. En estos casos se halla disponible una variedad de abordajes quirúrgicos conservadores, entre ellos la pielotomía a cielo abierto con extirpación del tumor y fulguración, la nefrectomía parcial (fig. 102-97) y las técnicas endourológicas con quimioterapia tópica adjunta o sin ella (Zincke y Neves, 1984; Huffman y col., 1985; Streem y Pontes, 1986; Smith y col., 1987; Ziegelbaum y col., 1987; Vasavada y col., 1995). Los últimos dos abordajes se revisan en otra parte.

La pielotomía a cielo abierto y la extirpación tumoral se pueden emplear en pacientes con carcinoma de células transicionales confinado a una porción de la pelvis renal. En ocasiones son accesibles a este abordaje pequeñas lesiones que comprometen un infundíbulo. La operación se realiza a través de una incisión extraperitoneal en el flanco después de la movilización del riñón dentro de la fascia de Gerota.

Se moviliza el uréter superior y la pelvis renal junto con la cara posterior del riñón. La disección de la pelvis renal se profundiza en el seno renal, que a menudo también expone uno o más infundíbulos. Para mantener la exposición se emplean retractores de Gil-Vernet o de venas pequeñas (fig 102-98A). La incisión de la pelvis renal se efectúa para exponer la porción que contiene el tumor (fig. 102-98B). Esta incisión se puede extender dentro del infundíbulo si es necesario. Es preferible extirpar un segmento de grosor completo de la pelvis renal que circunda el tumor (fig. 102-98C). Se preparan secciones congeladas para asegurar que los márgenes resecados están libres de enfermedad. Un abordaje alternativo consiste en escindir con precisión el tumor en su base mientras se preserva la integridad de la pared de la pelvis renal y luego fulgurar la base y el área circundante en forma amplia. Después de la extirpación de todo el tumor macroscópico se emplea la pieloscopia operatoria para examinar el sistema colector por la posibilidad de alguna lesión remanente. Se repara el sitio de la extirpación del tumor de la pelvis con sutura crómica N° 4-0 (fig. 102-98D y se cierra la incisión de la pielotomía de la misma manera. Se coloca un drenaje de Penrose cerca de la pielotomía y se lo exterioriza a través de una incisión separada en el flanco.

BIBLIOGRAFÍA

Abele RP, Novick AC, Ishigami N, et al: Comparison of flushing solutions for in situ renal preservation. Urology 1981;18:485.

Anderson B, Hansen JB, Jorgensen SJ: Survival after nephrectomy. Scand J Urol Nephrol 1968;2:91.

Aoi W, Akanoshi M, Seto S, et al: Correction of hypertension by partial nephrectomy in segmental renal artery stenosis and electron microscopic studies of renin. Jpn Heart J 1981;22:679.

Aperia A, Broberger O, Wikstad I, Witon P: Renal growth and function in patients nephrectomized in childhood. Acta Pediatr Scand 1977;66: 185.

Askari A, Novick AC, Stewan BH, et al: Surgical treatment of renovascular disease in the solitary kidney: Results in 43 cases. J Urol 1982;127:20.

Assimos D, Boyce WH, Woodruff RD, et al: Intraoperative renal ultrasonography: A useful adjunct to partial nephrectomy. J Urol 1991;146:1218.

Bates RJ, Heaney JA, Kerr WS Jr: Segmental calculus disease: Potential of partial nephrectomy. Urology 1981;17:409.

Belis JA, Pae WE. Rohner TJ, et al: Cardiovascular evaluation before circulatory arrest for removal of vena cava extension of renal carcinoma. J Urol 1989;141:1302.

Berg AA: Malignant hypernephroma of the kidney, its clinical course and diagnosis, with a description of the author's method of radical operative cure. Surg Gynecol Obstet 1913;17:463.

Berni GA, Bandyk DF, Zierler RE, et al: Streptokinase treatment of acute arterial occlusion. Ann Surg 1983;198:185.

Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, et al: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin (Trasylol). J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:364.

Blackley SK, Ladaga L, Woolfitt RA, Schellhammer PF: E situ study of he effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. J Urol 1988;140:6.

Bodner H, Briskin HJ: Subdiaphragmatic renal exposure by resection of the eleventh rib. Urol Cutan Rev 1950 54:272.

Brewster DC, Buth J, Darling RC, Austen WG: Combined aortic and renal reconstruction. Am J Surg 1976;131:457.

Brewster DC, Darling Rd: Splenorenal arterial anastomosis for renovascular hypertension. Ann Surg 1979;189:353.

Burt M: Inferior vena caval involvement by renal cell carcinoma: Use of venovenous bypass as adjunct during resection. Urol Clin North Am 1991;18:437.

Butler BP, Novick AC, Miller DP, et al: Management of small unilateral renal cell carcinomas: Radical versus nephron-sparing surgery. Urology 1995;45:34.

Calne RY: Treatment of bilateral hypernephromas by nephrectomy, excision of tumor, and autotransplantation: Report of three cases. Lancet 1973;2:1164.

Campbell SC, Novick AC, Steinbach F, et al: Intraoperative evaluation of renal cell carcinoma: A prospective study of the role of ultrasonography and histopathological frozen sections. J Urol 1996;155:1191.

Campbell SC, Novick AC, Streem SB, Klein EA: Management of renal cell carcinoma with coexistent renal artery disease. J Urol 1993;150:808.

Campbell SC, Novick AC, Streem SB, et al: Complications of nephron-sparing surgery for renal tumors. J Urol 1994;151:1177.

Cerny JC. Fry WJ, Gambee J, et al: Aortoduodenal fistula. J Urol 1972;107:12.

Cherrie RJ, Goldman DG. Lindner A, deKemion JG: Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. J Urol 1982;128:910.

Chibaro EA, Libertino JA, Novick AC: Use of hepatic circulation for renal revascularization. Ann Surg 1984;406:14.

Chute R, Baron JA Jr, Olsson CA: The transverse upper abdominal "chevron" incision in utological surgery. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1967;59:15.

Chute R, Soutter T, Kerr W: The value of thoracoabdominal incision in the removal of kidney tumors. N Engl J Med 1949;241:951.
Clark CD: Survival after excision of a kidney, segmental resection of vena cava, and division of the opposite renal vein. Lancet 1961;2:1015.
Clarke BG, Rudy HA, Leadbetter WF: Thoracoabdominal incision for surgery of renal, adrenal and testicular neoplasms. Surg Gynecol Obstet 1958;06:363.
Cockett ATK: The kidney and regional hypotheria. Surgery 1961;50:905.
Coll DM, Uzzo RG, Herts BR, et al: 3-dimensional volume rendered computerized tomography for preoperative evaluation and intraoperative treatment of patients undergoing nephron-sparing surgery. J Urol 1999;161:1097.
Collins GM, Green RD, Boyer D. et al: Protection of kidneys form warm ischemic injury: Dosage and timing of mannitol administration. Transplantation 1980;29:83.
Collins GM, Taft P, Creen RD, et al: Adenine nucleotide levels in preserved and ischemically injured canine kidneys. World J Surg 1977;1:237.
Collste H, et al: ATP in cortex of canine kidneys undergoing hypothermic storage. Life Sci 1971;10:1201.
Cormier JM, Fichelle JM, Laurian C, et al: Renal artery revascularization with polytetrafluoroethylene bypass graft. Ann Vasc Surg 1990;4:471.
Cronan JJ, Dorfman GS: Low-dose thrombolysis: A non-operative approach to renal artery occlusion. J Urol 1983;130:757.
Culp OS, Winterringen JR: Surgical treatment of horseshoe kidney: Comparison of results after various types of operations. J Urol 1955;73:747.
Cummings KB, Li WI, Ryan JA, et al: Intraoperative management of renal cell carcinoma with supradiaphragmatic caval excision. J Urol 1979;122:829.
Czemey HE: Cited by Herczel E: Ueber nierenextirpation beitr 2. Klin Chir 1890;6:485.
Czerny V: Veber nierenextripation. Zentralbl Chir 1897;6:737.
Dardik H, Sussman BC, Kahn M, et al: Lysis of arterial clot by intravenous or intraarterial administration of streptokinase. Surg Gynecol Obstel 1984;158:137.
Dean RH, Keyser JE 3rd, DuPont WD, et al: Aortic and renal vascular disease. Ann Surg 1984;200:336.
Dean RH, Meacham PW, Weaver FA: Ex vivo renal artery reconstructions: Indications and techniques. J Vasc Surg 1986;49:546.
Dean RH, Wilson JP, Burko H, et al: Saphenous vein aonorenal bypass grafts: Serial arteriographic study. Ann Surg 1974;180:78.
Dubemard JM, Martin X, Mongin D, et al: Extracorporeal replacement of the renal artery: Techniques, indications and long-term results. J Urol 1985;133:13.
Elzinga LW, Barry JM, Bennett WM: Surgical management of painful polycystic kidneys. Am J Kidney Dis 1993;22:532.
Farcon EM, Morales P, Al-Askari S: In vivo hypothermic perfusion during renal surgery. Urology 1974;3:414.
Fergany A, Kolettis P, Novick AC: The contemporary role of extraanatomic surgical renal revascularization in patients with atherosclerotic renal artery disease. J Urol 1995;153:1798.
Foster MH, Sant GR, Donohoe JE, Harrington JT: Prolonged survival with a remnant kidney. Am J Kidney Dis 1991;17:261.
Foster RS, Mahomed Y, Bihrle RR, Strup S: Use of caval-atrial shunt for resection of a caval tumor thrombus in renal cell carcinoma. J Urol 1988;140:1370.
Franklin SS, Young JD. Maxwell MH, et al: Operative morbidity and mortality in renovascular disease. JAMA 1975;231:1148.
Fry RE, Fry WJ: Supraceliac aortorenal bypass with saphenous vein for renovascular hypertension. Surg Gynecol Obstet 1989;168:180.
Gardiner RA, Naunton-Morgan TC, Whitefield HN, et al: The modified lumbotomy versus the oblique loin incision for renal surgery. Br J Urol 1979;51:256.
Gibbons RP, Correa RJ, Cummings KB, et al: Surgical management of renal lesions using in situ hypothermia and ischemia. J Urol 1976;115:12.
Gibson S, Kuzmarov IW, McClure DR, Morehouse Dd: Blunt renal trauma: The value of a conservative approach to major injuries in clinically stable patients. Can J Surg 1982;25:25.
Gittes RF, McCullough DL: Bench surgery for tumor in a solitary kidney. J Urol 1975;113:12.
Giuliani L, Giberti C, Martorama G, Rovida S: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma. J Urol 1990;143:468.
Glazer AA, Novick AC: Long-term follow-up after surgical treatment for renal cell carcinoma extending into the right atrium. J Urol 1996;155:448.
Glazer AA, Novick AC: Preoperative transesophageal echocardiography for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with venocavography and magnetic resonance imaging. Urology 1997;49:32.
Goldfarb DA, Novick AC, Lorig R, et al: Magnetic resonance imaging for assessment of vena caval tumor thrombi: A comparative study with vena cavography and CT scanning. J Urol 1990;144:1100.
Goldstein AE: Longevity following nephrectomy. J Urol 1956;76:31.
Graham SD Jr, Glenn JF: Enucleation surgery for renal malignancy. J Urol 1979;122:546.
Hafez KS, Fergany AF, Novick AC: Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma: Impact of tumor size on patient, survival, tumor recurrence, and TNM staging. J Urol 1999;162:1930.
Hafez KS, Novick AC, Campbell Sd: Patterns of tumor recurrenee and guidelines for follow-up after nephron-sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. J Urol 1997;157:2067.
Harvey RB: Effect of temperature on function of isolated dog kidney. Am J Physiol 1959;197:181.
Hernandez AD, Smith JA Jr, Jeppson KG, Terreros DA: A controlled study of the argon beam coagulator for partial nephrectomy. J Urol 1990;143:1062.
Hess E: Resection of the rib in renal operations. J Urol 1939;42:943.
Huffman JL, Bagley DH, Lyon ES, et al: Endoscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial tumors. A preliminary report. Cancer 1985;55:1422.
Hughes FA: Resection of the twelfth rib in surgical approach to the renal fossa. J Urol 1949;61:159.
Jaeger N, Weissbach L, Vahelensieck W: Value of enucleation of tumor in solitary kidneys. Eur Urol 1985;11:369.
Khauli RB, Novick AC, Coseriu GV: Renal revascularization and polytetrafluoroethylene grahs. Cleve Clin Q 1984;51:365.
Khauli RB, Novick AC, Coseriu GV. et al: Superior mesenterorenal bypass for renal revascularization with infrarenal aortic occlusion. J Urol 1985a:133:188.
Khauli RB, Novick AC, Ziegelbaum W: Splenorenal bypass in the treatment of renal artery stenosis: Experience with 69 cases. J Vasc Surg 1985b;2:547.
Khoury EN: Thoracoabdominal approach in lesions of kidney, adrenal and testis: Morbidity studies. J Urol 1966;96:631.
Kimbrough JC, Morse WH: Subcapsular nephrectomy. Surg Gynecol Obstet 1953;96:235.
Kittredge WE, Fridge JD: Subcapsular nephrectomy. JAMA 1958;168:758.
Kocher T, Langham T: Ein nephrotome wegen nierensarkom. Zugleich ein beitrag zur histologie des nierenkrebses. Deutsch Z Chirc (Leipzig) 1878;9:312.
Kretschmer HL: Life after nephrectomy. JAMA 1943;121:473.
Kyriahdis A, Karidis G, Papachaialambous A, et al: Surgical management of renal staghom calculi by selective hypothermic perfusion. Eur Urol 1979;5:173.
Leach GE, Lieber MM: Partial nephrectomy: Mayo Clinic experience 1957-1977. Urology 1980;15:219.
Leary FJ, Utz DC, Wakim KGP: Effects of continuous and intermittent ischemia or renal function. Surg Gynecol Obstet 1963;116:311.
Lerner SE, Hawkins CA, Blute ML, et al: Disease outcome in patients with low-stage renal carcinoma treated with nephron-sparing or radical surgery. J Urol 1996;155:1868.
Levy M: Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney. Am J Physiol 1959;197:1111.
Libertino JA, Bosco PJ, Ying CY, et al: Renal revascularization to preserve and restore renal function. J Urol 1992;147:1485.
Libertino JA, Zinman L, Watkins E, Ir: Long-term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol 1987;137:21.
Licht MR, Novick AC: Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol 1994;145:1.
Licht MR, Novick AC, Goormastic M: Nephron-sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. J Urol 1994;152:39.
Lue YB, Anderson EE, Harrison JH: The surgical management of polycystic renal disease. Gynecol Obstet 1966;122:45.

Luttrop W, Nelson CE, Nilsson T, et al: Study of glomerular and tubular function after in situ cooling of the kidney. J Urol 1976;115:133.
Lyon RP: An anterior extraperitoneal incision for kidney surgery. J Urol 1958;79:383.
Maatman TJ, Novick AC, Tancinco BF, et al: Renal oncocytoma: A diagnostic dilemma. J Urol 1984;132:878.
Marberger M, Georgi M, Guenther R, et al: Simultaneous balloon occlusion of the renal artery and hypothermic perfusion in situ surgery of the kidney. J Urol 1978;119:463.
Marshall FF, Powell KD: Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: Anatomical and therapeutic considerations. J Urol 1982;128:677.
Marshall FF, Reitz BA: Technique for removal of renal cell carcinoma with suprahepatic vena caval tumor thrombus. Urol Clin North Am 1986;13:551.
Marshall FF, Taxy JB, Fishman EK, Chang R: The feasibility of surgical enucleation for renal cell carcinoma. J Urol 1986;135:231.
Mault J,. Ohtake S, Klingensmith M, et al: Cerebral metabolism and circulatory arrest: Effects of duration and strategies for protection. Ann Thorac Surg 1993;55:57.
McGahan JP, Blake LC, DeVere White R, et al: Color flow sonographic mapping of intravascular extension of malignant renal tumors. J Ultrasound Med 1993;12:403.
McLoughlin GA, Heal MR, Tyrell IM: An evaluation of techniques used for production of temporary renal ischemia. Br J Urol 1978;50:371.
Metzner PJ, Boyce WH: Simplified renal hypothermia: An adjunct to conservative renal surgery. Br J Urol 1971;44:76.
Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Converting enzyme inhibitor therapy limits progressive glomerular injury in rats with renal insufficiency. Am J Med 1985;79:31.
Middleton RG, Presto AJ 3rd: Radical thoracoabdominal nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1973;110:36.
Milam JH, Magee JH, Bunts Rd: Evaluation of surgical decompression of polycystic kidneys by differential renal clearance. J Urol 1963;90:144.
Millan VG, Sher MH, Deterling RA, et al: Transcatheter thromboembolectomy of acute renal artery occlusion. Arch Surg 1978;113:1086.
Mitchell RM: Renal cooling and ischemia. Br J Surg 1959;46:593.
Moore WS, Hall Dd: Late suture failure in the pathogenesis of anastomosis false aneurysms. Ann Surg 1970;172:1064.
Morgan WR, Zincke H: Progression and survival after renal conserving surgery for renal cell carcinoma: Experience in 104 patients and extended follow-up. J Urol 1990;144:852.
Morris H: A case of nephrolithotomy or the extraction of a calculus from an undilated kidney. Trans Clin Soc 1991;14:31.
Neely WA, Turner MD: The effect of arterial venous and arteriovenous occlusion on renal blood flow. Surg Gynecol Obstet 1959;108:669.
Nerstrom B, Engell HD: Operative treatment of renovascular hypertension: A study of 60 consecutive patients with follow-up findings between 1-7 years postoperatively. Ann Surg 1972;176:590.
Neves RJ, Zincke H: Surgical treatment of renal cancer with vena cava extension. Br J Urol 1987;59:390.
Noble M: Miscellaneous renal operations. In Novick AC, Streem SB, Pontes IE (eds): Stewart's Operative Urology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
Nosowsky EE, Kaufman JJ: The protective action of mannitol in renal artery occlusion. J Urol 1963;89:295.
Novick AC: Posterior surgical approach to the kidney and ureter. J Urol 1980;124:192.
Novick AC: Management of intrarenal branch arterial lesions with extracorporeal microvascular reconstruction and autotransplantation. J Urol 1981a;126:150.
Novick AC: Use of inferior epigastric artery for extracorporeal microvascular branch renal artery reconstruction. Surgery 1981b;89:513.
Novick AC: Renal artery aneurysms and arterio-venous fistulas. In Novick AC, Straffon RA (eds): Vascular Problems in Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 189-204.
Novick AC: Renal hypothermia: In vivo and ex vivo. Urol Clin North Am 1983;10:637.
Novick AC: Percutaneous transluminal angioplasty and surgery of the renal artery. Eur J Vasc Surg 1994a;8:1.
Novick AC: Use of the thoracic aorta for renal arterial reconstruction. J Vasc Surg 1994b;19:605.
Novick AC: Extracorporeal microvascular reconstruction and autotransplantation for branch renal artery disease. In Novick AC, Scoble J, Hamilton G: Renal Vascular Disease. London, WB Saunders, 1996a, pp 497-509.
Novick AC: Patient selection for intervention to preserve renal function in ischemic renal disease. In Novick AC, Scoble J, Hamilton G: Renal Vascular Disease. London, WB Saunders, 1996b, p 323.
Novick AC: Anatomic approaches in nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. Atlas Urol Clin North Am 1998;6:39.
Novick AC, Banowsky LH, Stewart BH, et al: Splenorenal bypass in the treatment of stenosis of the renal artery. Surg Gynecol Obstet 1977a;144:891.
Novick AC, Banowsky LH: Iliorenal saphenous vein bypass: Alternative for renal revascularization in patients with surgically difficult aorta. J Urol 1979;122:243.
Novick AC, Cosgrove DM: Surgical approach for removal of renal cell carcinoma extending into the vena cava and the right atrium. J Urol 1980;123:947.
Novick AC, Gephardt G, Guz B, et al: Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. New Engl J Med 1991;325:1058.
Novick AC, Kaye M, Cosgrove D, et al: Experience with cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest in the management of retroperineal tumors with large vena caval thrombi. Ann Surg 1990;212:472.
Novick AC, McElroy J: Renal revascularization by end-to-end anastomosis of the hepatic and renal arteries. J Urol 1985;134:1089.
Novick AC, Palleschi J, Straffon RA, Beven E: Experimental and clinical hepatorenal bypass as a means of revascularization of the right renal artery. Surg Gynecol Obstet 1979;148:557.
Novick AC, Schreiber MJ: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on nephropathy in patients with a remnant kidney. Urology 1995;46:785.
Novick AC, Stewart BH, Straffon RA: Autogenous arterial grafts in the treatment of renal artery stenosis. J Urol 1977b;118:919.
Novick AC, Straffon RA: Management of locally recurrent renal cell carcinoma after partial nephrectomy. J Urol 1987;138:607.
Novick AC, Straffon RA, Stewart BH: Surgical management of branch renal artery disease: In situ versus extracorporeal methods of repair. J Urol 1980;123:311.
Novick AC, Streem SB, Montie JE, et al: Conservative surgery for renal cell carcinoma: A single-center experience with 100 cases. J Urol 1989;141:835.
Novick AC, Ziegelbaum M, Vidt DG. et al: Trends in surgical revascularization for renal artery disease: Ten year's experience. JAMA 1987;257:498.
Ortenberg J, Novick AC, Straffon RA, Stewan BH: Surgical treatment of renal artery aneurysm. Br J Urol 1983;55:341.
Pagano D, Carey JA, Patel RL, et al: Retrograde cerebral perfusion: Clinical experience in emergency and elective aortic operations. Ann Thorac Surg 1995;59:393.
Papathanassiadis S, Swinney J: Results of partial nephrectomy compared with pyelolithotomy and nephrolithotomy. Br J Urol 1966;38:403.
Parrott TS, Woodard JR, Trulock TS, Glenn JF: Segmental renal vein renins and partial nephrectomy for hypertension in children. J Urol 1984;131:736.
Patak RV, Mookerjee BK, Bentzel CJ, et al: Antagonism of the effects of furosemide by indomethacin in normal and hypertensive men. Prostaglandins 1975;10:649.
Pathak IC: Survival after right nephrectomy, excision of infrahepatic vena cava and ligation of left renal vein: A case report. J Urol 1971;106:599.
Petersen HK, Moller BB, Iversn HJ: Regional hypothermia in renal surgery for severe lithiasis. Scand J Urol Nephrol 1977;11:27.
Poutasse EF: Anterior approach to the upper urinary tract surgery. J Urol 1961;85:199.
Poutasse EF: Renal artery aneurysms. J Urol 1976,113:443.
Pritchett TR, Raval JK, Benson RC, et al: Preoperative magnetic resonance imaging of vena caval tumor thrombi: Experience with five cases. J Urol 1987;138:1220.
Rehn E: Gefasskimplikationem und ihre beherrschung bei dem hypernephrom. Z Urol Chir 1922;10:326.
Rezvani A, Ward JN, Lavengood RW Jr: Intrarenal aneurysm following partial nephrectomy. Urology 1973;2:286.
Robitalle P, Mongeau JG, Lortie L, Sinnassamy P: Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. Lancet 1985;1:1297.

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W: The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969,101:297.
Rosenthal CL, Kraft R, Zingg EJ: Organ-preserving surgery in renal cell carcinoma: Tumor enucleation versus partial kidney resection. Eur Urol 1984;10:222.
Sagalowaky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ: Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. J Urol 1994;151:1181.
Salvatierra O Jr, Olcott C 4th, Stoney RJ: Ex vivo renal artery reconstruction using perfusion preservation. J Urol 1978;119:16.
Schefft P, Novick AC, Stewart BH, et al: Renal revascularization in patients with total occlusion of the renal artery. J Urol 1980;124:184.
Schefft P, Novick AC. Straffon RA, Stewart BH: Surgery for renal cell carcinoma extending into the vena cava. J Urol 1978;120:28.
Schirner HK, Taft JL, Scon WW: Renal metabolism after occlusion of the renal artery and after occlusion of the renal artery and vein. J Urol 1966;96:136.
Schreiber MJ, Pohl MA, Novick AC: The natural history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. Urol Clin North Am 1984;11:383.
Shahian DM, Najafi H, Javid H, et al: Simultaneous aortic and renal artery reconstruction. Arch Surg 1980;115:1491.
Simon G: Extirpation einer allere am menschen. Deutsch Klin 1870;22:137.
Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, et al: Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathological study of 309 cases. Cancer 1971;28:1165.
Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al: Vena caval involvement by renal cell carcinoma: Surgical resection provides meaningful long-term survival. Ann Surg 1989;210:387.
Smith AD, Orihuela E, Crowley AR: Percutaneous management of renal pelvic tumors: A treatment option in selected cases. J Urol 1987;137:852.
Smith WH, Boyce WH: Anatrophic nephrotomy and plastic calyrrhapy. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1967;59:18.
Snodgrass WT, Robinson MJ: Intrarenal arteriovenous fistula: A complication of partial nephrectomy. J Urol 1964;91:135.
Solomon LR, Mallick NP, Lawler W: Progressive renal failure in a remnant kidney. Br Med J 1985;291:1610.
Spencer WF, Novick A, Montie JE, et al: Surgical treatment of localized renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. J Urol 1988;139:507.
Spirnak JP, Resnick MI, Persky L: Cutaneous pancreatic fistula as a complication of left nephrectomy. J Urol 1984;132:329.
Stanisic THE, Babcock JR, Grayhack JT: Morbidity and mortality or renal exploration for cyst. Surg Gynecol Obstet 1977;145:733.
Stanley JC, Ernst CB, Fry WJ: Fate of 100 aortorenal vein grafts: Characteristics of late graft expansion, aneurysmal dilatation and stenosis. Surgery 1973;74:931.
Steinbach F, Stockle M, Muller SC, et al: Conservative surgery of renal tumors in 140 patients: 21 years of experience. J Urol 1992,148:24.
Steinbach F, Novick AC, Campbell S, Dykstra D: Long-term survival after surgical revascularization for atherosclerotic renal artery disease. J Urol 1997;158:38.
Stewart BH, Dustan HP, Kiser WS, et al: Correlation of angiography and natural history in evaluation of patients with renovascular hypertension J Urol 1970;104:231
Stoney RJ, Olofsson P: Aortorenal arterial autografts: The last two decades. Ann Vasc Surg 1988;2:169.
Straffon RA, Siegel DF: Saphenous vein bypass graft in the treatment of renovascular hypertension. Urol Clin North Am 1975;2:337.
Streem SB, Novick AC: Aortorenal bypass with a branched saphenous vein graft for in situ repair of multiple segmental renal arteries. Surg Gynecol Obstet 1982;155:855.
Streem SB, Pontes JE: Percutaneous management of upper tract transitional cell carcinoma. J Urol 1986;135:773.
Stubbs AJ, Resnick MI, Boyce WH: Anatrophic nephrolithotomy in the solitary kidney. J Urol 1978;119:457.
Svensson L, Crawford ES, Hess K, et al: Deep hypothermia with circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:19.
Swanson DA, Borges PM: Complications of transabdominal radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1983 129:704.
Szilagy DE, Smith RF, Elliot JP, et al: Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. Ann Surg 1971;176:321.
Tarazi RY, Hertzer NR, Beven EG, et al: Simultaneous aortic reconstruction and renal revascularization: Risk factors and late results in 89 patients. J Vasc Surg 1987;5:707.
Tessler AN, Yuvienco F, Farcon E: Paramedian extraperitoneal incision for total nephroureterectomy. Urology 1975;5:397.
Treiger BFG, Humphrey LS, Peterson CV, et al: Transesophageal echocardiography in renal cell carcinoma: An accurate diagnostic technique for intracaval neoplastic extension. J Urol 1991;145:1138.
Valentine RJ, Martin JD, Myers SI, et al: Asymptomatic celiac and superior mesenteric artery stenoses are more prevalent among patients with unsuspected renal artery stenoses. J Vasc Surg 1991;14:195.
Vasavada SP, Streem SB, Novick AC: Definitive tumor resection and percutaneous BCG for management of renal pelvic transitional cell carcinoma in solitary kidneys. Urology 1995;45:381.
Vermooten V: Indications for conservative surgery in certain renal tumors: A study based on the growth pattern of clear cell carcinoma. J Urol 1950;64:200.
Wagenknecht LV, Hupe W, Bucheler E, et al: Selective hypothermic perfusion of the kidney for intrarenal surgery. Eur Urol 1977;3:62.
Ward P: Determination of the optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischemia. Br J Urol 1975;47:17.
Welch M, Bazaral MG, Schmidt R, et al: Anesthetic management for surgical removal of renal cell carcinoma with caval or atrial tumor thrombus using deep hypothermic circulatory arrest. J Cardiothorac Anesth 1890;3:580.
Wells S: Successful removal of two solid circum-renal tumors. Br Med J 1884;1:758.
Wickham JEA, Hanley HG. Joekes AM: Regional renal hypothermia. Br J Urol 1967;39:727.
Wilson DH, Barton BB, Parry WL. et al: Effects of intermittent versus continuous renal arterial occlusion on hemodynamics and function of the kidney. Invest Urol 1971;8:507.
Woodruff LM: Eleventh rib, extrapleural approach to the kidney. J Urol 1955;73:183.
Ziegelbaum M, Novick AC, Streem SB, et al: Conservative surgery for transitional cell carcinoma of the renal pelvis. J Urol 1987 138:1146.
Zincke H, Neves RJ: Feasibility of conservative surgery for transitional cell cancer of the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1984;11:717.
Zinner MJ, Baker RR, Cameron JL: Pancreatic cutaneous fistulas. Surg Gynecol Obstet 1974;138:710.

103
CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DEL RIÑÓN

Jay T. Bishoff
y Louis R. Kavoussi

Reseña histórica

Evaluación y preparación del paciente

Abordajes quirúrgicos
- Transperitoneal
- Retroperitoneal
- Con asistencia manual

Nefrectomía simple
- Indicaciones y contraindicaciones
- Posición del paciente
- Insuflación y colocación de los trocares
- Procedimiento
- Manejo posoperatorio
- Resultados

Nefrectomía transperitoneal laparoscópica del donante
- Selección del paciente
- Preparación de la operación
- Posición del paciente
- Procedimiento
- Abordajes alternativos

Biopsia renal
- Indicaciones
- Posición del paciente
- Procedimiento
- Consideraciones posoperatorias
- Resultados

Enfermedad quística renal
- Indicaciones
- Preparación del paciente
- Posición del paciente
- Procedimiento
- Enfermedad renal poliquística autosómica dominante
- Manejo posoperatorio
- Resultados

Nefropexia
- Indicaciones
- Procedimiento
- Resultados

Pielolitotomía

Diverticulectomía calicinal
- Indicaciones
- Procedimiento
- Resultados

Laparoscopia para las neoplasias renales

Nefrectomía radical
- Indicaciones y contraindicaciones
- Evaluación preoperatoria
- Ubicación y colocación de los trocares
- Procedimiento
- Resultados
- Conclusión

Nefrectomía parcial

Técnicas laparoscópicas de ablación
- Criocirugía
- Ablación del tejido intersticial por radiofrecuencia

Complicaciones de la cirugía renal laparoscópica

Conclusiones

RESEÑA HISTÓRICA

Desde mediados de la década de 1990 se produjo una evolución en la práctica quirúrgica que pasó de los abordajes tradicionales a cielo abierto hacia métodos mínimamente invasivos para tratar las lesiones quirúrgicas. Aunque estos cambios fueron posibles gracias a avances en la tecnología del video y al diseño de instrumental especial, el conductor principal de este cambio fue la elevación de la educación de la población, la cual busca medios terapéuticos menos dolorosos. Hace más de un siglo nuestros colegas ginecólogos presentaron la cirugía laparoscópica, sobre todo como herramienta diagnóstica. Hace poco ésta se convirtió en una alternativa práctica y aceptable para tratar enfermedades quirúrgicas complejas.

El desarrollo de la linfadenectomía pelviana por vía laparoscópica en pacientes con cáncer de próstata inauguró el papel de la laparoscopia en el tratamiento de las lesiones urológicas (Griffith y col., 1990). En junio de 1990, Clayman y col., de la Washington University, supe-

Cuadro 103-1. *Nefrectomía por vía laparoscópica*

Autor	*Abordaje*	*Indicación*	*Tiempo en el quirófano (minutos)*	*TDI (días)*	*PSE*	*Conversión (%)*	*Complicaciones*	*Morcelación*	*Entera*
Rassweiler y col., 1993b	Transperitoneal *n* = 24	Benigna *n* = 20 Maligna *n* = 4	239 (115-300)	6		16	16% 4/24	83% 20/24	17% 4/24
Kerbl y col., 1994	Transperitoneal *n* = 23 Retroperitoneal *n* = 1	Benigna *n* = 20 Maligna *n* = 4	343 (100-700)	4	343 mL	4	20% 5/24	87% 21/24	13% 3/24
Eraky y col., 1994	Transperitoneal *n* = 60	Benigna *n* = 60	210 (132-288)	3		10	6% 4/60		
Nicol y col., 1994	Transperitoneal *n* = 5	Benigna *n* = 5	180 (120-300)	3				0	100% 5/5
Perez y col., 1994	Transperitoneal *n* = 12	Benigna *n* = 12	145 (105-360)	3		8	16% 2/12	0	100% 12/12
Parra y col., 1995	Transperitoneal *n* = 12	Benigna *n* = 12	145 (105-360)	4	140 mL	8	16% 2/12	8% 1/12	92% 11/12
Rassweiler y col., 1996	Transperitoneal *n* = 18 Retroperitoneal *n* = 17	Benigna *n* = 18 Maligna *n* = 17	206	7 6					
Higashihara y col., 1998		Benigna *n* = 51 Maligna *n*= 12	298 (168-428)		239 mL 390 mL	16 8			
Keeley y Tolley, 1998	Transperitoneal *n* = 79 Retroperitoneal *n* = 23	Benigna *n* = 76 Maligna *n* = 24	146	4	nd	5	18% 18/100	0	100% 100/100
Rassweiler y col., 1998	Transperitoneal *n* = 344 Retroperitoneal *n* = 138	Benigna *n* = 444 Maligna *n* = 38	188 (50-400)	5		9 10	6% 29/482 6% 29/482		
Rozenberg y col., 1999	Transperitoneal *n* = 30	Maligna *n* = 17 Benigna *n* = 13	116			13	13% 4/30		
Desgrandchamps y col., 1999	Transperitoneal *n* = 14	Benigna *n* = 12 Maligna *n* = 2	119 (70-180)	5	50 mL	0	7% 1/14	0	100% 14/14

PSE, pérdida de sangre estimada; TDI, tiempo de internación; nd, no disponible.

raron las barreras de la resección de órganos sólidos con laparoscopia cuando efectuaron la primera nefrectomía por vía laparoscópica (Clayman y col., 1991). En menos de 7 horas, se realizó una nefrectomía radical por vía laparoscópica en un paciente de edad avanzada con una masa renal sólida de 3 cm por medio de cinco trocares. Este logro representa una de las piedras fundamentales de la cirugía mínimamente invasiva porque demostró que se podían resecar órganos sólidos grandes sin requerir incisión.

A partir de este informe en muchas instituciones se confirmó la utilidad del abordaje laparoscópico para tratar enfermedades benignas y malignas del riñón. Los avances en la tecnología instrumental y en las técnicas quirúrgicas también permitieron efectuar reconstrucciones renales complejas por vía laparoscópica. Los pacientes se beneficiaron con una morbilidad mucho menor que con la cirugía lumbar a cielo abierto. **Los beneficios de la nefrectomía por vía laparoscópica son un menor requerimiento de medicación contra el dolor, estadía hospitalaria más breve, menor convalecencia y retorno más rápido a la actividad completa** (cuadro 103-1) (Copcoat y col., 1992; Kavoussi y col., 1993; Kerbl y col., 1993a, 1993b; Rassweiler y col., 1993; Kerbl y col., 1994; Nicol y col., 1994; Perez y col., 1994; Baba y col., 1996; Doublet y col., 1996; Rassweiler y col., 1996; Rassweiler y col., 1998; Rozenberg y col., 1999; Hemal y col., 1999).

EVALUACIÓN Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La preparación del paciente para la cirugía renal por vía laparoscópica es similar a la de los procedimientos comparables a cielo abierto. **Se debe obtener el consentimiento informado y explicar las posibles complicaciones, como la lesión de los órganos adyacentes y las lesiones intestinales no reconocidas** (Bishoff y col., 1999). **Se debe informar al paciente que puede ser necesaria la conversión de la cirugía hacia una a cielo abierto para completar el procedimiento programado en forma segura.**

Para que el cirujano determine si hay contraindicaciones a la cirugía laparoscópica o condiciones que podrían afectar el abordaje laparoscópico, la evaluación preoperatoria debe incluir una anamnesis meticulosa y un examen físico detallado. **La cirugía renal por vía laparoscópica requiere anestesia general. En consecuencia, los pacientes que no puedan recibir anestesia general no deben someterse a cirugía laparoscópica** (Monk y Weldon, 1992). **El antecedente de una cirugía abdominal puede alterar la elección entre un aborda-**

je transperitoneal y uno retroperitoneal, la posición del paciente y el sitio donde se colocan los trocares, pero no contraindica la cirugía laparoscópica (Chen y col., 1998; Cadeddu y col., 1999). La enfermedad cardíaca o pulmonar grave puede poner al paciente en una situación de riesgo de padecer complicaciones producidas por el neumoperitoneo, el cual puede comprometer la ventilación y limitar el retorno venoso (Arthure, 1970; Hodgson y col., 1970; Nunn, 1987; Lew y col., 1992). Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden no ser capaces de compensar la hipercapnia inducida por el neumoperitoneo y podrían requerir presiones de insuflación más bajas o podría ser necesario convertir la cirugía en una a cielo abierto (Monk y Weldon, 1992; Adams y col., 1995).

Se obtienen estudios de laboratorio y diagnóstico por imágenes de acuerdo con las indicaciones. Se efectúa un electrocardiograma y una radiografía de tórax antes de la cirugía. Sólo se realizan estudios de función pulmonar en pacientes con enfermedad respiratoria o en los que tienen un riesgo elevado de acuerdo con la anamnesis y el examen físico. Todos los pacientes deben tener determinado su grupo sanguíneo y, en procedimientos más complicados, se debe disponer de sangre compatible. La preparación intestinal varía de acuerdo con el procedimiento y la preferencia del médico.

Los pacientes anticoagulados se manejan junto con el médico que los atiende. En los sujetos con trastornos hemorrágicos se debe contar con 2 a 4 unidades de glóbulos rojos centrifugados y compatibles antes de iniciar el procedimiento. Si se considera necesario, se puede administrar plasma fresco congelado justo antes del procedimiento.

Los pacientes con trombocitopenia pueden recibir plaquetas 30 minutos antes de realizar la incisión para incrementar el recuento plaquetario y lograr que supere las 50.000/mL. Si no se produce un sangrado sintomático no será necesaria una transfusión adicional de plaquetas. Los pacientes urémicos se podrían beneficiar con acetato de desmopresina para mejorar la función de las plaquetas.

La realización de una tomografía computarizada (TC) de abdomen antes de la operación puede ser útil para evaluar la ubicación, el tamaño y la anomalía en el riñón que se va a operar. Las áreas que muestran estructuras filiformes perinéfricas en la TC pueden indicar la presencia de inflamación y adherencias significativas, que aumentan la probabilidad de tener que convertir la cirugía a cielo abierto. Asimismo, la TC ofrece datos sobre el aspecto y la función del riñón contralateral. Si es necesario, se puede determinar la función diferencial con un centellograma renal con ácido dietilentriaminopentaacético. No se efectúa angiografía ni se coloca un tutor ureteral en forma sistemática.

ABORDAJES QUIRÚRGICOS

Hay tres abordajes laparoscópicos básicos para la nefrectomía: el transperitoneal, el retroperitoneal y el asistido en forma manual.

Transperitoneal

La vía transperitoneal es la tradicional empleada para la cirugía laparoscópica; las incisiones requeridas son pequeñas y ofrece libertad para la colocación de los trocares. Asimismo, este abordaje ofrece un espacio operatorio óptimo y facilita la orientación al presentar reparos anatómicos identificables con facilidad.

Retroperitoneal

El abordaje retroperitoneal imita la cirugía a cielo abierto, ya que aborda el riñón sin ingresar en la cavidad peritoneal. Sin embargo, en el abordaje retroperitoneal el tejido adiposo y el espacio operatorio limitado pueden dificultar la orientación, la observación y el espaciamiento de los trocares y provocar la compresión de los órganos. Si bien la operación se efectúa en forma extraperitoneal, se pueden lesionar órganos intraabdominales y se puede crear una hernia durante la dilatación con balón del espacio extraperitoneal (Adams y col., 1996). **Comparado con el abordaje transperitoneal, el abordaje retroperitoneal presenta tasas de complicaciones, requerimientos de medicación contra el dolor, tiempos de internación y tiempos hasta el retorno a la actividad normal después de la cirugía muy similares a los logrados con la vía retroperitoneal a cielo abierto** (McDougall y Clayman, 1996; Rassweiler y col., 1998a). Hay pacientes en los que se prefiere el abordaje retroperitoneal sobre el transperitoneal. Los sujetos con antecedentes de numerosos procedimientos quirúrgicos abdominales o peritonitis podrían beneficiarse con este abordaje. Se puede efectuar un abordaje retroperitoneal inicial para luego abrir el peritoneo en caso de ser necesario (Cadeddu y col., 1999). Los pacientes con anomalías en la superficie posterior del riñón (quiste o masa exofítica) también pueden tratarse mejor mediante un abordaje retroperitoneal. **En consecuencia, el cirujano laparoscopista debe estar familiarizado tanto con el abordaje transperitoneal como con el retroperitoneal** (Barreto y col., 1995; Doublet y col., 1996; Gasman y col., 1996; Rassweiler y col., 1998b; Gill y Rassweiler, 1999; Hsu y col., 1999) (véase cap. 100).

Con asistencia manual

En un esfuerzo por facilitar el aprendizaje de las técnicas laparoscópicas, se presentaron las técnicas endoscópicas con asistencia manual. Los dispositivos para asistencia manual ofrecen un método intermedio entre la cirugía a cielo abierto y la laparoscópica, y pueden ayudar a los cirujanos que no tienen un entrenamiento avanzado en laparoscopia. Hay varios dispositivos que mantienen el neumoperitoneo mientras se introduce una mano en el abdomen (Pneumo Sleeve®, Sexterity, Inc., Blue Bell, Pennsylvannia. Intromit®, Medtech, Dublín, Irlanda). La cirugía laparoscópica con asistencia manual permite obtener una retroalimentación táctil y con la mano se puede disecar, separar, extraer y controlar con rapidez el sangrado, si es necesario. Se debe realizar una incisión lo bastante grande como para que el cirujano o el ayudante intro-

duzcan una mano y este sitio puede utilizarse para la extracción de los órganos. **La disección con asistencia manual puede ser útil en pacientes cuya condición patológica dificulta la laparoscopia, como en sujetos con procesos infecciosos o cirugías previas.** En varias series se documentó la utilidad de la técnica con asistencia manual en la nefrectomía simple y en la radical, así como en la nefroureterectomía (Keeley y col., 1997; Wolf y col., 1998; Nakada y col., 1997, 1999). Incluso aunque el riñón se extraiga entero, el abordaje con asistencia manual requiere una incisión más grande que la necesaria para un abordaje completamente laparoscópico. Además, el cirujano está limitado al sitio donde se realiza la incisión. Por último, los dispositivos actualmente disponibles son descartables y agregan un costo significativo al procedimiento.

NEFRECTOMÍA SIMPLE

Indicaciones y contraindicaciones

La nefrectomía simple por vía laparoscópica está indicada para el tratamiento de la mayoría de las enfermedades renales benignas en las que se produjo una pérdida permanente de la función renal. **Entre las indicaciones se incluyen hipertensión renovascular, enfermedad renal quística sintomática adquirida en pacientes dializados, nefroesclerosis, pacientes sintomáticos con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD), pielonefritis crónica, nefropatía por reflujo u obstructiva, riñón displásico multiquístico e hipertensión postrasplante de riñón** (Fricke y col., 1998).

Se debe tener precaución en varias situaciones cuando se considera un abordaje laparoscópico. Cuando se efectuó una cirugía abdominal previa puede haber adherencias intraabdominales y más posibilidades de que se produzcan lesiones intestinales durante la insuflación, la colocación de los trocares o la disección. En estos pacientes el sitio donde se ingresa con el primer trocar debe estar lejos de las cicatrices y los campos quirúrgicos previos. Puede ser necesario colocar el trocar a cielo abierto o realizar un abordaje retroperitoneal para disminuir al mínimo la producción de lesiones durante el acceso (Hassan, 1971). **La obesidad no contraindica los procedimientos renales transperitoneales ni los retroperitoneales; sin embargo, el tejido adiposo puede dificultar la separación y la identificación de las estructuras anatómicas. Asimismo, el aumento de la distancia hasta el campo operatorio podría limitar la colocación de los trocares y requerir modificaciones de la ubicación tradicional** (Mendoza y col., 1996; Doublet y Belair, 2000; Jacobs y col., 2000). El peso del panículo puede aumentar la presión intraabdominal y limitar el espacio operativo. Los pacientes obesos tienen un riesgo más elevado de complicaciones tanto en la cirugía a cielo abierto como en la laparoscópica (Fazeli-Matin y col., 1999) y también es mayor la probabilidad de conversión.

Los pacientes con asas intestinales grandes y dilatadas debido a íleo funcional u obstructivo deben abordarse con precaución porque los segmentos intestinales dilatados pueden limitar el espacio operatorio y podrían lesionarse durante el abordaje, la disección y el cierre de los sitios donde estaban los trocares (Borten, 1986). **Otras contraindicaciones son coagulopatías no corregidas, infecciones no tratadas y shock hipovolémico** (Capelouto y Kavoussi, 1993). Entre las contraindicaciones relativas se incluyen pielonefritis xantogranulomatosa y tuberculosis renal (Gupta y col., 1997; Bercowsky y col., 1999), que se asocian con una tasa elevada de conversión.

Posición del paciente

Para la nefrectomía transperitoneal por vía laparoscópica, el paciente se coloca primero en decúbito dorsal para obtener el acceso intravenoso, la inducción de la anestesia general y la intubación endotraqueal. Se colocan una sonda vesical y una orogástrica para descomprimir la vejiga y el estómago durante la insuflación, la colocación de los trocares y la disección. El ombligo se ubica sobre la zona de la mesa de operaciones que se dobla y el paciente se coloca en decúbito lateral modificado. La mesa puede flexionarse según sea necesario. Se coloca un campo enrollado bajo la axila y se usan apósitos para acolchar el sitio donde se apoyan los glúteos y el flanco. **Se asegura al paciente en esta posición con varias tiras de tela adhesiva ancha para que permanezca en su sitio cuando se inclina la mesa hacia el cirujano con el objetivo de separar el intestino** (fig. 103-1).

El equipamiento del quirófano debe disponerse de modo que se optimice el uso del espacio y se permita que todos los miembros del equipo quirúrgico vean el procedimiento (fig. 103-2). La antisepsia de la piel incluye todo el flanco y el abdomen por si se requiere una conversión.

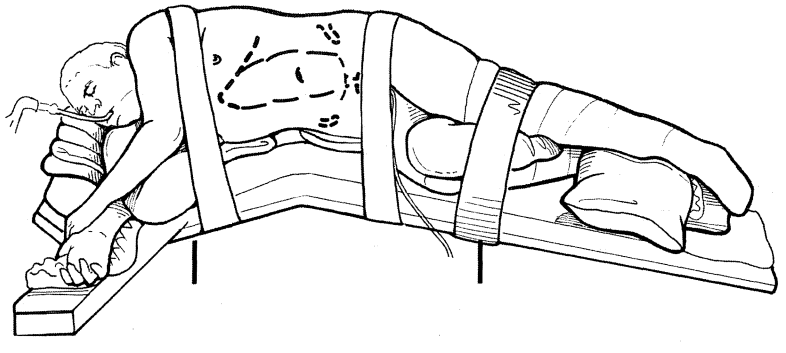


Fig. 103-1. Se coloca al paciente en posición de flanco modificada, con el ombligo sobre el sitio donde se dobla la camilla. Esta posición permite colocar los brazos sobre la camilla en posición de "mantis religiosa" o cruzados sobre el tórax con dos almohadas entre ellos. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds]: Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

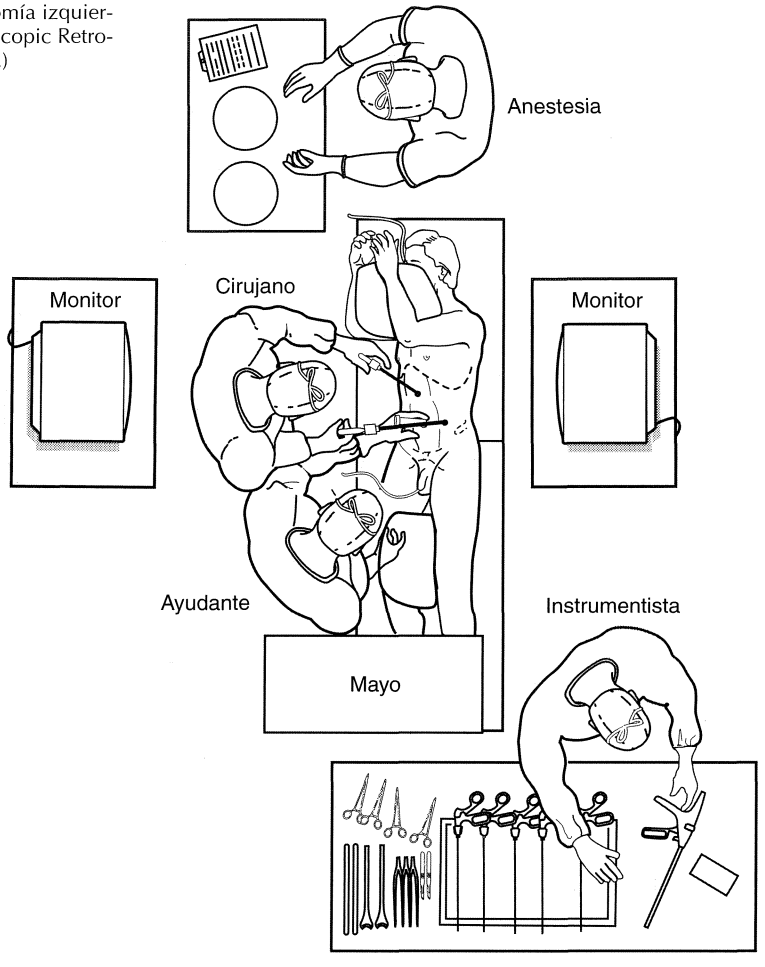


Fig. 103-2. Disposición del quirófano para la nefrectomía izquierda. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Insuflación y colocación de los trocares

Antes de colocar los trocares se infla el abdomen con una aguja de Veress, que se introduce en el sitio donde se ubicará el primer trocar y lejos de los sitios quirúrgicos previos. Con el paciente en posición de flanco, el sitio preferido para la colocación del primer trocar es a la altura del ombligo, por fuera del músculo recto homolateral. En la posición de flanco, al desplazar la pared abdominal hacia adelante en forma manual o mediante insuflación, el sitio del trocar lateral estará más lejos del intestino durante la colocación de la aguja de Veress y del trocar inicial. Una vez establecido el neumoperitoneo se coloca el primer trocar de 10 o de 12 mm por fuera del músculo recto a la altura del ombligo usando un obturador visual que permite ingresar en el abdomen bajo visión directa. Ya adentro de la cavidad peritoneal, se retira el trocar visual y se examina el abdomen en busca de lesiones secundarias a la insuflación y adherencias en las áreas donde se colocarán los trocares secundarios. Los trocares restantes se introducen bajo visión directa.

Se suele emplear una técnica con tres trocares para completar la disección. **Se coloca un trocar de 12 mm por fuera del recto a la altura del ombligo; el trocar se utiliza para introducir el instrumental y las engrapadoras que permiten ligar y seccionar los vasos hiliares. Se coloca un trocar de 10 mm en el ombligo para la cámara y uno de 5 mm en la línea media, entre el ombligo y el apéndice xifoides.** En los pacientes obesos se mueven todos los trocares hacia afuera (fig. 103-3). Pueden ser necesarios trocares adicionales para separar las estructuras con el objetivo de completar la disección hiliar o ayudar a tomar los órganos (fig. 103-4).

Procedimiento

Rebatimiento del colon

Para realizar una nefrectomía izquierda se incide la línea blanca de Toldt desde la altura de los vasos ilíacos hasta por encima del bazo. Se debe incidir el ligamento lienocólico para permitir que el bazo caiga hacia la línea media junto con el páncreas y el colon (fig. 103-5). Es preciso tener cuidado de no lesionar el diafragma con esta maniobra. Para realizar una nefrectomía derecha, la incisión peritoneal se extiende hacia arriba por encima del ángulo hepático, incluyendo los ligamentos triangular derecho y coronario anterior derecho. La tracción del colon hacia la línea media descubre las inserciones colorrenales, que deben seccionarse para completar la disección del colon (fig. 103-6).

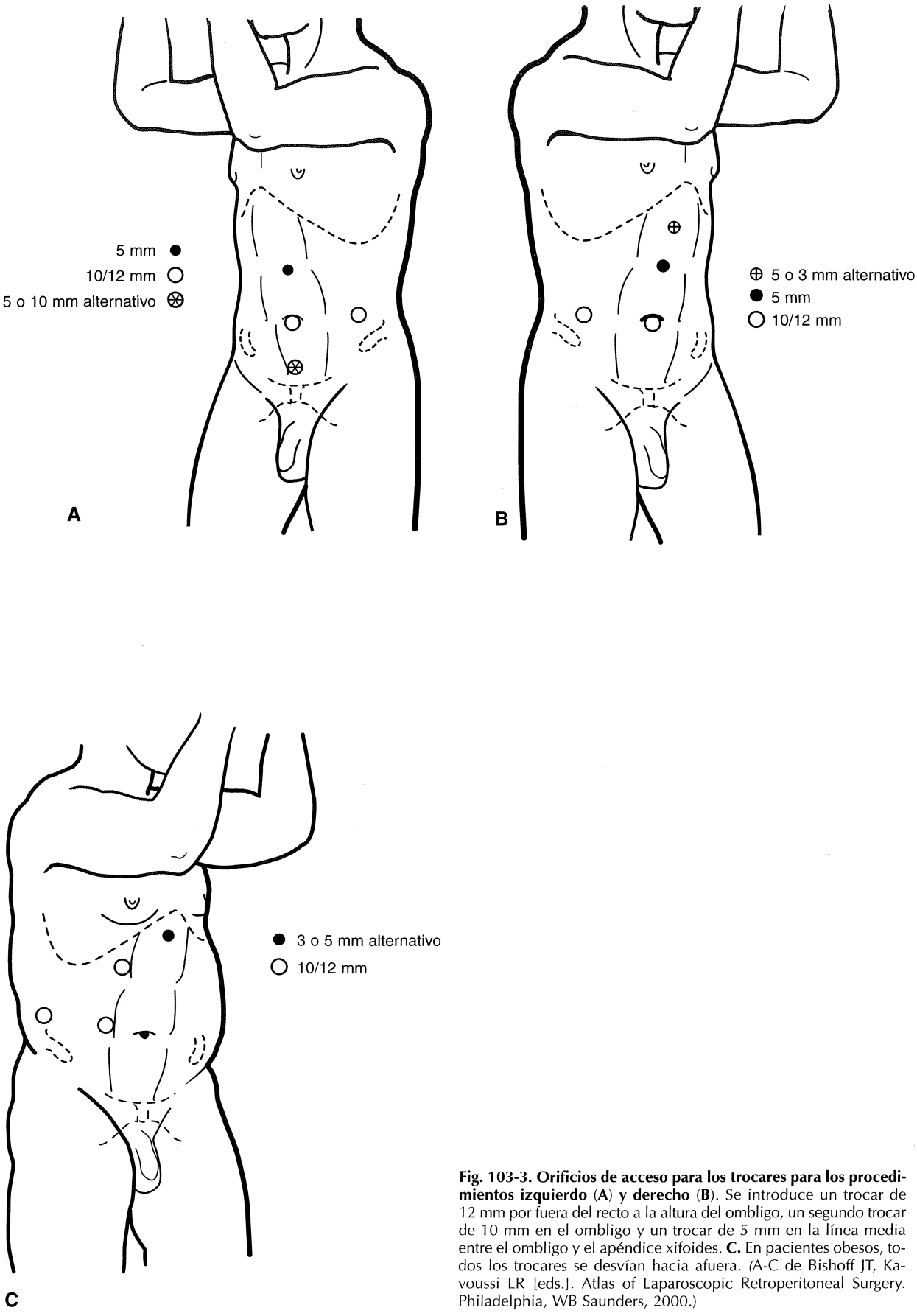


Fig. 103-3. Orificios de acceso para los trocares para los procedimientos izquierdo (A) y derecho (B). Se introduce un trocar de 12 mm por fuera del recto a la altura del ombligo, un segundo trocar de 10 mm en el ombligo y un trocar de 5 mm en la línea media entre el ombligo y el apéndice xifoides. **C.** En pacientes obesos, todos los trocares se desvían hacia afuera. (A-C de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

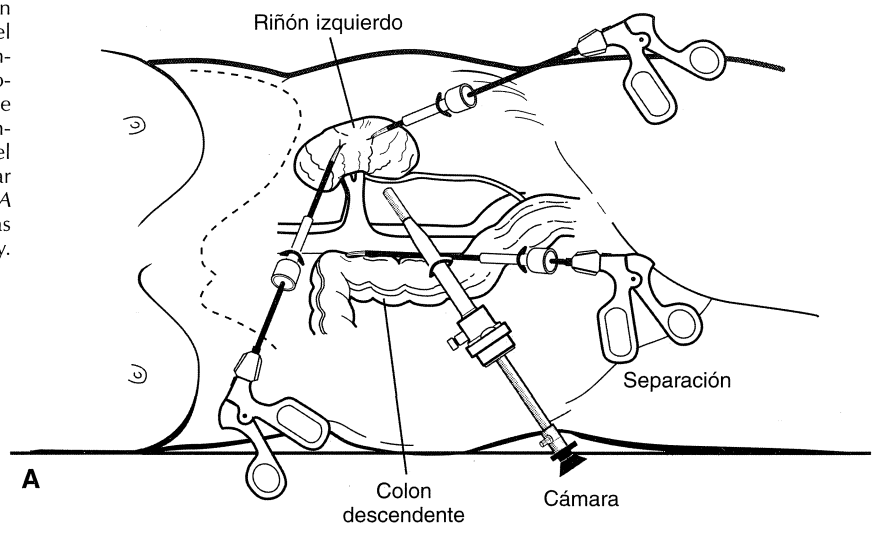
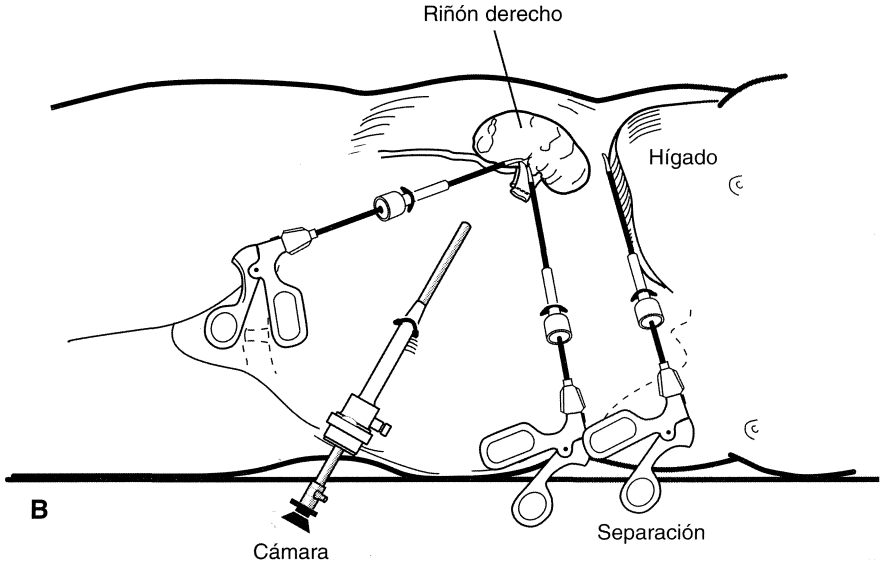


Fig. 103-4. A. Para lograr una separación adicional durante los procedimientos del lado izquierdo se puede usar un instrumento romo que se introduce a través de un trocar de 5 o 10 mm ubicado por encima de la sínfisis pubiana. **B.** En los procedimientos del lado derecho se pueden separar el hígado y el intestino a través de un trocar de 3 o 5 mm ubicado en la línea media. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)



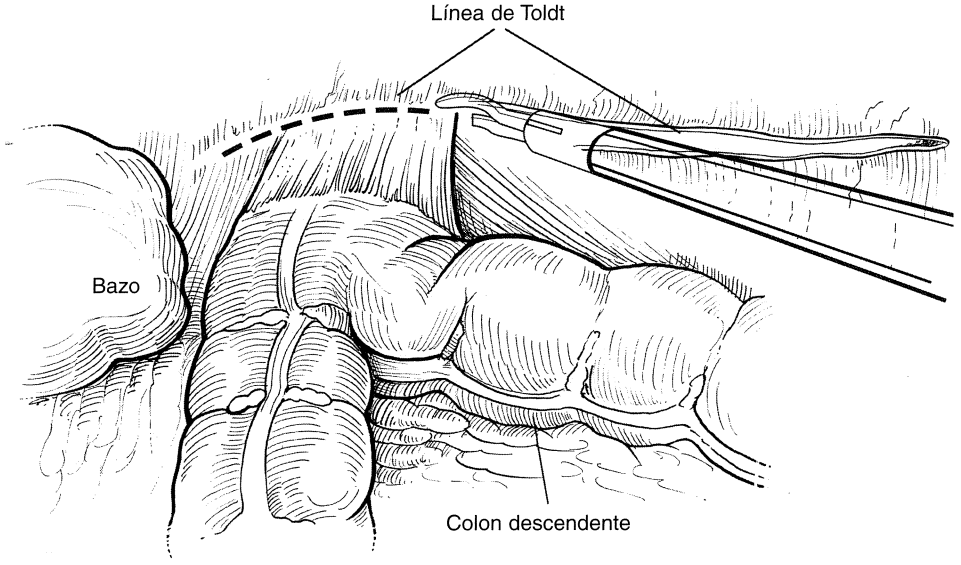


Fig. 103-5. La incisión de la línea blanca de Toldt permite rebatir el colon. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

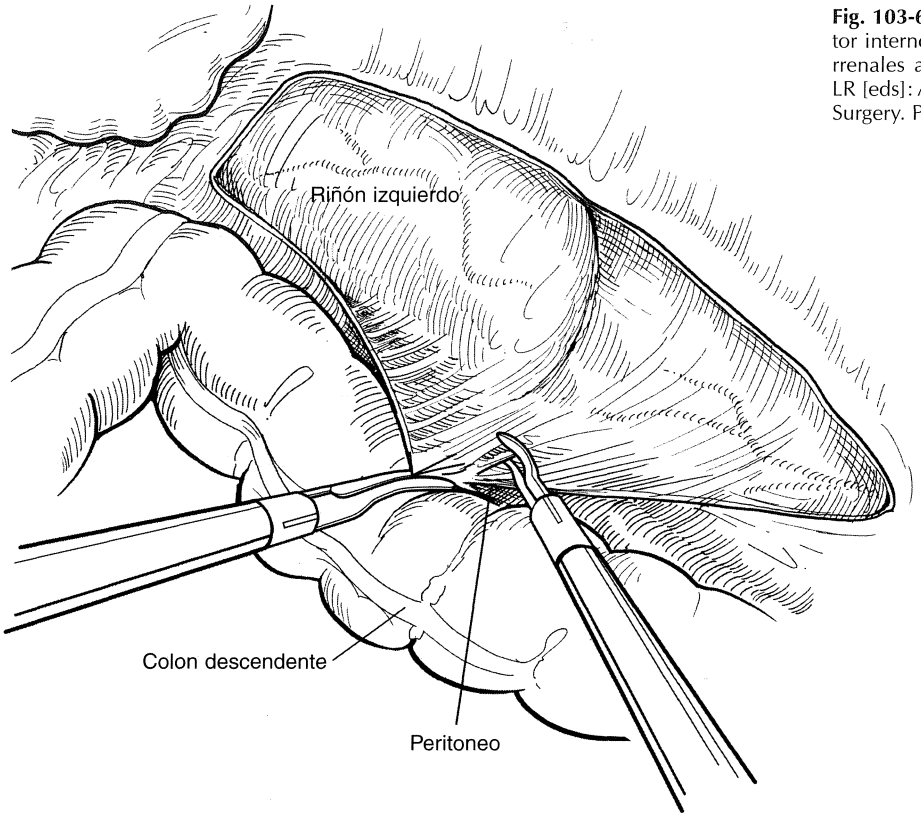


Fig. 103-6. La tracción del colon hacia el sector interno ayuda a identificar fijaciones colorrenales adicionales. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds]: Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Disección del uréter

Después de movilizar el colon en forma adecuada se ve el músculo psoas. Si se sigue esta estructura hacia adentro, primero aparecen los vasos gonadales. Éstos deben disecarse hacia la línea media y el uréter suele ubicarse justo debajo de ellos. La peristalsis del uréter puede ayudar a diferenciar estas dos estructuras. **Una vez identificado, se eleva el uréter y se recorre en sentido proximal hasta el polo inferior y el hilio renal. El uréter no se secciona en este momento porque puede emplearse para ayudar a levantar el riñón** (fig. 103-7).

Identificación del hilio renal

Con el uréter y el polo inferior del riñón tomados, se pueden identificar los vasos que ingresan en el hilio renal y se pueden disecar mediante maniobras romas con la punta del irrigador-aspirador. Se pueden ligar con clips y seccionar las ramas venosas gonadales, lumbares y accesorias si se necesite. **La elevación firme del polo inferior del riñón ayuda a identificar y disecar los vasos del hilio renal** (fig. 103-8). **Esto se logra colocando el grásper lateral con suavidad debajo del uréter y el riñón hasta que quedan contra la pared abdominal lateral. Es importante estar seguro de que el grásper se encuentra contra el músculo y dentro del parénquima renal.**

Ligadura de los vasos sanguíneos renales

Con el hilio en tensión gracias a la elevación del polo inferior, la disección suave con la punta del irrigador-aspirador revela la vena renal. Luego de disecar las inserciones y los linfáticos inferiores, se puede identificar la arteria renal. **Con una engrapadora para anastomosis gastrointestinal endovascular (GIA) primero se secciona la arteria y después la vena** (fig. 103-9).

Aislamiento del polo superior

Luego de seccionar los vasos hiliares, la disección continúa hacia atrás y hacia arriba hasta el polo superior. En los casos de nefrectomía simple se preserva la glándula suprarrenal (fig. 103-10). Esto se realiza incidiendo la fascia de Gerota por delante y justo por encima del hilio. Luego se desprende con suavidad la grasa de Gerota que se encuentra sobre el polo superior del riñón en forma circunferencial. En este momento de la disección puede ser necesario clipar y seccionar el uréter. Esto permite rotar el riñón hacia adelante por encima del hígado (derecha) o el bazo (izquierda) para facilitar la incisión de las inserciones más altas bajo visión directa. En casos de fibrosis extrema se puede efectuar una nefrectomía subcapsular luego de controlar la arteria y la vena (Moore y col., 1998).

Extracción del órgano

El riñón puede extraerse por medio de morcelación (fragmentación) o puede extraerse el órgano entero. Cuando se realiza una morcelación, se debe colocar la pieza en una bolsa de extracción resistente (Urban y col., 1993). Ésta disminuye al mínimo el riesgo de ruptura durante la morcelación mecánica del tejido (Walther y col., 1999; Landman y col., 2000). En forma alternativa, el riñón puede extraerse entero

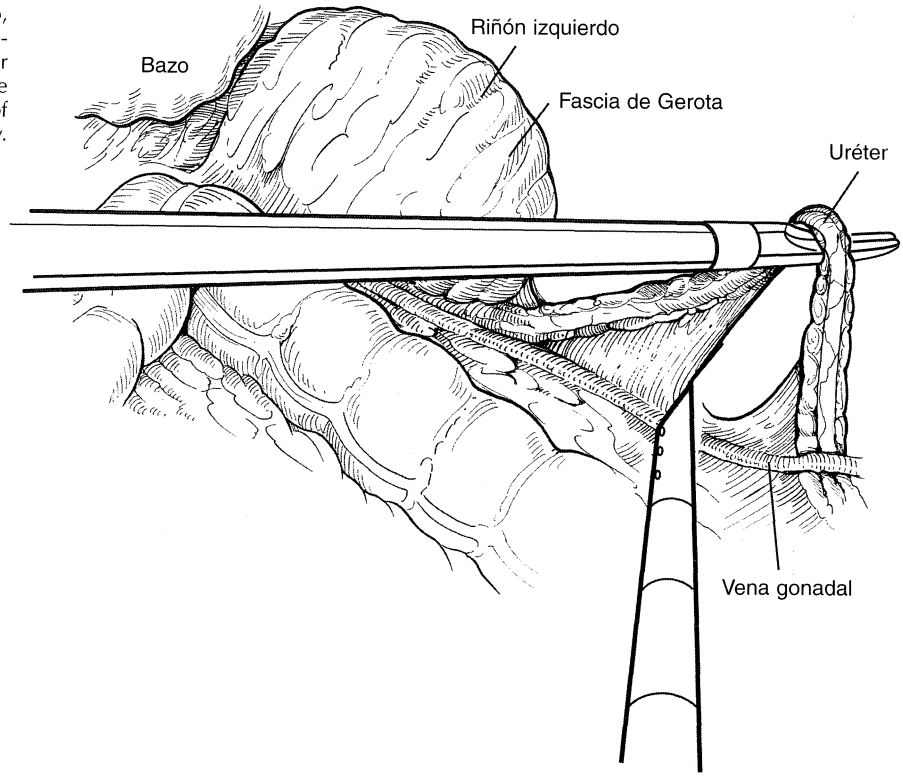


Fig. 103-7. Se coloca un disector curvo, que se toma con la mano izquierda, debajo del uréter y se emplea para elevar el uréter hacia adelante y afuera. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

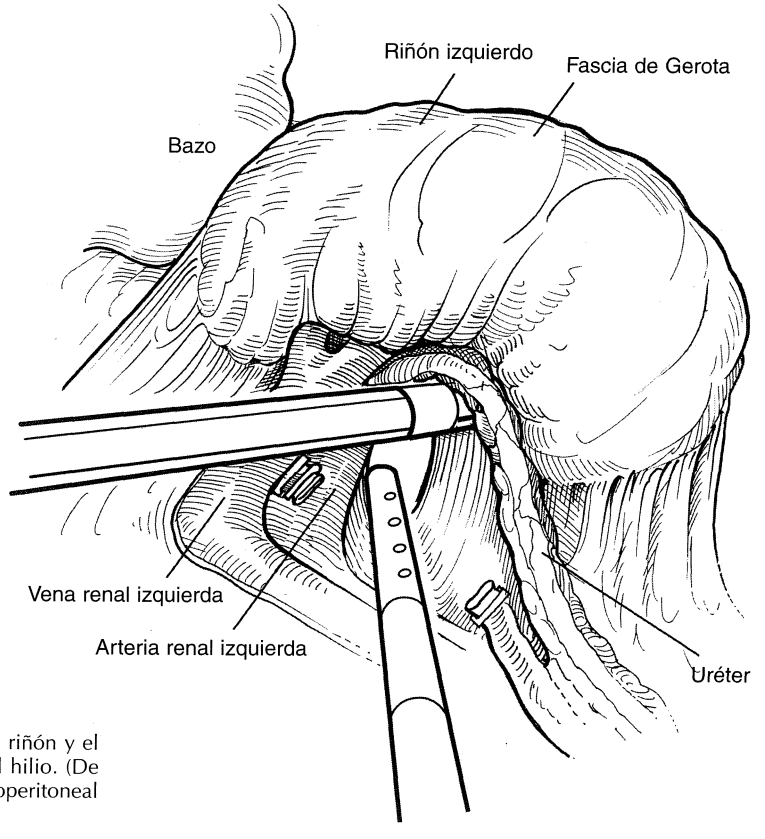


Fig. 103-8. Se separan con firmeza el polo inferior del riñón y el uréter hacia el sector anteroexterno y se pone tenso el hilio. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

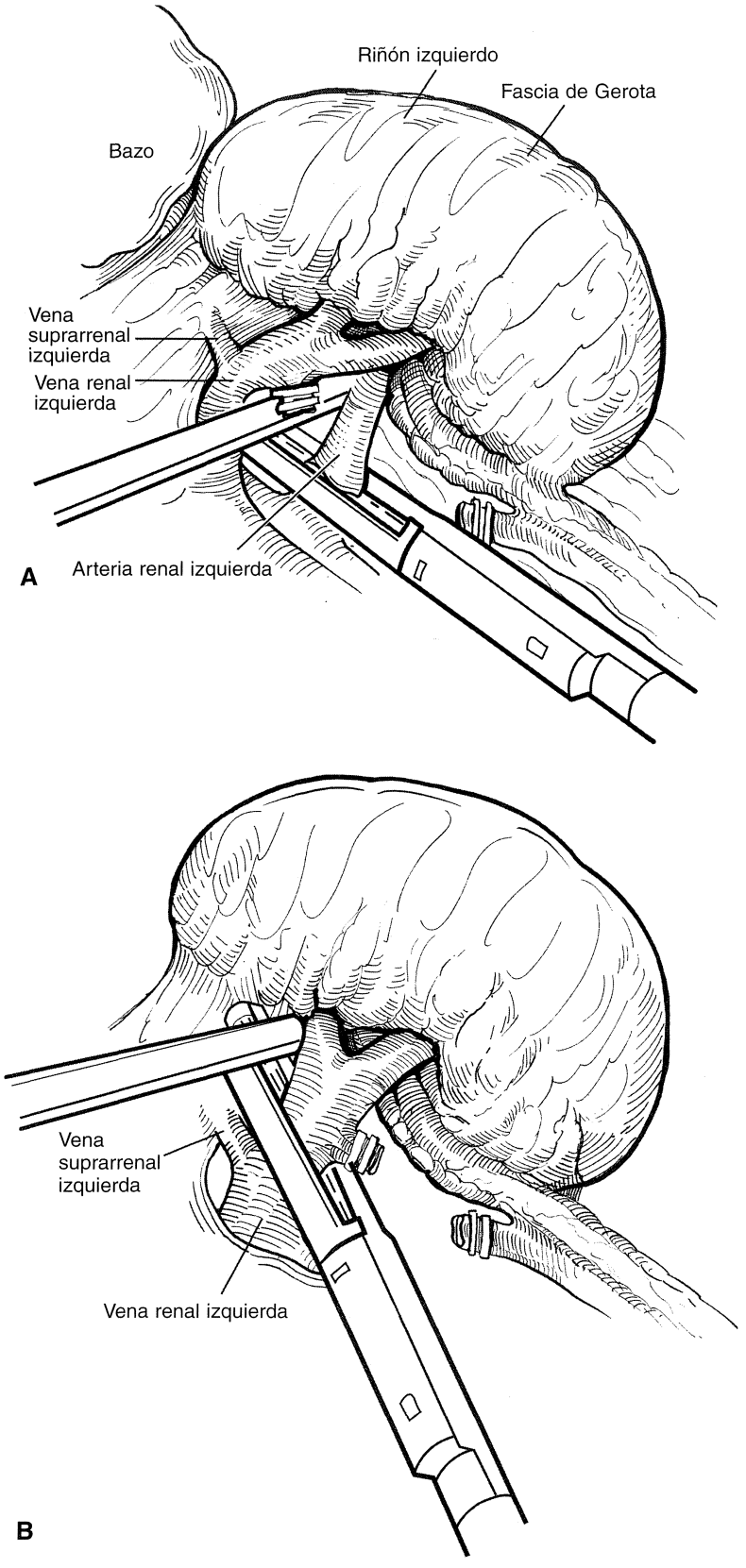


Fig. 103-9. A. En primer lugar se engrapa la arteria renal con una engrapadora para anastomosis gastrointestinal endovascular (GIA). **B.** Se liga la vena renal por fuera de la suprarrenal con la engrapadora endovascular GIA. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

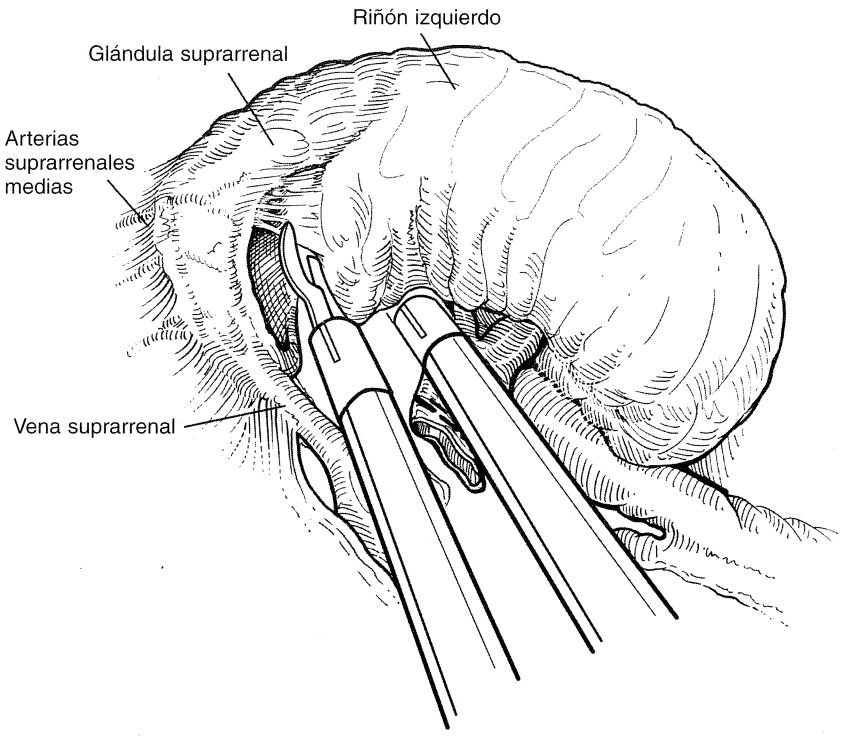


Fig. 103-10. Durante la nefrectomía simple se puede preservar la glándula suprarrenal. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

a través de una incisión luego de colocarlo en una bolsa. El riñón se puede retirar a través del orificio de un trocar ampliado o de una incisión de Pfannenstiel. Es útil cerrar los orificios de los trocares mayores de 5 mm con puntos antes de extraer el riñón. Luego de colocar los puntos se pueden reinsertar los trocares para tomar el riñón y extraerlo.

Manejo posoperatorio

Se retira la sonda orogástrica al finalizar el procedimiento. El paciente puede comenzar a comer cuando lo tolere. La sonda Foley se debe retirar una vez que el paciente deambula con comodidad. El sujeto es dado de alta cuando tolera la dieta. La actividad irrestricta suele reiniciarse en función de las molestias del paciente.

Resultados

Los resultados posoperatorios de la nefrectomía por vía laparoscópica se comparan con los de la cirugía a cielo abierto pero genera mucho menos dolor y menor tiempo de convalecencia. **Los requerimientos de analgesia posoperatoria son alrededor de cuatro veces menores en comparación con las incisiones tradicionales a cielo abierto. Las estadías hospitalarias disminuyen un 50% y el tiempo hasta la recuperación es mucho menor que con la resección a cielo abierto.** En las primeras series los tiempos operatorios promedio eran superiores a 300 minutos. Sin embargo, a medida que avanzaron las técnicas, la experiencia y el equipamiento, los tiempos operatorios actuales disminuyeron en grado notable (Kerbl y col., 1994a, 1994b; Nicol y col., 1994; Perez y col., 1994; Parra y col., 1995; Baba y col., 1996; Rassweiler y col., 1996, 1998a).

NEFRECTOMÍA TRANSPERITONEAL LAPAROSCÓPICA DEL DONANTE

La enfermedad renal en estadio terminal afecta a más de un cuarto de millón de personas en los Estados Unidos. El trasplante renal ejerció un gran impacto en la supervivencia y la calidad de vida de las personas que padecen insuficiencia renal. No obstante, debido a la escasez de órganos, el trasplante no está disponible para todos los posibles candidatos. Desde 1988 se produjo un aumento notable de los pacientes en lista de espera para trasplante, mientras que la cantidad de riñones disponibles sólo aumentó en forma modesta (fig. 103-11).

El trasplante de riñón de donante vivo se desarrolló en parte para disminuir el período de espera. Además de abreviar los tiempos de espera, los órganos obtenidos de donantes vivos ofrecen muchas ventajas sobre las fuentes cadavéricas. **Las tasas de supervivencia del injerto de donante vivo y de los pacientes son superiores a las observadas con riñones de donantes cadavéricos, con una tasa global de supervivencia del injerto del 93% a 1 año y del 84% a 5 años** (United Network for Organ Sharing, 1998). **El trasplante de donante vivo también implica un tiempo menor de isquemia fría, tiene menos requisitos de supresión de la inmunidad y permite optimizar el estado médico tanto del receptor como del donante** (Hiller y col., 1997; Ratner y col., 1997a).

Ratner y col. efectuaron por primera vez la nefrectomía de donante vivo por vía laparoscópica en 1995, con el objetivo de disminuir la morbilidad. **Cuando se compara con la nefrectomía a cielo abierto para realizar un trasplante, el abordaje laparoscópico permite estadías hospitalarias más breves, menos requerimientos de analgésicos posoperatorios y un retorno más rápi-**

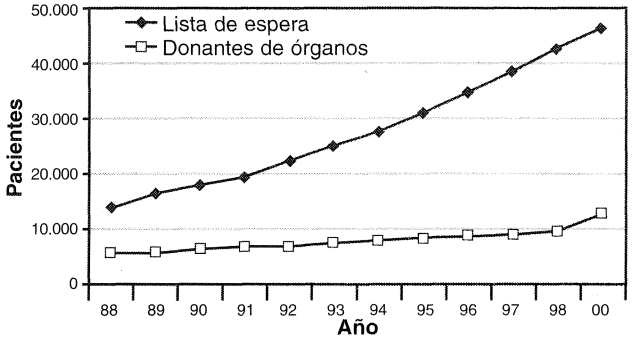


Fig. 103-11. Desde 1988 la cantidad de pacientes que espera un trasplante de riñón presentó un incremento drástico. La combinación de la cantidad de órganos disponibles de orígenes viviente y cadavérico no aumentó en forma proporcional. (Información de la United Network for Organ Sharing [UNOS] y de la Division of Transplantation, Bureau of Health Resources and Services Administration: Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and Organ Procurement and Transplantation Network-Transplant Data. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1998.)

do a las actividades de la vida diaria y al trabajo. No se demostró que la nefrectomía por vía laparoscópica para donación afecte la función del aloinjerto o la supervivencia (Ratner y col., 1997c, 1998a; Sosa y col., 1998; London y col., 1998; Fabrizio y col., 1999; Kavoussi y Ratner, 2000) (cuadro 103-2).

Selección del paciente

Todos los posibles donantes de riñón se someten a una evaluación médica definida por las pautas publicadas por la American Society of Transplant Physicians (Kasiske y col., 1996; Fishman y Rubin, 1997) para asegurar que el donante queda con una función renal adecuada después de la nefrectomía. Asimismo, se evalúa bien la motivación del donante y su estabilidad emocional. La nefrectomía por vía laparoscópica para donación requiere imágenes radiológicas precisas para evaluar la anatomía arterial y venosa. **Se demostró que la TC helicoidal de fase dual con angiografía tridimensional define la vascularización renal en forma más adecuada que la angiografía convencional** (Plat y col., 1997; Dachman y col., 1998; Smith y col., 1998; Del Pizzo y col., 1999). **La evaluación prequirúrgica cuidadosa por TC es importante para identificar la presencia de múltiples vasos sanguíneos renales antes de la operación, de modo que se puedan hallar y preservar durante la disección hiliar. El hallazgo de múltiples vasos no contraindica la nefrectomía por vía laparoscópica para donación, pero su identificación preoperatoria permite que el cirujano anticipe su presencia en un momento inicial de la operación** (Kuo y col., 1998).

Otras consideraciones adicionales para tener en cuenta son el índice de masa corporal del paciente y los procedimientos quirúrgicos abdominales realizados con anterioridad. La nefrectomía para donación por vía laparoscópica se llevó a cabo con éxito en pacientes obesos con resultados similares a los de los pacientes no obesos (Kuo y col., 2000). Los sujetos con antecedentes de varios procedimientos quirúrgicos abdominales cerca del campo de la nefrectomía pueden someterse a una ablación para donación pero en ellos puede ser mejor realizar un abordaje retroperitoneal o a cielo abierto.

Cuadro 103-2. *Nefrectomía para donación a cielo abierto comparada con la vía laparoscópica*

Resultados	*Nx por vía laparoscópica n = 110*	*Nx a cielo abierto n = 48*	*Valor de* P
Pérdida de sangre estimada (mL)	266 ± 174	393 ± 335	0,027
Tiempo operatorio (minutos)	232 ± 33	183 ± 27	< 0,001
Estadía hospitalaria (días)	3 ± 0,9	5,7 ± 1,7	< 0,001
Tiempo durante el que se empleó analgesia (días)			
Agentes opioides por vía oral*	4	12	< 0,001
Paracetamol	3	17	< 0,001
Reinicio de la ingestión por vía oral (días)	0,8 ± 0,5	2,6 ± 1	< 0,001
Retorno al trabajo (semanas)	4 ± 2,3	6,4 ± 3,1	0,003

Nx, nefrectomía.
*Miligramos de equivalentes de morfina.
De Kavoussi LR, Ratner LE. Laparoscopic donor nephrectomy. Kidney Int 2000;57:2175-2186.

Preparación de la operación

Los pacientes se preparan en forma similar a las personas sometidas a una nefrectomía simple; sin embargo, éstos reciben en forma sistemática entre 1 y 2 L de líquido por vía intravenosa antes de insuflar el abdomen. **Se demostró que el neumoperitoneo disminuye el flujo sanguíneo renal; sin embargo, la hidratación abundante mantiene la producción de orina** (London y col., 1998a, b, 2000). **Los pacientes reciben siempre un total de 5 a 6 L de cristaloides durante el procedimiento.**

Posición del paciente

Para permitir el abordaje de la parte inferior del abdomen para extraer el órgano entero, el paciente se coloca en una posición de flanco modificada, con el torso en decúbito lateral a 45° y la mesa de operaciones flexionada. Se mantienen las caderas sin flexionar para facilitar una incisión de Pfannenstiel. Se utiliza una cinta ancha para fijar las caderas y el tórax a la mesa y un cinturón de seguridad para asegurar las piernas. Se debe confirmar la posición y la seguridad del paciente mediante la inclinación máxima de la mesa hacia la derecha y la izquierda. La disposición del quirófano es idéntica a la usada para la nefrectomía simple (véase fig. 103-2).

Procedimiento

Insuflación y colocación de los trocares

Se establece el neumoperitoneo después de introducir una aguja de Veress y luego se colocan cuatro trocares laparoscópicos transperitoneales. El primer trocar de 12 mm se introduce a la altura del ombligo, justo por fuera del músculo recto homolateral. El segundo, de 10/12 mm, se ubica en el ombligo y se introduce otro trocar de 5 mm en la línea

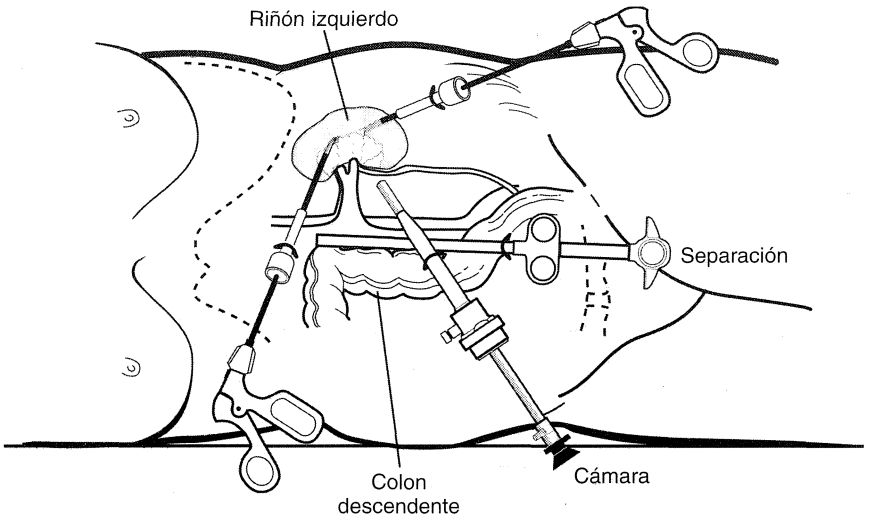


Fig. 103-12. Se puede colocar un cuarto trocar (10/12 mm) a alrededor de dos traveses de dedo por encima de la sínfisis para insertar una pinza roma o un Endocatch® (AutoSuture, Norwalk, Connecticut) que ayude a separar y asir el órgano. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]: Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

media entre el ombligo y el apéndice xifoides, ambos bajo visión directa (véase fig. 103-3). Para facilitar la separación del colon, observar el hilio renal y extraer el riñón, se coloca un cuarto trocar en la línea media a dos traveses de dedo por encima de la sínfisis púbica. Se introduce un trocar de 12 mm en este sitio para construir un trayecto a través de la aponeurosis. Luego se retira el trocar y se coloca un dispositivo Endocatch® de 15 mm (Autosuture, U.S. Surgical, Norwalk, Connecticut) en el abdomen. No se despliega el dispositivo Endocatch en este momento sino que se emplea como separador romo. Luego se puede incorporar este sitio en una incisión de Pfannenstiel de 6 cm para extraer el órgano (fig. 103-12). El acceso umbilical se usa principalmente para introducir la cámara. Se emplea un lente de 30° para observar el campo durante el procedimiento.

Nefrectomía izquierda para donación

El colon se rebate hacia la línea media mediante la incisión de la línea de Toldt, desde el ángulo esplénico hasta el nivel de los vasos ilíacos. Se seccionan los ligamentos colorrenales y se expone la fascia de Gerota, que se abre para exponer la superficie del riñón. Luego se busca y se eleva el polo superior del riñón (fig. 103-13). **Las lobulaciones del riñón se pueden confundir con facilidad con el borde del polo superior.** Se liberan con suavidad las fijaciones internas y posteriores que sostienen el polo superior. La disección del hilio renal es más sencilla si se eleva el polo superior con suavidad. Se incide la fascia de Gerota sobre la cara interna del riñón, para que aparezca la vena renal, que se libera con tijera de sus fijaciones adventicias y se identifican las ramas gonadal y suprarrenal, así como otras ramas lumbares asociadas, para cliparlas y seccionarlas (fig. 103-14).

Se identifica y libera la arteria renal, que suele hallarse por detrás de la vena, y se separa en su origen en la aorta. **Durante la disección los clips sirven para evitar la pérdida linfática, pero no deben colocarse donde puedan interferir con la sección posterior de la arteria con la engrapadora GIA.** Para evitar y tratar el vasoespasmo, se baña la arteria renal en forma intermitente en una solución tópica de papaverina (30 mg/mL). Cuando se completa la disección hiliar, se administra al paciente 25 g de manitol y 20 mg de furosemida (Lasix®).

Justo debajo del hilio renal se vuelve a identificar la vena gonadal y se continúa la disección desde un sector por dentro de este vaso para preservar el tejido periureteral y la irrigación sanguínea. **La disección agresiva del tejido periureteral para exponer el uréter puede desencadenar estenosis ureterales en el receptor.** Luego de elevar el polo inferior con delicadeza se seccionan las fijaciones ureterales y renales posteriores remanentes

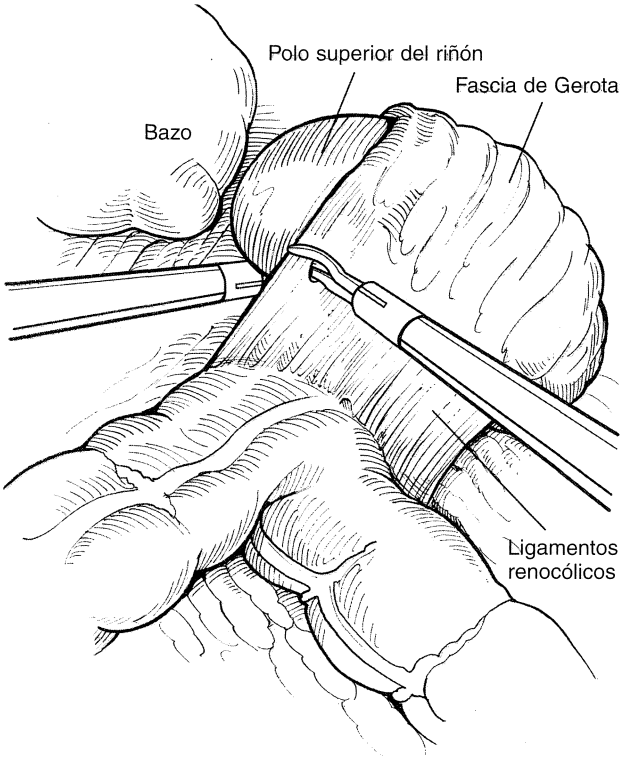


Fig. 103-13. Se seccionan las fijaciones renocólicas que se dirigen al riñón y se localiza y eleva el polo superior del riñón. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

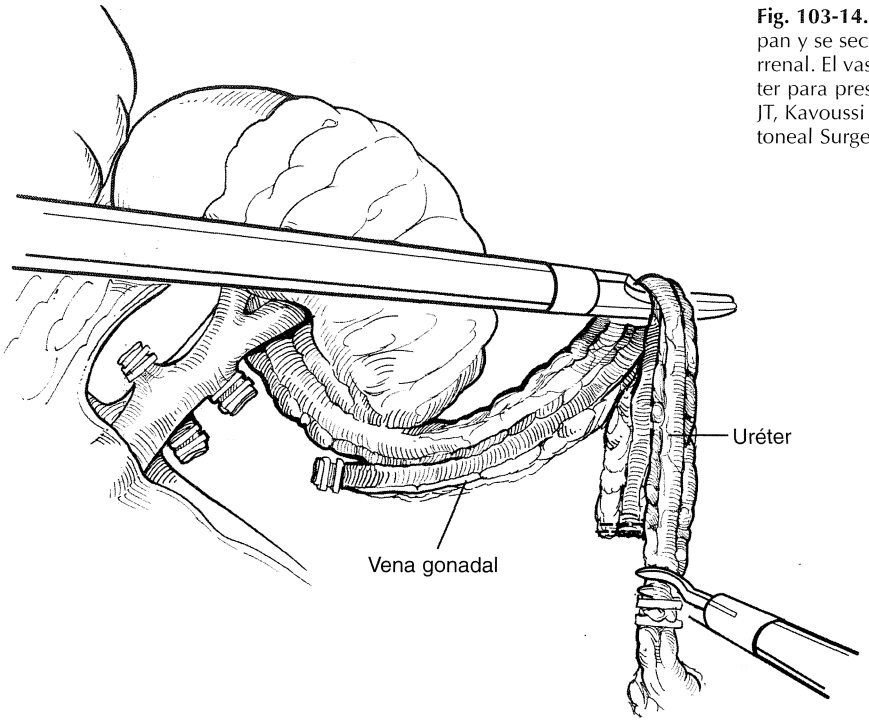


Fig. 103-14. Después de exponer la vena renal, se clipan y se seccionan las venas gonadal, lumbar y suprarrenal. El vaso gonadal seccionado queda unido al uréter para preservar su irrigación sanguínea. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

con disección afilada y roma. Se ligan y seccionan los vasos gonadales en el sitio donde cruzan el uréter. Se clipa y se secciona la parte distal del uréter a la altura de los vasos ilíacos. Se secciona el uréter y se deja el extremo proximal abierto para efectuar el resto de la disección. Se cortan las fijaciones laterales del uréter y el riñón.

Antes de seccionar la arteria y la vena renales, se efectúa una incisión de Pfannenstiel de 6 cm de largo a través del orificio de entrada creado para el dispositivo Endocatch. Se debe tener cuidado de mantener la aponeurosis y el peritoneo subyacente intactos para conservar el neumoperitoneo. El paciente recibe 3.000 unidades de sulfato de heparina 5 minutos antes de seccionar el pedículo vascular.

El hilio renal se observa y se controla mejor si se coloca una pinza entre la arteria y la vena, y se eleva el riñón con suavidad. Se utiliza una engrapadora GIA endovascular articulada para seccionar la arteria renal en su origen en la aorta. La vena renal se secciona justo por dentro de la aorta (fig. 103-15). La engrapadora GIA articulada permite colocar la punta de la engrapadora paralela contra la aorta; esto ayuda a maximizar la longitud del vaso.

Una vez seccionado el pedículo, se coloca el riñón bajo visión directa dentro de la bolsa de 15 mm Endocatch tomando el tejido adiposo perirrenal con la pinza (fig. 103-16). **Se debe confirmar que todo el riñón y el uréter están dentro de la bolsa extractora antes de cerrarla. Una vez asegurado el riñón, se abren la aponeurosis y el peritoneo en sentido longitudinal con tijera fuerte o electrobisturí, y se extrae el riñón. Se agranda la incisión según sea necesario para permitir la extracción del riñón sin ejercer tensión alguna.** Después de seccionar los vasos renales, la anticoagulación se revierte con heparina mediante la administración de sulfato de protamina al donante (30 mg).

La aponeurosis se cierra con puntos separados de polidioxanona N° 1 y se restablece el neumoperitoneo. La presión abdominal se disminuye hasta 5 mm Hg. Con una presión abdominal baja, se examinan los extremos seccionados de los vasos y los orificios de acceso para los trocares en busca de sangrado. Se evacua el dióxido de carbono del abdomen para evitar que se produzca dolor referido luego de la operación y se cierran todos los orificios de los trocares de 12 mm. Se pueden cerrar la incisión cutánea y los orificios de los trocares con puntos de poliglactina (Vicryl®) 4-0.

Nefrectomía derecha para donación

Las nefrectomías derechas se realizan sólo cuando están indicadas por la función renal relativa o la configuración de los vasos. El lado derecho es más difícil de acceder desde el punto de vista técnico debido a que la vena renal es corta y a la necesidad de separar el hígado para permitir la disección del polo superior (Fabrizio y col., 1999). **La aplicación de la engrapadora endo-GIA en la vena renal derecha puede hacer que se pierda 1 cm de su longitud** (Ratner y col., 1998a).

Durante una nefrectomía derecha para donación, el trocar ubicado en la línea media entre el apéndice xifoides y el ombligo se mueve en sentido cefálico y se aumenta a 12 mm porque deberá extenderse hacia afuera para permitir la ligadura abierta de los vasos. Para disecar el polo superior del riñón y el hilio renal, se debe separar el reborde hepático a través de un trocar distinto. Para exponer la vena renal derecha corta a la altura de la vena cava se debe rebatir el duodeno hacia el sector interno.

Luego de liberar por completo el riñón, el hilio renal y el uréter de sus fijaciones, se secciona el uréter. Se efec-

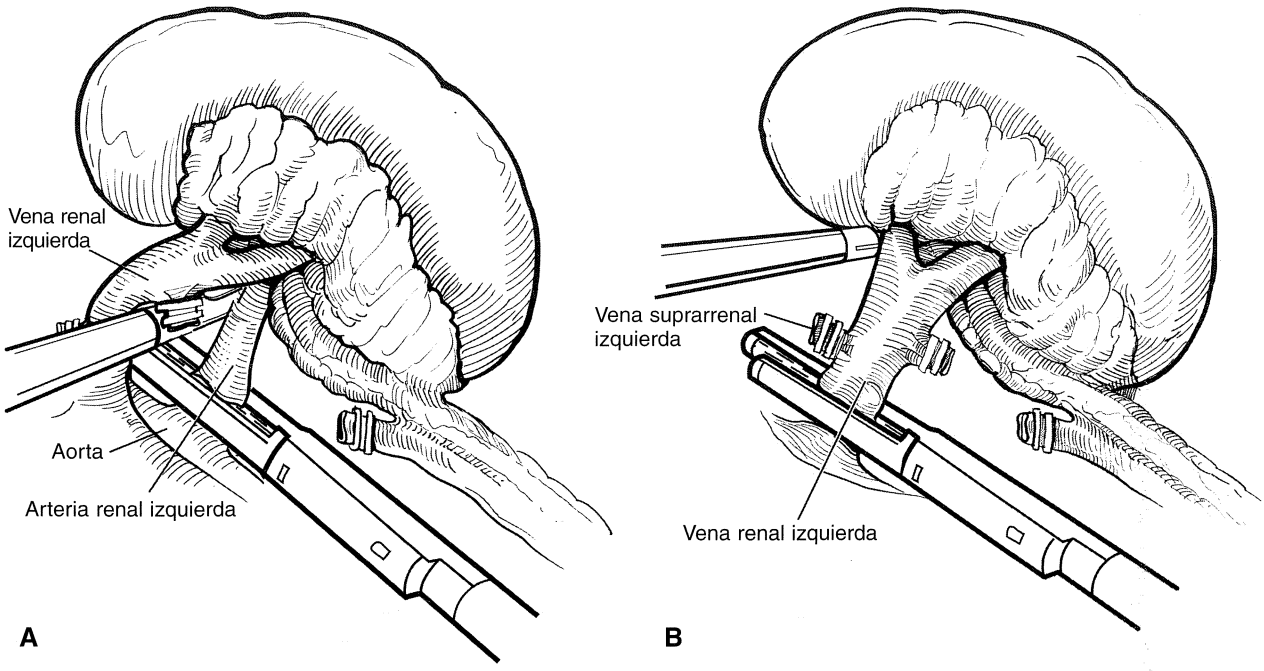


Fig. 103-15. Sección del pedículo vascular. **A.** Se secciona la arteria renal contra la aorta para obtener una longitud máxima. **B.** Sección de la vena renal proximal a la vena suprarrenal. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

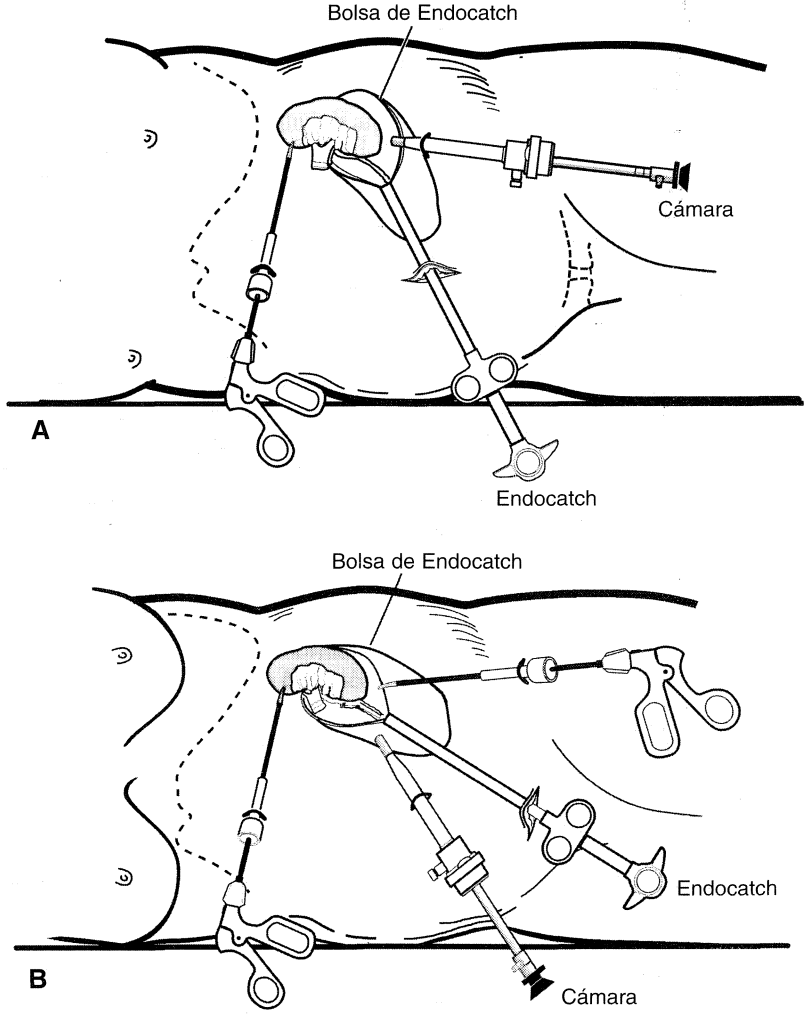


Fig. 103-16. A. Abordaje periumbilical para extraer el riñón. **B.** También se puede extraer el riñón a través de una incisión de Pfannenstiel y mediante el empleo del orificio de acceso mediano bajo. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

túa una incisión transversal de 6 a 8 cm en el cuadrante superior derecho, sobre el hilio renal. Se utiliza un separador autoestático para exponer las estructuras. La arteria renal se secciona entre ligaduras de seda N° 0 o clips y la vena renal se secciona después de colocar un clamp vascular que atraviesa la vena cava inferior, para lograr la longitud máxima de vena renal. Se puede cerrar la vena cava con Prolene® 4-0 o un aplicador de clips de VCS (Autosuture, Norwalk, Connecticut).

En forma alternativa, si se moviliza la vena cava, se puede usar una engrapadora articulada GIA para seccionar los vasos y completar el procedimiento como si fuera una nefrectomía izquierda. La ligadura de los vasos lumbares libera la vena cava para obtener un manguito adecuado que permitirá realizar una anastomosis.

Cuadro 103-3. *Complicaciones en el donante**

Mayores	
Sangrado retroperitoneal posoperatorio (que requiere transfusión)	2
Alteración de la función de la engrapadora (que produce una conversión urgente a cielo abierto)	1
Lesión de la arteria epigástrica	1
Lesión intestinal	1
Neumonía	1
Hernia incisional	1
Menores	
Parestesia del muslo (transitoria)	7
Infección o seroma de la herida superficial	5
Infección urinaria	2
Tapón de moco o atelectasia	1
Íleo prolongado	1
Epididimitis	1

*Datos de los 175 primeros pacientes de la Johns Hopkins University. De Kavoussi LR, Ratner LE: Laparoscopic donor nephrectomy. Kidney Int 2000;57:2172-2186.

Resultados

Donante

Cuando se comparan los abordajes quirúrgicos laparoscópico y a cielo abierto para la donación del riñón, la vía laparoscópica ofrece varios beneficios significativos (véase cuadro 103-2). **En comparación con la nefrectomía para donación a cielo abierto, se demostró que el abordaje laparoscópico disminuye en grado significativo la pérdida de sangre, las tasas de reinternación, el tiempo hasta reiniciar la ingestión por vía oral, los requerimientos de analgésicos y los tiempos de internación, para retomar la actividad completa y para retornar al trabajo** (Hiller y col., 1997; Ratner y col., 1997a; Ratner, 1997b, Ratner, 1999; Flowers y col., 1997; London y col., 1999; Sasaki y col., 1999; Jacobs y col., 2000a; Kavoussi y col., 2000).

Las complicaciones luego del abordaje laparoscópico son menores que las observadas en las series de cirugías a cielo abierto (Ruiz y col., 1980; Weinstein y col., 1980; D'Alessandro y col., 1995; Waples y col., 1995; Dunn y col., 1996; Johnson y col., 1997; Foss y col., 1998). En las series de laparoscopias se comunicaron complicaciones mayores en el 2 al 4% de los pacientes y en alrededor del 2% de los casos se necesitó una conversión a nefrectomía a cielo abierto. Alrededor del 2 al 4% de los pacientes sometidos a nefrectomía para donación requiere transfusiones de productos derivados de la sangre. El donante regresa a trabajar luego de un promedio de 16 a 27 días de la cirugía laparoscópica, en comparación con entre 45 y 52 días en los casos de nefrectomía a cielo abierto para donación (Fabrizio y col., 1999; Hensman y col., 1999; Jacobs y col., 1999; Sasaki y col., 1999; Jacobs y col., 2000a, 2000b).

Ratner (1998c) informó una tasa de complicaciones globales del 14% y una tasa de complicaciones mayores del 4% en 175 procedimientos de nefrectomía por vía laparoscópica para donación. Se efectuaron tres conversiones (1,7%) a cirugía a cielo abierto debido a sangrado que no pudo controlarse por vía laparoscópica, y seis pacientes (3,4%) recibieron transfusiones luego de la cirugía (cuadro 103-3). **El cirujano que realiza laparoscopias en donantes debe considerar la conversión en casos de sangrado incontrolable, lesiones en los órganos adyacentes, anatomía vascular compleja inesperada, isquemia renal tibia prolongada e incapacidad para progresar con la disección, lo que produce tiempos de insuflación prolongados.**

Como los tiempos operatorios son más largos en comparación con la cirugía a cielo abierto y se utiliza equipamiento especializado, el costo es de alrededor de 600 dólares superior al de la nefrectomía a cielo abierto para donación. Sin embargo, cuando se consideran el costo total para el paciente donante, la familia, el empleador y la sociedad, la recuperación y el regreso al trabajo más rápidos, la cirugía laparoscópica permite ahorrar un costo real de 4.000 dólares por paciente (Kavoussi y Ratner, 2000).

Receptor

En los estudios a largo plazo no se confirmaron las dudas de que el neumoperitoneo prolongado pudiera causar una disminución del flujo sanguíneo renal, isquemia renal transitoria, necrosis tubular aguda y alteración de la función del aloinjerto (McDougall y col., 1996; Chiu y col., 1995). **La función inmediata del injerto y las tasas de supervivencia a largo plazo son similares en los grupos sometidos a laparoscopia y en los sometidos a cirugía a cielo abierto** (Fabrizio y col., 1999; London y col., 1999; London, 2000; Truman y col., 1999). En una revisión del 2000 (Kavoussi y Ratner, 2000; Ratner y col., 2000), se extrajeron 110 riñones por vía laparoscópica y se compararon con 48 extracciones a cielo abierto; la supervivencia del injerto a 1 año fue del 93,5 y el 91%, y la supervivencia del receptor fue del 100 y el 97%, respectivamente. La biopsia comprobó rechazos dentro de lo 90 días en el 30% de las nefrectomías por vía laparoscópica y en el 35% de las efectuadas a cielo abierto (cuadro 103-4). No se observaron diferencias demográficas o clínicas entre ambos grupos.

En comparación con la nefrectomía a cielo abierto para donación, se informó un nivel sérico medio de creatinina más elevado en el grupo de laparoscopia hasta 1 mes después del trasplante. Sin embargo, a los 3, 6 y 12 meses, no se observaron diferencias entre

Cuadro 103-4. *Morbilidad del receptor*

	Nx por vía laparoscópica n = 110	*Nx a cielo abierto n = 48*	*Valor de p*
Estadía hospitalaria (mediana de días)	7	7	NS
Complicaciones ureterales	10 (9,1%)	3 (6,3%)	NS
Trombosis vascular	3 (2,7%)	2 (4,2%)	NS
Rechazo durante el primer mes	32 (29%)	15 (31,2%)	NS
Diálisis durante la primera semana	7 (6,4%)	3 (6,2%)	NS

NS, no significativo; Nx, nefrectomía.
De Kavoussi LR, Ratner LE. Laparoscopic donor nephrectomy. Kidney Int 2000;57:2172-2186.

los dos abordajes. A los 12 meses, el clearance de creatinina medio fue similar en receptores de riñones extraídos por procedimientos laparoscópicos y a cielo abierto (66 mL/minuto) (cuadro 103-5). Un año después del trasplante, el nivel sérico medio de creatinina en el grupo de laparoscopia fue menor que en la serie de nefrectomía a cielo abierto (Shaffer y col., 1998; London y col., 1999; Nogueira y col., 1999; Kavoussi y Ratner, 2000; Ratner y col., 2000).

Bartlett y col. (1999) informaron acerca de 295 procedimientos de nefrectomía para donación y hallaron que la supervivencia a los 12 meses era igual que la obtenida con los riñones de pacientes sometidos a nefrectomía a cielo abierto. **La supervivencia del injerto a largo plazo, a 1 y 2 años, fue similar en los grupos de cirugía a cielo abierto y laparoscópica (98 y 97%, respectivamente)** (Nogueira y col., 1998; Ratner y col., 1998c; Bartlett y col., 1999b; Hensman y col., 1999; Jacobs y col., 1999; Philosophie y col., 1999; Truman y col., 1999).

En una comparación de 95 receptores de riñones obtenidos mediante nefrectomías a cielo abierto para donación con 95 en los que el riñón se obtuvo mediante nefrectomías para donación por vía laparoscópica, Edye y col. (1999) informaron niveles de creatinina sérica más elevados entre el segundo y el quinto día en el grupo de laparoscopia. Hacia el sexto día no había diferencias entre ambos grupos. A los 3 meses y a los 12 meses los niveles séricos de creatinina fueron más bajos en el grupo de laparoscopia, en comparación con los valores en las series sometidas a cirugía a cielo abierto. Se produjeron rechazos agudos en el 32% de los riñones obtenidos mediante procedimientos a cielo abierto y en el 15% de los aloinjertos obtenidos por vía laparoscópica. En cada grupo se produjeron tres fracasos en la cirugía del injerto y cinco complicaciones ureterales.

Cuadro 103-5. *Rechazo y función del aloinjerto*

	Nx por vía laparoscópica n = 110	*Nx a cielo abierto n = 48*	*Valor de p*
Rechazo dentro de los 90 días	33 (30%)	17 (35,4%)	0,42
Comienzo del rechazo (mediana de días después del Tx)	8	8,5	0,48
Hallazgos anatomopatológicos			
Glomerulitis	0,6 ± 1	0,2 ± 0,5	0,24
Infiltrado celular	2,1 ± 0,8	2 ± 0,8	0,77
Tubulitis	1,9 ± 1	1,8 ± 1	0,68
Arteritis de la íntima	0,5 ± 0,7	0,5 ± 0,8	0,63
Puntaje en la categoría diagnóstica de Banff (1-4)	2,8 ± 1,3	2,7 ± 1,8	0,56
Clearance de creatinina a los 12 meses (mL/minuto)	66	66	0,78

Nx, nefrectomía; Tx, trasplante.
De Kavoussi LR, Ratner LE. Laparoscopic donor nephrectomy. Kidney Int 2000;57:2172-2186.

La incidencia de complicaciones quirúrgicas en los receptores parece equivalente en ambos grupos (Kavoussi y Ratner, 2000). **En los primeros informes sobre nefrectomías por vía laparoscópica para donación se comunicaron complicaciones ureterales en el 9 al 15% de los casos. En la mayor parte de los casos esto se debió a una alteración de la irrigación sanguínea del uréter debido a una exposición y una disección agresivas. En ocasiones, el uréter había quedado atrapado fuera de la bolsa de recuperación durante la extracción. Los cambios en la disección ureteral, que implican seccionar la vena gonadal a la altura de la vena renal para luego disecarla lateralmente junto con el uréter, permitieron preservar la irrigación sanguínea periureteral y disminuir las tasas de complicaciones ureterales hasta menos del 3%** (Kuo y col., 1998; Ratner y col., 1999; Dunkin y col., 2000; Jacobs y col., 2000; Kavoussi y Ratner, 2000b).

Abordajes alternativos

Retroperitoneal

El abordaje retroperitoneal se empleó para procedimientos de donación (Rassweiler y col., 1998; Ishikawa y col., 1998). **En comparación con el espacio operativo en la cirugía transabdominal, hay menos espacio en el retroperitoneo para manipular y tomar el órgano.** El riñón se extrae mediante una incisión de entre 6 y 8 cm en el flanco.

Con asistencia manual

El éxito de la nefrectomía de donante vivo por vía laparoscópica en manos experimentadas estimuló a muchas instituciones a ofrecer esta técnica. Una limitación del método es que se necesita entrenamiento laparoscópico avanzado y un volumen de casos suficiente para mantener la experiencia en cirugía renal. La nefrectomía por vía laparoscópica para donación con asistencia manual fue una alternativa desarrollada para cubrir la brecha entre la laparoscopia y la cirugía a cielo abierto. **Se demostró que los tiempos de isquemia caliente y operatorio mejoraron sobre la cirugía laparoscópica y no hay diferencias en el tiempo de internación y en el que transcurre hasta la recuperación total en el donante** (Nakada, 1997; Slakey y col., 1999).

Wolf y col. (2000) compararon 10 nefrectomías por vía laparoscópica para donación con asistencia manual con 40 cirugías a cielo abierto para donación y demostra-

ron que el tiempo operatorio era más prolongado en el abordaje laparoscópico con asistencia manual que en la cirugía a cielo abierto (media, 215 contra 95 minutos, respectivamente), y que la estadía hospitalaria era más corta en el grupo de laparoscopia (media, 1,8 contra 2,9 días). El tiempo medio de isquemia caliente fue de 2,9 minutos en el grupo de laparoscopia y no se informó en la serie a cielo abierto. No se observaron diferencias entre los grupos en términos de complicaciones en los donantes, función del aloinjerto y problemas ureterales. Los costos hospitalarios medios fueron un 23% más altos en el grupo de laparoscopia ($p = 0,005$), y el dispositivo para asistencia manual fue responsable del 11% de los costos de la operación. Los ahorros en los costos debido a los tiempos quirúrgicos algo menores se equilibraron con los costos de los elementos descartables.

BIOPSIA RENAL

La biopsia renal es un componente importante de la evaluación de la proteinuria o la enfermedad médica renal de etiología desconocida. La información histológica con frecuencia es fundamental para tomar decisiones acerca del tratamiento y aportar información que permita predecir el pronóstico (Morel-Maroger, 1982; Gault y Muehrcke, 1983; Manoligod y col., 1985).

La biopsia con aguja por vía percutánea bajo guía ecográfica, que se efectúa con anestesia local, es el estándar actual para obtener tejido renal. Lamentablemente, este método se asocia con una tasa de complicaciones hemorrágicas significativas del 5% y en hasta un 5 a un 20% de los casos se obtiene una cantidad de tejido inadecuada para establecer un diagnóstico preciso (Wickre y Golper, 1982). Cuando la biopsia por vía percutánea fracasa o se considera que implica un riesgo elevado, se realiza una biopsia renal quirúrgica. Esto permite la hemostasia bajo visión directa y aporta una cantidad adecuada de tejido para que el anatomopatólogo establezca el diagnóstico. La biopsia renal por vía laparoscópica ofrece las ventajas de la biopsia a cielo abierto y una menor morbilidad, ya que es un procedimiento ambulatorio que sólo utiliza dos orificios para el acceso.

Indicaciones

La biopsia renal bajo visión directa se indica en tres categorías principales de pacientes: fracaso de la biopsia con aguja por vía percutánea, variedades anatómicas y riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas. Los factores que pueden hacer que el paciente no sea adecuado para la biopsia por vía percutánea son obesidad mórbida, múltiples quistes bilaterales, hábito corporal que imposibilita la localización y riñón funcionante únicos. La biopsia renal por vía laparoscópica está contraindicada en los casos de coagulopatías incorregibles, hipertensión no controlada o incapacidad de tolerar la anestesia general. Se obtienen imágenes renales por TC o ecografía para determinar anomalías, como quistes renales o riñón único, que podrían afectar la elección del riñón para la biopsia.

Posición del paciente

Se coloca al paciente en posición de flanco completa, con el ombligo sobre el sitio donde se dobla la mesa de operaciones que se flexiona completamente para ayudar a aumentar la distancia entre las costillas y la cresta ilíaca. La plancha a tierra para el electrobisturí y el coagulador de haz de argón se colocan sobre la parte superior expuesta del muslo.

Procedimiento

Abordaje retroperitoneal

Se efectúa una incisión transversal de 10 mm en la piel a mitad de camino entre la cresta ilíaca y la punta de la duodécima costilla en la línea axilar posterior. Se colocan un lente de 0º y un obturador visual (Visiport®, AutoSuture; o Optiview, Ethicon, Inc.) en la incisión. Mientras se sostiene el trocar con el laparoscopio en el obturador visual perpendicular a la piel y éste se dirige alrededor de 10º hacia adelante, el cirujano ingresa en el retroperitoneo bajo visión directa. La grasa retroperitoneal característica ayuda a identificar el espacio correcto. **Si el trocar se desvía demasiado hacia adelante, se puede ingresar en el peritoneo o lesionar el colon, mientras que si se inclina hacia atrás se puede producir una hemorragia en el músculo cuadrado lumbar o en el psoas.**

Una vez abordado el retroperitoneo, se retira el obturador visual, para que quede el trocar de 10 mm. Se inicia la insuflación con dióxido de carbono con una presión de 20 mm Hg. En un principio sólo se emplea el laparoscopio para efectuar una disección roma y crear un espacio operatorio en el retroperitoneo. En la parte anterior, el peritoneo se desplaza hacia el sector interno, para exponer la cara inferior de la fascia transversalis (fig. 103-17). Luego de movilizar el peritoneo hacia adentro por medio de la disección en la parte anterior, se coloca un trocar de 5 mm en la línea axilar anterior a la misma altura que el primer trocar (fig. 103-18).

Exposición y biopsia del riñón

Se ubica el polo inferior del riñón y se abre la fascia de Gerota mediante disección roma y con instrumentos afilados. **En pacientes con anatomía compleja, como los que presentan obesidad mórbida, la ecografía transcutánea preoperatoria o intraoperatoria puede ser útil para localizar el riñón** (Chen y col., 1997). Luego de incidir la fascia de Gerota la grasa perirrenal se desplaza hacia un lado para exponer el polo inferior. Para obtener varias muestras de la corteza se utiliza una pinza de biopsia de 5 mm (fig. 103-19).

Hemostasia y cierre

La hemostasia se logra con el coagulador de haz de argón. Durante la activación del haz de argón es importante abrir un orificio para la insuflación porque el flujo del haz de argón podría incrementar la presión intraabdominal en grado notable. Una vez que se cree

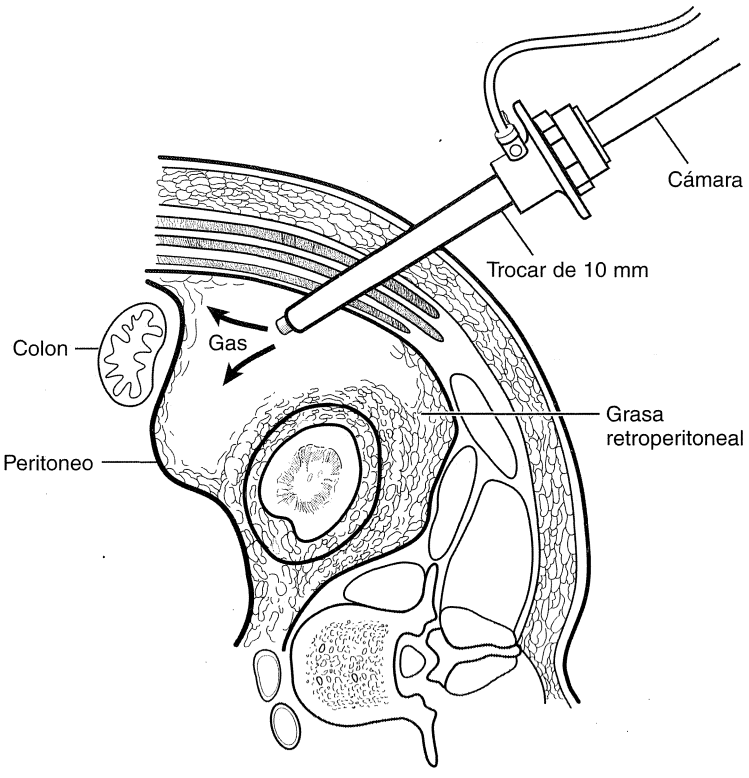


Fig. 103-17. El cirujano se para detrás del paciente y coloca el obturador visual en la línea axilar posterior. Se emplea el laparoscopio de 0º para presionar el peritoneo hacia el sector interno con maniobras romas y obtener un campo operatorio bastante grande como para colocar el segundo trocar. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

que se logró una hemostasia adecuada, se reduce la presión de insuflación a 5 mm Hg durante por lo menos 5 minutos y se examina la hemostasia de todo el retroperitoneo. El sangrado persistente proveniente del sitio biopsiado se trata con coagulación repetida con haz de argón. Luego de confirmar la hemostasia con presión baja, se coloca celulosa oxidada (Surgicel) en el lecho de la biopsia y se comprime en forma directa. Se irrigan las incisiones cutáneas, se examina la hemostasia y se cierran las incisiones con una sutura subdérmica de material reabsorbible 4-0.

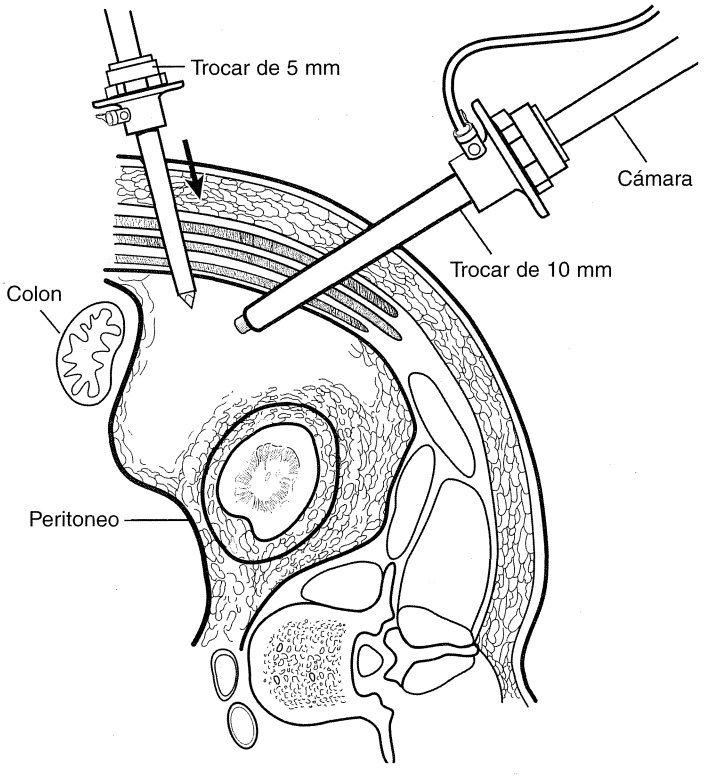


Fig. 103-18. Se coloca un trocar de 5 mm bajo visión directa. Se introducen los instrumentos operatorios a través de este trocar. La cámara puede emplearse para asistir en la disección y se limpia con frecuencia para mantener una observación adecuada. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

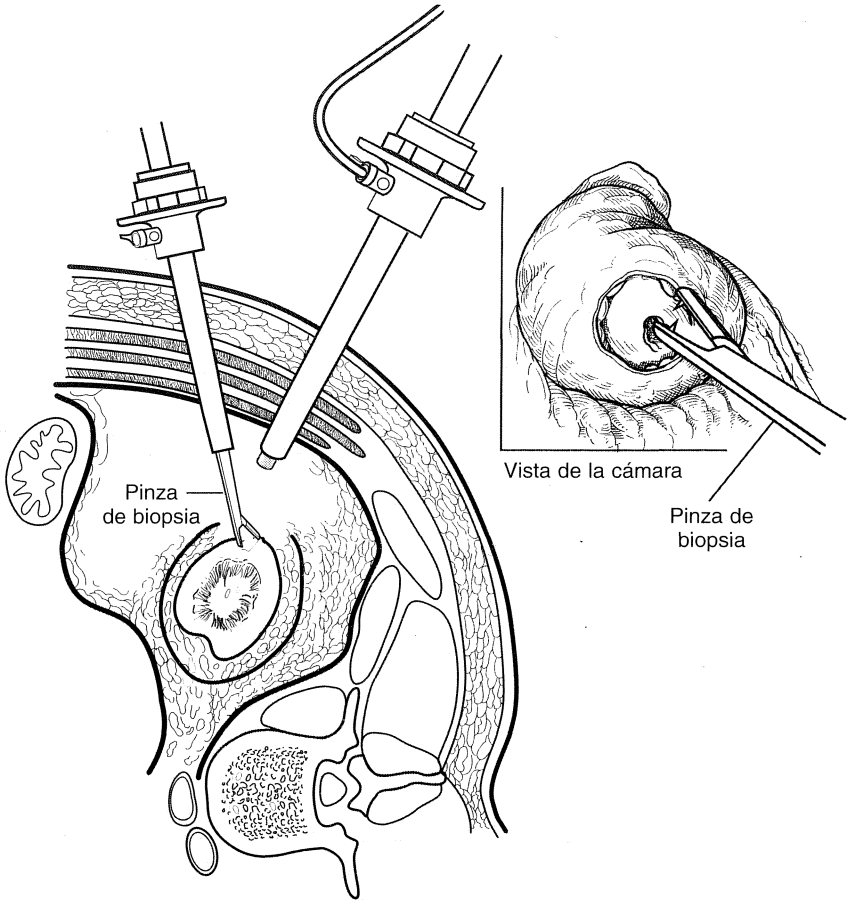


Fig. 103-19. Se abre la fascia de Gerota con tijera. Se usa una pinza de biopsia laparoscópica de 5 mm con dos dientes para obtener dos o tres muestras del polo inferior del riñón. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Consideraciones posoperatorias

El tiempo de internación depende del estado de salud del paciente. Se debe prestar atención especial al control de la tensión arterial. **Los pacientes en los que se requiere reiniciar la anticoagulación luego de la operación necesitan atención especial. Por lo general, pueden volver a recibir la dosis de warfarina por vía oral entre 24 y 48 horas después de la cirugía. Los que precisan heparina por vía intravenosa deben controlarse en forma muy estrecha para asegurar que no reciben dosis terapéuticas excesivas.**

La mayoría de los pacientes no internados puede egresar del hospital el mismo día de la biopsia. Estos sujetos reciben oxicodona-paracetamol para controlar el dolor y pueden retomar la actividad según la tolerancia individual.

Resultados

En un informe de 32 pacientes consecutivos sometidos a biopsias renales por vía laparoscópica se reveló un éxito del 100% para obtener tejido adecuado con el propósito de establecer un diagnóstico histopatológico (Gimenez y col., 1998). La pérdida de sangre media fue de 26 mL, el tiempo operatorio, de 1,5 horas, y la internación, de 1,7 días. Se trataron 16 pacientes (50%) en forma ambulatoria. Entre las complicaciones se incluyeron una biopsia inadvertida del bazo sin consecuencias y un hematoma de 300 mL que se resolvió sin requerir intervención alguna. La tasa global de complicaciones fue del 6% (2 de 32). Un paciente que recibía dosis elevadas de corticoides desarrolló úlcera péptica perforada y murió 7 días después de la cirugía. **La hemorragia es la complicación mayor más importante asociada con la biopsia renal por vía laparoscópica. Es esencial reiniciar la anticoagulación con cuidado. La causa de la disminución persistente del hematocrito o de los síntomas de hipovolemia debe evaluarse por medio de TC.**

En otra serie de 17 pacientes se introdujo un balón en el retroperitoneo para crear el espacio operatorio (Gaur y col., 1994). En todos los casos se obtuvo tejido renal adecuado para el diagnóstico. El tiempo operatorio medio fue de 35 minutos, sin contar el necesario para administrar la anestesia, con un intervalo de entre 20 y 45 minutos. Quince pacientes se dieron de alta dentro de las 24 horas y dos permanecieron internados durante 4 días. Se observaron complicaciones en el 11% de los casos (2 de 17), como hemorragias graves que requirieron conversión a un procedimiento a cielo abierto y un paciente con hematuria macroscópica importante.

ENFERMEDAD QUÍSTICA RENAL

Hay quistes renales en alrededor de un tercio de los pacientes mayores de 50 años, y pocos requieren

Cuadro 103-6. *Clasificación de los quistes renales de acuerdo con los criterios de Bosniak*

Tipo	*Pared*	*Tabiques*	*Calcificaciones*	*Densidad previa al contraste (Hu)*	*Refuerzo*
I	Delgada	Ninguno	Ninguna	0-20	Ninguno
II	Delgada	Ninguno-pocos	Mínimas	0-20	Ninguno
III	Grosor creciente	Múltiples	Moderadas	0-20	Ninguno
IV	Gruesa	Muchos	Gruesas	> 20	Sí

De Bosniak M: The current radiological approach to renal cyst. Radiology 158:1-10, 1986.

intervención quirúrgica (Honing y col., 1997; Wolf, 1998). **En los sujetos con dolor, infección u obstrucción podría necesitarse exéresis del quiste.** Asimismo, gracias al advenimiento de la TC y la ecografía, con frecuencia se descubren masas renales indefinidas y quistes renales complejos. Se diseñaron esquemas para la clasificación basados en criterios tomográficos, que ayudan a los cirujanos a determinar si es necesario emplear maniobras diagnósticas o terapéuticas adicionales (cuadro 103-6) (Bosniak y Morton, 1986). Lamentablemente, en los estudios de diagnóstico por imágenes no siempre se logra establecer el diagnóstico y puede precisarse exéresis quirúrgica para descartar la posibilidad de una neoplasia.

Además, alrededor de 600.000 individuos padecen ERPAD. La evolución clínica de esta enfermedad suele estar dominada por síntomas de plenitud o dolor abdominal y es factible que se requiera un tratamiento quirúrgico para el alivio de los síntomas. En la ERPAD terminal en ocasiones puede necesitarse una nefrectomía unilateral o bilateral para tratar complicaciones del quiste, sangrado, infección o dolor.

Indicaciones

La aspiración con aguja suele ser la primera línea terapéutica para lograr la esclerosis de los quistes renales sintomáticos. Sin embargo, ésta no siempre es efectiva y puede exponer a los pacientes al riesgo de fibrosis cuando se abordan quistes perihiliares (Wehle y Grabstald, 1986; Hulbert y col., 1988; Lifson y col., 1998; McDougall, 1998; Santiago y col., 1998). Los quistes renales también podrían obstruir el sistema colector, comprimir el parénquima renal o sangrar en forma espontánea, y esto produce dolor y hematuria. Asimismo, los quistes pueden infectarse, causar uropatía obstructiva e hipertensión. El abordaje laparoscópico ofrece una modalidad mínimamente invasiva para descomprimir los quistes bajo visión directa. Los quistes complejos también pueden examinarse y aportar muestras para biopsia por vía laparoscópica, y es factible iniciar el tratamiento definitivo si se confirma un carcinoma renal en un examen histopatológico por congelación.

En los pacientes con ERPAD, la marsupialización, la decorticación o el destechamiento de los quistes renales por vía laparoscópica permitieron aliviar el dolor hasta en el 83% de los pacientes (Bennett y col., 1987; Rubenstein y col., 1993; Teichman y Hulbert, 1995; Brown y col., 1996; Elashry y col., 1996; Lifson y col., 1998). Muchos sujetos con quistes renales de más de 3 cm experimentan dolor en algún momento. Los pacientes en los que fracasan los tratamientos médicos convencionales para manejar el dolor pueden ser candidatos a decorticación del quiste. Además de utilizarse para el dolor, el tratamiento también puede beneficiar a los pacientes con hipertensión, hematuria o infecciones. Asimismo, se informó la nefrectomía bilateral sincrónica por vía laparoscópica para adultos con ERPAD que presentan enfermedad renal terminal y síntomas secundarios al agrandamiento o la infección de los riñones (Dunn y col., 2000; Kaouk y col., 2000).

Para los quistes renales complejos los abordajes quirúrgicos disponibles son observación, exploración con biopsia, enucleación, nefrectomía parcial o nefrectomía radical. La exploración quirúrgica y la nefrectomía a cielo abierto pueden considerarse tratamientos agresivos, porque muchos de estos quistes son benignos.

La evaluación radiológica mediante la clasificación de Bosniak puede ayudar a seleccionar a los candidatos a la exploración por vía laparoscópica (Bosniak y Morton, 1986) (véase cuadro 103-6). Ésta se debe efectuar cuando aparecen hallazgos de Bosniak clases 2 y 3 debido al aumento de la probabilidad de neoplasia asociada con estas lesiones (Cloix y col., 1996; Santiago y col., 1998).

Los pacientes con quistes intraparenquimatosos deben abordarse con precaución. Si bien la ecografía intraoperatoria sirve para localizar quistes renales parenquimatosos profundos, la exéresis adecuada puede ser compleja debido al riesgo de lesionar el sistema colector y generar un sangrado significativo (Polascik y Marshall, 1997).

Preparación del paciente

Todos los pacientes que se van a someter a biopsia de un quiste por vía laparoscópica deben saber que si se detecta una neoplasia maligna podría ser necesario efectuar una resección más amplia, desde una enucleación simple hasta una nefrectomía parcial o radical.

Si hay una lesión bien periférica que no compromete el sistema colector, no es necesario insertar un tutor o catéter ureteral. **Si hay dudas acerca de la cercanía de un quiste con respecto al sistema colector, se efectúa una cistoscopia y se coloca un catéter ureteral con el extremo abierto en el momento de la cirugía.** Éste se fija a una sonda Foley y se dispone en el campo. El catéter ureteral permite que el cirujano instile material de contraste o azul de metileno durante la operación para evaluar la integridad del sistema colector después de resecar el quiste. La parte externa del tutor se puede internalizar al final del procedimiento, si es necesario.

Posición del paciente

La posición del paciente depende del tipo de abordaje (extraperitoneal o transperitoneal). Si es necesario realizar una cistoscopia y colocar un catéter, primero se ubica al paciente en decúbito dorsal para la cistoscopia flexible o en posición de litotomía dorsal para la cistoscopia rígida. Si los quistes se ubican en la porción anterior del riñón, es preferible utilizar un abordaje transperitoneal. Se coloca al paciente en posición de flanco modificada a 45°. Las lesiones posteriores pueden ser más fáciles de abordar a través del retroperitoneo. Se ubica al paciente en posición de flanco completo, con la pierna inferior flexionada y la superior estirada.

Procedimiento

Abordaje transperitoneal

La colocación de los trocares y la exposición del riñón son iguales a la forma que se describió con anterioridad. Para disecar el lado derecho, se debe tener precaución cuando se desarrollan las inserciones internas, porque el duodeno está muy cerca. Para lesiones internas o en el polo medio, con frecuencia se debe movilizar el duodeno mediante una maniobra de Kocher (fig. 103-20). Esto se debe llevar a cabo mediante una combinación de disección con tijera y roma. Se debe evitar el electrobisturí en esta área porque una lesión del duodeno puede provocar gran morbilidad o la muerte.

Puede ser necesario abrir la fascia de Gerota para observar el quiste en forma adecuada. Éste suele aparecer como una cúpula azul bien definida que protruye de la superficie renal. Si resulta difícil identificar la ubicación del quiste, se puede realizar una ecografía intraoperatoria. Después del examen visual se aspira el quiste con aguja por vía laparoscópica y se envía el líquido para su análisis citopatológico.

En este momento se reseca la pared del quiste en su unión con el parénquima y se envía para examen por congelación por el anatomopatólogo (fig. 103-21). Si la pared del quiste es demasiado grande para resecarse con facilidad mediante un trocar de 12 mm, debe colocarse en una bolsa para extracción laparoscópica y retirarse en forma directa a través de un orificio para trocar de la pared abdominal. **Se debe examinar con atención la base del quiste y obtener biopsias con la pinza de biospia de 5 mm. Si no se observa evidencia de malignidad, se puede coagular la superficie parenquimatosa con electrobisturí o coagulador con haz de argón. Se puede colocar celulosa quirúrgica** (Surgicel®, Johnson y Johnson, Arlington, Texas) **en la base del quiste. Si se observan características de malignidad, se debe llevar a cabo una nefrectomía parcial o radical, según esté indicado. Luego de completar la decorticación, se debe examinar la hemostasia en forma meticulosa.**

No suele ser necesario un drenaje; sin embargo, si se abrió el sistema colector, éste debe cerrarse y se debe colocar un drenaje. Esto se logra mediante el pasaje de una pinza hemostática a través de una incisión pequeña en la línea axilar posterior bajo visión directa. Se coloca un drenaje aspirativo redondo a través del trocar de 10 mm y se toma con una de las ramas de la pinza hemostática (fig. 103-22). Los orificios del drenaje deben quedar en

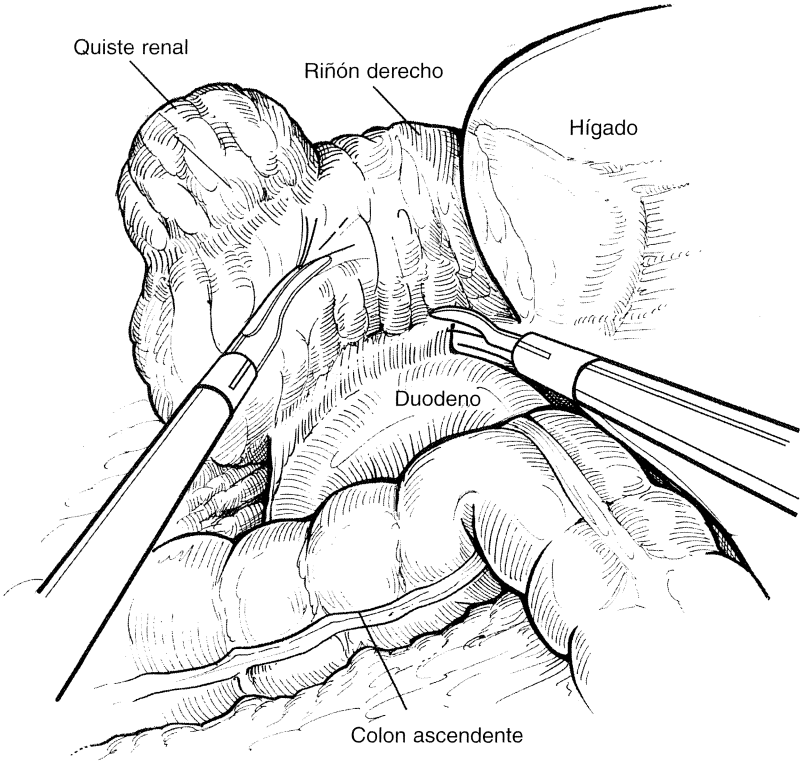


Fig. 103-20. Del lado derecho se rebate el colon y se puede realizar una maniobra de Kocher para exponer todo el riñón. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

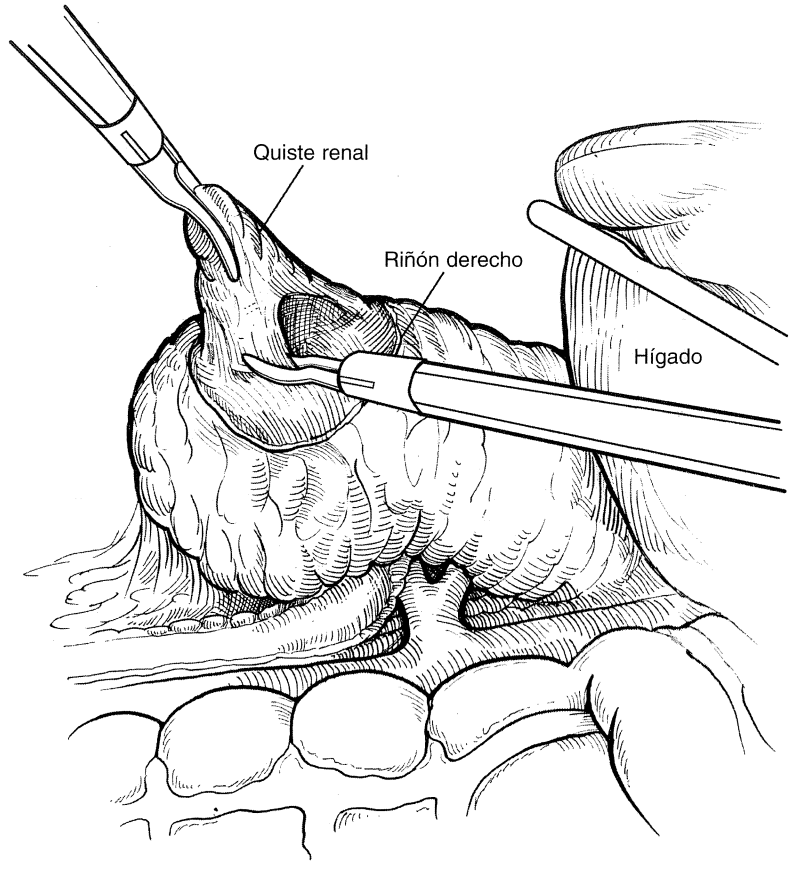


Fig. 103-21. Se eleva el quiste con una pinza y se usa la tijera para resecar la pared del quiste en forma circunferencial. Se examina la base del quiste de manera meticulosa y se obtienen biopsias con la pinza de biopsia laparoscópica de 5 mm. Si es necesario, se puede usar el coagulador con haz de argón para la base del quiste. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

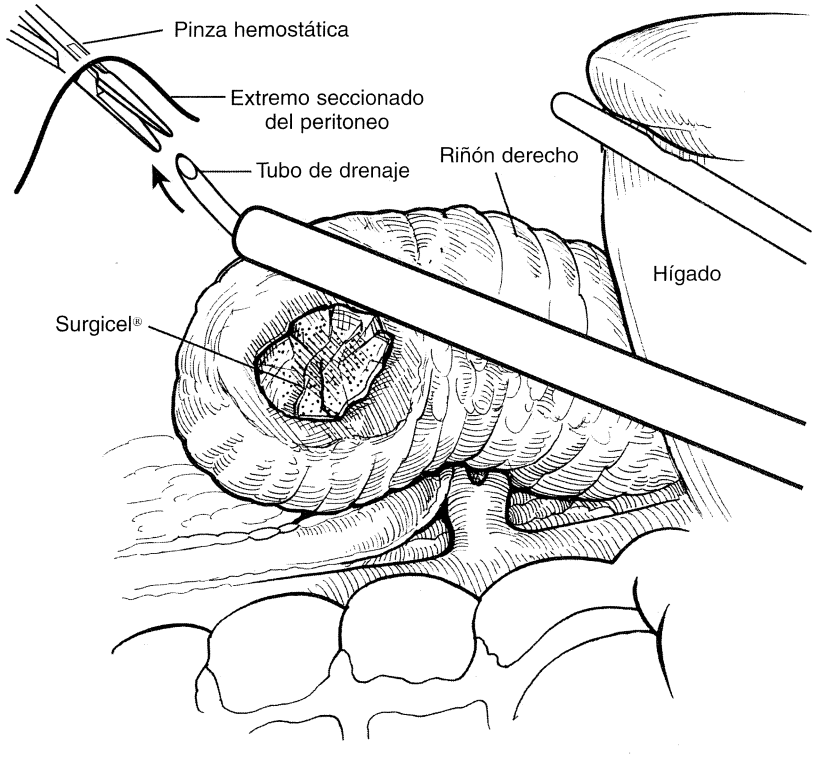


Fig. 103-22. Si se ingresó en el sistema colector, éste se cierra y se deja un drenaje. Para insertar el drenaje, se coloca una pinza hemostática a través de una incisión pequeña en el costado y se avanza en la cavidad abdominal bajo visión directa. Se introduce un tubo de drenaje de 7 mm a través del orificio para el trocar y se avanza hacia la pinza hemostática abierta, a la vez que se utiliza el trocar para dirigir el tubo de drenaje. Se moviliza el colon por encima del riñón y se une a la pared lateral para "reperitonizar" el riñón y el tubo de drenaje. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

posición declive. El colon se moviliza por encima del riñón y se fija a la pared lateral para "retroperitonizar" el riñón y el tubo de drenaje.

Abordaje retroperitoneal

El abordaje retroperitoneal se emplea para las lesiones posteriores o del polo inferior. Con el paciente en posición de flanco completo se introduce un trocar de 10 mm en la línea axilar posterior, a mitad de camino entre la cresta ilíaca y la duodécima costilla. Con el trocar en su sitio se establece el neumoperitoneo y se identifica la pared abdominal anterior mediante la disección delicada de la grasa retroperitoneal. El peritoneo se desliza hacia el sector interno "abrazando" la pared abdominal anterior. Se coloca el segundo trocar de 5 mm bajo visión directa en la línea axilar anterior, como se describió antes. Se puede insertar un tercer trocar de 5 mm por encima del segundo y debajo de la caja torácica. Si se usa la grasa perinéfrica para elevar el riñón, el cirujano puede ver con facilidad el polo inferior y las superficies posteriores. El resto del procedimiento es igual al descrito para el abordaje transperitoneal.

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante

En casos de ERPAD sintomática y función renal adecuada, se marsupializan múltiples quistes mediante la aspiración de su líquido y el destechamiento de la pared del quiste con electrobisturí o energía ultrasónica. Con frecuencia es necesario destechar 100 quistes o más para aliviar el dolor en forma adecuada (Bennett y col., 1987; Elzinga y col., 1992; Elashry y col., 1996). Debido a la distorsión importante de la anatomía, es preciso tener cuidado de evitar el ingreso en el sistema colector (Cherullo y col., 1999). La ecografía intraoperatoria por vía laparoscópica puede ser útil en particular para evaluar y destruir quistes perihiliares, que pueden estar muy cerca de los vasos renales.

Los pacientes con ERPAD sintomática e insuficiencia renal se tratan como se describió en la sección de "Nefrectomía simple". Cuando hay múltiples quistes, éstos se aspiran para disminuir el tamaño del riñón y permitir el acceso a los vasos renales, que deben ligarse, y para facilitar la extracción del riñón, ya sea entero o luego de la morcelación. En ocasiones el tamaño es demasiado grande, incluso después de aspirar muchos quistes, para manipular el riñón dentro del sistema de extracción y es necesario sacarlo a través de una incisión mediana.

Manejo posoperatorio

El manejo posoperatorio es igual al de la nefrectomía; no obstante, si hay dudas acerca de una lesión del sistema colector, se debe dejar un tutor doble cola de chancho durante hasta 4 semanas. En el período posoperatorio se debe establecer el diagnóstico diferencial del urinoma en todo paciente con fiebre (> 38,5°C), íleo persistente, dolor abdominal, náuseas o vómitos, o recuento elevado de glóbulos blancos con desvío a la izquierda. Una TC con contraste oral e intravenoso puede ser útil para identificar una filtración de orina. Si se detecta filtración, se debe colocar la sonda vesical y recolocar el tutor como se indicó. En forma alternativa se puede colocar una sonda de nefrostomía por vía percutánea. Si no se dejó un drenaje retroperitoneal en el momento del procedimiento y se desarrolla un urinoma, puede ser necesario drenar la colección por vía percutánea.

También pueden producirse hematomas retroperitoneales y la mayoría de estos pacientes puede tratarse en forma conservadora con observación y otras medidas de sostén (incluidas las transfusiones). Rara vez se necesita una arteriografía para identificar y tratar el origen de un sangrado activo.

Resultados

Se observó que el abordaje laparoscópico es efectivo para la enfermedad quística del riñón porque logra la descompresión y el control del dolor (Morgan y Rader, 1992; Hulbert, 1992; Munch y col., 1994). En una serie de nueve pacientes con quistes renales solitarios sintomáticos, el 100% permaneció libre de dolor luego de un seguimiento promedio de 26 meses (intervalo, 3 a 63 meses) (Lifson y col., 1998). Rubenstein y col. (1993) comunicaron tasas de ausencia de dolor similares en una serie de 10 pacientes. Sin embargo, en este estudio el 20% de los sujetos (2 de 10) presentó neoplasias malignas en la biopsia de la pared del quiste, a pesar del aspecto citológico negativo del material aspirado, y luego se sometió a nefrectomía radical.

La experiencia con la decorticación de quistes por vía laparoscópica en casos de ERPAD es limitada; no obstante, se demostraron resultados similares cuando se comparó con las series históricas de decorticación a cielo abierto (Elzinga y col., 1993). En las series publicadas se informaron tasas de ausencia de dolor que oscilaron entre el 75 y el 100% luego de un seguimiento de entre 6 y 40 meses (Barry y Lowe, 1992; Chehval y col., 1995; Segura y col., 1995; Teichman y col., 1995; Elashry y col., 1996). Lamentablemente, con seguimientos más prolongados muchos de estos pacientes presentan recurrencia del dolor. En pacientes con ERPAD, la decorticación por vía laparoscópica es posible desde el punto de vista técnico y genera menos morbilidad que la cirugía a cielo abierto. Lifson y col. (1998) informaron los resultados de 11 pacientes con ERPAD tratados con decorticación por vía laparoscópica, en los que hallaron que el 88% no tenía dolor a los 6 meses y que sólo el 25% no lo presentaba a los 3 años. En una serie de 8 pacientes con ERPAD sintomática, Brown y col. (1996) informaron que sólo el 50% de los pacientes (4 de 8) no tenía dolor después de 2 años de la decorticación.

En pacientes con ERPAD y enfermedad renal terminal en ocasiones se indica nefrectomía por vía laparoscópica. En varias series se demostró la posibilidad de realizar la exéresis del riñón por vía laparoscópica, con menor morbilidad en comparación con la forma a cielo abierto. Dunn y col. (2000) realizaron 11 nefrectomías por vía laparoscópica en nueve pacientes sintomáticos con enfermedad renal terminal y ERPAD. Las indicaciones para la nefrectomía fueron dolor, hipertensión, infecciones urinarias recurrentes y hematuria macroscópica. El tiempo

operatorio medio fue de 6 horas, con una pérdida media de sangre estimada de 153 mL. En la mayoría de los riñones se debió practicar morcelación. El tiempo de internación media fue de 3 días y el tiempo medio para retomar la actividad normal, de 5 semanas.

Kaouk y col. (2000) compararon una serie de 9 nefrectomías bilaterales sincrónicas por vía laparoscópica realizadas debido a ERPAD sintomática con 14 procedimientos a cielo abierto efectuados bajo la misma indicación. Ninguno de los procedimientos laparoscópicos requirió conversión a cirugía a cielo abierto. No se observaron diferencias en el tiempo operatorio, el peso de las piezas o la pérdida de sangre entre ambos grupos. Sin embargo, se registraron diferencias significativas en el tiempo de internación (2,4 versus 8,1 días, $p < 0,001$) y en el uso de opioides (30 mg versus 177 mg, $p < 0,001$) a favor del abordaje laparoscópico. En el grupo de laparoscopia dos pacientes presentaron hematomas retroperitoneales que no requirieron intervención quirúrgica.

NEFROPEXIA

La nefroptosis se reconoció y se trató en forma quirúrgica desde la década de 1800, cuando Hahn describió la nefropexia en Berlín (Harrison, 1969). En uno de los primeros textos de urología, Hugh Hampton Young definió la *nefroptosis* como el desplazamiento del riñón hacia abajo más de 5 cm cuando el paciente se mueve de la posición de decúbito dorsal a la erecta (Young y Davis, 1926). William Mayo diagnosticó riñones flotantes en el 20% de los pacientes examinados al azar y William Osler (1892) registró más de 700 casos. Asimismo, la ptosis renal se asoció con anomalías y síntomas en otros órganos, como el estómago, el intestino y el páncreas. Se calcula que se describieron más de 170 procedimientos innovadores para adherir el riñón al retroperitoneo y evitar su descenso durante la posición de pie (Deming, 1930; Moss, 1997).

Lamentablemente, con frecuencia se consideraba que la nefroptosis era la causa de varios síntomas y se exageraba el uso de la reparación quirúrgica. Como la reparación no permitía el alivio de los síntomas de los pacientes, se cuestionó este diagnóstico hasta el punto que desapareció de la literatura urológica. Sin embargo, hay pacientes en los que los cambios de posición producen obstrucción del sistema colector y en ellos la reparación quirúrgica podría ser útil. La nefropexia por vía laparoscópica representa el abordaje quirúrgico más nuevo para tratar esta entidad.

Indicaciones

La nefroptosis se caracteriza por un desplazamiento hacia abajo significativo del riñón (> 5 cm) cuando el paciente se desplaza de la posición de decúbito dorsal a la de pie, que causa dolor en el abdomen o el dorso. El polo superior del riñón con frecuencia puede palparse durante la inspiración profunda. La manifestación más grave causa la *crisis de Dietl*, precedida por dolor severo tipo cólico en el torso, náuseas, escalofríos, taquicardia, oliguria y hematuria, o proteinuria transitoria (Irwin, 1948). La causa precisa del dolor no se conoce, pero es probable que sea secundario a una isquemia con obstrucción renal transitoria (Moss, 1997). **Los pacientes sintomáticos suelen ser mujeres jóvenes y delgadas, y el dolor en posición de pie es el síntoma principal.**

Los mejores estudios de diagnóstico para la nefroptosis son las urografías intravenosas en posición de pie y decúbito dorsal, o los centellogramas renales. Antes de la reparación quirúrgica se debe documentar el descenso sintomático del riñón que alcanza dos cuerpos vertebrales y la obstrucción o la disminución del flujo del lado sintomático.

Procedimiento

Se utiliza una disposición de tres trocares en la línea media y se rebate el colon hacia el sector interno. Se inciden el receso peritoneal y la fascia de Gerota por encima del riñón hacia adelante en forma de T. Se moviliza el riñón por completo mediante la liberación de las inserciones inferior, lateral y posterior (fig. 103-23). Luego de efectuado esto, se expone con facilidad la aponeurosis que cubre el músculo cuadrado lumbar y el psoas. **Se ubica al paciente en una posición extrema con la cabeza hacia abajo para ayudar a ubicar el riñón durante la sutura. A partir del polo superior se coloca una serie de puntos separados, que están entre el borde externo de la cápsula renal y la aponeurosis que cubre el cuadrado lumbar por vía laparoscópica** (fig. 103-24). Se efectúan entre cuatro y seis puntos con material no reabsorbible 2-0 desde la parte superior hasta la inferior del borde renal externo. También se puede suturar el peritoneo parietal subhepático a la porción anterior de la cápsula renal para obtener un sostén adicional para el riñón, siempre que sea posible. Se disminuye el neumoperitoneo a 5 mm Hg y se examina con atención en busca de sangrado a lo largo de las líneas de sutura.

Entre 6 y 8 semanas después de la cirugía se evalúan los síntomas y se obtienen radiografías en posición de pie y en decúbito dorsal para evaluar la eficacia de la reparación.

Resultados

McDougall y col. (2000) **informaron una serie de nefropexias por vía laparoscópica efectuadas en 14 mujeres con dolor en el flanco derecho y nefroptosis confirmada. El tiempo promedio en el quirófano fue de 4 horas y el tiempo medio de internación, de 2,6 días. Luego de una media de seguimiento de 3,3 años, las pacientes comunicaron una mejoría promedio del dolor del 80% (intervalo, 56 al 100% de mejoría).**

Fornara y col. (1997) comunicaron una serie de 23 pacientes (22 mujeres y 1 hombre) sometidos a nefropexia por vía laparoscópica. El tiempo medio que duró la operación fue 60 minutos y los autores no informaron complicaciones o conversiones a procedimientos a cielo abierto. Se empleó una escala para clasificar el dolor y medir los cambios en los síntomas antes y después de la cirugía. Los autores efectuaron pielografías intravenosas

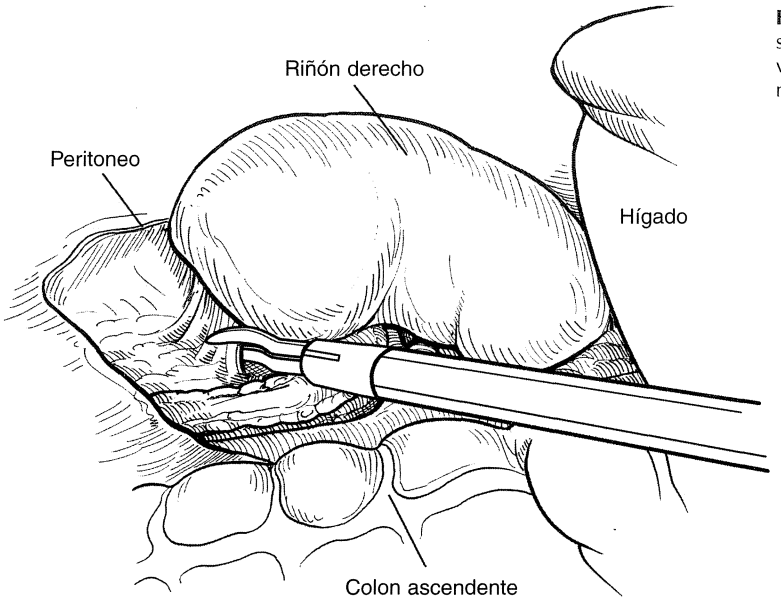


Fig. 103-23. Se separa la fascia de Gerota del riñón subyacente hasta la cápsula renal. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

y centellogramas renales a las 6 semanas de la cirugía. La función renal diferencial en posición de pie mejoró desde un 38% antes de la operación hasta un 47% después de ella ($p = < 0{,}03$). Luego de una mediana de seguimiento de 13 meses (intervalo, 2 a 37 meses), la intensidad del dolor había mejorado en 21 pacientes. Se efectuó una comparación retrospectiva del grupo de laparoscopias con una serie de 12 pacientes tratados con nefropexias a cielo abierto. Luego de una media de seguimiento de 7,6 años para el grupo tratado a cielo abierto, se observaron cuatro pacientes libres de dolor, cinco con dolor ocasional y tres sin resolución de los síntomas.

En la actualidad la nefropexia se indica con escasa frecuencia. Los pacientes con nefroptosis suelen ser asintomáticos y muchos que tienen síntomas no requieren cirugía. Los sujetos con síntomas importantes y cambios confirmados en la posición del riñón al pasar de la posición de decúbito dorsal a la de pie podrían beneficiarse con el tratamiento de nefropexia por vía laparoscópica, que es efectivo e implica menor morbilidad.

PIELOLITOTOMÍA

El tratamiento de la litiasis renal atravesó grandes cambios al surgir la litotripsia por ondas de choque extracorpórea (LOCE), la nefrolitotomía por vía percutánea y la litotricia con láser por vía ureteroscópica. Estas técnicas nuevas casi anularon la necesidad de utilizar pielolitotomía para eliminar los cálculos; sin embargo, algunos pacientes se benefician con la pielolitotomía por vía laparoscópica. **Los individuos que se tienen en cuenta para este abordaje son aquellos en los que**

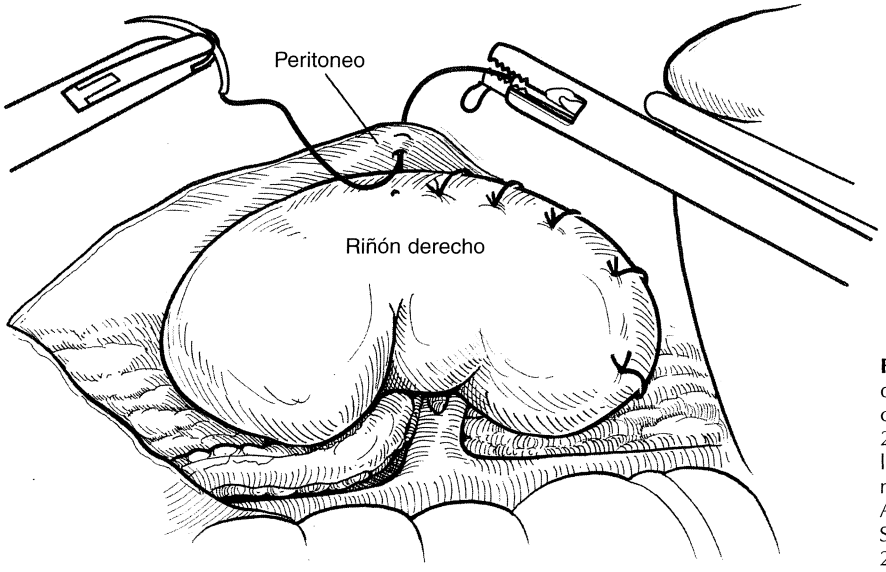


Fig. 103-24. Luego que el riñón está libre de las inserciones externa y posterior, se colocan numerosos puntos de material 2-0 en la cápsula y el borde externo de la aponeurosis que cubre la pared abdominal. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

fracasó la LOCE, los procedimientos por vía percutánea o ureteroscópica, los pacientes con variedades anatómicas, como riñón pelviano, y los que presentan cálculos resistentes a la fragmentación, como los compuestos por cistina. Se comunicó la realización exitosa de pielolitotomías transperitoneales por vía laparoscópica en riñones ectópicos con cálculos de entre 2 y 4 cm (Chang y Dretler, 1996; Harmon y col., 1996; Hoening y col., 1997).

Cuando se desarrollan cálculos en riñones pelvianos o ectópicos, el tratamiento puede ser desafiante. La LOCE puede ser aceptable para el tratamiento inicial, pero es factible que no aporte buenos resultados debido a la composición o a la posición de los cálculos, o a la anatomía del sistema colector del riñón. Las técnicas por vía percutánea implican mayor riesgo de lesionar vasos anómalos y generar hemorragia. Para evitar la lesión de los vasos en riñones ectópicos, varios autores emplearon la visualización laparoscópica para dirigir el abordaje directo por vía percutánea (Eshghi y col., 1985; Toth y col., 1993).

En 1994 Gaur y col. informaron la extracción exitosa de cinco de ocho cálculos por medio de pielolitotomía retroperitoneal por vía laparoscópica. En dos pacientes no se pudo acceder al riñón debido al fracaso de las técnicas de dilatación retroperitoneal. Luego de acceder al riñón, se pudieron eliminar los cálculos con éxito en cinco de seis casos; en uno, los intentos para palpar el cálculo en la pelvis renal antes de la pielotomía lo desplazaron hacia un cáliz del polo superior y se debió convertir la cirugía a cielo abierto para extraerlo.

DIVERTICULECTOMÍA CALICINAL

Los divertículos calicinales son cavidades congénitas tapizadas por células transicionales que se comunican con el sistema colector a través de infundíbulos estrechos. Aunque no producen orina, se llenan en forma pasiva de líquido proveniente del sistema colector. Como la estrechez de los infundíbulos hace que la orina se drene con mayor lentitud que en otras áreas del sistema colector, los divertículos están expuestos a formar cálculos debido a la estasis de la orina. Se estima que entre el 9 y el 35% de los divertículos forma cálculos (Middleton y Pfister, 1974; Timmons y col., 1975; Donnellan y col., 1999). Los síntomas más frecuentes son dolor en la espalda o el flanco, infección y hematuria.

El tratamiento de los divertículos calicinales siempre fue desafiante. El tratamiento clásico se realizaba por medio de cirugía a cielo abierto. En el pasado se emplearon nefrectomía parcial, marsupialización a cielo abierto con coagulación de los divertículos e incluso nefrectomía total (Devine y col., 1969; Williams y col., 1969; Wulfsohn, 1980). Los avances para obtener equipos y técnicas menos invasivos cambiaron el tratamiento de estos casos complejos.

El método terapéutico ideal para los divertículos calicinales sintomáticos es la exéresis de los cálculos y la ampliación del infundíbulo para evitar la estasis de orina o la ablación de la cavidad diverticular. En los casos sintomáticos se emplea con mayor frecuencia el tratamiento por vía percutánea (Donnellan y col., 1999). La LOCE y la ureteroscopia también se emplearon pero la tasa de extracción de los cálculos puede ser menor debido a factores anatómicos (Jones y col., 1991; Pang y col., 1992; Stream y col., 1992). Es factible la recurrencia de los síntomas y los cálculos si no se reseca el divertículo.

Indicaciones

Los divertículos periféricos grandes y los ubicados en la región interna, cerca del hilio renal, pueden tratarse mejor con técnicas laparoscópicas. El abordaje laparoscópico permite evacuar los fragmentos de los cálculos, examinar los divertículos en forma meticulosa y coagular la cavidad con haz de argón o coagulación monopolar convencional. Asimismo, se puede insertar grasa perirrenal en la cavidad para disminuir la probabilidad de recurrencias.

Procedimiento

Al igual que en el tratamiento de los quistes renales, la ubicación de los divertículos ayuda a indicar la elección del abordaje transabdominal o retroperitoneal. Se abre la fascia de Gerota y se elimina la grasa perirrenal de la superficie del riñón. **La ubicación del divertículo suele identificarse con facilidad por la presencia de adherencias densas que provienen de la superficie del riñón y se dirigen a la grasa periférica y de una "depresión" sobre la superficie del riñón. También se puede emplear fluoroscopia o ecografía intraoperatoria para confirmar la ubicación de los quistes renales más profundos.** Una vez localizado, se coagula y abre el parénquima delgado que cubre la cavidad. Las pinzas de prensión tipo cuchara son útiles para eliminar los cálculos enteros. Puede hallarse leche de cálculos cálcicos y muchos fragmentos de cálculos, a pesar de la apariencia de un solo cálculo denso en la radiografía convencional. Con pinzas y tijera se agranda la apertura del divertículo hasta encontrar parénquima renal normal y se destecha. Se emplea coagulación con haz de argón o electrocoagulación monopolar para coagular la cubierta de la cavidad e impedir recurrencias. Se puede administrar azul de metileno por vía intravenosa para buscar orina azul en la cavidad mediante el examen exhaustivo, que si aparece indica una comunicación con el sistema colector. Se puede cerrar el sistema colector con técnicas de sutura laparoscópica y se puede introducir grasa perirrenal en la cavidad. Se suele dejar un tutor y un drenaje.

Resultados

Varios autores comunicaron tratamientos exitosos por vía laparoscópica para los divertículos calicinales (Gluckman y col., 1993; Ruckle y Segura, 1994; Harewood y col., 1996; Donnellan y col., 1999). Los pacientes mostraron beneficios con las ventajas de la técnica laparoscópica; no obstante, la mayoría de las series fue pequeña y el seguimiento, limitado.

LAPAROSCOPIA PARA LAS NEOPLASIAS RENALES

El uso del laparoscopio para tratar las neoplasias renales malignas generó gran controversia debido a que se teme que el control del cáncer sea inadecuado. Las experiencias iniciales con laparoscopia en la literatura quirúrgica y ginecológica plantearon dudas con respecto al riesgo de siembra en los sitios de acceso, a márgenes quirúrgicos inadecuados y a una estadificación imprecisa secundaria a la morcelación. La experiencia demostró que la resección por vía laparoscópica en manos experimentadas ofrece un control equivalente del cáncer cuando se compara con los abordajes tradicionales a cielo abierto.

En la literatura sobre cirugía general, ginecología y urología se describió la recurrencia en los sitios de acceso después de procedimientos laparoscópicos en pacientes con cáncer. En un informe amplio que incluyó más de 1.050 programas de cirugía general europeos, se observaron recurrencias en los sitios de acceso en el 17% de las colecistectomías por vía laparoscópica realizadas debido a carcinomas de vesícula incidentales y en el 4,6% de los casos de cáncer colorrectal (Paolucci y col., 1999). En los estudios se demostró que se pueden depositar células tumorales en los orificios de acceso durante la laparoscopia, ya sea en forma directa mediante instrumentos contaminados o en forma indirecta al insuflar el gas (Neuhaus y col., 1998; Schaeff y col., 1998; Whelan y Lee, 1999).

En la literatura urológica se recibieron informes ocasionales de siembra de carcinomas de células transicionales, prostáticos o renales en los orificios de acceso para la laparoscopia. Bangma y col. (1995) comunicaron el primer paciente con siembra del orificio de acceso tras una disección de los ganglios linfáticos pelvianos por vía laparoscópica (DGLPL) debido a un cáncer de próstata. En cambio, Cadeddu y col. (1996) no hallaron casos de siembra de los orificios de acceso después de efectuar 372 DGLPL. En una revisión de un subgrupo de 40 pacientes con ganglios linfáticos pelvianos positivos para cáncer de próstata (en el momento de la DGLPL) no se revelaron siembras en los orificios de acceso hasta 3 años después de la cirugía. Asimismo, no se observó una aceleración de la evolución natural de la enfermedad luego de los procedimientos sobre los ganglios linfáticos pelvianos por vía laparoscópica (Kavoussi y col., 1993).

Se recibieron cinco informes de siembras de los orificios de acceso en estadificaciones y tratamientos de carcinomas de células transicionales (Stolla y col., 1994; Anderson y Steven, 1995; Ahmed y col., 1998; Elbahnasy y col., 1998; Otani y col., 1999). En tres casos se desarrollaron recurrencias en los orificios de acceso después de la estadificación por vía laparoscópica con biopsia o tras la DGLPL en un tumor primario de vejiga. En uno de los dos casos relacionados con nefrectomías, se desarrolló una siembra en un paciente con un riñón tuberculoso atrófico que albergaba un carcinoma de células transicionales no sospechado.

Hasta el presente, se recibieron dos informes de siembras de los orificios de acceso después de nefrectomías radicales por vía laparoscópica debido a carcinomas de células renales. En una serie de 94 nefrectomías radicales por vía laparoscópica con morcelación de las piezas, un paciente con enfermedad T3, N0, M0 presentó una recurrencia solitaria en un sitio de acceso 25 meses después de la nefrectomía radical (Fentie y col., 2000). En el segundo caso, un paciente con un carcinoma de células renales T1, N0, M0 (Furhman grado II) se sometió a nefrectomía radical transperitoneal por vía laparoscópica con morcelación de la pieza. Cinco meses después el paciente desarrolló un carcinoma de células renales metastásico diseminado, carcinomatosis y recurrencias en todos los orificios de acceso para los trocares (Castilho y col., 2001).

Cuando se evaluaron los casos informados en términos de siembra de los orificios de acceso, surgieron varios elementos en común. En numerosos casos no se había descubierto la neoplasia o ésta se determinó por medio de biopsia. Por lo tanto, se violaron los principios básicos de la cirugía del cáncer. Asimismo, en muchos casos ya había enfermedad metastásica o asictis positiva para células neoplásicas. La mayoría de los casos correspondió a la exéresis de tejido sin protección dentro de una bolsa, ya sea en forma directa a través de un orificio de acceso para el trocar, o de una incisión pequeña.

Con el propósito de evitar la siembra de los orificios de acceso y la diseminación tumoral, se deben respetar varios pasos. En primer lugar, es preciso seguir los principios básicos de la cirugía del cáncer desarrollados a lo largo de los años. Se debe minimizar la manipulación directa del tejido y llevar a cabo todos los intentos posibles para evitar la ruptura del tumor. Es necesario tratar de realizar una disección amplia en bloque para obtener un margen quirúrgico adecuado. Todo el tejido que puede ser neoplásico se debe guardar dentro de una bolsa impermeable y es preciso cubrir el campo antes de efectuar la morcelación o la extracción (Urban y col., 1993). **Se deben retirar del campo operatorio todos los instrumentos que pudieron contaminarse. Si se sospecha que el líquido ascítico es positivo para células neoplásicas se envía para su examen citológico.**

La morcelación de la pieza para extraerla generó bastante dificultad para realizar una estadificación anatomopatológica precisa. **Se comprobó que la TC es una herramienta efectiva para planear la cirugía y predecir los hallazgos anatomopatológicos. La exactitud global de la TC para estadificar el carcinoma de células renales oscila entre un 72 y un 90%** (Johnson y col., 1987; London y col., 1989; Parks y Kelley, 1994; Zagoria y col., 1995). **En una revisión de 172 tumores renales tratados con nefrectomía radical a cielo abierto, Shalvah y col.** (1998) **correlacionaron el estadio clínico basado en la TC preoperatoria con el estadio tumoral anatomopatológico definitivo y hallaron un paciente (0,6%) subestadificado y siete (4%) sobreestadificados mediante TC preoperatoria. Los autores llegaron a la conclusión de que la estadificación clínica y por TC era confiable en tumores renales con estadios bajos y que tendía a sobreestadificar los tumores renales, más que a subestimarlos. En la actualidad no hay tratamiento auxiliar efectivo para un paciente**

con carcinoma de células renales clínicamente localizado pero en el que se descubre enfermedad avanzada microscópica. Por lo tanto, la morcelación no altera el seguimiento o el tratamiento posterior. En las series laparoscópicas en las que se comparó la morcelación de los riñones con la nefrectomía radical a cielo abierto, el seguimiento a largo plazo mostró tasas de supervivencia libre de cáncer equivalentes (Chan y col., 2000, 2001; Ono y col., 2000). **Cuando se necesita una estadificación anatomopatológica, se puede resecar la pieza intacta por medio de una incisión mediana baja o de Pfannenstiel.**

NEFRECTOMÍA RADICAL

En pacientes con carcinoma de células renales clínicamente localizado, la nefrectomía radical ofrece la mejor oportunidad de curación. Sin embargo, el dolor y la morbilidad asociados con una incisión a cielo abierto en el flanco pueden ser significativos. El abordaje laparoscópico del carcinoma de células renales evolucionó para ser una alternativa segura, efectiva y mínimamente invasiva a la cirugía a cielo abierto. Los beneficios perioperatorios del procedimiento están bien establecidos y a medida que se logra un seguimiento a largo plazo, se descubre que las tasas de supervivencia libre de enfermedad y específica por el cáncer son comparables para la nefrectomía radical por vía laparoscópica y la cirugía a cielo abierto (cuadro 103-7).

Indicaciones y contraindicaciones

La nefrectomía radical por vía laparoscópica se empleó en pacientes con estadios avanzados de carcinoma de células renales (Walther y col., 1999). **Entre las contraindicaciones de la nefrectomía radical por vía laparoscópica están los tumores con trombos en las venas renal o cava.** Hasta el presente no hay un método confiable que permita realizar una trombectomía por vía laparoscópica. Los pacientes con antecedentes de cirugía renal homolateral, inflamación perinéfrica o cirugía intraabdominal extensa podrían ser candidatos a la cirugía laparoscópica de acuerdo con la experiencia del cirujano y el consentimiento del paciente, que comprende que puede ser necesario transformar la cirugía a cielo abierto. La enfermedad avanzada en el nivel local también podría requerir la conversión a cielo abierto.

Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria del paciente bajo sospecha de neoplasia renal maligna es igual si se programa un abordaje a cielo abierto o uno laparoscópico. Se debe efectuar un análisis completo en busca de metástasis, en el que se incluyen radiografía de tórax o TC de tórax y

Cuadro 103-7. *Series de nefrectomías radicales por vía laparoscópica (valores medios presentados para cada categoría)*

Autor	*Abordaje*	*Indicación*	*Tiempo en el quirófano (minutos)*	*TDI (días)*	*PSE (mL)*	*Conversión (%)*	*Complicaciones (%)*	*Morcelación (%)*	*Entera (%)*	*Seguimiento (meses)*	*Recurrencia local (%)*	*Enfermedad metastásica (%)*
McDougall y col., 1996	Transperitoneal n = 17	T1-T2	414	4	105	6	18	29	71	14	0	0
Cadeddu y col., 1998	Transperitoneal n= 139 Retroperitoneal n = 18	T1, T2	nd	nd	nd	4	10	90	10	19	1	3
Abbou y col., 1999	Retroperitoneal n = 29	T1	145	5	100	0	8	0	100		3	0
Ono y col., 1999	Transperitoneal n = 34 Retroperitoneal n = 15	T1, T2	300	11	225	2				60	0	3
Barrett y Fentie, 1999	Transperitoneal n = 94	T1-T4	173	4,6		10	9	89	11	36	4	2
Gill y col., 2000	Retroperitoneal n = 53	T1, T2	180	2	128	4	17	0	100	13	0	4
Jeschke y col., 2000	Transperitoneal n = 51	T1, T2	125	7		0	4	0	100	8	0	0
Janetschek y col., 2000	Transperitoneal n = 100	T1, T2	137	7	168	0	10	0	100	14	0	0
Dunn y col., 2000	Transperitoneal n = 55 Retroperitoneal n = 6	T1, T2, T3	330	3,4	172	1	3*	65	35	25	0	8
Chan y col., 2001	Transperitoneal n = 67	T1, T2	256	3,8	289	1	15	60	40	21	0	3

*Complicacioens mayores.
PSE, pérdida de sangre estimada; TDI, tiempo de internación; nd, no disponible.

TC de abdomen. En pacientes con niveles séricos de calcio o fosfatasa alcalina elevados y en los que presentan síntomas de dolor óseo se obtiene un centellograma. Si se cree que hay un trombo tumoral en la vena renal, se requiere un estudio apropiado (resonancia magnética [RM], flebografía, ecografía o TC tridimensional) para evaluar la vena antes de la operación.

Se determina la función del riñón contralateral antes de la nefrectomía radical por medición de los niveles de creatinina sérica y la observación del aspecto del riñón en la TC con contraste. En casos ambiguos se puede efectuar un centellograma renal funcional y un estudio de creatinina en orina de 24 horas. La presencia de insuficiencia renal debe inclinar al cirujano a considerar una nefrectomía parcial.

Ubicación y colocación de los trocares

La ubicación del paciente y la colocación de los trocares son similares a las descritas para la nefrectomía simple (véase fig. 103-3). Tres trocares suelen ser suficientes para completar el procedimiento, si bien puede ser necesario otro más para asir el órgano y separar el hígado durante la nefrectomía derecha.

Procedimiento

Rebatimiento del colon

Se rebate el colon para permitir una observación adecuada de la superficie anterior de la fascia de Gerota. A la derecha se moviliza el duodeno hacia el sector interno por medio de la maniobra de Kocher, hasta ver la vena cava con claridad.

Disección del uréter

Se ubica la sección media del uréter en la grasa retroperitoneal, por dentro del músculo psoas. Durante la movilización proximal primero suele aparecer la vena gonadal, que debe desplazarse hacia adentro. El uréter se encuentra justo por detrás de esta estructura (fig. 103-25). Una vez ubicado, se eleva para revelar y recorrer el músculo psoas en sentido proximal hasta identificar el hilio renal.

Movilización del polo inferior

A diferencia de la nefrectomía simple, la radical preserva la fascia de Gerota, de modo que el parénquima renal y la masa no se ven durante esta operación. Una vez movilizado el uréter hasta la unión pieloureteral se inserta una pinza por debajo de la fascia de Gerota y el polo inferior a lo largo de la fascia del psoas. Se mueve la pieza hacia arriba y afuera y, por medio de un aspirador-irrigador y tijera electroquirúrgica, se seccionan las fijaciones inferior y posterior. También se secciona el cono inferior de la fascia de Gerota por fuera del uréter. Para facilitar esta disección y ayudar a separar la pieza hacia afuera durante la disección hiliar, puede ser necesario un cuarto trocar, como se destacó antes.

Ligadura de los vasos sanguíneos del riñón

Durante las nefrectomías radicales derechas se separa el hígado para mejorar la visualización del hilio renal y el polo superior del riñón pasando un instrumento de 3 o 5 mm a través de un cuarto trocar ubicado debajo de las costillas en la línea axilar anterior. La arteria y la vena renal se disecan y seccionan por separado. El cirujano

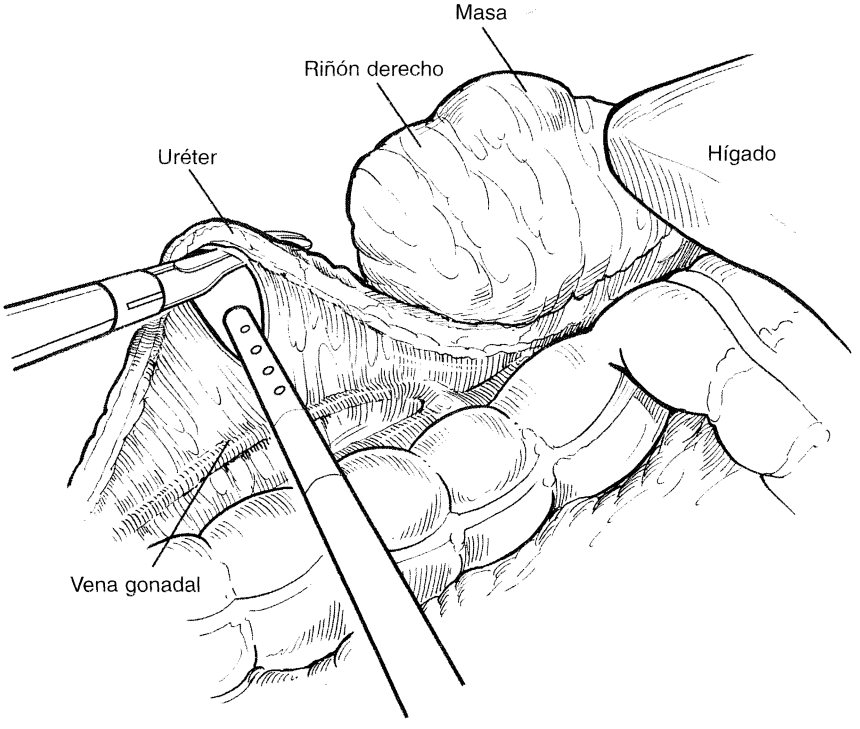


Fig. 103-25. Se elevan el uréter y la vena gonadal con una pinza y se movilizan en sentido cefálico. A medida que la disección cefálica se aproxima al hilio renal, la vena gonadal cruza por delante del uréter. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

pone el hilio renal en tensión elevando el polo inferior hacia afuera. Con tijera electroquirúrgica y aspirador-irrigador se recorre la cara interna del uréter y la pelvis renal en sentido cefálico para identificar el hilio. Primero se suele hallar la vena renal, que se diseca en forma circunferencial. Las venas renales deben identificarse y seccionarse entre dos clips dobles. Después de disecar la vena renal, se identifica y se secciona la arteria renal con la engrapadora GIA (fig. 103-26). En los tumores izquierdos, ésta se coloca proximal a la vena suprarrenal si se va a resecar la glándula suprarrenal junto con la pieza. Cuando la glándula se conserva, la engrapadora GIA se coloca distal a la vena suprarrenal. La linfadenectomía ampliada puede llevarse a cabo con facilidad luego de identificar y disecar los vasos en sentido circunferencial.

Disección del polo superior

La decisión de resecar la glándula suprarrenal junto con la pieza determina el margen superior de la disección. Si no se reseca la glándula suprarrenal, se inciden las fijaciones superior y externa de la fascia de Gerota con tijera electrocoaguladora. En este momento se debe tener cuidado de evitar la lesión del diafragma. En algunos casos puede ser útil seccionar el uréter y rotar el polo inferior del riñón sobre el hígado (derecha) o el bazo (izquierda) para incidir las fijaciones posteriores del polo superior.

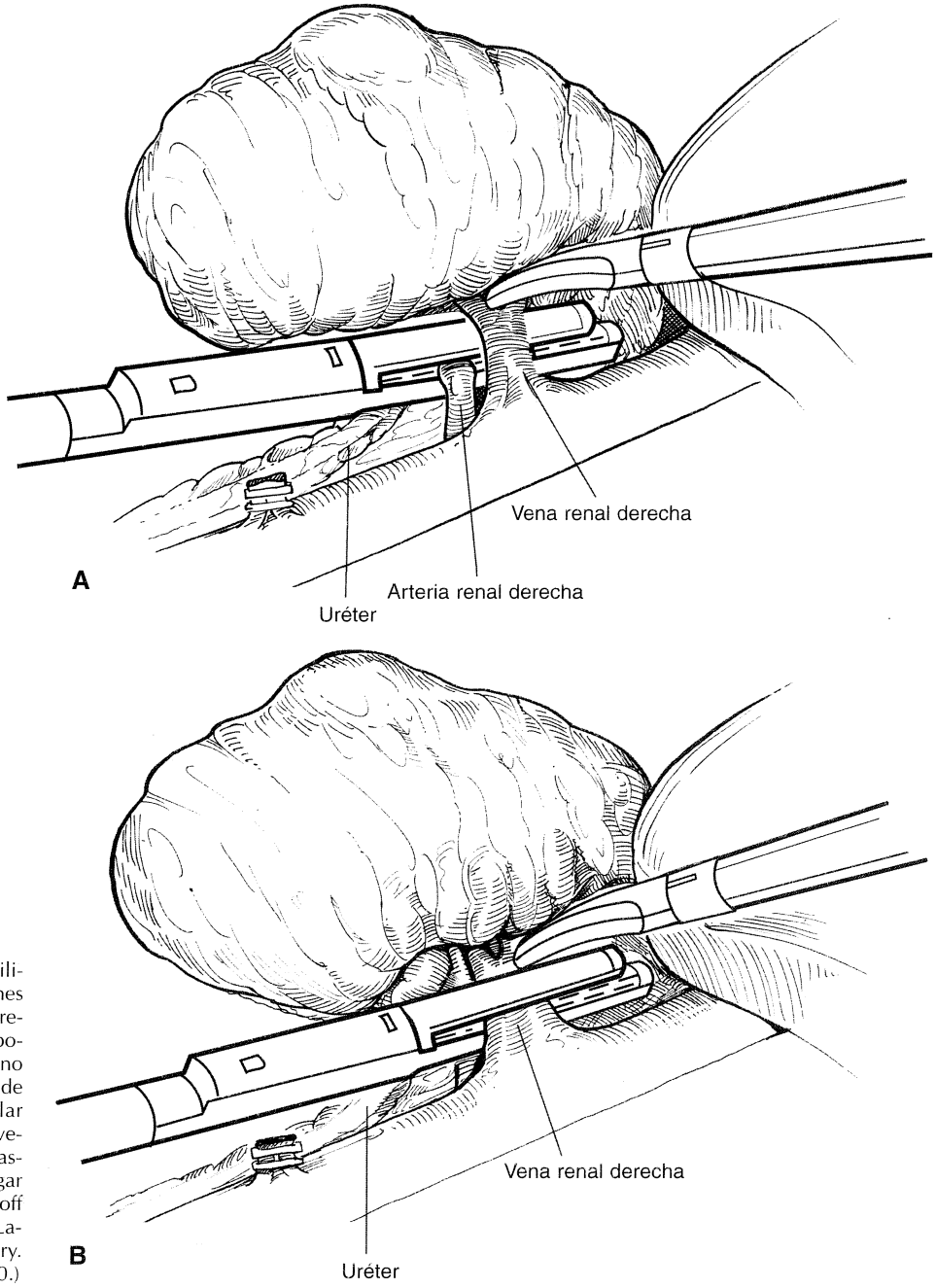
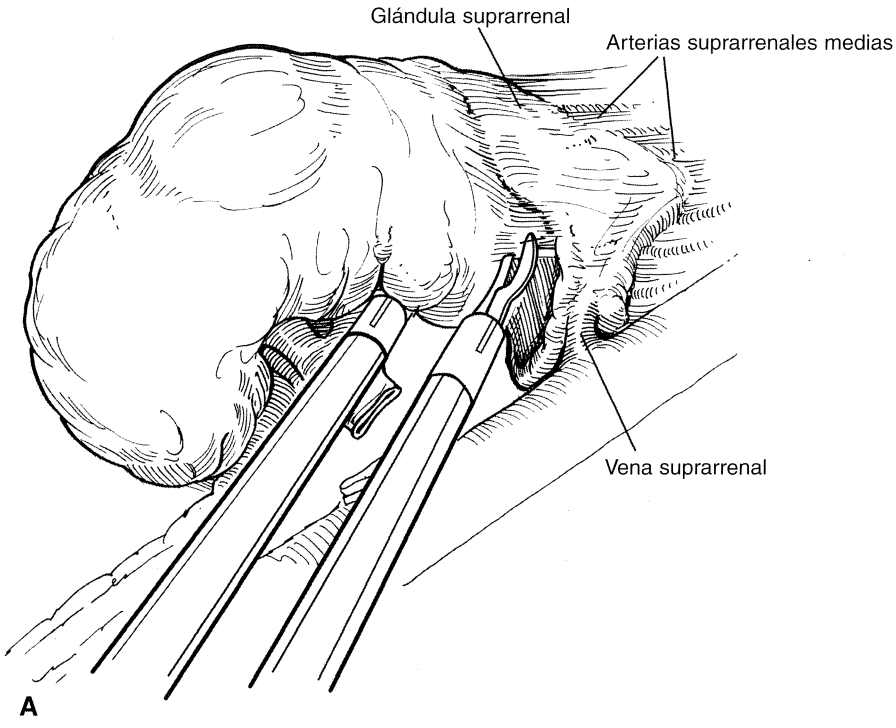


Fig. 103-26. A. Después de movilizar el polo inferior y las fijaciones posteriores, se expone el hilio renal. Se desplaza la vena para exponer la arteria y se diseca un plano para permitir la introducción de una engrapadora endovascular GIA. **B.** También se secciona la vena renal con una engrapadora vascular endoscópica después de ligar la o las arterias. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Si se va a resecar la glándula suprarrenal junto con la pieza, es esencial controlar y seccionar la vena suprarrenal. Del lado derecho la disección cefálica a lo largo de la vena cava identifica la vena suprarrenal. Luego de seccionarla, se movilizan las fijaciones suprarrenales superior, interna y posterior (fig. 103-27). Del lado izquierdo la vena suprarrenal queda unida a la pieza al seccionar la vena renal en un sector proximal con respecto a la desembocadura de la rama suprarrenal.

Obtención y extracción de la pieza

La pieza resecada se mantiene tomada dentro del abdomen para facilitar su extracción. Si ésta se va a extraer entera a través de una incisión, se recomienda usar un dispositivo Endocatch (Autosuture, Norwalk, Connecticut), que está compuesto por una bolsa de plástico unida a un anillo de metal flexible que se abre en forma automática. La ventaja principal de la bolsa con apertura automática



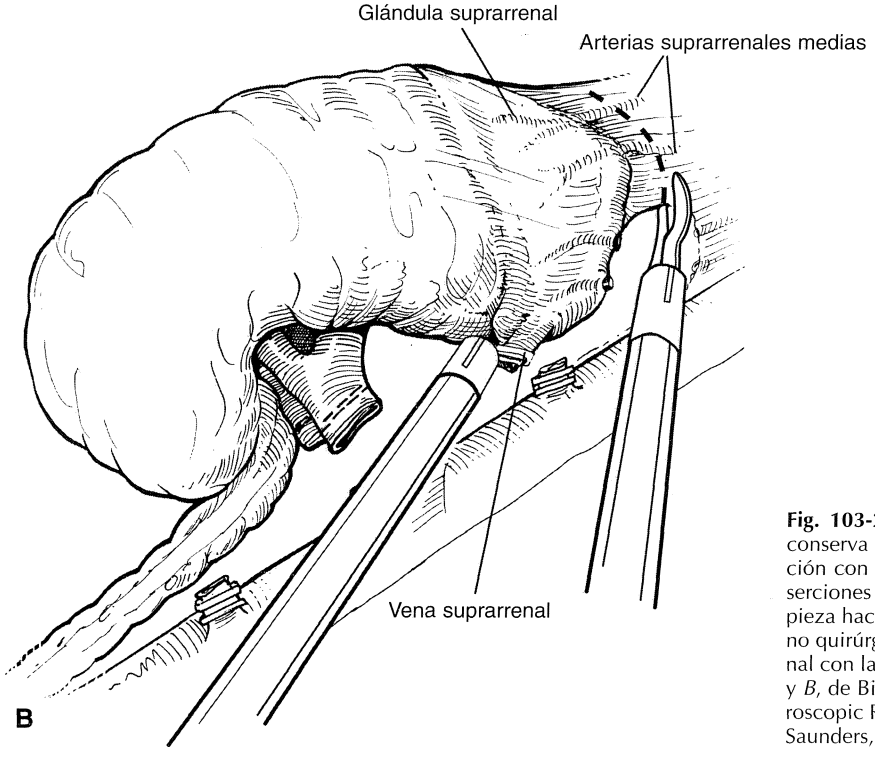


Fig. 103-27. A. Nefrectomía radical derecha que conserva la glándula suprarrenal. Se efectúa disección con cauterio afilado para liberar todas las inserciones suprarrenocólicas. La separación de la pieza hacia abajo facilita la exposición de este plano quirúrgico. **B.** Inclusión de la glándula suprarrenal con la pieza de nefrectomía radical derecha. (*A* y *B*, de Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

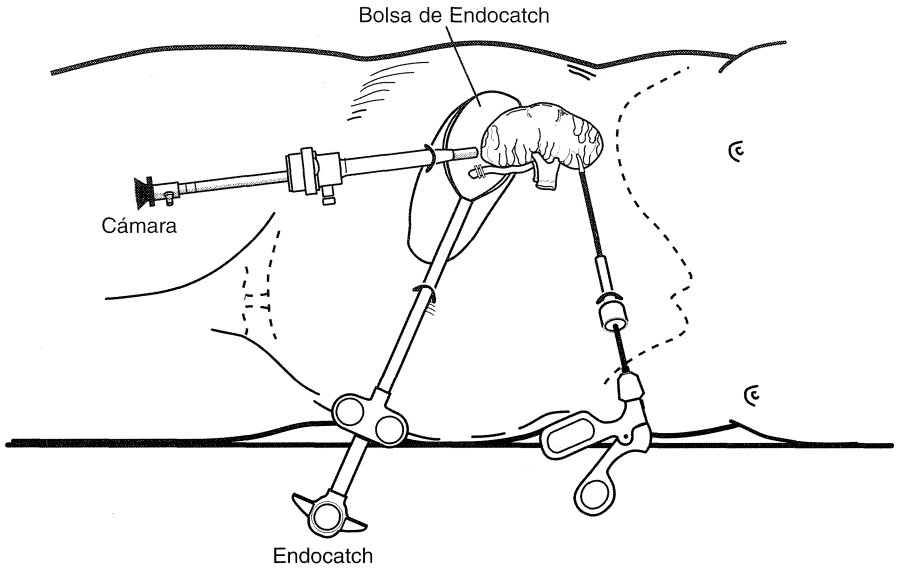


Fig. 103-28. Colocación de una pieza en un dispositivo Endocatch abierto introducido a través del orificio de acceso umbilical. Se debe destacar que la cámara está ubicada en el orificio de acceso lateral y que la pieza se manipula a través del orificio de acceso de la línea media superior. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

es que la pieza se puede manipular con facilidad para introducirla en la apertura de la bolsa con una sola pinza.

El dispositivo para extraer la pieza mide 15 mm, por lo que se debe insertar a través de uno de los sitios de acceso para trocares de 10 mm después de retirar el trocar (fig. 103-28). Luego de colocar la pieza en la bolsa, se introduce su apertura en el orificio para el trocar. Con electrobisturí se agranda el sitio de acceso para el trocar para permitir la extracción de la pieza y se coloca el dedo del cirujano junto a la pieza en el orificio para el trocar para proteger la pieza y la bolsa (fig. 103-29). En forma alternativa, se puede extraer el riñón a través de una incisión de Pfannenstiel.

Si se va a efectuar morcelación de la pieza, se emplea un LapSac® (Cook Urological, Inc., Spencer, Indiana) **fabricado con una capa doble de plástico y nailon no distensible. Se demostró que esta bolsa es impermeable a las bacterias y las células tumorales, incluso después de usarse para morcelación** (Urban y col., 1993). Se introduce el LapSac y se mantiene abierto con varias pinzas (fig. 103-30). Una vez que la pieza está dentro de la bolsa, se toma la cinta extendida en el extremo, se ajusta y se introduce dentro de un orificio de acceso de 10 mm. Se tira de la bolsa con firmeza contra el abdomen y se inicia la morcelación. **Se debe mantener el neumoperitoneo durante todo el proceso de morcelación para monitorear la porción intraabdominal de la bolsa por vía laparoscópica y evaluar una posible perforación. Se colocan campos estériles alrededor de la bolsa y se cubre todo el campo quirúrgico para evitar la contaminación del orificio de acceso con elementos derramados de la pieza sometida a morcelación** (fig. 103-31).

Resultados

Las tasas de supervivencia libre de cáncer observadas con la nefrectomía radical a cielo abierto representan el estándar que se debe lograr para considerar que la nefrectomía radical por vía laparoscópica es equivalente para tratar el cáncer de riñón. Ono y col. (1999, 2000) **informaron los resultados de una serie de 125 pacientes con un seguimiento medio de 28 meses (intervalo, 1 a 87 meses). Un paciente (0,8%) murió debido a complicaciones quirúrgicas en el período posoperatorio inmediato y otro por una enfermedad no relacionada 42 meses después de la cirugía. En los 123 sujetos restantes no se observaron recurrencias locales ni siembras en los orificios de acceso. Tres pacientes desarrollaron enfermedad metastásica a los 3, 19 y 61 meses. La tasa de supervivencia libre de enfer-**

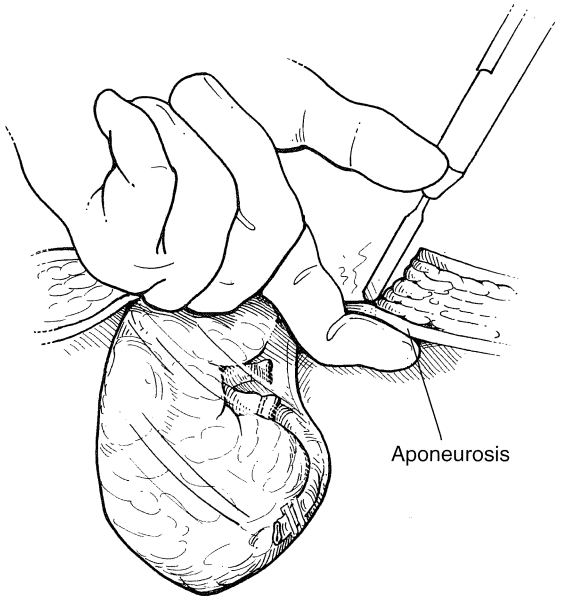


Fig. 103-29. Para extraer la pieza entera, se efectúa una incisión de entre 4 y 6 cm que incluye uno de los orificios de acceso para los trocares. El dedo del cirujano protege la pieza y las estructuras subyacentes. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

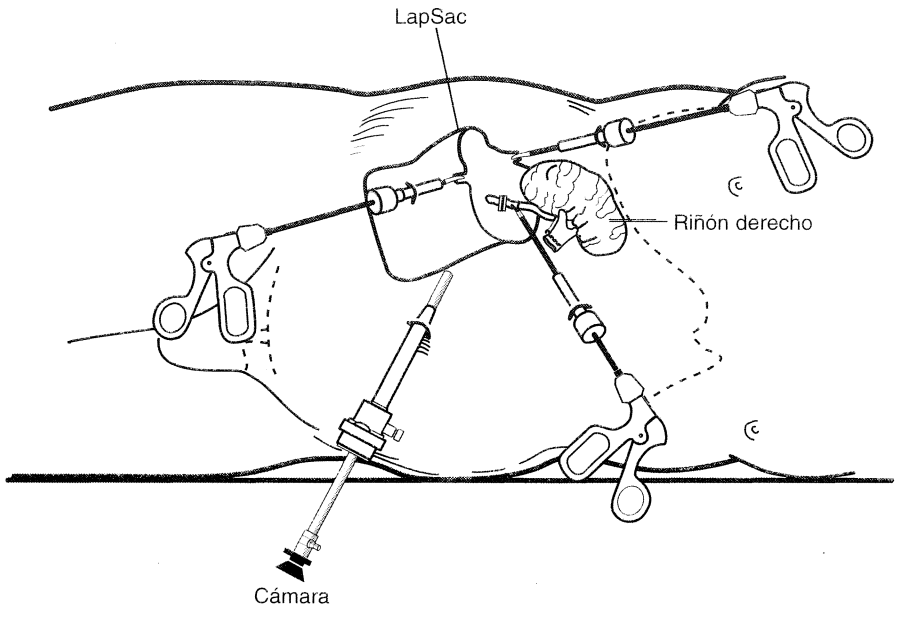


Fig. 103-30. Para la morcelación se introduce la bolsa LapSac® (Cook Urological, Inc., Spencer, Indiana) a través del orificio de acceso lateral de 10 mm. Después de que la bolsa ingresa en el abdomen, se reubica el trocar y se despliega la bolsa. Para colocar la pieza dentro de la bolsa, puede ser necesario un trocar lateral de 3 o 5 mm para ayudar a mantener la bolsa abierta. Una vez que la pieza está dentro de la LapSac, ésta se cierra ajustada y se extrae a través del orificio de acceso lateral de 10 mm. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.]. Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

medad fue del 99% durante el primer año, del 97% a los 5 años y del 83% a los 7 años. Ninguno de los pacientes con tumores mayores de 5 cm desarrolló enfermedad metastásica durante el período de seguimiento.

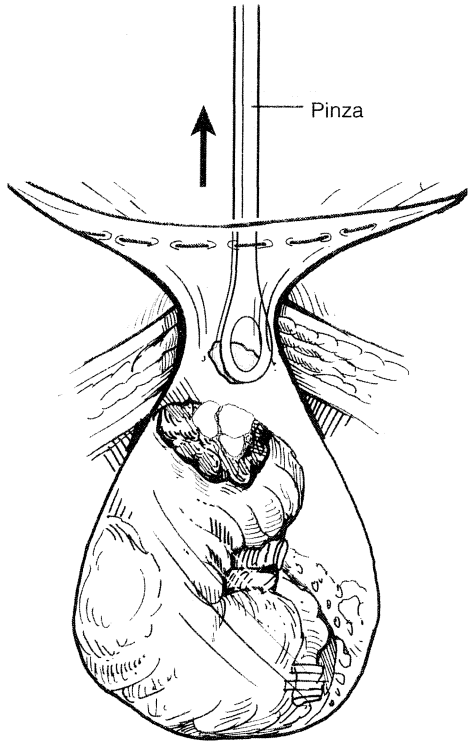


Fig. 103-31. Se tira de la bolsa con firmeza hacia arriba contra la pared abdominal con las dos manos. Luego de cubrir con campos el orificio de acceso, se efectúa la morcelación manual con pinza de aro o Kelly y se retira la bolsa una vez que los fragmentos de la pieza tienen el tamaño necesario para extraerlos a través del orificio de acceso para el trocar. (De Bishoff JT, Kavoussi LR [eds.] Atlas of Laparoscopic Retroperitoneal Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 2000.)

Fentie y col. describieron resultados similares en una serie de 57 individuos con tumores de células renales T1 a T4, controlados durante una media de 33,4 meses (intervalo, 14 a 70 meses). Todos los pacientes se trtaron por vía laparoscópica, y en todos los casos se efectuó morcelación del riñón. Tres sujetos desarrollaron metástasis. Un individuo con un tumor grado III/IV y estadio anatomopatológico T3, N0, M0 desarrolló una recurrencia en la fosa renal y metástasis en el tórax a los 14 meses de la cirugía. Otro con un tumor grado II/IV y estadio anatomopatológico T2, N0, M0 desarrolló metástasis óseas a los 20 meses de la nefrectomía radical. Por último, un paciente con un tumor grado IV/IV y estadio anatomopatológico T3, N0, M0 presentó una recurrencia solitaria en el orificio de acceso para el trocar más de dos años después de la nefrectomía (Barrett y Fentie, 1998; Fentie y col., 2000).

En 61 pacientes sometidos a nefrectomía radical por vía laparoscópica Dunn y col. (2000) **comunicaron una tasa de recurrencia del 8% para el carcinoma de células renales. En esta serie, la media de seguimiento fue de 25 meses (intervalo, 3 a 73 meses). El estadio clínico fue T2, N0, M0 en dos de los tres casos en los que se produjo recurrencia del cáncer y T1, N0, M0 en un caso. En los tres, los tumores pertenecían al grado III/IV de Fuhrman.**

Cadeddu y col. (1999) presentaron una revisión multiinstitucional de 157 pacientes con carcinoma de células renales localizado en forma clínica y confirmado mediante anatomía patológica, que se trataron por vía laparoscópica, y comunicaron una tasa de supervivencia real libre de enfermedad a los 5 años del 91% y ninguna muerte debido al cáncer. No se produjeron recurrencias locales ni siembras en los orificios de acceso de los trocares. En una serie de 100 nefrectomías radicales por vía laparoscópica controladas durante una media de 14 meses, Janetschek y col. (2000) tampoco observaron recu-

rrencias locales ni siembras en los orificios de acceso para los trocares.

Chan y col. (2001) comunicaron su experiencia en la que se compararon 67 nefrectomías por vía laparoscópica con 54 pacientes sometidos a exéresis a cielo abierto. Todos pertenecían al estadio clínico cT1 a cT2, N0, M0. No se observaron diferencias entre ambos procedimientos con respecto a la edad del paciente, el tamaño del tumor y la pérdida estimada de sangre. Sin embargo, los sujetos pertenecientes al grupo de laparoscopia presentaron períodos de internación más breves en forma constante. El tiempo medio que duró la operación fue de 193 minutos en el grupo a cielo abierto, y ésta fue más rápida que la laparoscópica (256 minutos). Se destacó una diferencia significativa en el tiempo quirúrgico entre las primeras 34 nefrectomías radicales por vía laparoscópica y las últimas 33, lo que resplada el concepto de curva de aprendizaje.

Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años calculadas para la nefrectomía radical por vía laparoscópica y a cielo abierto fueron del 95 y el 86%, respectivamente, y las tasas de supervivencia global a 5 años para la nefrectomía radical por vía laparoscópica y a cielo abierto fueron del 86 y el 75%, respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas y no se identificaron siembras en los orificios de acceso para los trocares. En el grupo de laparoscopia se necesitó una conversión intraoperatoria (1,5%). **Se presentaron complicaciones en 10 pacientes (15%) en el grupo de laparoscopia y en 8 (15%) del grupo de cirugía a cielo abierto. Seis individuos sometidos a laparoscopia requirieron transfusiones de sangre (8%) en comparación con 11 del otro grupo.**

Gill y col. (2000) compararon una serie de 53 nefrectomías radicales por vía laparoscópica con 34 nefrectomías radicales a cielo abierto. No se observaron diferencias en el índice de masa corporal, la edad, el estado funcional de la American Society of Anesthesiologists, el tamaño del tumor, el peso de la pieza o el tiempo operatorio entre ambos grupos. En las 53 nefrectomías radicales por vía laparoscópica realizadas por tumores con un tamaño medio de 4,6 cm (intervalo, 2 a 12 cm), el peso medio de la pieza fue de 484 g. Todas las piezas se extrajeron enteras. Se produjeron complicaciones menores en 8 pacientes (17%) y complicaciones mayores que requirieron conversión a cirugía a cielo abierto en 2 pacientes (4%). Se demostró que el abordaje laparoscópico genera menos pérdida de sangre ($p < 0{,}001$), internación más breve ($p < 0{,}001$), menor requerimiento de analgésicos ($p < 0{,}001$) y convalecencia más corta ($p < 0{,}005$) en comparación con la nefrectomía radical a cielo abierto. Se observaron complicaciones en el 13% de los pacientes sometidos a laparoscopia y en el 24% de los candidatos a cirugía a cielo abierto. Otros autores informaron resultados similares al comparar la nefrectomía radical a cielo abierto con la laparoscópica (Kerbl y col., 1994; McDougall y col., 1996; Clayman y col., 1997).

Conclusión

La nefrectomía radical por vía laparoscópica está en su comienzo si se compara con la nefrectomía radical a cielo abierto tradicional. En los informes iniciales se demostró con claridad que la laparoscopia genera menor morbilidad que la cirugía a cielo abierto. La tasa de supervivencia a 5 años indica que la supervivencia libre de cáncer es comparable con la observada después de la nefrectomía radical a cielo abierto. El seguimiento más prolongado con mayor cantidad de pacientes ayudará a confirmar la eficacia de la laparoscopia para tratar el carcinoma de células renales limitado al órgano.

NEFRECTOMÍA PARCIAL

Al principio la nefrectomía parcial se reservaba para pacientes con riesgo elevado de desarrollar una insuficiencia renal después de la cirugía para tratar el cáncer de riñón. **En varias series se demostró que la nefrectomía parcial a cielo abierto era equivalente a la nefrectomía radical a cielo abierto en términos de supervivencia libre de cáncer a largo plazo, cuando el compromiso renal era unilateral, la enfermedad era unifocal y el tamaño tumoral menor de 4 cm. Fernany y col.** (2000) **informaron una tasa de supervivencia específica por el cáncer a 10 años del 100% en este subgrupo de pacientes.** Lee y col. (2000) comunicaron una serie de 79 sujetos tratados con nefrectomía parcial a cielo abierto debido a tumores menores de 4 cm en comparación con 183 individuos con el mismo estadio de cánceres renales tratados con nefrectomía radical a cielo abierto y no hallaron recurrencias locales ni diferencias significativas entre ambos grupos en términos de supervivencia específica por la afección, libre de enfermedad o global. **En una comparación apareada de 1.566 nefrectomías radicales a cielo abierto con 164 procedimientos conservadores de nefronas, Lau y col.** (2000) **informaron una ventaja en la supervivencia específica a 5, 10 y 15 años a favor del grupo de nefrectomía radical. Asimismo, los autores hallaron complicaciones tempranas comparables y tasas similares de recurrencia local y metástasis a distancia.** La única diferencia descubierta fue un riesgo más elevado de desarrollar insuficiencia renal después de la nefrectomía radical a cielo abierto ($p < 0{,}002$). El uso diseminado de las técnicas modernas de diagnóstico por imágenes permitió disminuir un 32% el tamaño tumoral medio desde comienzos de la década de 1990. El resultado es una migración de estadios, con estadios más bajos descubiertos en el momento del diagnóstico inicial (Lee y col., 2000). Por lo tanto, muchos individuos impulsan el uso de la cirugía conservadora de las nefronas (CCN) en pacientes con tumores renales pequeños.

La nefrectomía parcial fue una extensión de la laparoscopia para tratar lesiones renales pequeñas, que toma los fundamentos de la cirugía a cielo abierto. Se reseca el tejido bajo visión directa y se evalúa el estado de los márgenes durante la operación. La observación directa y la ecografía por vía laparoscópica permiten que el laparoscopista identifique tumores multifocales, determine si el margen quirúrgico es adecuado y mantenga la orientación con respecto al sistema colector y al hilio renal. Si es necesario, se puede resecar el sistema

colector junto con la pieza quirúrgica para obtener márgenes quirúrgicos adecuados y luego éste puede repararse. Las bolsas recuperadoras para endoscopia permiten extraer la pieza tumoral sin diseminar el tumor.

Hay desafíos adicionales asociados con el abordaje laparoscópico, en particular relacionados con la hemostasia y el cierre del sistema colector. En la CCN a cielo abierto se puede emplear oclusión vascular junto con hipotermia (isquemia fría) para controlar el sangrado durante la resección del tumor y la reparación. Se comunicó el control por vía laparoscópica, pero ésta es una tarea compleja y demora mucho. Es difícil lograr la hipotermia por vía laparoscópica, si bien hay un informe de 1998 acerca de una bolsa enfriadora para uso laparoscópico (Herrell y col., 1998). Debido a estos obstáculos, el interés se desvió desde el control vascular en el hilio renal hacia el desarrollo de técnicas que permitan la resección del tumor y la hemostasia simultáneas. Se emplearon electrobisturí, aspirador quirúrgico ultrasónico Cavitron®, engrapadora GIA endovascular, coagulador con haz de argón, agentes tópicos, energía ultrasónica, termoterapia con microondas y compresión con ligadura para disminuir el sangrado durante la exéresis del tejido (Muraki y col., 1991; McDougall y col., 1993; Kagebayashi y col., 1995; Kletscher y col., 1995; Jackman y col., 1998; Naito y col., 1998; Yoshihiko y col., 1998; Harmon y col., 2000; Tanaka y col., 2000; Cadeddu y Corwin, 2001; Corwin y Cadeddu, 2001).

El cierre primario del sistema colector de orina ha sido difícil de realizar por vía laparoscópica. En la CCN a cielo abierto, se puede colocar un catéter ureteral que permite la instilación retrógada de azul de metileno para identificar la extravasación de orina. El sistema colector se sutura en forma primaria. En cambio, los abordajes laparoscópicos se concentraron en el uso de selladores para reparar el sistema colector. Hoznek y col. (1999) aplicaron una biomezcla de gelatina, el resorcinol, y un formaldehído a la superficie de corte después de resecar las lesiones. En 13 pacientes, 2 desarrollaron urinomas posoperatorios, es probable que debido a un drenaje ureteral inadecuado a través del catéter, aunque no se puede descartar la falla tardía del sellador. En su serie de siete pacientes sometidos a CCN por vía laparoscópica, Janetschek y col. (1998) coagularon el lecho de la resección con el coagulador de haz de argón y luego lo sellaron con goma de fibrina. En los pacientes de su serie no se colocaron tutores. Luego de la operación todos los sujetos se sometieron a ecografía renal y no se demostró pérdida de orina.

Harmon y col. (2000) informaron su experiencia con CCN por vía laparoscópica para resecar masas renales sólidas en 15 pacientes (cuadro 103-8). Los riñones se movilizaron por completo para permitir el examen de todo el parénquima renal. Se emplearon cortes ultrasónicos para seccionar el parénquima renal y se logró la hemostasia mediante coagulación con haz de argón, así como con gasas de celulosa regenerada oxidada. Los tumores se introdujeron en una bolsa impermeable y se extrajeron enteros para determinar los márgenes quirúrgicos por congelación. Se completaron con éxito las CCN por vía laparoscópica sin complicaciones en ningún paciente. El tamaño tumoral medio fue de 2,3 cm (intervalo, 0,8 a 3,5 cm), el tiempo quirúrgico medio fue de 170 minutos (intervalo, 105 a 240 minutos) y la pérdida media de sangre estimada fue de 368 mL (intervalo, 75 a 1.000 mL). Los pacientes estuvieron internados durante un tiempo medio de 2,6 días (intervalo, 2 a 4 días). Todos los márgenes quirúrgicos fueron negativos y la lesión definitiva fue carcinoma de células renales en 12 casos y oncocitoma en tres. Luego de un seguimiento medio de 14 meses (intervalo, 3 a 24 meses), no se observaron casos de recurrencia tumoral o siembra en los orificios de acceso para los trocares.

En una serie europea combinada, Abbou y col. (2000) **describieron 53 pacientes sometidos a CCN por vía laparoscópica debido a una masa renal menor que 5 cm. Se logró la hemostasia en el momento de la resección en cuña con coagulación bipolar y celulosa cubierta con goma de fibrina. Se observó carcinoma de células renales en 35 pacientes. Luego de un seguimiento medio de 3 años se comunicó una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 100%.**

En las masas renales sólidas se puede realizar CCN por vía laparoscópica en forma segura con modalidades innovadoras para lograr la hemostasia. Esta técnica permite objetivos quirúrgicos bastante similares a los de la CCN a cielo abierto como método efectivo para tratar tumores renales pequeños. Las técnicas de hemostasia más nuevas podrían permitir un aumento de las aplicaciones de esta cirugía.

Cuadro 103-8. *Cirugía conservadora de nefronas por vía laparoscópica*

Autor	*n*	*Tamaño (cm)*	*Tiempo en el quirófano (minutos)*	*PSE (mL)*	*Lesión*	*Márgenes*	*TDI (días)*	*Seguimiento (meses)*	*Complicaciones*
Janetschek y col., 1998	7	1-2	231 (180-300)	311 (190-800)	Célula renal 5 Quiste complejo 5	7/7 neg	4,5 (3-6)	18 (7-35) sin recurrencias	Neumotórax
Abbou y col., 2000	53	1-5	191 (90-320)	725 (90-320)	Célula renal 35 Benigna 15 Linfoma 1	N/D	5,4	36 sin recurrencias	Abierto en forma encubierta 3 Hemorragia tardía 1 OID 1
Harmon y col., 2000	15	1-3	170 (105-240)	368 (75-100)	Célula renal 12 Oncocitoma 3	15/15 neg	2,6 (2-3)	8 (1-18) sin recurrencias	Infección del orificio de acceso del trocar

PSE, pérdida de sangre estimada; TDI, tiempo de internación; N/D, no disponible; neg, negativo; OID, obstrucción del intestino delgado.

TÉCNICAS LAPAROSCÓPICAS DE ABLACIÓN

En un esfuerzo por disminuir la morbilidad, se investigan varios métodos nuevos para tratar lesiones renales pequeñas in situ. Estas técnicas sirven para reducir la pérdida de sangre, la disección y las complicaciones cuando se comparan con los abordajes que extirpan tejidos. Asimismo, estas modalidades pueden usarse bajo guía de estudios de diagnóstico por imágenes para eliminar la necesidad de intervención quirúrgica. Se investigaron crioterapia, ablación por radiofrecuencia (RF), ultrasonido concentrado de alta intensidad, terapia con microondas y radiación de alta intensidad como herramientas para extirpar tumores renales.

Criocirugía

La crioterapia ha sido una de las técnicas ablativas más evaluadas. Muchos investigadores demostraron la capacidad de inducir necrosis tisular con temperaturas de –20°C (Chosy y col., 1996; Campbell y col., 1998; Bishoff y col., 1999; Gill y Novick, 1999). El congelamiento rápido desencadena la formación de cristales en la microvasculatura, en los espacios extracelulares y dentro de las células. Esto último produce el desacople de la fosforilación oxidativa y la ruptura de las membranas plasmáticas de las células, con el desvío posterior de los solutos. La falla progresiva de la microvasculatura genera la lesión de las células endoteliales, edema y agregación plaquetaria, con trombosis y oclusión vascular (Bishoff y col., 1999).

Se emplearon abordajes percutáneo, a cielo abierto y por vía laparoscópica para la crioablación. Para la criodestrucción adecuada es necesario monitorear la "bola de hielo" resultante durante la operación. Hasta el presente no se comprobó que la RM y la TC fueran métodos confiables para detectar la progresión de la bola de hielo. No obstante, en la ecografía la región que se sometió a la crioablación aparecía hipoecoica y revelaba una pérdida de las características normales del flujo en el Doppler color, que se asemejaba bastante al tamaño y la ubicación de la bola de hielo (Delworth y col., 1996; Campbell y col., 1998; Bishoff y col., 1999; Gill y Novick, 1999). **Para monitorear la progresión de la bola de hielo el laparoscopio permite usar ecografía intraoperatoria por vía laparoscópica. Campbell y col.** (1998) **demostraron que la bola de hielo observada en la ecografía intraoperatoria por vía laparoscópica debe superar por lo menos 3,1 mm el borde externo de la lesión renal para asegurar que se alcanzó una temperatura de –20°C en los tejidos más alejados de la sonda.** En consecuencia, las lesiones más grandes requieren numerosas fases con muchas sondas para lograr una ablación adecuada.

El examen microscópico del sitio sometido a ablación de inmediato luego del procedimiento revela la presencia de hemorragia extensa dentro de los espacios glomerulares y tubulares. Una semana después de la criocirugía, la lesión refleja cuatro zonas histológicas diferentes desde el centro: 1) necrosis completa, 2) infiltrado inflamatorio, 3) hemorragia y 4) fibrosis y regeneración. A las 13 semanas estas zonas se reemplazan por tejido conectivo fibroso, con detritos celulares necróticos ocasionales (Bishoff y col., 1999). **La literautra sobre crioterapia no presenta evidencias definitivas que indiquen que el tamaño de la bola de hielo observado durante la crioablación se correlacione con precisión con los cambios histopatológicos descritos.**

Entre las complicaciones de la criocirugía se incluyen la formación de fístulas urinarias, la hemorragia posterapéutica y la lesión de estructuras adyacentes, como el sistema colector, el intestino y el hígado. Si se tiene en cuenta que incluso el contacto momentáneo de la criosonda activa puede generar necrosis y fibrosis, se podrían producir resultados desastrosos (Campbell y col., 1998). **Bishoff y col.** (1999) **observaron adherencias severas entre el riñón sometido a crioablación y el intestino suprayacente en modelos porcinos de riñones no retroperitonizados. No se observaron evidencias de lesiones intestinales ni de fístulas. Gill y col.** (1999) **informaron la complicación de obstrucción del intestino delgado cuando la criosonda contactó con un asa intestinal en forma inadvertida durante la crioablación de riñones porcinos por vía laparoscópica.** Campbell y col. (1998) describieron una estenosis obstructiva de la unión pieloureteral.

Hasta el presente sólo hay ensayos clínicos limitados a corto plazo que evaluaron la eficacia de la crioablación en pacientes selectos. Rodríguez y col. (2000) desarrollaron el procedimiento en ocho pacientes con tumores renales pequeños (media, 2 cm). A los 9 meses de seguimiento los autores identificaron a un paciente con una lesión creciente en el área de la crioablación que se demostró que era una recurrencia del carcinoma de células renales en la biopsia. Levin y col. (2000) efectuaron crioblaciones por vía laparoscópica en 39 pacientes y observaron uno con recurrencia a los 9 meses. Shingleton y col. (2000) realizaron crioablaciones bajo guía de RM por vía percutánea en 17 pacientes con 18 tumores renales; un tumor requirió retratamiento debido a una porción del tumor en crecimiento en la TC efectuada al mes. En estos informes de recurrencias locales a corto plazo se indicó que debe desarrollarse una investigación más profunda para predecir la función definitiva de la crioterapia en el tratamiento de los tumores renales.

Ablación del tejido intersticial por radiofrecuencia

La ablación por RF se empleó en una cantidad de aplicaciones clínicas diferentes, como ablación de arritmias cardíacas y tratamiento de lesiones provenientes del hígado, el sistema nervioso y el hueso (Zlotta y col., 1997; Dupuy, 1999; McGovern y col., 1999; Nakada, 1999; Crowley y col., 2001). Los urólogos utilizaron esta tecnología para tratar la hipertrofia benigna de la próstata por medio de un abordaje transuretral.

La energía de RF puede ingresar por vía percutánea, laparoscópica o a través de un abordaje a cielo abierto bajo guía ecográfica, fluoroscópica, de TC o RM. La energía de RF regresa al generador a través de una plancha a tierra que completa el circuito eléctrico. **La sonda transporta la corriente alterna de ondas de ra-**

dio de alta frecuencia que hace que los iones locales vibren y la resistencia en el tejido genera calor hasta el punto de producir deshidratación (coagulación térmica). El examen microscópico revela edema intenso de la estroma y epitelial, con hipereosinofilia marcada y picnosis en forma inmediata después del tratamiento con RF (Zlotta y col., 1997). **Luego de varios días a semanas, el tejido se reemplaza por necrosis coagulativa, con zonas concéntricas de infiltrado inflamatorio, hemorragia y fibrosis** (Crowley y col., 2001).

El tamaño de la lesión se puede controlar con precisión mediante monitoreo de la temperatura o la resistencia. Los sistemas basados en la temperatura dependen de termocuplas sumergidas dentro de las puntas de los electrodos. Se aplican cantidades suficientes de energía de RF (entre 10 y 90 W) para aumentar la temperatura hasta el mínimo de 60°C requeridos para inducir necrosis coagulativa (Crowley y col., 2001). Sin embargo, la observación de que la temperatura registrada al límite de la ablación se encuentra entre 20 y 30°C más fría que la temperatura registrada en la termocupla crea incertidumbre acerca de la cantidad de tejido que se deshidrató. Debido a esto algunos autores impulsan un sistema basado en la resistencia, que aplica energía de RF a un circuito eléctrico hasta que el tejido está lo bastante deshidratado para transformarse en un aislante. De esta manera se bloquea el flujo de energía de RF que vuelve a la plancha. La disminución de la resistencia del tejido en forma gradual sugiere que la lesión térmica continúa en evolución; un aumento de la resistencia (hasta alrededor de 200 Ω) sugiere que el tejido se deshidrató y que es poco probable que se produzca mayor lesión térmica (Lewin y col., 1998).

Aunque se emplearon ecografía, fluoroscopia, TC y RM para determinar la posición del paciente y colocar la sonda de RF por vía percutánea, no se demostró que ninguna de estas modalidades sea confiable para monitorear la lesión de RF durante la cirugía. En la imagen ecográfica no se observa un cambio inmediato en la ecoestructura en el área sometida a la ablación por RF, y la ecografía Doppler color y potenciada no ofrecen beneficios adicionales debido a hallazgos variables e inconstantes (Crowley y col., 2000). Asimismo, el tratamiento con RF a veces puede afectar la imagen ecográfica (Zlotta y col., 1997).

Crowley y col. (2000) hallaron que la TC es excelente para determinar la posición del paciente y la sonda, y para obtener imágenes posterapéuticas inmediatas, pero no se empleó para el monitoreo intraoperatorio. Lewin y col. (1998) usaron RM para monitorear la destrucción del tejido en tiempo real con ablación por RF. Este grupo demostró una zona con señal disminuida rodeada por un anillo hiperintenso en la imagen T_2 y en las imágenes STIR (turbo short inversion-time inversion recovery). Sin embargo, las imágenes confirmatorias obtenidas después de concluir la sesión de ablación revelan una tendencia de estas imágenes T_2 a subestimar el tamaño de la lesión por RF. Por lo tanto, en lo que concierne al monitoreo intraoperatorio de la intensidad de la RF no hay una modalidad de diagnóstico por imágenes que asegure en tiempo real una extensión suficiente de tejido sometido a ablación junto con la prevención de la lesión del parénquima normal adyacente.

Walther y col. (2000) exploraron 14 tumores menores de 5 cm en cuatro pacientes con varias lesiones renales y efectuaron ablación por RF justo antes de la exéresis quirúrgica. Se observó un efecto terapéutico completo inmediato en 10 de los 11 pacientes; en el último caso, sólo se logró la ablación del 35% del tumor. Si se excluyen las contradicciones técnicas, al igual que los primeros resultados de la crioablación, este fracaso inicial del tratamiento debe considerarse en el contexto de ensayos clínicos propectivos a largo plazo.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA RENAL LAPAROSCÓPICA

Las complicaciones son una consecuencia inevitable de la práctica quirúrgica. Incluso cuando la cirugía la realizan los individuos más experimentados, se pueden obtener resultados indeseables debido a factores relacionados con el paciente, el ambiente del quirófano y el azar. Por lo tanto, se deben destacar los esfuerzos para prevenir y comprender la situación de los pacientes. Asimismo, si se presentan complicaciones, con frecuencia se pueden minimizar si se reconocen en etapa temprana y se tratan de manera apropiada.

La cirugía renal por vía laparoscópica comparte varios riesgos con los abordajes tradicionales a cielo abierto; sin embargo, el tipo y la presentación de estas complicaciones son diferentes. Se debe recordar que todas las situaciones son problemas individuales y que pueden surgir problemas únicos que requerirán acciones innovadoras.

Pueden aparecer complicaciones durante cada paso de la nefrectomía por vía laparoscópica. Se informaron problemas relacionados con el abordaje, como lesión de órganos sólidos, lesión intestinal, hematoma de la pared abdominal y lesiones de los vasos epigástricos. **Las complicaciones hemorrágicas pueden disminuir al mínimo si se examina el abdomen con cuidado al final de la cirugía. La observación después de reducir la presión intraabdominal puede revelar vasos sangrantes que estaban obstruidos por el neumoperitoneo. También se debe examinar el área de disección quirúrgica y los orificios de acceso para los trocares en forma meticulosa. Las áreas que suelen sangrar dentro del abdomen luego de la operación son la glándula suprarrenal, el mesenterio, los vasos gonadales y el muñón ureteral.**

En pacientes sometidos a cirugía renal por vía laparoscópica otro problema factible es la sobrecarga de volumen. En el abordaje laparoscópico los pacientes tienen menos pérdidas insensibles en comparación con los sometidos a cirugía a cielo abierto. También se produce oliguria de origen vascular que no debe tratarse en forma agresiva porque la diuresis aparece luego de que desaparece el neumoperitoneo. En sujetos con disminución de la reserva cardíaca, la sobrecarga de volumen puede desencadenar insuficiencia cardíaca congestiva manifestada por oliguria. La producción escasa de orina o la inestabilidad hemodinámica en el período posoperatorio indican la necesidad de iniciar una evaluación para descartar sangrado; si la evaluación es negativa, se puede inducir la diuresis.

Otras complicaciones informadas con frecuencia son hernia incisional después de extraer la pieza entera, entumecimiento transitorio del muslo, íleo prolongado, embolia pulmonar, neumonía, lesión del plexo braquial y lesión intestinal no reconocida (Copcoat y col., 1992; Kavoussi y col., 1993; Kerbl y col., 1993a, 1993b, 1994a; Rassweiler y col., 1993, 1996; Nicol y col., 1994; Perez y col., 1994; Parra y col., 1995; Keeley y Tolley, 1998; Rozenberg y col., 1999).

La lesión intestinal no reconocida es una complicación posible de todo procedimiento quirúrgico transabdominal o retroperitoneal. Durante la cirugía a cielo abierto las lesiones intestinales suelen reconocerse y tratarse en el momento del procedimiento. **Una de las complicaciones más devastadoras consecuencia de la cirugía laparoscópica es la lesión intestinal no reconocida. Como sólo el 10% del instrumental laparoscópico está en el campo visual, estas lesiones pueden presentarse fuera del campo visual del cirujano. La incidencia combinada de lesiones intestinales en la literatura es de 1,3 por cada 1.000 casos** (Bishoff y col., 1999). **La mayoría (69%) no se reconoce en el momento de la cirugía. Los segmentos de intestino delgado padecen el 58% de las lesiones, seguidos por el colon (32%) y el estómago (7%). El 50% de las lesiones intestinales es generado por el electrobisturí y el 32% se produce durante la inserción de la aguja de Veress o el trocar.**

En el grupo de laparoscopia, la presentación de las lesiones intestinales difiere de la descrita para las lesiones posteriores a operaciones a cielo abierto con peritonitis. En los casos típicos los pacientes con lesiones intestinales no reconocidas después de la laparoscopia presentan dolor persistente y creciente en el orificio de acceso del trocar que está más cerca de la lesión intestinal. Los signos y síntomas tardíos son náuseas, diarrea, anorexia, fiebre escasa, persistencia de ruidos intestinales y recuento de glóbulos blancos bajo o normal. El estado del paciente se puede deteriorar con rapidez y dar paso a inestabilidad hemodinámica y muerte si la lesión no se reconoce y trata con rapidez. La TC es la modalidad diagnóstica inicial de elección (Cadeddu y col., 1997) y suele ser necesaria una exploración a cielo abierto para evacuar el contenido intestinal derramado y efectuar la reparación requerida.

Se comunicaron tasas de complicaciones en varias revisiones grandes multiinstitucionales de nefrectomías simples por vía laparoscópica. En una serie de 185 pacientes, Gill y col. (1995) informaron una tasa de complicaciones globales del 12% en enfermedades benignas, con un 5% de los casos que requirió conversión a cirugía a cielo abierto. En su serie, la incidencia de complicaciones disminuyó en grado notable al aumentar la experiencia. **De hecho, el 70% de las complicaciones se tradujo durante los primeros 20 casos en cada institución. Otros informes también respaldan la presencia de una curva de aprendizaje de alrededor de 20 nefrectomías por vía laparoscópica** (Keeley y Tolley, 1998; Rassweiler y col., 1998; Fahlenkamp y col., 1999).

Rassweiler y col. (1998) publicaron los resultados de una serie de 482 nefrectomías por vía laparoscópica (444 procedimientos debido a enfermedad benigna) realizadas por 20 cirujanos en 14 centros médicos europeos diferentes, e informaron una tasa de complicaciones globales del 6%, con un 10% de los casos convertido a cirugía a cielo abierto. **La mayoría de los pacientes que requirieron conversión tenía causas infecciosas para las anomalías renales como indicación principal para resecar el riñón. El sangrado fue la causa más frecuente de conversión a cielo abierto, seguido por la incapacidad del cirujano de hallar el hilio renal en el momento de su disección.**

Hemal y col. (1999) presentaron una serie de 126 nefrectomías por vía laparoscópica realizadas debido a enfermedades benignas. En su serie, el 12% (15 de 126) de los pacientes requirió conversión a un procedimiento quirúrgico a cielo abierto. La incidencia global de complicaciones mayores y menores fue del 17% (22 de 126).

En 1998, Cadeddu y col. informaron una tasa de complicaciones mayores y menores del 9,6% en una serie de 157 nefrectomías radicales por vía laparoscópica. **En una comparación contemporánea de nefrectomías radicales por vía laparoscópica y a cielo abierto, Chan y col.** (2001) **no hallaron diferencias en la cantidad y la severidad de las complicaciones.**

CONCLUSIONES

La laparoscopia surgió como una herramienta poderosa mínimamente invasiva para tratar las lesiones renales. En una amplia variedad de aplicaciones los pacientes se benefician con la menor morbilidad, sin sacrificar las evoluciones terapéuticas. Lamentablemente, la disponibilidad de cirugía renal por vía laparoscópica es limitada.

Para adquirir destreza en laparoscopia se debe efectuar un entrenamiento intenso y una práctica frecuente, que permitan mantener la pericia. A diferencia de lo que ocurre en cirugía general y ginecología, no hay procedimientos urológicos simples y de realización frecuente que le den a la mayor parte de los cirujanos urólogos la oportunidad de reforzar su destreza en laparoscopia. Los cursos de fin de semana y los casos ocasionales no alcanzan para lograr la experiencia necesaria.

Para que la laparoscopia se convierta en una parte integral de la corriente principal de la urología, se necesitan cambios en la educación y avances en la tecnología. Los grupos grandes de comunidades y las prácticas académicas deben identificar cirujanos urólogos que aprendan los abordajes laparoscópicos. Estos individuos deben recibir apoyo mediante la derivación de casos para mantener la pericia quirúrgica. Se deben desarrollar métodos originales para guiar y monitorear el progreso mediante el uso de tecnologías de telecomunicación. Los avances continuos en las técnicas de sutura, engrapado y modalidades de robótica y diagnóstico por imágenes ayudarán a abreviar la curva de aprendizaje asociada con esta nueva técnica y aumentarán el acceso de los pacientes a los beneficios ofrecidos por la cirugía laparoscópica.

Ésta representa un avance significativo en el tratamiento quirúrgico de las anomalías renales; sin embargo, esta técnica de abordaje no es sino un escalón en la evolución

de la cirugía. Los resultados iniciales de las técnicas ablativas son promisorios y predicen un eventual manejo no operatorio de la mayor parte de las lesiones renales.

BIBLIOGRAFÍA

Reseña histórica

Baba S, Nakagawa K, Nakamura, et al: Experience of 143 cases of laparoscopic surgery in urology—clinical outcome in comparison to open surgery. Jpn J Urol 1996;87:842-850.

Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al: Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991;146:278-282.

Copcoat MJ, Joyce AJ, Popert R, et al: Laparoscopic nephrectomy—the King's experience. Minim Invasive Ther 1992;1(Suppl):67.

Doublet JD, Barreto HS, Degromont AC, et al: Retroperitoneal nephrectomy: Comparison of laparoscopy with open surgery. World J Surg 1996;20:713-716.

Griffith DO, Schussler WW, Vancaille TH: Laparoscopic lymphadenectomy: A low morbidity alternative for staging pelvic malignancies. J Endourol 1990;4:S84.

Hemal AK, Talwar M, Wadhwa SN, Gupta NP: Retroperitoneoscopic nephrectomy for benign diseases of the kidney: Prospective nonrandomized comparison with open surgical nephrectomy. J Endourol 1999;13:425-431.

Kavoussi LR, Kerbl K, Capelouto CC, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal neoplasms. Urology 1993;42:603-609.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR: Laparoscopic nephrectomy: Current status. Arch Esp Urol 1993a;46:581-584.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR: Laparoscopic nephrectomy. BMJ 1993b;307:1488-1489.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, et al: Transperitoneal nephrectomy for benign disease of the kidney: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. Urol 1994;43:607-613.

Nicol DL, Winkle DC, Nathanson LK, Smithers B: Laparoscopic nephrectomy for benign disease. Br J Urol 1994;73:237-241.

Pérez MG, Parra RO, Boullier JA, et al: Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. J Urol 1995;153:1171.

Rassweiler JJ, Henkel TO, Stock C, et al: Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Indications and results. J Endourol 1993;7:S175.

Rassweiler JJ, Frede T, Henkel TO, et al: Nephrectomy: A comparative study between the transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic versus the open approach. Eur Urol 1998;33:489-496.

Rassweiler JJ, Stock C, Frede T, et al: Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in comparison with conventional nephrectomy. Urologe A 1996;35:215-222.

Rozenberg H, Bruyere F, Abdelkader T, et al: Transperitoneal laparoscopic nephrectomy. Prog Urol 1999;9:1034-1038.

Evaluación y preparación del paciente

Adams JB, Marco AD, Averch TD, et al: Physiologic changes during laparoscopy utilizing 20 mm Hg intra-abdominal pressure. J Endourol 1995;9:S152.

Arthure H: Laparoscopy hazard. BMJ 1970;4:492.

Bishoff JT, Allaf ME, Kirkels W, et al: Laparoscopic bowel injury: Incidence and clinical presentation. J Urol 1999;3:887-891.

Cadeddu JA, Chan DY, Hedican, et al: Retropentoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. J Endourol 1999;13:567-570.

Chen RN, Moore RG, Cadeddu JA, et al: Laparoscopic renal surgery in patients at high risk for intra-abdominal or retroperitoneal scarring. J Endourol 1998;12:143-146.

Hodgson C, McClelland RMA, Newton JR: Some effects of the peritoneal insufflation of carbon dioxide at laparoscopy. Anaesthesia 1970:25:382.

Lew JKL, Gin T, Oh TE: Anaesthetic problems during laparoscopic cholecystectomy. Anaesth Intens Care 1992;20:91.

Monk TG, Weldon BC: Anesthetic considerations for laparoscopic surgery. J Endourol 1992;6:89.

Nunn J: Respiratory aspects of anesthesia. In Applied Respiratory Physiology. London, Butterworths, 1987, p 350.

Abordajes quirúrgicos

Adams JB, Micali S, Moore RG, et al: Complications of extraperitoneal balloon dilation. J Endourol 1996;10:375-378.

Barreto H, Doublet JD. Peraldi et al: Kidney surgery using lumbar endoscopy: Initial expenences. Prog Urol 1995;5:384-389.

Cadeddu IA, Chan DY, Hedican, et al: Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. J Endourol 1999;13:567-570.

Doublet JD, Barreto HS, Degromont AC, et al: Retroperitoneal nephrectomy: Comparison of laparoscopy with open surgery. World J Surg 1996;20:713-716.

Gasman D, Saint F, Barthelemy Y, et al: Retroperitoneoscopy: A laparoscopic approach for adrenal and renal surgery. Urology 1996;47:801-806.

Gill IS, Rassweiler JJ: Retroperitoneoscopic renal surgery: Our approach. Urology 1999;54:734-738.

Hsu TH, Sung GT, Gill IS: Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. J Endourol 1999;13:713-718.

Keeley FX, Sharma NK, Tolly DA: Hand assisted laparoscopic nephroureterectomy. J Urol 1997;157:399.

McDougall EM, Clayman RV: Laparoscopic nephrectomy for benign disease: Comparison of the transperitoneal and retroperitoneal approaches. J Endourol 1996;10:45-49.

Nakada SY: Hand-assisted laparoscopic nephrectomy. J Endourol 1999;13:9-14.

Nakada SY, Moon TD, Gist M, Mahvi D: Use of the pneumo sleeve as an adjunct in laparoscopic nephrectomy. Urology 1997;49:612-613.

Rassweiler JJ, Fornara P, Weber M, et al: Laparoscopic nephrectomy: The experience of the laparoscopic working group of the German Urologic Association. J Urol 1998a;160:18-21.

Rassweiler JJ, Seemann O, Frede T, et al: Retroperitoneoscopy: Experience with 200 cases. J Urol 1998b;160:1265-1269.

Wolf JS, Moon TD, Nakada SY: Hand assisted laparoscopic nephrectomy: Comparison to standard laparoscopic nephrectomy. J Urol 1998;160:22-27.

Nefrectomía simple

Baba S, Nakagawa K, Nakamura, et al: Experience of 143 cases of laparoscopic surgery in urology—clinical outcome in comparison to open surgery. Jpn J Urol 1996;87:842-850.

Bercowsky E, Shalhav AL, Portis A, et al: Is the laparoscopic approach justified in patients with xanthogranulomatous pyelonephritis? Urology 1999;54:437-442.

Borten M: Laparoscopic Complications: Prevention and Management. Toronto, BC Decker, 1986, pp 317-329.

Cadeddu JA, Regan F, Kavoussi LR, Moore RG: The role of computerized tomography in the evaluation of urological surgery. J Urol 1997;158:1349-1352.

Capelouto CC, Kavoussi LR: Complications of laparoscopic surgery. Urology 1993;42:2-12.

Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al: Laparoscopic nephrectomy. N Engl J Med 1991;324:1370.

Desgrandchamps F, Gossot D, Jabbour ME, et al: A 3 trocar technique for transperitoneal laparoscopic nephrectomy. J Urol 1999;161:1530-1532.

Doublet JD, Belair G: Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy is safe and effective in obese patients: A comparative study of 55 procedures. Urology 2000;56:63-66.

Eraky I, el-Kappany H, Shamaa MA, Ghoneim MA: Laparoscopic nephrectomy: An established routine procedure. J Endourol 1994;8:275-278.

Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P, et al: Complications of laparoscopic procedures in urology: Experience with 2,407 procedures at 4 German centers. J Urol 1999;162:765-771.

Fazeli-Matin S, Gill IS, Hsu TH, et al: Laparoscopic renal and adrenal surgery in obese patients: Comparison to open surgery. J Urol 1999;162:665-669.

Frincke L, Doehn C, Steinhoff J, et al: Treatment of post-transplant hypertension by laparoscopic bilateral nephrectomy. Transplantation 1998;65:1182-1187.

Gill IS, Kavoussi LR, Clayman RV, et al: Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: A multi-institutional review. J Urol 1995;154:479-483.
Gupta NP, Agrawal AK, Sood S: Tubercular pyelonephritic nonfunctioning kidney—another relative contraindication for laparoscopic nephrectomy: A case report. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1997;7:131-134.
Gupta NP, Hemal AK, Goel A, Kumar M: Retroperitoneoscopic nephrectomy for benign kidney disease: A single center experience. (Abstract.) J Endourol 1999;13:PS9-PS15.
Hassan HM: A modified instrument and method for laparoscopy. Am J Obstet Gynecol 1971;110:886-887.
Hsu TH, Sung GT, Gill IS: Retroperitoneoscopic approach to nephrectomy. J Endourol 1999;13:713-718.
Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, et al: Laparoscopic nephrectomy in the markedly obese living renal donor. Urology 2000;56:926-929.
Keeley FX, Tolley DA: A review of our first 100 cases of laparoscopic nephrectomy: Defining risk factors for complications. Br J Urol 1998;82:615-618.
Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, et al: Transperitoneal nephrectomy for benign disease of the kidney: A comparison of laparoscopíc and open surgical techniques. Urology 1994a;43:607-613.
Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR: Laparoscopic nephrectomy: The Washington University experience. Br J Urol 1994b;73:231-236.
Landman J, Collyer WC, Olweny E, et al: Laparoscopic renal ablation: An in vitro comparison of currently available electrical tissue morcellators. Urology 2000;56:677-681.
Mendoza D, Newman R, Cohen M, et al: Laparoscopic complications in markedly obese urologic patients: A multi-institutional review. J Urol 1996;48:562-567.
McDougall EM, Clayman RV: Laparoscopic nephrectomy for benign disease. J Endourol 1996;10:45-49.
Moore RG, Chen RN, Hedican SP: Laparoscopic subcapsular nephrectomy. J Endourol 1998;12:263-264.
Nicol DL, Winkle DC, Nathanson LK, Smithers B: Laparoscopic nephrectomy for benign disease. Br J Urol 1994;73:237-241.
Parra RO, Perez MG, Boullier JA, Cummings JM: Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. J Urol 1995;153:1171-1174.
Pérez MG, Parra RO, Boullier JA, et al: Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. J. Urol 1994;2:151 667a.
Rassweiler JJ, Fornara P, Weber M, et al: Laparoscopic nephrectomy: The experience of the laparoscopic working group of the German Urologic Association. J Urol 1998a;160:18-21.
Rassweiler JJ, Frede T, Henkel TO, et al: Nephrectomy: A comparative study between the transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic versus the open approach. Eur Urol 1998b-33:489-496.
Rassweiler JJ, Henkel TO, Potempa, et al: Transperitoneal laparoscopic nephrectomy: Training, technique and results. J Endourol 1993;7:505-515.
Rassweiler JJ, Seemann O, Frede T, et al: Retroperitoneoscopy: Experience with 200 cases. J Urol 1998c,160:1265-1269.
Rassweiler JJ, Stock C, Frede T, et al: Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in comparison with conventional nephrectomy. Urologe A 1996;35:215-222.
Urban DA, Kerbl K, McDougall EM et al: Organ entrapment and renal morcellation: Permeability studies. J Urol 1993;150:1792.
Walther MM, Lyne JC, Libutti SK, et al: Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A pilot study. Urology 1999;53:496-501.

Nefrectomía transperitoneal laparoscópica del donante

Bartlett ST, Evans D, Wilson J, et al: Results of 295 laparoscopic live donor kidney transplants at one institution. (Abstract A-129.) American Society of Transplant Surgeons 25th Annual Meeting, May 19-21,1999a, Chicago.
Bartlett ST, Schweitzer EJ: Laparoscopic living donor nephrectomy for kidney transplantation: The University of Maryland experience. Dialysis Transplantation 1999b, June:318-331.
Chiu AW, Chang LS, Birkett DH, Babayan RK: The impact of pneumoperitoneum, pneumoretroperitoneum and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. J Am Coll Surg 1995;181:397-406.
Cockroft DW, Gault MW: Prediction of creatinine from serum creatinine. Nephron 1976;16:31.
Dachman AH, Newmark GM, Mitchell MT, Woodle ES: Helical CT examination of potential kidney donors. Am J Roentgenol 1998;171:193-200.
D'Alessandro AM, Sollinger HW, Knechtle SJ: Living related and unrelated donors for kidney transplantation: A 28 year experience. Ann Surg 1995;222:353-364.
Del Pizzo Ji, Sklar GN, You-Cheong JW, et al: Helical computerized tomography arteriography for evaluation of live renal donors undergoing laparoscopic nephrectomy. J Urol 1999;162:31-34.
Demarco T, Amin M, Harty JI: Living donor nephrectomy: Factors influencing morbidity. J Urol 1982;127:1082-1083.
Dunkin BJ, Johnson LB, Kuo PC: A technical modification eliminates early ureteral complications after laparoscopic donor nephrectomy. J Am Coll Surg 2000;190:96-97.
Dunn JF, Nylander WA, Richie RE, et al: Living related kidney donors: A 14 year experience. Ann Surg 1996;203:637-642.
Edye M, Andrei V, Rodriguez G, et al: Recipient renal function and early graft loss following laparoscopic donor nephrectomy. (Abstract A-131.) American Society of Transplant Surgeons 25th Annual Meeting, May 19-21, 1999, Chicago.
Engen D: Transplantation Update. AUA Update Series 1997;16:27.
Fabrizio MD, Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR: Laparoscopic live donor nephrectomy. Urol Clin North Am 1999;26:247-255.
Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 1997;338:1741-1751.
Flowers JL, Jacobs S, Cho E, et al: Comparison of open laparoscopic live donor nephrectomy. Ann Surg 1997;226:483-490.
Foss A, Leivestad T, Brekke IB, et al: Unrelated living donors in 141 kidney transplantations. Transplantation 1998;66:49-52.
Hensman C, Lionel G, Hewett P, Mohan Rao M: Laparoscopic live donor nephrectomy: The preliminary experience. Aust N Z J Surg 1999;69:365-368.
Hiller J, Sroka M, Holochek MJ, et al: Functional advantages of laparoscopic live-donor nephrectomy compared with conventional open-donor nephrectomy. J Transplant Coord 1997;7(3):134.
Ishikawa A, Suzuki K, Saisu K, et al: Endoscopy assisted live donor nephrectomy: Comparison between laparoscopic and retroperitoneoscopic procedures. Transplant Proc 1998;30:165-167.
Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ: Laparoscopic donor nephrectomy: Current role in renal allograh procurement. Urology 2000a;55:870-811.
Jacobs SC, Cho E, Dunkin BJ, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: The University of Maryland 3-year experience. J Urol 2000b;164:1494-1499.
Jacobs SC, Flowers JL, Dunkin B, et al: Living donor nephrectomy. Curr Opin Urol 1999;9:115-120.
Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, et al: Complications and risks of living donor nephrectomy. Transplantation 1997;64:1124-1128.
Kavoussi LR, Ratner LE: Laparoscopic donor nephrectomy. Kidney Int 2000;57:2175-2186.
Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, et al: The evaluation of living renal transplant donors: Clinical practice guidelines. Ad Hoc Clinical Practice Guidelines Subcommittee of the Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. J Am Soc Nephrol 1996;7:2288.
Kuo PC, Cho ES, Flowers JL, et al: Laparoscopic living donor nephrectomy and multiple renal arteries. Am J Surg 1998;176:559-563.
Kuo PC, Plotkin JS, Stevens S, et al: Outcomes of laparoscopic donor nephrectomy in obese patients. Transplantation 2000;69:180-182.
London ET, Hung SH, Nehaus AMC, et al: Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO_2 pneumoperitoneum. Ann Surg 2000;231:195-201.
London E, Neuhaus A, Ho H, et al: Beneficial effect of volume expansion on the altered renal hemodynamics of prolonged pneumoperitoneum. (Abstract 85.) American Society of Transplant Surgeons. Book of Abstracts, Chicago, May, 1998a.
London E, Perez R, McVicar J, et al: Equivalent renal allograft function with laparoscopic versus open live donor nephrectomies. (Abstract 242.) American Society of Transplant Surgeons. Chicago, Book of Abstracts, May, 1998b.

London E, Rudich S, McVicar J, et al: Equivalent renal allograft function with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. Transplant Proc 1999;31:258- 260

McDougall EM, Monk TG, Wolf JS, et al: The effect of prolonged pneumoperitoneum on renal function in an animal model. J Am Coll Surg 1996,182:317-328.

Nakada SY, Moon TD, Gist M, et al: Use of the Pneumo Sleeve as an adjunct in laparoscopic nephrectomy. Urology 1997;49:612-613.

Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, et al: Open versus laparoscopic donor nephrectomy: Is there a difference in recipient renal function? (Abstract 427.) American Society of Transplant Physicians, 17th Annual Meeting, May 9-13, 1998. Chicago.

Nogueira JM, Cangro CB, Fink JC, et al: A comparison of recipient renal outcomes with laparoscopic versus open live donor nephrectomy. Transplantation 1999;67:722-728.

Philosophie B, Kuo PC, Schweitzer EJ, et al: Laparoscopic versus open donor nephrectomy. Transplantation 1999;68:497-502.

Plat JF, Ellis JH, Korobkin M, Reige K: Helical CT evaluation of potential kidney donors: Findings in 154 subjects. AJR Am J Roentgenol 1997;169:1325-1330.

Rassweiler J, Frede T, Henkel TO, et al: Nephrectomy: A comparative study between the transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic versus the open approach. Eur Urol 1998;33:489-496.

Ratner LE, Ciseck LJ, Moore RG, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy. Transplantation 1995;60:1047.

Ratner LE, Hiller J, Sroka R, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy removes disincentives to live donation. Transplant Proc 1997a;29:3402-3403.

Ratner LE, Kavoussi LR, Chavin KD, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: Technical considerations and allograft vascular length. Transplantation, Letter to the editor, 1998a;65(12): 1657.

Ratner LE, Kavoussi LR, Schulum PG, et al: Comparison of laparoscopic live donor nephrectomy versus the standard open approach. Transplantation Proceedings, 1997b,29: 138-139.

Ratner LE, Kavoussi LR, Sroka M, et al: Laparoscopic assisted live donor nephrectomy—a comparison with the open approach. Transplantation 1997c;63: 229-233.

Ratner LE, Montgomery RA, Cohen C, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: The recipient. Transplantation 1998b,65(12):S109.

Ratner LE, Montgomery RA, Cohen C, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: The recipient. (Abstract 428.) American Society of Transplant Physicians, 17th Annual Meeting, May 9-13, Chicago, 1998c.

Ratner LE, Montgomery RA, Kavoussi LR: Laparoscopic live donor nephrectomy: The four year Johns Hopkins University experience. Nephrol Dial Transplant 1999;14:2090-2093.

Ratner LE, Montgomery RA, Maley WR, et al: Laparoscopic live donor nephrectomy: The Recipient. Transplantation 2000;69:2319-2323.

Ruiz R, Novick AC, Braun WE: Transperitoneal live donor nephrectomy. J Urol 1980;123:819-821.

Sasaki T, Finelli F, Barhyte D, et al: Is laparoscopic donor nephrectomy here to stay? Am J Surg 1999;177:368-370.

Shaffer D, Sahyoun AI, Madras PN, Monaco AP: Two hundred one consecutive living-donor nephrectomies. Arch Surg 1998;133:426-430.

Slakey DP, Wood JC, Hender D, et al: Laparoscopic living donor nephrectomy: Advantages of the hand-assisted method. Transplantation 1999,68:581-583.

Smith PA, Ratner LE, Lynch FC, et al: Role of CT angiography in the preoperative evaluation for laparoscopic nephrectomy. Radiographics 1998;18:589-601.

Sosa JA, Albini TA, Powe NR, et al: Laparoscopic vs. open live nephrectomy: A multivariate patient outcome analysis. Transplantation 1998;65(12):S85.

Truman S, Frederick F, Barhyte D, et al: Is laparoscopic donor nephrectomy here to stay? Am J Surg 1999;177:368-370.

United Network for Organ Sharing (UNOS) and the Division of Transplantation, Bureau of Health Resources and Services Administration: Annual Report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and Organ Procurement and Transplantation Network—Transplant Data. Rockville, Md, U.S. Department of Health and Human Services. 1998.

Waples MJ, Belzer FO, Uehling DT: Living donor nephrectomy: A 20 year experience. Urology 1995;45:207-210.

Weinstein SH, Navaree RJ, Loening SA, Corry RJ: Experience with live donor nephrectomy. J Urol 1980:124:321-323.

Wolf JS, Marcovixh R, Merion R, Konnak JW: Prospective, case matched comparison of hand assisted laparoscopic and open surgical live donor nephrectomy. J Urol 2000:163:1650-1653.

Yang S, Kim J, Park K: Laparoscopy assisted extraperitoneal live donor nephrectomy. Transplant Proc 1998;30:3015-3018.

Biopsia renal

Chen RN, Moore RG, Salvatore M, Kavoussi LR: Retroperitoneoscopic renal biopsy in extremely obese patients. Urology 1997;50:195-198.

Gault MH, Muehrcke RC: Renal biopsy: Current views and controversy. Nephron 1983:34:1.

Gaur DD, Agarwal DK, Khochikar MV, Purohit KC: Laparoscopic renal biopsy via retroperitoneal approach. J Urol 1994:151:925.

Gimenez LF, Micali S, Chen RN, et al: Laparoscopic renal biopsy. Kidney Int 1998;54:525.

Manoligod JR, Pirani CL: Renal biopsy in 1985. Semin Nephrol 1985:5:237.

Morel-Maroger L: The value of renal biopsy. Am J Kidney Dis 1982;1:244.

Wickre CG, Golper TA: Complications of percutaneous needle biopsy of the kidney. Am J Nephrol 1982;2:173.

Enfermedad quística renal

Barry JM, Lowe BA: Laparoscopic marsupialization of renal cysts in a patient with painful adult polycystic kidneys. Presented at the annual meeting of the Western Section, American Urological Association Maui, HI, October 25-30, 1992.

Bennett WM, Elzinga L, Golper TA, Barry JM: Reduction of cyst volume for symptomatic management of autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol 1987;137:620-622.

Bosniak M: The current radiological approach to renal cyst. Radiology 1986;158:1-10.

Brown JA, Torres VE, King BF, Segura JW: Laparoscopic marsupialization of symptomatic polycystic kidney disease. J Urol 1996;156:22-27.

Chehval M, Neilson C: Laparoscopic cyst decompression in polycystic kidney disease. J Endourol 1995;9:281-282.

Cherullo EE, Hobart MG, Chow GK, Gill IS: Caliceal injury during laparoscopic cyst decortication in adult polycystic kidney disease. J Urol 162;1376, 1999.

Cloix P, Martin X, Panguad C, et al: Surgical management of complex renal cysts: A series of 32 cases. J Urol 1996;156:28-30.

Dunn MD, Portis AJ, Elbahnasy AM, et al: Laparoscopic nephrectomy in patients with end-stage renal disease and autosomal dominant polycystic kidney disease. Am J Kidney Dis 2000;35:770-772.

Elashry OM, Nakada SY, Wolf Jr JS, et al: Laparoscopy for adult polycystic kidney disease: A promising alternative. Am J Kidney Dis 1996;27:224-233.

Elzinga LW, Barry JM, Torres VE, et al: Cyst decortication surgery for autosomal dominant polycystic kidneys. J Am Soc Nephrol 1992;2:1219-1226.

Elzinga LW, Barry JM, Bennett WM: Surgical management of painful polycystic kidneys. Am J Kidney Dis 1993;22:532-537.

Hoenig DM, McDougall EM, Shalhav AH, et al: Laparoscopic ablation of peripelvic renal cysts. J Urol 1997;158:1345-1348.

Hulbert JC, Hunter D, Young AT, Castaneda-Zuniga W: Percutaneous intrarenal marsupialization of a perirenal cystic collection—endocystolysis. J Urol 1988;139:1039- 1041.

Kaouk JK, Gill IS, Hobart MG, et al: Bilateral synchronous laparoscopic nephrectomy for adult polycystic kidney disease. (Abstract.) J Urol 2000;163:83.

Lifson BJ, Teichman MH, Hulbert JC: Role and long-term results of laparoscopic decortication in solitary cystic and autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol 1998;159:702-706.

McDougall EM: Decortication in solitary cystic and adult polycystic kidney disease. (Editorial.) J Urol 1998;159:702-706.

Morgan C Jr, Rader D: Laparoscopic unroofing of a renal cyst. J Urol 1992;148:1835-1836.

Munch LC, Gill IS, McRoberts WJ: Laparoscopic retroperitoneal renal cystic disease. Semin Urol 1992:10:239-241.
Polascik TJ, Marshall FF: Intraoperative sonographic evaluation of the kidney. AUA Update Series 1997;16:18.
Rubenstein SC, Hulbert JC, Pharand D, et al: Laparoscopic ablation of systematic renal cysts. J Urol 1993;150:1103-1106.
Santiago L, Yamaguchi R, Kaswick J, Bellman GC: Laparoscopic management of indeterminate renal cysts. Urology 1998;52:379-383.
Segura J, Torres V, Broun F, Rochester M: Laparoscopic marsupialization of multiple renal cysts: A high rate of persistent and recurrent cyst and symptoms. (Abstract.) J Urol 1995;153:513.
Teichman JMH, Hulbert JC: Laparoscopic marsupialization of the painful polycystic kidney. J Urol 1995;153:1105-1107.
Wehle MJ, Grabstald H: Contraindications to needle aspiration of a solid renal mass: Tumor dissemination by renal needle aspiration. J Urol 1986;130:446-448.
Wolf JS Jr: Evaluation and management of solid and cystic renal masses. J Urol 1998:159:1120-1133.

Nefropexia

Deming CL: Nephroptosis: Causes, relation to other viscera and correction by a new operation. JAMA 1930;95:251-257.
Fornara P, Doehn C, Jocham D: Laparoscopic nephropexy: 3-year experience. J Urol 1997;158:1679-1683.
Harrison LH: Nephropexy. In Glenn IF (ed): Urological Surgery, 3rd ed. Philadelphia, IB Lippincott, 1969, pp 253-255.
Irwin WK: Movable kidney (nephroptosis). In Winsbury-White HP (ed): Textbook of Genito-urinary surgery. Baltimore, Williams & Wilkins 1948, pp 61-68.
Kelly HA: Movable kidney and neurasthenia. Tran Am Surg Assoc 1910,2:513.
McDougall EM, Atane JS, Dunn MD, et al: Laparoscopic nephropexy: Long-term follow-up—Washington University Experience. J Endourol 2000;14:247-250.
Moss SW: Floating kidneys: A century of nephroptosis and nephropexy. J Urol 1997;158:699-702.
Osler WB: The principles and practice of medicine, 1st ed. New York Appleton and Crofts, 1892, p 717.
Young HH, Davis DM: Malformation and abnormalities of the urogenital tract. In Young's Practice of Urology. Philadelphia, WB Saunders 1926, pp 18-22.

Pielolitotomía

Chang TD, Dretler SP: Laparoscopic pyelolithotomy in an ectopic kidney. J Urol 1996;156:1753.
Eshghi AM, Roth JS, Smith AD: Percutaneous transperitoneal approach to a pelvic kidney for endourological removal of a staghorn calculus. J Urol 1985;134:525.
Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC, Darshane AS: Retroperitoneal laparoscopic pyelolithotomy. J Urol 1991:151:927-929.
Harmon WJ, Kleer E, Segura JW: Laparoscopic pyelolithotomy for calculus removal in a pelvic kidney. J Urol 1996;155:2019-2020.
Hoenig DM, Shalhav AL, Elbahnasy AM, et al: Laparoscopic pyelolithotomy in a pelvic kidney: A case report and review of the literature. JSLS 1997;1:163-165.
Toth C, Holman E, Pasztor I, Khan AM: Laparoscopically controlled and assisted percutaneous transperitoneal nephrolithotomy in a pelvic dystrophic kidney. J Endourol 1993;7:303.

Diverticulectomía calicinal

Devine CJ Jr, Guzman JA, Devine PC, Poutasse EF: Calyceal diverticulum. J Urol 1969;101:8-11.
Donnellan SM, Harewood LM, Webb DR: Percutaneous management of caliceal diverticular calculi: Technique and outcome. J Endourol 1999;13:83-87.
Gluckman GR, Stoller M, Irby P: Laparoscopic pyelocaliceal diverticula ablation. J Endourol 1993;7:315-317.
Harewood LM, Agarwal D, Lindsay S, et al: Extraperitoneal laparoscopic diverticulectomy. J Endourol 1996;10:425-430.
Jones JA, Lingeman JE, Steidle CP: The roles of extracorporeal shock wave lithotripsy and percutaneous nephrostolithotomy in management of pyelocaliceal diverticula. J Urol 1991;146:742-727.
Middleton AW, Pfister RC: Stone-containing pyelocaliceal diverticulum: Embryogenic, anatomic, radiographic and clinical characteristics. J Urol 1974;111:2-6.
Pang K, David RD, Fuchs GJ: Treatment of stones in caliceal diverticula using retrograde endoscopic approach: Critical assessment after 2 years. (Abstract) J Endourol 1992;6:80.
Ruckle HC, Segura JW: Laparoscopic treatment of a stone-filled, caliceal diverticulum: A definitive, minimally invasive therapeutic option. J Urol 1994;151:122-124.
Stream SB, Yost A: Treatment of caliceal diverticular calculi with extracorporeal shock wave lithotripsy: Patient selection and extended follow up. J Urol 1992;148:1043-1046.
Timmons JW, Malek RS, Hatlery RR, Deweerd JH: Caliceal diverticulum. J Urol 1975; 114:6-9.
Williams G, Blandy JP, Tressidder CC: Communication cysts and diverticula of the renal pelvis. Br J Urol 1969;41:163-170.
Wulfsohn MA: Pyelocaliceal diverticula. J Urol 1980;123:1-8.

Laparoscopia para las neoplasias renales

Ahmed I, Shaikh NA, Kapadia CR: Track recurrence of renal pelvic transitional cell carcinoma after laparoscopic nephrectomy. Br J Urol 1998;81:319.
Anderson JR, Steven K: Implantation metastasis after laparoscopic biopsy of the bladder cancer. J Urol 1995;153:1047.
Bangma CH, Kirkels WJ,. Chadha S, Schroder FH: Cutaneous metastasis following laparoscopic pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. J Urol 1995;153:1635.
Barrett PH, Fentie DD: Longer follow-up for laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma. (Abstract.) J Endourol 1999;13:PS4-4.
Cadeddu J, Schulam P, Moore RG, et al: Effects of laparoscopic pelvic lymphadenectomy on the natural history of D1 prostate cancer. (Abstract.) J Endourol 1996;10:585.
Castilho LN, Fugita OE, Mitre AI, Arap S: Port site tumor recurrences of renal cell carcinoma after videolaparoscopic radical nephrectomy. Urol 2001;165(2):519. Currently held at BAMC/Stimson/Wilford Hall.
Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al: Laparoscopic radical nephrectomy: Cancer control in renal carcinoma. J Urol 2001;166:2095.
Elbahnasy AM, Hoenig DM, Shalhav A, et al: Laparoscopic staging of bladder tumor: Concerns about port site seeding. J Endourol 1998;12:55-57.
Fentie DD, Barrett PH, Taranger LA: Metastatic renal cell cancer after laparocopic radical nephrectomy: Long-term follow up. J Endourol 7000;14:407-411.
Johnson CD, Dunnick NR, Choan RC, Illescas FF: Renal adenocarcinoma, CT staging of 100 tumors. AIR Am J Roentgenol 1987;148:59-63.
Kavoussi LR, Sosa E, Chandoke P, et al: Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. J Urol 1993;149:322-328.
London NM, Messios N, Kinder RB, et al: A prospective study of the value of conventional CT, dynamic CT, ultrasonography and arteriography for staging renal cell carcinoma. Br J Urol 1989;64:209-217.
Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, et al: Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma. (Abstract.) J Urol 2000;163:1.
Otani M, Shinichiro I, Tsuji Y: Port site metastasis after laparoscopic nephrectomy: Unsuspected transitional cell carcinoma within a tuberculous atrophic kidney. J Urol 1999;162:486-487.
Neuhaus SJ, Texler M, Hewett PI, Watson DI: Port-site metastasis following laparoscopic surgery. Br J Surg 1998;85:735-741.
Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C: Tumor seeding following laparoscopy: International survey. World J Surg 1999;23:989-995.
Parks CM, Kelley MJ: Staging renal cell carcinoma. Clin Radiol 1994;49:223-230.
Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, et al: Laparoscopic assisted transvaginal radical cystectomy. Eur Urol 1995;27:80.
Sánchez de Badajoz E, Gallego-Perales JL, Reche-Rosado A, et al: Laparoscopic radical cystectomy and ileal conduit. Arch Esp Urol 1993;46:621-626.

Schaeff B, Paolucci V, Thomopoulos J: Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review. Dig Surg 1998;15:124-134.
Shalhav AL, Leibovitch I, Lev R, et al: Is laparoscopic radical nephrectomy with specimen morcellation acceptable cancer surgery? J Endourol 1998;12:255-257.
Stolla V, Rossi D, Bladou F, et al: Subcutaneous metastasis after coeliioscopic lymphadenectomy for vesical urothelial carcinoma. Eur Urol 1994;26:342.
Tan HL, Hutson JM: Case Report: Laparoscopic-assisted cystoprostatectomy. Min Inv Ther 1994;3:207-210.
Townell NH, Rahman S, Matthew LK: Laparoscopic cystectomy and prostaourethrectomy: Initial case report. Min Inv Ther 1994;3:369-374.
Urban VA, Kerbl K, McDougall EM, et al: Organ entrapment and renal morcellation: Permeability studies. J Urol 1993;150:1792.
Whelan RL, Lee SW: Review of investigations regarding the etiology of port site tumor recurrence. J Laparoendosc Adv Surg Tech 1999;9:1-6.
Zagoria RJ, Bechtold RE, Dyer RB: Staging of renal adenocarcinoma: Role of various imaging procedures. AIR Am J Roentgenol 1995;164:363-370.

Nefrectomía radical

Abbou CC, Cicco A, Gasman D, et al: Retroperitoneal laparoscopic versus open radical nephrectomy. Utol 1999;161(6):1776.
Barrett PH, Fentie DD: Longer follow up for laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma. (Abstract.) J Endourol 1999;13:PS4-4.
Barrett PH, Fentie DD, Taranger LA: Laparoscopic radical nephrectomy with morcellation for renal cell carcinoma: The Saskatoon experience. Urology 1998;52:23-28.
Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: Evaluation of efficacy and safety: A multi-center experience. Urology 1998;52:773-777.
Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al: Laparoscopic radical nephrectomy: Cancer control in renal cell carcinoma. (Abstract.) J Endourol 2000;P4-7.
Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al: Laparoscopic radical nephrectomy: Cancer control in renal carcinoma. J Urol 2001;166:2095.
Cicco A, Salomon L, Gasman D, et al: Retrospective study of laparoscopic peritoneal radical nephrectomy. Prog Urol 1999;9:453-459.
Clayman RV, Elbahnasy A, Elashry O, et al: Laparoscopic vs. open radical/total nephrectomy for renal cell carcinoma. (Abstract 1280.) J Urol 1997;157(Suppl):328A.
Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al: Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J Urol 1991;146:278-282.
Dunn MD, Ponis AJ, Shaihav AL, et al: Laparoscopic versus open radical nephrectomy: A 9-year experience. J Urol 2000;164:1153-1159.
Fentie DD, Barrett PH, Taranger LA: Metastatic renal cell cancer after laparoscopic radical nephrectomy: Long-term follow up. J Endourol 2000; 14:407-411.
Gill IBS, Kavoussi LR, Clayman RV, et al: Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: A multi-institutional review. J Urol 1995;154:479-483.
Gill IS, Schweizer D, Hoban MG, et al: Retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy: The Cleveland Clinic experience. J Urol 2000;163:1665-1670.
Janetschek G, Peschel R, Strohmeyer D, et al: Laparoscopic radicai nephrectomy for renal cell carcinoma with removal of the intact specimen. (Abstract.) J Urol 2000;163:690.
Jeschke K, Wakoing J, Pitzler C, Henning K: Laparoscopic radical nephrectomy: A single center experience of 51 cases. Tech Urol 2000;6:9-11.
Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, et al: Transperitoneal nephrectomy for benign disease of the kidney: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. Urology 1994;43:607-613.
McDougall EM, Clayman CR, Elashry OM: Laparoscopic radical nephrectomy for renal tumor: The Washington University Hospital experience. J Urol 1996;155:1180-1185.
Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, et al: Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: A five-year experience. Urology 1999;53:280-286.
Ono Y, Kinukawa T, Hattori R, et al: Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma. (Abstract.) J Urol 2000;163:81.
Rassweiler J, Fornara P, Weber M, et al: Laparoscopic nephrectomy: The experience of the laparoscopic working group of the German Urologic Association. J Urol 1998;160:18-21.
Urban DA, Kerbl K, McDougall EM, et al: Organ entrapment and renal morcellation: Permeability studies. J Urol 1993;150:1792-1794.
Walther MM, Lune JC, Libutti SK, Linehan WM: Laparoscopic cytoreductive nephrectomy as preparation for administration of systemic interleukin-2 in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: A pilot study. Urology 1999;53:496.

Nefrectomía parcial

Abbou C, Janetschek, G, Jeschke K, Rassweiler J: Laparoscopic panial nephrectomy for renal cell catcinoma: The European experience. (Abstract.) J Urol 2000;163:77.
Corwin TS, Cadeddu JA: Radiofrequency coagulation to facilitate laparoscopic partial nephrectomy. J Urol 2001,165:175-176.
Cadeddu JA, Corwin TS: Cable tie compression to facilitate laparoscopic partial nephrectomy. J Urol 2001;165:177-178.
Fergnany AF, Hafez KS, Novick AC: Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma- 10-year follow up. J Urol 2000;163:442-445.
Harmon WJ, Kavoussi LR, Bishoff JT: Laparoscopic nephron-sparing surgery for solid renal masses using the ultrasonic shears. Urology 2000;56:274.
Herrell SD, Jahoda AE, Husain AN, Albala DM: The laparoscopic cooling sheath: Novel device for hypothermic preservation of kidney during temporary renal artery occlusion. J Endourol 1998;12:155-161.
Hoznek A, Salomon L, Antiphon P, et al: Partial nephrectomy with retroperitoneal laparoscopy. J Urol 1999;162:1922.
Jackman SV, Cadeddu JA, Chen RN, et al: Utility of the harmonic scalpel for laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol 1998;12:441-444.
Janetschek G, Daffner P, Peschel R, Bartsch G: Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma. J Urol 1998;159:1152.
Kagebayashi Y, Hirao Y, Samma S, et al: In situ non-ischemic enucleation of multilocular cystic renal cell carcinoma using a microwave coagulator. Int J Urol 1995;2:339.
Kletscher BA, Lauvetz RW, Segura JW: Nephron-sparing laparoscopic surgery: Techniques to control the renal pedicle and manage parenchymal bleeding. J Endourol 1995;9:23-30.
Lau W, Blute M, Zincke H: Matched comparison of radical nephrectomy versus elective nephron sparing surgery for renal cell carcinoma (RCC): Evidence for increased renal failure rate on long term follow-up (>10 years). (Abstract.) J Urol 2000;163:S681.
Lee CT, Katz J, Shi W, et al: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000:163:730-736.
Levin HS, Meraney AM, Novick AC, Gill IS: Needle biopsy histology of renal tumors 3-6 months afler laparoscopic renal cryoablation. J Urol 2000;163(Suppl 682):153.
Lewin JS, Connell CF, Duerk JL, et al: Interactive MRI-guided radiofrequency interstitial thermal ablation of abdominal tumors: Clinical trial for evaluation of safety and teasibility. J Magn Reson Imaging 1998;8:40.
McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, Mueller PR: Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. J Urol 1999;161:599.
McDougall EM, Clayman RV, Chandoke PS, et al: Laparoscopic partial nephrectomy in the pig model. J Urol 1993-149:1633-1636.
Muraki J, Cord J, Addonizio JC, Eshghi M, et al: Application of microwave tissue coagulation in partial nephrectomy. Urology 1991;37:282.
Naito S, Nakashima M, Kimoto Y, et al: Application of microwave tissue coagulator in partial nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1998;159:960.
Tanaka M, Kai N, Naito S: Retroperitoneal laparoscopic wedge resection for small renal tumor using microwave tissue coagulator. J Endourol 2000; 14:569-572.
Yoshihiko T, Koike H, Takahashi K, et al: Use of the harmonic scalpel for nephron sparing surgery in renal cell carcinoma. J Urol 1998,159:2063.

Técnicas laparoscópicas de ablación

Bishoff JT, Chen RB, Lee BR, et al: Laparoscopic renal cryoablation: Acute and long-term clinical, radiographic, and pathologic effects in an animal model and application in a clinical trial. J Endourol 1999;13:233.

Campbell SC, Krishnamurthi V, Chow G, et al: Renal cryosurgery: Experimental evaluation of treatment parameters. Urology 1998;52:29.

Chosy SG, Nicety SO, Lee FT: Thermosensor-monitored renal cryosurgery in swine: Predictors of tissue necrosis. J Urol 1996;157:250.

Crowley JD, Shelton J, Iverson AJ, et al: Laparoscopic and computed tomography-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal tissue: Acute and chronic effects in an animal model. Urology 2001;57(5):976.

Delworth MG, Pisters LL, Fornage BD, von Eschenbach AC: Cryotherapy for renal cell carcinoma and angiomyolipoma. J Urol 1996;155:252.

Dupuy DE: Radiolfrequency ablation: An outpatient percutaneous treatment. Med Health R I 1999;82:213.

Gill IS, Novick AC: Renal cryosurgery. Urology 1999;54:215.

Levin HS, Meraney AM, Novick AC, Gill IS: Needle biopsy histology of renal tumors 3-6 months atter laparoscopic renal cryoablation. J Urol 2000;163(Suppl 682):153.

Lewin JS, Connell CF, Duerk JL, et al: Interactive MRI-guided radiofrequency interstitial thermal ablation of abdominal tumors: Clinical trial for evaluation of safety and feasibility. J Magn Reson Imaging 1998;8:40.

McGovern FJ, Wood BJ, Goldberg SN, Mueller PR: Radio frequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. J Urol 1999;161:599.

Nakada SY: Newer techniques for surgical ablation of renal neoplasms. Contemp Urol 1999;10:68.

Rodriguez R, Marshall F, Bishoff JT, et al: Renal ablative cryosurgery in select patients with peripheral renal mass. Urology 2000;55:25.

Shingleton WB, Sewell P: Renal tumor cryoablation utilizing interventional magnetic resonance imaging (IMRI). (Abstract.) J Urol 2000;163(Suppl 689).

Uchida M, Imaide Y, Sugimoto K, et al: Percutaneous cryosurgery for renal tumours. Br J Urol 1995;75:132.

Walther MM, Shawker TH, Libutti SK, et al: A phase 2 study of radio frequency interstitial tissue ablation of localized renal tumors. J Urol 2000;163:1424.

Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, et al: Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: Ex vivo and in vivo experience. J Endourol 1997;11:251.

Complicaciones de la cirugía renal laparoscópica

Bishoff JT, Allaf ME, Kirkels W, et al: Laparoscopic bowel injury: Incidence and clinical presentation. J Urol 1999;3:887-891.

Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: Evaluation of efficacy and safety: A multi-center experience. Urology 1998;52:773-777.

Cadeddu JA, Regan F, Kavoussi LR, Moore RG: The role of computerized tomography in the evaluation of urological surgery. J Urol 1997;158:1349-1352.

Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al: Laparoscopic radical nephrectomy: Cancer control in renal carcinoma. J Urol 2001,166:2095.

Copcoat MJ, Joyce AJ, Popert R, et al: Laparoscopic nephrectomy—the King's experience. Min Inv Ther 1992:(Suppl)1:67.

Fahlenkamp D, Rassweiler J, Fornara P, et al: Complications of laparoscopic procedures in urology: Experience with 2,407 procedures at 4 German centers. J Urol 1999,162:765-771.

Gill IS, Kavoussi LR, Clayman RV, et al: Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: A multi-institutional review. J Urol 1995;154:479.

Hemal AK, Talwar M, Wadhwa SN, Gupta NP: Retroperitoneoscopic nephrectomy for benign diseases of the kidney: Prospective nonrandomized comparison with open surgical nephrectomy. J Endourol 1999;13(6):425.

Kavoussi LR, Kerbl K, Capelouto CC, et al: Laparoscopic nephrectomy for renal neoplasms. Urology 1993;42:603-609.

Keeley FX, Tolley DA: A review of our first 100 cases of laparoscopic nephrectomy: Defining risk factors for complications. Br J Urol 1998;82:615-618.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR: Laparoscopic nephrectomy: Current status. Arch Esp Urol 1993a;46:581-584.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, Kavoussi LR: Laparoscopic nephrectomy. BMJ 1993b;307:1488-1489.

Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM, et al: Transperitoneal nephrectomy for benign disease of the kidney: A comparison of laparoscopic and open surgical techniques. Urology 1994a;43:607-613.

Nicol DL, Winkle DC, Nathanson LK, Smithers B: Laparoscopic nephrectomy for benign disease. Br J Urol 1994 73:237-241.

Parra RO, Perez MG, Boullier JA, Cummings JM: Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. J Urol 1995;153:1171-1174.

Perez MG, Parra RO, Boullier JA, et al: Comparison between standard flank versus laparoscopic nephrectomy for benign renal disease. J Urol 1994;2:151 667a.

Rassweiler JJ, Fornara P, Weber M, et al: Laparoscopic nephrectomy: The experience of the laparoscopic working group of the German Urologic Association. J Urol 1998;160:18-21.

Rassweiler JJ, Henkel TO, Stock C, et al: Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Indications and results. J Endourol 1993;7:S175.

Rassweiler JJ, Stock C, Frede T, et al: Transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in comparison with conventional nephrectomy. Urologe A 1996;35:215-222.

Rozenberg H, Bruyere F, Abdelkader T, et al: Transperitoneal laparoscopic nephrectomy. Prog Urol 1999;9:1034-1038.

104
OTRAS APLICACIONES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

Howard N. Winfield
y Jeffrey A. Cadeddu

Disección linfática pelviana laparoscópica
Preparación preoperatoria
Disección linfática pelviana laparoscópica transperitoneal
Disección linfática pelviana laparoscópica extraperitoneal
Disección lifática pelviana ampliada laparoscópica
Resultados

Linfadenectomía retroperitoneal laparoscópica para el cáncer de testículo
Preparación preoperatoria del paciente
Abordaje quirúrgico
Abordaje transperitoneal
Linfadenectomía retroperitoneal derecha por vía laparoscópica
Linfadenectomía retroperitoneal izquierda
Linfadenectomía retroperitoneal por vía laparoscópica posquimioterapia o posradioterapia
Atención posoperatoria
Resultados

Resección laparoscópica del varicocele
Diagnóstico e indicaciones
Técnica quirúrgica
Resultados

Disección laparoscópica de las vesículas seminales
Indicaciones
Contraindicaciones
Técnicas alternativas
Técnica quirúrgica
Resultados

Prostatectomía radical laparoscópica
Indicaciones y contraindicaciones
Técnica quirúrgica
Resultados oncológicos
Morbilidad quirúrgica
Conclusión

Ablación laparoscópica del linfocele
Obtención de imágenes anatómicas
Contraindicaciones
Técnica
Complicaciones
Resultados

Otras aplicaciones
Cistectomía parcial y simple por vía laparoscópica
Cistectomía radical por vía laparoscópica
Exéresis de los remanentes del uraco por vía laparoscópica
Diverticulectomía vesical por vía laparoscópica
Ampliación vesical por vía laparoscópica
Conducto urinario por vía laparoscópica
Reparación de eventraciones/eventraciones paraostómicas

Se han producido avances importantes en la atención quirúrgica por el advenimiento de la cirugía laparoscópica. Los cirujanos especializados en urología se ubicaron al frente de estos cambios y lideraron el desarrollo de técnicas e instrumentos mínimamente invasivos para lograr evoluciones mejores en pacientes que padecen trastornos genitourinarios. Como se destacó en los capítulos 100, 101 y 103, la cirugía laparoscópica propició incursiones significativas en todos los aspectos de las enfermedades relacionadas con los tractos genitourinarios superior e inferior. Éstas son épocas estimulantes para el urólogo y los pacientes que pueden tratarse en forma menos invasiva y más delicada.

DISECCIÓN LINFÁTICA PELVIANA LAPAROSCÓPICA

Si bien los urólogos han empleado la laparoscopia desde la década de 1970, no se efectuaron intervenciones quirúrgicas genitourinarias por vía laparoscópica en forma sistemática hasta comienzos de la década de 1990. Schuessler y col. comunicaron por primera vez la realización de disección linfática pelviana por vía laparoscópica (LPL) en 1991. Los urólogos adoptaron este procedimiento con rapidez y esta operación se convirtió en un método excelente para adquirir la destreza necesaria para efectuar la laparoscopia (Parra y col., 1992a; Winfield y col., 1992).

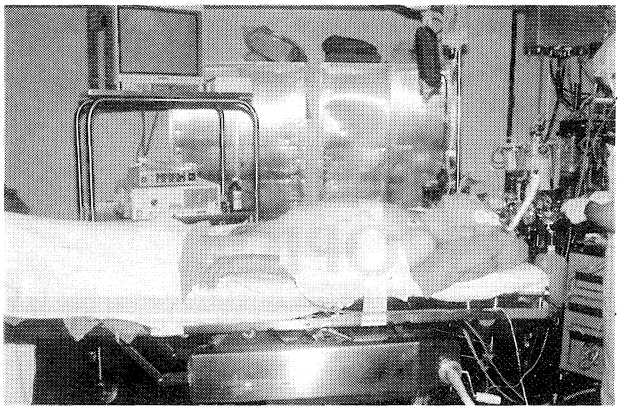


Fig. 104-1. Posición del paciente para la linfadenectomía pelviana por vía laparoscópica. (De Winfield HN. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for urologic pelvic malignancies. Atlas Urol Clin North Am 1993; 1:33-47.)

Cuadro 104-1. *Cáncer de próstata: indicaciones de LP por vía laparoscópica antes del tratamiento curativo programado*

Estadio clínico T2b a T3a de CAP, independientemente del tratamiento que se considere para el seguimiento
Pacientes con PSA sérico > 20 ng/mL (ensayo Hybritech)
Puntajes de Gleason de 7-10
Biopsias positivas de las vesículas seminales (T3c)
Adenocarcinoma de próstata persistente confirmado por biopsia después de un ciclo completo de radioterapia en pacientes en los que se considera una prostatectomía de rescate

CAP, cáncer de próstata; LP, linfadenectomía pelviana; PSA, antígeno prostático específico.

En el cáncer de próstata u otras neoplasias urológicas malignas es importante determinar la presencia de compromiso metastásico de los ganglios linfáticos pelvianos, ya que esto determina la extensión del tratamiento y la posibilidad de que la terapia sea curativa (Kramer y col., 1981). Sin embargo, con el uso sistemático del antígeno prostático específico (PSA) y el mayor conocimiento público con respecto al cáncer de próstata, por lo general los pacientes se presentan en estadios más tempranos de la enfermedad, cuando la probabilidad de diseminación metastásica es menor. Asimismo, el análisis estadístico detallado, combinado con la información sobre el estadio clínico y el grado de la enfermedad, además de los niveles de PSA, establecieron nomogramas predictivos para determinar el estado anatomopatológico del cáncer de próstata (Partin y col., 1997). **Esta información valiosa implicó que se sugiriera que la linfadenectomía pelviana (LP) podría no necesitarse en el momento de la prostatectomía radical o antes de la radioterapia en pacientes con características favorables, como valores de PSA menores que 10 ng/mL, puntajes de Gleason menores que 6 o tumores no palpables** (Campbell y col., 1995). En consecuencia, en el cuadro 104-1 se enumeran las indicaciones para realizar una LPL antes de ofrecer un tratamiento que puede ser curativo, como prostatectomía radical o radioterapia.

Preparación preoperatoria

Los pacientes deben conocer bien la razón por la que se realizará la LPL, así como la manera en que se adaptará este procedimiento a las opciones terapéuticas posteriores. Se deben describir los riesgos y las complicaciones probables del procedimiento laparoscópico.

Se indica a los pacientes que deben tomar laxantes por vía oral el día anterior al procedimiento e ingresar en el hospital el día de la operación. Si se piensa realizar una prostatectomía radical al mismo tiempo en caso de que los ganglios sean negativos en el examen anatomopatológico por congelación se administran antibióticos por vía oral. Todos los pacientes reciben una sola dosis de un antibiótico de amplio espectro por vía parenteral 1 hora antes del procedimiento y se tipifica y evalúa su sangre antes de iniciar la cirugía laparoscópica.

Después de inducir la anestesia general, se coloca una sonda Foley en la vejiga y una sonda orogástrica en el estómago. Se ubica al paciente en decúbito dorsal sobre la camilla con apósitos de sostén debajo de los brazos; que se fijan a los costados. Se colocan bandas adhesivas sobre la parte superior de los muslos y el tórax para evitar que el paciente se mueva cuando se necesite la posición de Trendelenburg o de rotación lateral (fig. 104-1). Se colocan medias y botas neumáticas antiembolia, que se activan durante todo el procedimiento. **Según la preferencia del cirujano, se puede realizar una LPL a través de un abordaje transperitoneal o extraperitoneal.**

Disección linfática pelviana laparoscópica transperitoneal

Creación del espacio quirúrgico

Se crea el neumoperitoneo mediante la inserción de una aguja de Veress en el pliegue inferior del ombligo. En forma alternativa, en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal o en cirujanos que no se sienten cómodos con la técnica de Veress, se puede emplear el abordaje laparoscópico a cielo abierto de Hasson. Se insufla dióxido de carbono a una presión de 20 mm Hg y se inserta una vaina de trocar de 10 a 11 mm en la cavidad peritoneal. El examen del contenido intraperitoneal con un laparoscopio de 10 mm y 30° asegura la ausencia de una lesión visceral, para luego crear tres o cuatro orificios para trocares (que miden en promedio entre 3 y 11 mm) sobre la parte inferior del abdomen en forma de diamante (fig. 104-2A). En pacientes muy obesos es necesario insertar un trocar operatorio adicional para separar las asas intestinales desde la profundidad de la pelvis; por lo tanto, se colocan cinco trocares en forma de U invertida (fig. 104-2 *B*). Esto permite repartir dos trocares para el cirujano principal y dos para el ayudante. Un segundo ayudante o un brazo robótico (AESOP®, Computer Motion, Goleta, California) debe controlar el laparoscopio ubicado en el ombligo. Luego de insertados los trocares, se disminuye la presión del neumoperitoneo a 15 mm Hg y se coloca al paciente en posición de Trendelenburg a 15° para elevar el lado en el que comenzará el procedimiento. Esta posición permite que por gravedad las asas del

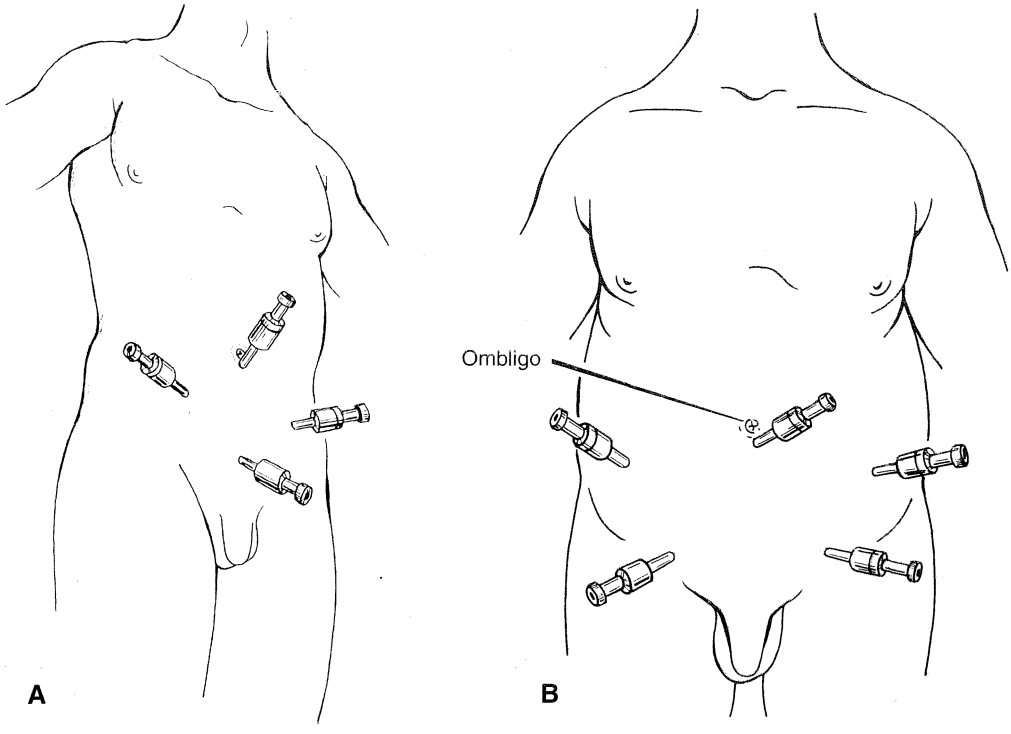


Fig. 104-2. A. Disposición de los trocares laparoscópicos en forma de diamante para la linfadenectomía pelviana por vía laparoscópica. **B.** Disposición de los trocares laparoscópicos en forma de U invertida para la linfadenectomía pelviana por vía laparoscópica en pacientes obesos. (De Winfield HN. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for urologic pelvic malignancies. Atlas Urol Clin North Am 1993; 1:33-47.)

intestino delgado se alejen del campo operatorio, centrado sobre los vasos ilíacos y la fosa obturatriz.

Pasos del procedimiento

Es importante identificar ciertos reparos anatómicos, como se observa en la figura 104-3. **Éstos son el ligamento umbilical interno (obliterado) por dentro y los vasos testiculares que atraviesan el anillo inguinal interno por fuera.** Bajo condiciones normales se observan las arterias ilíacas internas pulsátiles, a veces ocultas en el sector proximal debido a la adherencia del colon sigmoide a la izquierda y del ciego a la derecha. Del lado izquierdo, el colon suele poder movilizarse mediante la sección de la línea blanca de Toldt, mientras que a la derecha, las regiones del ciego y el apéndice pueden estar fijas sobre la región ilíaca y deben liberarse.

Para acceder a los paquetes ganglionares obturadores-ilíacos, se debe efectuar una incisión inicial a través de la membrana peritoneal posterior, que comienza justo por fuera del ligamento umbilical interno (obliterado), en un sector alto sobre el hueso pu-

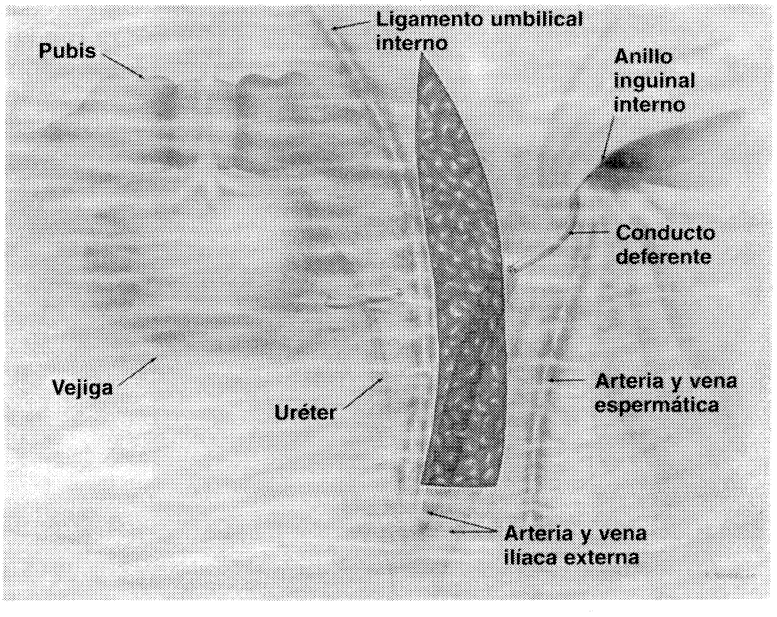


Fig. 104-3. Aspecto laparoscópico de la región ilíaca derecha. Incisión que atraviesa el peritoneo posterior justo por fuera del ligamento umbilical derecho obliterado. (De Winfield HN. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for urologic pelvic malignancies. En: Gomella LG, Kozminski M, Winfield HN [eds.]. Laparoscopic Urologic Surgery. Nueva York, Raven Press, 1994, p 111-130.)

biano, y se extiende hacia abajo justo por dentro de la arteria ilíaca externa pulsátil hacia la bifurcación de la arteria ilíaca común, donde se puede identificar el uréter (véase fig. 104-3). Se aísla, coagula y secciona el conducto deferente, que cruza en dirección interna desde el anillo interno hasta la región de la vejiga y la próstata. Con el borde interno de la arteria ilíaca externa como guía, se ubica la vena ilíaca externa y se diseca del tejido fibrolinfático en sus caras anterior e interna. En esencia, esto delimita el borde externo del paquete linfático obturador. El tejido ubicado debajo de la vena ilíaca externa se libera de la pared pelviana lateral, que luego se recorre hasta su unión con el pubis. Una vez separado el ligamento umbilical obliterado hacia adentro, se construye un plano externo para delimitar el borde interno del paquete ganglionar obturador. En este punto con frecuencia se identifican el nervio obturador y los vasos asociados, que deben protegerse con cuidado. Después de definir las caras interna y externa del paquete de ganglios linfáticos obturadores, se define el ángulo inferior del paquete ganglionar, que corre por el canal femoral. Bajo condiciones normales, no hay vasos significativos en este tejido apical y, en consecuencia, se puede emplear electrobisturí para separarlo del pubis. Se evita la colocación de clips porque no suelen ser necesarios y es inevitable que caigan en el campo quirúrgico. Con la superficie del nervio obturador como reparo principal, se desprende con suavidad el paquete ganglionar obturador en sentido proximal hacia la bifurcación de los vasos ilíacos y se diseca con instrumental romo y afilado (fig. 104-4).

Luego se reseca el paquete ganglionar con una pinza en forma de cuchara o tipo Babcock a través de un orificio de acceso laparoscópico más grande. Siempre se solicita el examen anatomopatológico por congelación si se considera la realización de una prostatectomía en forma inmediata, si el tejido disecado se palpa duro y sospechoso, o cuando se presentan ambas situaciones a la vez. Se asegura la hemostasia y se cierra el abdomen de la manera habitual.

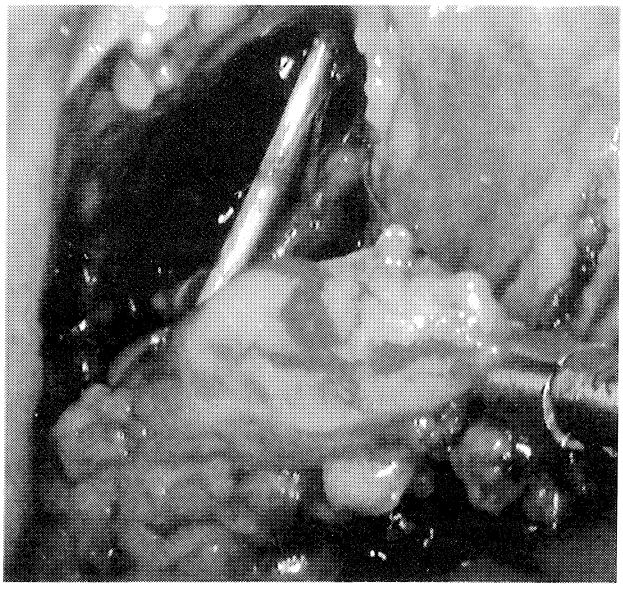


Fig. 104-4. Paquete de ganglios linfáticos pelvianos obturadores del lado izquierdo casi resecados.

Disección pelviana laparoscópica extraperitoneal

Creación del espacio quirúrgico

Si se elige una vía extraperitoneal, se efectúa una incisión mediana infraumbilical de 2 cm, que se profundiza hasta alcanzar la aponeurosis del recto y el transverso. Se colocan puntos provisorios en la aponeurosis del recto y se comienza a disecar un plano preperitoneal con el dedo, de modo que se pueda palpar la parte posterior del pubis. Luego se inserta un dispositivo comercial o "casero" para inflar el balón, y se infla con 800 a 1.000 mL de solución fisiológica (fig. 104-5). Después de desinflar y retirar el balón, se inserta una cánula tipo Hasson, que se fija con los puntos provisorios y se insufla dióxido de carbono con una presión de hasta 15 mm Hg. El espacio operatorio debe ser grande y en muchos casos se expone todo el pubis, así como los vasos ilíacos. Se insertan tres trocares operatorios (de 3 a 11 mm de tamaño) dispuestos en forma de diamante en el espacio extraperitoneal, bajo guía laparoscópica o digital directa. **Es importante que estos trocares operatorios no atraviesen la membrana peritoneal porque la salida de dióxido de carbono hacia la cavidad peritoneal producirá el colapso del espacio extraperitoneal y dificultará mucho la disección.** Asimismo, no se recomienda la vía extraperitoneal para la LPL en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal baja o cirugía para reparar una hernia inguinal, porque es probable que la membrana peritoneal se desgarre con facilidad.

La linfadenectomía continúa en forma directa sobre los vasos ilíacos, que con frecuencia ya se expusieron, como se describió con anterioridad. **Se debe destacar que el conducto deferente se presiona en sentido cefálico junto con la membrana peritoneal y que puede no ser necesario seccionarlo, o es factible que no interfiera con la linfadenectomía del espacio obturador por vía extraperitoneal.** Los límites de la disección deben ser idénticos a los usados en un abordaje extraperitoneal a cielo abierto. **Es esencial coagular los canales linfáti-**

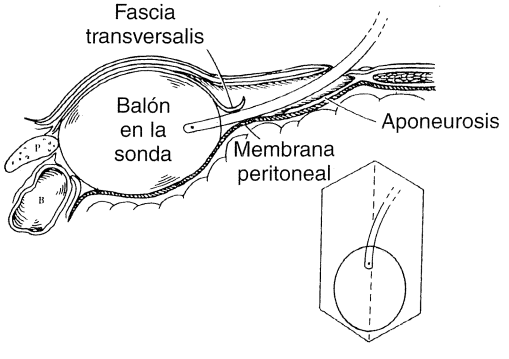


Fig. 104-5. Creación del espacio operatorio extraperitoneal en la pelvis con el dispositivo de distensión con balón.

cos para evitar la formación de linfoceles posoperatorios.

En algunos estudios se sugirió que la absorción de dióxido de carbono en el abordaje extraperitoneal podría ser mayor que en la cirugía intraperitoneal (Glascock y col., 1996). Asimismo, el riesgo de linfocele posoperatorio puede ser más importante por vía extraperitoneal porque no se construye una ventana peritoneal, como ocurre en la vía intraperitoneal.

Disección linfática pelviana ampliada laparoscópica

Si bien algunos proponen la LPL más amplia para el cáncer de próstata, con la disección que incluye el tejido linfático ganglionar que cubre la arteria ilíaca externa y las arterias ilíacas comunes, la mayoría de los urólogos realiza en forma predominante la linfadenectomía en la región del obturador. En algunos estudios se respaldó este último abordaje al indicar una mayor tasa de complicaciones con la LPL ampliada y solo un pequeño aumento de ganglios linfáticos positivos obtenidos (Golimbu y col., 1979).

La LPL ampliada se recomienda para el cáncer de vejiga, pene o uretra, según las indicaciones (Assimos y Jarow, 1994). Los límites definidos por la cirugía a cielo abierto pueden lograrse con el abordaje laparoscópico, con la precaución habitual de proteger el uréter en la bifurcación de los vasos ilíacos comunes y prestar gran atención a la coagulación de los linfáticos para disminuir al mínimo el riesgo de formación de linfocele posoperatorio.

Atención posoperatoria

La mayor parte de los pacientes inicia la alimentación oral la noche posterior a la cirugía. La sonda Foley se retira cuando el sujeto está alerta y deambula. Bajo condiciones normales el dolor se controla con facilidad con opiáceos por vía oral. El egreso hospitalario se efectúa dentro de las 24 horas de la cirugía y el retorno a la actividad completa se produce luego de 1 semana.

Resultados

Los estudios en los que se comparó la LP por vía laparoscópica con la realizada a cielo abierto mostraron tiempos intraoperatorios similares una vez superada la curva de aprendizaje de la laparoscopia, por lo que se logra una reducción de los costos. Las tasas de obtención de ganglios linfáticos, falsos negativos y complicaciones de la LPL no son diferentes en grado significativo en comparación con las de la LP a cielo abierto (cuadro 104-2). **Al igual que en la mayor parte de los procedimientos laparoscópicos, se obtienen beneficios notables en el período posoperatorio con la laparoscopia con respecto a los requerimientos de atención y control del dolor, internación y convalecencia global.**

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL LAPAROSCÓPICA PARA EL CÁNCER DE TESTÍCULO

La gran efectividad de los regímenes quimioterapéuticos basados en cisplatino propició tasas muy altas de curación para todos los estadios del cáncer de testículo (Williams, 1987). **Sin embargo, la quimioterapia produce una toxicidad significativa y, en consecuencia, en el cáncer de células germinales no seminomatoso (TCGNS) en estadio bajo es preferible emplear linfadenectomía retroperitoneal (LRP).** Se demostró que este tipo de operaciones es muy efectivo para estadificar y tratar el cáncer cuando se desarrolla una modalidad anatómica modificada para conservación de los nervios. Con esta técnica se redujo la morbilidad operatoria y se preservó la eyaculación anterógrada, consiguiéndose mayores probabilidades de fertilidad (Ritchie, 1990; Foster y Donohue, 2000).

Aunque el estadio clínico I del TCGNS puede manejarse dentro de protocolos de conducta expectante estricta, se debe destacar que se informaron recurrencias clínicas en el 25 al 30% de estos pacientes (Hoskin y col.,

Cuadro 104-2. *Estudios comparativos de la LP por vía laparoscópica contra LP a cielo abierto para el cáncer de próstata*

Factores	*Winfield y col., 1992*		*Kerbl y col., 1993*		*Parra y col., 1992*	
Ítem	*LPL*	*LPA*	*LPL*	*LPA*	*LPL*	*LPA*
Cantidad de pacientes	89	26	30	16	12	12
Promedio de edad (años)	68	65	69,7	65,5	67	67,9
Promedio de puntaje de Gleason	6	7	-	-	7,5	5,25
Promedio de cantidad de ganglios resecados	9	11	-	-	10,7	11
Promedio de PSE (mL)	< 100	215	100	212	< 100	<100
Promedio de tiempo en el quirófano (minutos)	154	124	199	102	185	-
Promedio de NVO posoperatorio (horas)	9	24	14	67	-	-
Promedio de opiáceos por vía parenteral (equivalentes en mg de SM)	6,5	32,4	1,55	47	-	-
Promedio de opiáceos por vía oral (equivalentes en mg de codeína)	26,5	67	-	-	-	-
Promedio de internación posoperatoria (días)	1,5	6,5	1,7	5,3	-	-
Promedio de convalecencia (días)	7	17	4,9	42,9	-	-

PSE, pérdida de sangre estimada; LPL, linfadenectomía pelviana por vía laparoscópica; SM, sulfato de morfina; NVO, nada por vía oral; LPA, linfadenectomía pelviana a cielo abierto; LP, linfadenectomía pelviana.

1986; Freedman y col., 1987). **No se aconseja el control si hay características histológicas desfavorables en el testículo, como invasión vascular, linfática o de ambos tipos, carcinoma embrionario y falta de elementos del saco vitelino. Se comunicaron tasas de recurrencia del 47% si hay tres o cuatro factores presentes** (Read y col., 1992). Felizmente, se demostró que la quimioterapia combinada de rescate permite curaciones en más del 90% de los casos (tasas libres de enfermedad durante más de 5 años) en estas situaciones, aunque se mantiene una tasa de mortalidad de hasta el 10% en pacientes en los que podrían fallar las modalidades terapéuticas de segunda línea (Thompson y col., 1988).

Los pacientes con seminomas puros en estadios I o II poco voluminosos se tratan en forma efectiva con radioterapia posorquiectomía y logran tasas de supervivencia a 5 años superiores al 90% (Richie, 1997). **Por lo general, la quimioterapia combinada está indicada como tratamiento primario para los tumores de testículo en estadios IIB, IIC y III, más allá de la histología.** Luego de la quimioterapia combinada para el cáncer de testículo avanzado, se puede observar la presencia de masa tumoral residual en la tomografía computarizada (TC), para la que puede ser necesaria una intervención quirúrgica que determine si persiste tejido maligno viable. En circunstancias normales, estas operaciones son muy difíciles debido a la reacción desmoplásica y la pérdida de los planos tisulares normales como consecuencia de la quimioterapia (Skinner y col., 1997).

La exploración laparoscópica de la cavidad abdominal en busca del testículo abdominal no palpable fue una de las primeras aplicaciones en urología (Cortesi y col., 1976; Bloom y col., 1988). A medida que mejoraron el instrumental y las técnicas laparoscópicas, se efectuaron procedimientos avanzados, como la LRPL, en forma de opciones quirúrgicas mínimamente invasivas para evaluar el TCGNS de testículo estadio I (Gerber y col., 1994; Janetschek y col., 1996; Rassweiler y col., 1996). **La LRPL no se definió como un procedimiento quirúrgico terapéutico, porque la mayor parte de los pacientes con tejido linfático metastásico luego se sometió a quimioterapia combinada adyuvante.** Asimismo, todavía se debe determinar la función de la laparoscopia para resecar las masas abdominales residuales posquimioterapia observadas en la TC, y esto solo se lleva a cabo en centros con experiencia en cirugía laparoscópica (Rassweiler y col., 1996; Janetschek y col., 1997).

La LRP por vía laparoscópica es un procedimiento avanzado desde el punto de vista técnico, en primer término debido a la dificultad para exponer las estructuras retroperitoneales ubicadas en la línea media y a la presencia de los grandes vasos con sus ramas. Cuando el procedimiento se realiza con éxito, los pacientes experimentan los beneficios habituales de la cirugía mínimamente invasiva: menor dolor posoperatorio y uso de opiáceos e internación y convalecencia más breves en comparación con la intervención quirúrgica a cielo abierto. **Sin embargo, estos procedimientos solo se deben efectuar si el punto final oncológico va a ser equivalente al de la cirugía a cielo abierto; no se debe sacrificar la probabilidad de curación a expensas de lograr una morbilidad mínima.** Cualquier procedimiento menor podría comprometer la vida de un paciente en los años más productivos de su vida.

Cuadro 104-3. *Indicaciones para la linfadenectomía retroperitoneal por vía laparoscópica*

Tumor testicular no seminomatoso estadio clínico I
Marcadores negativos de tumor de testículo
Candidatos que de otra manera se considerarían para control
Ninguna contraindicación absoluta para la cirugía laparoscópica
Masa residual pelviana o abdominal aislada después de la quimioterapia, en presencia de marcadores negativos de tumor de testículo. Estos casos deben individualizarse y manejarse con cuidado.

En el cuadro 104-3 se enumeran las indicaciones de la LRP. El candidato ideal sería un hombre sano y delgado, sin antecedentes de cirugía abdominal y cuya pieza de orquiectomía radical albergue un TCGNS. Además, debe cumplir los criterios bioquímicos y radiológicos para clasificarlo dentro del estadio clínico I. El objetivo de la LPRP por vía laparoscópica es replicar lo que se lograría con una LRP a cielo abierto modificada (Donohue y col., 1990).

Preparación preoperatoria del paciente

Los candidatos a la LRP por vía laparoscópica deben conocer bien todas las demás opciones, incluidas la LRP a cielo abierto y la conducta expectante. Se deben comentar todas las probables complicaciones, algunas de las cuales son hemorragia que requiere transfusión de sangre, lesión de una víscera abdominal y complicaciones ortopédicas, neurológicas o pulmonares, además de la posibilidad de tener que convertir a cirugía a cielo abierto debido a las complicaciones o a que la disección es inadecuada.

Se ofrece a todos los pacientes donar sangre autóloga y guardar esperma en el banco antes de la operación. Se efectúan evaluaciones hemáticas y bioquímicas preoperatorias en forma sistemática y un examen de depuración de la anestesia.

El paciente se somete a preparación mecánica del intestino la noche previa a la cirugía y solo toma líquido hasta la medianoche. El ingreso en el hospital se produce el día de la cirugía. Se administran antibióticos de amplio espectro antes de dirigirse al quirófano. Siempre se colocan botas neumáticas secuenciales antiembólicas en los miembros inferiores.

Abordaje quirúrgico

Después de inducir la anestesia general con agentes diferentes del óxido nitroso, se coloca al paciente en decúbito lateral modificado (60°) con el lado homolateral elevado y las extremidades apoyadas sobre varios apósitos para protegerlas. Se fija al paciente sobre un almohadón inflable y mullido. Se puede rotar la camilla para que quede en posición de flanco completa o más horizontal. Luego de desinfectar la piel y colocar los campos en forma habitual, se ubica el equipo de video a través de la ca-

milla desde el cirujano principal y el ayudante. Se inserta una sonda orogástrica en el estómago y una sonda Foley en la vejiga, además de colocar vías venosas, arteriales o de ambos tipos en forma apropiada.

En la etapa de aprendizaje se pueden realizar cistoscopias flexibles e insertar un catéter ureteral de extremo hueco de 6 French sobre un alambre guía superrígido Amplatz de 0,09 cm en la unidad renal homolateral. Éste se fija a una sonda Foley de 16 French que se coloca en la vejiga. Mediante la manipulación del catéter ureteral, el cirujano puede ubicar el uréter con rapidez y protegerlo durante la linfadenectomía. Esta técnica puede ser útil en especial en pacientes obesos o con antecedentes de cirugía retroperitoneal.

Abordaje transperitoneal

Si bien algunos propusieron un abordaje extraperitoneal, la vasta mayoría de los laparoscopistas utiliza la vía transperitoneal. El abordaje de la cavidad peritoneal se puede llevar a cabo a través de una aguja de Veress o de la técnica a cielo abierto de Hasson. La aguja de Veress se puede insertar en el cuadrante superior homolateral, justo debajo del reborde costal, en la línea medioclavicular o en el ombligo. Se insufla el neumoperitoneo hasta 20 mm Hg y se inserta un trocar telescópico de 10 u 11 mm con cuidado en el pliegue umbilical. Estos trocares operatorios se insertan de acuerdo con el hábito corporal del paciente (fig. 104-6). **Por lo general, los cuatro trocares pueden controlarse en la línea media, con el trocar inferior que se utiliza para separar las asas intestinales hacia adentro y exponer los grandes vasos.** Se fijan todos los trocares con un punto de seda 2-0 y luego se disminuye la presión del neumoperitoneo hasta 15 mm Hg.

La LRP por vía laparoscópica se realiza de acuerdo con las pautas descritas por Donohue y col. (1990), un patrón modificado que en el caso de la linfadenectomía derecha está limitado por el uréter hacia afuera, los vasos renales derechos hacia arriba, la superficie anterior de la aorta hacia adentro y la arteria mesentérica superior sobre la aorta hacia abajo, pero extendida sobre la vena cava inferior (VCI) y la arteria ilíaca común derecha en la parte inferior. Del lado izquierdo los límites son el uréter izquierdo por fuera, los vasos renales izquierdos en la parte superior y la región precava por dentro. En el sector caudal, la disección cesa en la arteria mesentérica inferior sobre la aorta pero continúa por fuera hasta la aorta y sobre la cara externa de la arteria ilíaca común izquierda.

Linfadenectomía retroperitoneal derecha por vía laparoscópica

Creación del espacio quirúrgico

Después de colocar los trocares laparoscópicos, se rota la camilla para que el paciente quede casi en posición de flanco completa con el lado derecho elevado. El cirujano principal y el ayudante se paran del lado izquierdo del paciente. Se inserta el laparoscopio a través del trocar periumbilical y luego se moviliza el colon ascendente hacia adentro por medio de una incisión a lo largo de la línea blanca de Toldt. La movilización se extiende alrededor del ángulo hepático, de modo de incidir el peritoneo posterior a lo largo del borde inferior del hígado y hacia la línea media. **Asimismo, se extiende la incisión peritoneal hacia afuera alrededor del hígado hasta los ligamentos triangulares para rebatir el hígado hacia arriba y adentro. Este tipo de movilización, así como la maniobra de Kocher efectuada sobre la segunda porción del duodeno, son importantes para lograr un acceso adecuado a la VCI y los vasos renales.** Hacia abajo la disección se extiende alrededor del ciego y tan lejos como sea posible alrededor del íleon distal y hacia arriba a lo largo de la raíz del mesenterio. Esta movilización combinada del colon y la raíz del mesenterio intestinal, junto con la fuerza de la gravedad, permiten alcanzar los grandes vasos en la línea media y el tejido ganglionar asociado. El acceso a esta región puede ser bastante más difícil en pacientes obesos y requiere una separación enérgica desde el trocar inferior en la línea media.

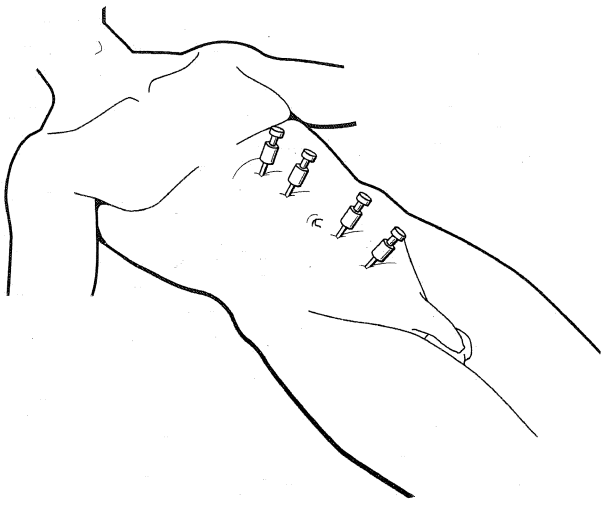


Fig. 104-6. Colocación de los trocares (de 5 a 11 mm) a lo largo de la línea media para la linfadenectomía pelviana retroperitoneal por vía laparoscópica. El trocar inferior es importante para separar el intestino hacia el sector interno.

Disección de los vasos testiculares

Luego de acceder al retroperitoneo, se identifica el anillo inguinal interno. **Se aíslan los vasos testiculares en sentido cefálico con respecto al anillo y se libera el muñón del cordón espermático, con la esperanza de observar el punto no absorbible colocado en el momento de la orquiectomía inguinal radical.** Se liga el conducto deferente con un clip por dentro de los vasos ilíacos externos y luego se recorren los vasos testiculares hacia arriba hasta la VCI y la aorta por debajo de la unión del hilio renal. **Se debe identificar con cuidado el uréter proximal, donde los vasos testiculares cruzan por encima de esta estructura.** Además, se debe evitar la tracción o la manipulación desmedida sobre las venas testiculares para impedir la avulsión a la altura de la VCI. Se ligan las venas testiculares con dos clips en su desembocadura en la VCI y se liga la arteria testicular con otros

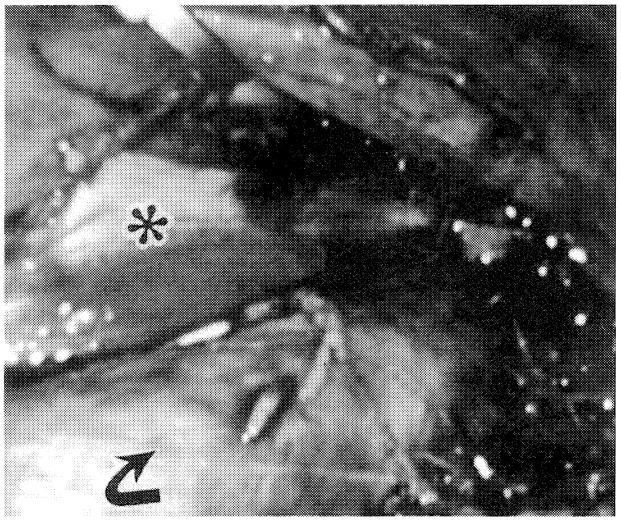


Fig. 104-7. Aspecto de la linfadenectomía pelviana retroperitoneal derecha completa. El separador curvo eleva la vena cava inferior, se observa una flecha curva sobre la aorta y un asterisco sobre los ligamentos paraespinales. (De Winfield HN. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy for cancer of the testis. Urol Clin North Am 1998; 25:469-478.)

dos cerca de la aorta. Los remanentes vasculares testiculares se colocan en una bolsa de extracción (Endocatch®, U.S. Surgical, Norwalk, Connecticut) y se extraen enteros a través de un trocar laparoscópico.

Disección paracava y precava

Si se emplea la desembocadura de la vena testicular en la VCI, la disección continúa en sentido cefálico a lo largo de la superficie anterior de la VCI y se identifican los vasos renales derechos. Mediante esta maniobra en este momento se seccionan los paquetes fibrolinfáticos. Se separan los ramos tisulares linfáticos paracavos y precavos de la VCI con los vasos renales como límite superior y el uréter derecho como límite externo, y se desplazan hacia afuera. **Se deben cuidar los vasos lumbares y la posible presencia de vasos renales en el polo inferior.** Para mejorar la visualización de esta región la VCI se separa hacia adentro con delicadeza. Esta disección continúa hacia abajo hasta la altura de la bifurcación de la VCI. Se reseca este paquete ganglionar en bloque con una pinza insertada a través de un trocar de 10 a 11 mm y se envía de inmediato para su corte por congelación.

Disección interaortocava

Esta disección debe efectuarse con mucho cuidado debido a la variabilidad en la red de pequeñas ramas vasculares que salen de los grandes vasos. **Para resecar este tejido ganglionar en forma adecuada, con frecuencia se deben ligar con clips y seccionar dos o tres vasos lumbares.** Éstos se ligan con cuidado con clips para laparoscopia. La disección debe exponer el tejido paraespinoso, y si las fibras parasimpáticas se pueden identificar, se conservan siempre que no quede tejido linfático en la región. Como en condiciones normales la disección no se extiende por encima de los vasos renales, no se debe destruir en forma directa la cisterna quilosa. La disección se extiende en sentido caudal hasta la ramificación de la arteria mesentérica inferior y continúa sobre la cara interna de la aorta por encima de la VCI y luego por una distancia corta a lo largo de la arteria ilíaca común derecha. Luego de seccionar algunos vasos lumbares, la VCI se puede maniobrar bastante para tener seguridad de que se reseca el tejido ganglionar que se extiende por detrás de la cava (fig. 104-7). El tejido fibrolinfático interaortocavo se reseca como se describió antes.

Se evalúa la hemostasia en forma exhaustiva. Los trocares laparoscópicos se retiran y la aponeurosis se cierra con un dispositivo para el cierre de Carter-Tomlinson (Inter Medical, Eden Prairie, Minnesota). La sonda orogástrica se retira al final del procedimiento.

Linfadenectomía retroperitoneal izquierda

Se coloca al paciente en posición de flanco completo, con el lado izquierdo elevado. La disección del lado izquierdo es similar a la del lado derecho, excepto porque los límites son el uréter izquierdo en el sector externo, los vasos renales por arriba, el borde interno de la VCI por dentro y el nivel de la arteria mesentérica inferior en el sector caudal, que se extiende a lo largo de la arteria ilíaca común izquierda. También se debe recordar que bajo condiciones normales la vena testicular izquierda desemboca en la vena renal izquierda.

Durante la linfadenectomía laparoscópica, si la interpretación de la anatomía patológica por congelación revela evidencias de enfermedad ganglionar metastásica significativa, podría ser sensato abortar este procedimiento y convertir la cirugía a cielo abierto, para realizar una LRP más amplia y con probabilidades de curación. La evaluación anatomopatológica definitiva determina la necesidad de efectuar quimioterapia adyuvante.

Linfadenectomía retroperitoneal por vía laparoscópica posquimioterapia o posradioterapia

Como se especificó en el capítulo 81, los pacientes con tumores de células germinales avanzados que se diagnosticaron desde el comienzo o después de la LRP podrían requerir quimioterapia basada en cisplatino. La realización de una LRP después de la quimioterapia o la radioterapia es muy compleja, más allá de que se realice a cielo abierto o por vía laparoscópica (Skinner y col., 1997). **Los planos tisulares están distorsionados y fijos debido a la reacción desmoplásica con las estructuras periféricas importantes, especialmente con los grandes vasos.** Sin embargo, el objetivo de estos casos es resecar la masa tumoral residual observada por TC para evaluar su histología. Los intentos por seguir el plan habitual o efectuar la disección por vía laparoscópica por encima de la región del hilio renal no son fáciles y rara vez pueden lograrse. **En esta situación la laparoscopia solo deben realizarla cirujanos con mucha experiencia en este tipo de procedimientos. Se debe disponer de clamps vasculares y clips para laparoscopia, así como instrumental de laparotomía para prever el caso de una hemorragia significativa.**

Atención posoperatoria

Si se realiza una LRP exitosa se realizan las indicaciones posoperatorias habituales. Las ventajas de este procedimiento mínimamente invasivo se descubren con rapidez, dado que se observa menos dolor y menor necesidad de emplear bombas intravenosas continuas de opiáceos contra el dolor. La función intestinal se recupera con rapidez y, en realidad, la mayor parte de los pacientes tolerará los líquidos por vía oral dentro de las 24 horas de la cirugía. Se egresa del hospital entre 2 y 4 días después de la operación. Se informaron tiempos de convalecencia hasta lograr la actividad completa de entre 10 y 20 días.

Resultados

Solo hay una cantidad limitada de centros capaces de informar pequeñas series de LRP por vía laparoscópica efectuadas para TCGNS de testículo en estadio I (Gerber y col., 1994; Klotz, 1994; Jantschek y col., 1996, 2000; Rassweiler y col., 1996; Nelson y col., 1999). Como se puede observar en el cuadro 104-4, el tiempo operatorio medio es prolongado y oscila entre 240 y 558 minutos (media, 342 minutos), lo que refleja parcialmente una curva de aprendizaje empinada, pero también define la dificultad técnica de este procedimiento. La tasa de éxito acumulativa en todos los casos informados en estadio I es del 91%, con ganglios linfáticos positivos detectados en el 18 al 41% de los casos. **No se comunicaron casos de recurrencias locales o siembras en los orificios de acceso de los trocares, y esto implica que la disección se realizó en forma meticulosa. Se informaron recurrencias fuera del campo quirúrgico laparoscópico.**

La tasa de complicaciones acumulativa es del 20 al 25%, y la mayor parte no es exclusiva de la cirugía laparoscópica pero se producen con mayor frecuencia de la esperada en este tipo de operaciones mayores. **Las lesiones vasculares parecen la causa principal de conversión de la LRP por vía laparoscópica a cielo abierto.** Los intentos por detener un sangrado activo por vía laparoscópica son muy difíciles de lograr, pero se comunicaron casos exitosos con el uso del dispositivo Endostitch® (U.S. Surgical, Norwalk, Connecticut) (Thiel y col., 1996). Otros autores aplicaron goma de fibrina a pequeñas lesiones en la cava con buenos resultados (Janetschek y col., 1997). Sin embargo, en esta operación tan demandante desde el punto de vista técnico hay poco espacio para el error.

Como se comentó antes, los beneficios de la cirugía laparoscópica se descubren en el período posoperatorio. Esto se destaca en la internación y en la convalecencia breves de los pacientes sometidos a LRP por vía laparoscópica. **El único estudio comparativo de LRP laparoscópica contra cirugía a cielo abierto, si bien es retrospectivo, mostró un beneficio posoperatorio evidente para el abordaje laparoscópico.** En la serie de Janetschek y col. (1996) se demostró un tiempo operatorio más prolongado para la laparoscopia, pero que disminuye en grado notable "con la práctica".

En TCGNS estadio I cirujanos con experiencia y destreza en técnicas laparoscópicas avanzadas pueden realizar la LRP por vía laparoscópica y se demostró que es un procedimiento excelente para la estadificación. Sin embargo, como la mayoría de los pacientes que presentaron ganglios linfáticos positivos recibió quimioterapia sistémica adyuvante, no queda claro si la LRP por vía laparoscópica puede considerarse una operación terapéutica por sí sola, como ocurre con la cirugía a cielo abierto. **Si bien todas las recurrencias tumorales metastásicas fueron locales, para confirmar que la LRP por vía laparoscópica es un procedimiento terapéutico se debe efectuar un seguimiento exhaustivo de una cohorte de pacientes con un volumen mínimo de ganglios positivos (estadio IIa) y que no recibieron quimioterapia adyuvante. Se demostró que dos terceras partes de los casos con estadios anatomopatológicos II tratados con LRP a cielo abierto se curan solo con esta cirugía** (Donohue y col., 1995). Por lo tanto, la LRP por vía laparsocópica se puede considerar una técnica para la estadificación de pacientes con cáncer de testículo estadio I. Aún se debe determinar su función definitiva en el algoritmo que define el tratamiento del cáncer de testículo.

RESECCIÓN LAPAROSCÓPICA DEL VARICOCELE

Un varicocele es una dilatación crónica del plexo pampiniforme que constituye el drenaje principal del testícu-

Cuadro 104-4. *Resultados de la LRP por vía laparoscópica para el cáncer de testículo no seminomatoso*

Autor	Nº de pacientes	Tiempo medio en quirófano (minutos)			Internación (días)	Convalecencia (días)	Tasa de éxito
		Derecha	Izquierda	Ambos			
Rassweiler y col. (1996)	26	312	268		4,5		Estadio I: 94% pos-quimioterapia: 22%
Janetschek y col. (1996)	29		Primeros 14 pacientes		5,5		96%
		558	348	480	4		
			Últimos 15 pacientes		4		
		354	240	306			
Gerber y col. (1994)	20			480	3	14	90%
Klotz (1994)	4		285		1-2	10	Estadio I: 75%
Janetschek y col. (2000)	73			297			97%
Nelson y col. (1999)	29			258	2,6	17	93%

LRP, linfadenectomía retroperitoneal.

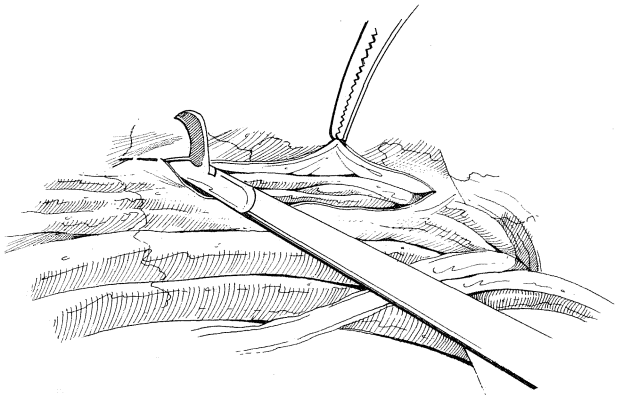


Fig. 104-8. Incisión peritoneal por fuera de los vasos espermáticos y encima del anillo inguinal interno y confluencia con el conducto deferente. (De Donovan JF, Sánchez de Badajoz E. Laparoscopic varix ligation. En: Graham SD [ed.]. Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p 1019.)

lo. Alrededor del 15% de los hombres desarrolla varicoceles, la mayoría de los cuales (del 80 al 90%) aparece del lado izquierdo (Saypol, 1981). La explicación convencional de la fisiopatología es que la presencia de válvulas incompetentes y un aumento de la resistencia dentro de la vena gonadal –debido a que drena en la vena renal izquierda– generan la acumulación de sangre en el plexo pampiniforme (Saypol, 1981; Pryor y Howards, 1987). Se utilizan varios abordajes para tratar los varicoceles, como las técnicas quirúrgica y radiológica. Desde que se realizó la primera ligadura de várices por vía laparoscópica con una técnica que usaba un solo trocar en 1988 (Sánchez de Badajoz y col., 1988), se informó gran cantidad de experiencias con seguimiento razonable (Donovan y Winfield, 1992; Jarow y col., 1993).

Diagnóstico e indicaciones

Los varicoceles suelen identificarse en el examen físico y se suelen clasificar en grados de acuerdo con su tamaño, aspecto, o ambas características. Los subclínicos se detectan con modalidades de diagnóstico por imágenes, como ecografía Doppler, angiografía con radionúclidos y flebografía. Estos estudios, en particular la ecografía Doppler color, ayudan a identificar várices contralaterales o su recurrencia durante el seguimiento (Petros y col., 1991).

La ligadura de las várices solo se indica para pacientes con manifestación clínica, esterilidad, adolescentes con retraso del crecimiento testicular y dolor escrotal no atribuible a otras patologías. El tratamiento de los sujetos con várices subclínicas aún es controvertido.

Además de tratarse con laparoscopia, el varicocele se puede abordar con procedimientos retroperitoneales, inguinales y subinguinales (Palomo, 1949; Marmar y col., 1985; Goldstein y col., 1992). La alternativa no quirúrgica principal es la embolización o la esclerosis transvenosa (Wheatley y col., 1991). El antecedente de una ligadura retroperitoneal de las várices que fracasó y de numerosas cirugías abdominales que impiden la inserción segura del trocar son contraindicaciones de la ligadura por vía laparoscópica.

Técnica quirúrgica

Después de inducir la anestesia general y colocar una sonda orogástrica y un catéter de Foley, se coloca al paciente en decúbito dorsal y se desinfectan bien el abdomen y los genitales. La posición de Trendelenburg facilita la separación del intestino, con exposición de la pelvis y los vasos espermáticos.

El procedimiento se lleva a cabo por medio de tres trocares transperitoneales. El primero (de 10 a 11 mm) se coloca en el borde inferior del ombligo después de insuflar el abdomen con una aguja de Veress o la técnica de Hasson. Los otros dos, ambos de entre 3 y 5 mm, se colocan de modo que el instrumental pueda alcanzar con facilidad el sitio donde están las várices que se deben ligar, entre 3 y 5 cm por encima del anillo inguinal interno. Por lo general se colocan en cada cuadrante inferior, justo por debajo del ombligo y por fuera de los músculos rectos.

Además de un disector curvo y tijeras curvas, se recomienda usar un transductor Doppler de 5 mm para laparoscopia que ayude a identificar y aislar la arteria o las arterias espermáticas (Loughlin y col., 1992; Donovan y col., 1998). Se efectúa una incisión de entre 3 y 5 cm a través del peritoneo posterior por fuera y paralela a los vasos espermáticos, unos pocos centímetros por encima del anillo inguinal interno (fig. 104-8). Se realiza una segunda incisión perpendicular a través del colgajo peritoneal interno, que forma una incisión en "T" y permite un acceso fácil a las venas espermáticas (fig. 104-9). Luego se moviliza y se aísla todo el pedículo vascular espermático con maniobras romas. Por lo general se identifican entre tres y ocho venas y una arteria (ubicada por detrás y dentro de las venas). **Se identifica la arteria con el transductor Doppler laparoscópico o si se palpa su pulso. Una vez confirmada su ubicación, se liga cada vena con clips (con un aplicador de clips de 5 mm) o se liga y secciona de modo que solo quede la arteria** (fig. 104-10).

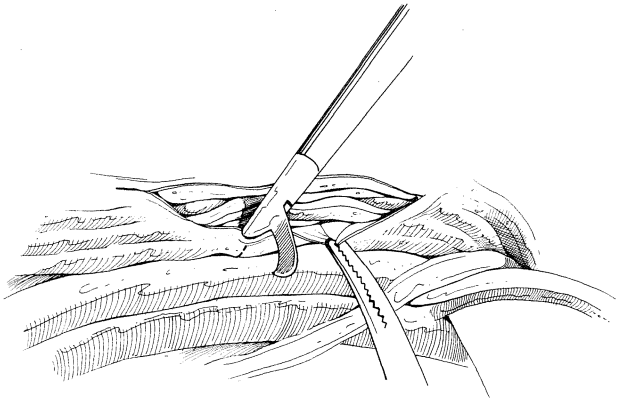


Fig. 104-9. La incisión peritoneal en T bisecciona el colgajo peritoneal y éste primero se eleva a través de la movilización de los vasos espermáticos de la superficie subyacente. (De Donovan JF, Sánchez de Badajoz E: Laparoscopic varix ligation. En: Graham SD [ed.]. Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p 1019.)

Antes de salir del abdomen, se disminuye la presión de insuflación hasta 5 mm Hg para confirmar la hemostasia. Con frecuencia se produce un enfisema escrotal, que debe eliminarse hacia el peritoneo y de una vaina para trocar antes de cerrar el orificio.

Resultados

Por lo general la varicocelectomía por vía laparoscópica es un procedimiento ambulatorio, aunque puede ser necesario que unos pocos pacientes pasen la noche internados para recuperarse de la anestesia general. En una serie de 82 pacientes y 115 ligaduras de várices por vía laparoscópica, Kwon y col. (1996) informaron un tiempo operatorio medio de 102 minutos y la preservación de la arteria espemática en el 95% de los casos. También es igual de importante mencionar que la tasa de recurrencia (o persistencia) del varicocele fue del 1,8% y que las tasas de complicaciones mayores y menores solo fueron del 1,2 y el 8,5%, respectivamente. Asimismo, Jarow y col. (1993) informaron una tasa de persistencia del varicocele del 1%, de preservación de la arteria espermática del 80% y de complicaciones del 4%.

Aún hay controversias en torno de la función de la varicocelectomía por vía laparoscópica (Donovan, 1994; Jarow, 1994). **Como tanto el abordaje inguinal como el subinguinal pueden realizarse con anestesia local con la misma eficacia, morbilidad y convalecencia, y con menor costo que el generado por la laparoscopia, no se resolvió la función definitiva de la ligadura de várices por vía laparoscópica** (Enquist y col., 1994; Jarow, 1994). Sin embargo, los resultados de estas técnicas alternativas mejoran si se usa el miscroscopio operatorio (Goldstein y col., 1992; Jarow, 1994), que no está disponible para muchos urólogos. Para los cirujanos entrenados en laparoscopia, la efectividad y la baja tasa de complicaciones de la varicocelectomía por vía laparoscópica respaldan su uso.

DISECCIÓN LAPAROSCÓPICA DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

Indicaciones

Kavoussi y col. describieron por primera vez los principios de la disección de la vesícula seminal por vía laparoscópica en 1993. Como la disección de la ampolla del conducto deferente y las vesículas seminales puede ser difícil durante la prostatectomía perineal, en un primer momento esta técnica se empleaba junto con la LPL y la prostatectomía perineal. Luego se comunicaron casos de exéresis laparoscópica de quistes benignos sintomáticos de las vesículas seminales (Carmignani y col., 1995; Ikari y col., 1999). La aplicación principal de la disección laparoscópica de la vesícula seminal se aprecia en el contexto de la prostatectomía radical por vía laparoscópica (PRL) (se comentará más adelante). Si bien aún no se comunicó, la experiencia obtenida para las indicaciones antes mencionadas posibilitó la exéresis de una masa en la vesícula seminal, que aparece con escasa frecuencia, o de una vesícula seminal infectada por vía laparoscópica.

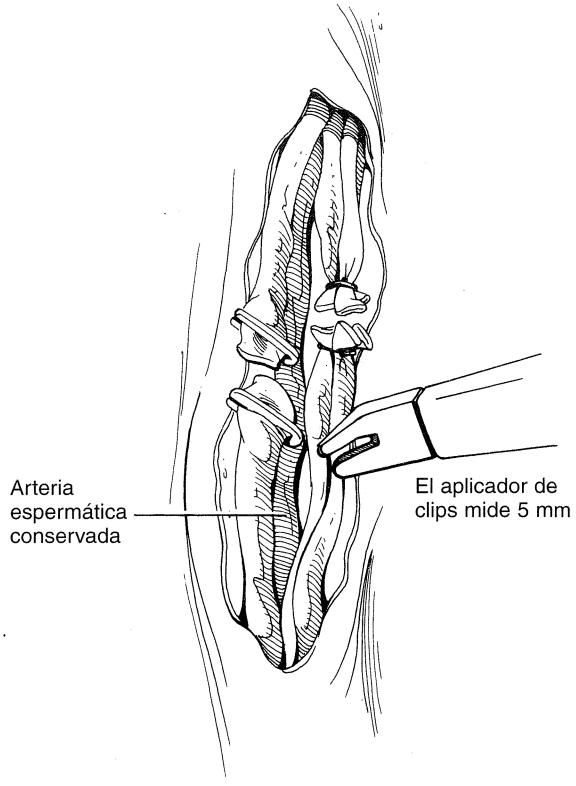


Fig. 104-10. Al finalizar el procedimiento, solo la arteria espermática permanece indemne. Se ligan y seccionan todas las venas, sea con clips o puntos. (De Donovan JF, Sánchez de Badajoz E. Laparoscopic varix ligation. En: Graham SD [ed.]. Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, p 1019.)

Contraindicaciones

La cirugía previa en la vesícula seminal es una contraindicación infrecuente del abordaje laparoscópico de las vesículas seminales. El antecedente de varias cirugías abdominales que impiden una inserción segura de los trocares y de la disección de la pelvis puede ser otra contraindicación relativa. Debido al mayor riesgo de lesiones vasculares y rectales, también se debe considerar que la radioterapia pelviana es una contraindicación relativa de la disección por vía laparoscópica.

Técnicas alternativas

La vesícula seminal puede ser difícil de abordar y requiere una disección amplia cuando se emplea la técnica quirúrgica a cielo abierto. No obstante, entre las alternativas al abordaje laparoscópico se incluyen las disecciones transperineal, transvesical, paravesical, retrovesical y transcoccígea (Williams, 1992). El destechamiento transuretral es la técnica preferida para los quistes ubicados en la línea media.

Técnica quirúrgica

Antes de la operación se puede administrar un enema o preparar el intestino en forma mecánica de acuerdo con la preferencia del cirujano. Se coloca al paciente en decúbi-

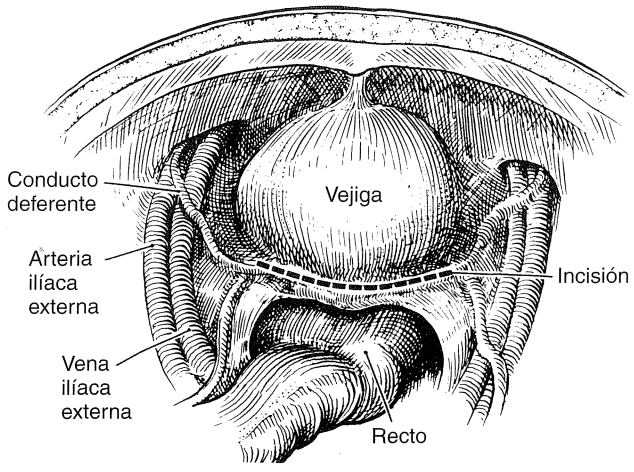


Fig. 104-11. Disección de la vesícula seminal por vía laparoscópica. Incisión transversal del peritoneo en el fondo de saco rectovesical. A, arteria; V, vena. (De Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV. Laparoscopic approach to the seminal vesicles. J Urol 1993;150:417-419.)

to dorsal, con los brazos fijos a los costados en posición de Trendelenburg. Después de inducir la anestesia general, se coloca una sonda Foley, accesible desde el campo quirúrgico. El cirujano se para del lado contrario a la vesícula seminal que se va a resecar o, en caso de disección bilateral, del lado izquierdo del paciente. Se puede utilizar una aguja de Veress o la técnica de Hasson para insuflar y abordar el abdomen a la altura del ombligo. En general, cuando el procedimiento se efectúa junto con una prostatectomía perineal, se colocan cuatro trocares en la misma forma de diamante que para la LPL (véase fig. 104-2A). El disector curvo, la tijera curva y un aspirador irrigador para laparoscopia son los instrumentos indispensables, y además se necesita un aplicador de clips por vía laparoscópica, un bisturí ultrasónico o un coagulador bipolar para controlar el pedículo de la vesícula seminal.

El primer paso es efectuar una incisión transversal en el peritoneo que cubre el fondo de saco rectovesical (fig. 104-11). Por medio de un trocar contralateral, el ayudante eleva el borde peritoneal anterior hacia adelante. Se diseca el peritoneo con maniobras romas para separarlo del tejido subyacente y exponer la ampolla del conducto deferente en la línea media (fig. 104-12). Si se van a resecar ambas vesículas seminales, se aísla, se liga con clip y se secciona cada ampolla, y se separan hacia afuera los extremos seccionados distales de los conductos para exponer las vesículas seminales subyacentes. En caso de que aparezca un gran quiste en la vesícula seminal, éste debe punzarse y drenarse para disminuir al mínimo el riesgo de lesionar los órganos adyacentes. Luego se expone la superficie de las vesículas seminales con maniobras romas desde adentro hacia afuera y se identifican las arterias que se dirigen a cada vesícula, para seccionarlas entre clips. La tracción suave hacia adentro sobre la vesícula seminal expondrá las inserciones laterales, que deben seccionarse, y liberará la vesícula seminal (fig. 104-13). **Se debe mantener toda la disección sobre el conducto deferente y la vesícula seminal para evitar la lesión del recto, el uréter por detrás y por fuera del conducto deferente, y los ramos neurovasculares por fuera.**

Si solo se va a resecar la vesícula seminal, ésta se secciona en su unión con la próstata y se extrae a través de un orificio para trocar de 10 mm. Si la disección se realiza junto con una prostatectomía por vía laparoscópica o a una prostatectomía perineal, se secciona la fascia de Denonvilliers en la línea media y se emplea disección roma para separar el recto de la próstata. El ayudante eleva cada vesícula seminal hacia adelante en forma alternada para facilitar esta maniobra. Cuando se realiza junto con una prostatectomía perineal, el procedimiento laparoscópico termina en forma tradicional y el paciente se coloca

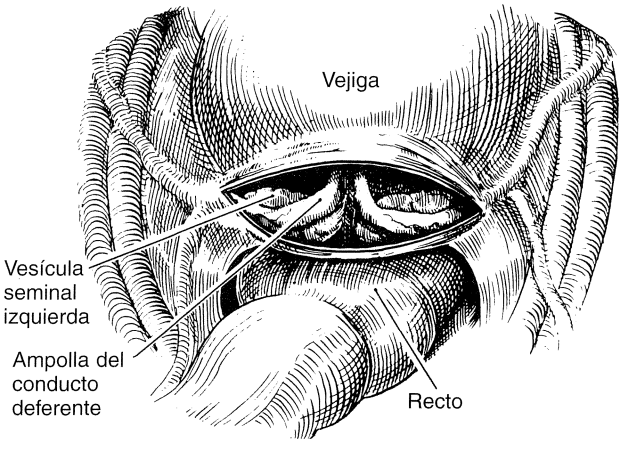


Fig. 104-12. Las vesículas seminales se encuentran debajo de la ampolla del conducto deferente. (De Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV. Laparoscopic approach to the seminal vesicles. J Urol 1993;150:417-419.)

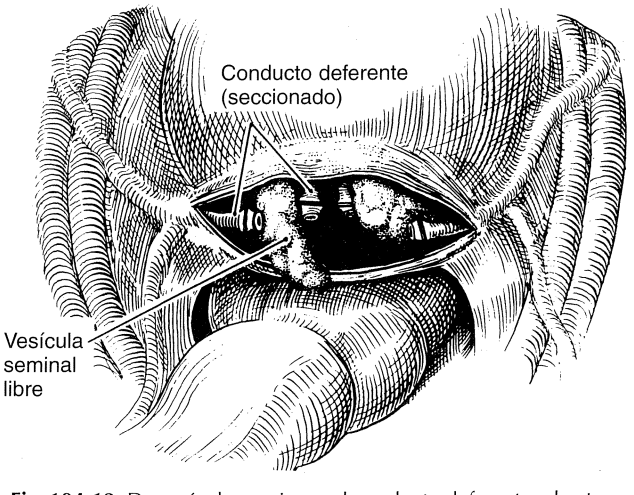


Fig. 104-13. Después de seccionar el conducto deferente, el extremo distal se separa hacia afuera para exponer la vesícula seminal subyacente. Se secciona la arteria que se dirige a la vesícula seminal y luego las inserciones laterales para liberar el órgano por completo. (De Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV. Laparoscopic approach to the seminal vesicles. J Urol 1993;150:417-419.)

en la posición necesaria para la prostatectomía perineal. La finalización de la prostatectomía por vía laparoscópica se comentará más adelante.

Resultados

En unos pocos informes de casos de exéresis de quistes en las vesículas seminales por vía laparoscópica, los tiempos operatorios oscilaron entre 90 y 120 minutos sin complicaciones (Carmignani y col., 1995; Ikari y col., 1999). Asimismo, todos los pacientes se dieron de alta dentro de las 48 horas de la cirugía y se mantuvieron asintomáticos durante el seguimiento (entre 6 y 36 meses). Kavoussi y col. (1993) informaron que, cuando realizaron la cirugía combinada con prostatectomía perineal, la disección laparoscópica tardó entre 1 y 2,5 horas, sin complicaciones en el corto plazo atribuibles a la técnica. Teichman y col. (1995) destacaron que la disección laparoscópica simplificaba la prostatectomía perineal y sugirieron que la disección laparoscópica de las vesículas seminales era más fácil desde el punto de vista técnico y más segura que la realizada por vía transperineal. Los autores calcularon que la disección de las vesículas seminales por vía laparoscópica después de la linfadenectomía pelviana por esta vía y antes de la prostatectomía perineal solo agregaba entre 20 y 30 minutos al tiempo operatorio de la prostatectomía perineal. **A pesar de estas observaciones, no se realizaron comparaciones directas sobre evolución y morbilidad entre el abordaje guiado con laparoscopia y la prostatectomía perineal total.**

La disección de la vesícula seminal por vía laparoscópica es un abordaje eficaz mínimamente invasivo para el caso infrecuente de un quiste en la vesícula seminal que no puede abordarse por vía transuretral. La disección laparoscópica segura se puede efectuar en el momento de la LPL y la prostatectomía perineal, y ésta parece facilitar la realización de la prostatectomía a expensas de un mayor tiempo operatorio. La mayor parte de las disecciones laparoscópicas se realiza junto con PRL.

PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA

Varios grupos investigaron una técnica laparoscópica para reducir la morbilidad de la prostatectomía convencional y mejorar la precisión de la cirugía. Schuessler y col. (1997) realizaron PRL por primera vez a comienzos de la década de 1990 y, aunque su realización era posible, los autores no la hallaron eficaz. En época más reciente, los avances en instrumentación permitieron que varios centros refinaran la técnica y redujeran el tiempo operatorio (Abbou y col., 2000; Guillonneau y Vallancien, 2000a). **No obstante, a pesar de la posibilidad de realizarla y su reproducibilidad, la PRL debe permitir los resultados oncológicos actuales (márgenes quirúrgicos adecuados y tasas de supervivencia libre de progresión) y la baja morbilidad de la prostatectomía radical a cielo abierto, antes de recomendarla como alternativa quirúrgica razonable.**

Indicaciones y contraindicaciones

La indicación para una PRL es la misma que para la prostatectomía radical a cielo abierto, esto es, cáncer de próstata localizado desde el punto de vista clínico en un hombre que es buen candidato para la exéresis quirúrgica del tumor (véanse caps. 89 al 91). El antecedente de cirugía prostática a cielo abierto es una contraindicación absoluta de la prostatectomía por vía laparoscópica. Las contraindicaciones relativas son cirugía abdominal previa, cirugía anterior sobre las vesículas seminales, cirugía prostática previa por vía transuretral, antecedente de radioterapia sobre la pelvis y numerosas biopsias prostáticas.

Técnica quirúrgica

Abbou y col. (2000), y Guillonneau y Vallancien (2000b) ofrecieron descripciones detalladas de la técnica quirúrgica de la PRL. En resumen, se prepara y se ubica al paciente de la misma manera que para la disección de la vesícula seminal por vía laparoscópica, con la excepción de que las piernas se colocan en posición de litotomía baja para permitir el acceso al recto. El cirujano se para a la izquierda del paciente y se insertan cinco trocares (fig. 104-14).

El procedimiento comienza con la sección del conducto deferente, la movilización completa de las vesículas seminales y la disección de la próstata para separarla del recto en sentido distal hacia el vértice de la próstata, como se describió para la disección de las vesículas seminales por vía laparoscópica. Luego se desarrolla el espacio de Retzius hasta el pubis mediante la sección del uraco y en una posición por dentro de los ligamentos umbilicales. Al igual que en la prostatectomía radical retropúbica (PRR) a cielo abierto, se incide la fascia endopelviana a ambos lados y se resecan todas las inserciones del músculo elevador en la próstata con maniobras romas. Se coloca un punto de ácido poliglicólico 2-0 entre la uretra y el complejo venoso dorsal en un sector distal al vértice de la próstata, y éste se

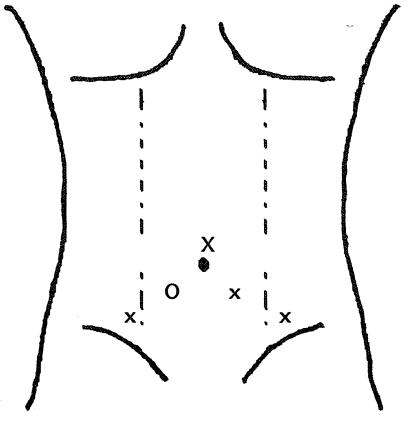


Fig. 104-14. Ubicación de los trocares para la prostatectomía radical por vía laparoscópica (X, trocar de 12 mm; x, trocar de 5 mm; O, trocar de 5 o e 12 mm). En forma alternativa se puede colocar un trocar en el cuadrante inferior izquierdo en la línea media. (*Nota:* el trocar de la línea media está en el ombligo; las líneas punteadas indican el límite externo de los músculos rectos.)

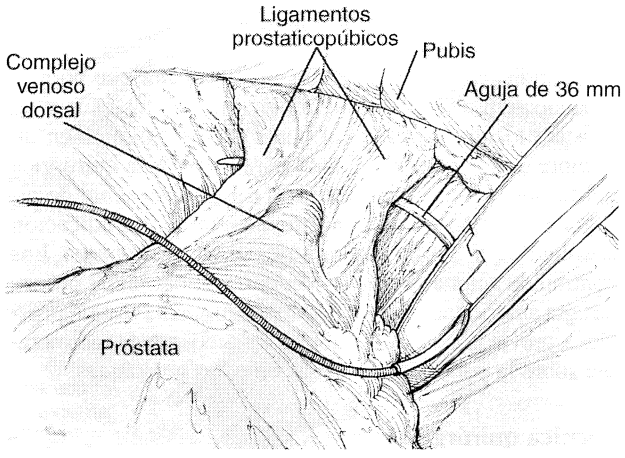


Fig. 104-15. Colocación de un punto de ácido poliglicólico 2-0 que atraviesa el complejo venoso dorsal. El punto abarca todo el complejo. La aguja debe quedar perpendicular a las ramas del portaagujas. (De Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Curr Surg Tech Urol 1999; 12:1-8.)

anuda dentro del cuerpo por vía laparsocópica (fig. 104-15). Este único punto y el mantenimiento de una presión intraabdominal elevada (15 mm Hg) durante el procedimiento son suficientes para controlar el sangrado. Se coloca un segundo punto a través de la parte anterior de la próstata. Éste controla el sangrado retrógrado cuando se secciona el complejo venoso en un momento posterior, y sirve como mango cuando el ayudante eleva la próstata durante la disección del cuello de la vejiga.

En lugar de seccionar el complejo venoso en este momento, se abre el cuello de la vejiga en un sector anterior (fig. 104-16). Se retira la sonda y el borde posterior del cuello de la vejiga se separa de la próstata para exponer las vesículas seminales subyacentes. Se seccionan ambos pedículos prostáticos cerca de la próstata con coagulación bipolar o entre clips. Para mejorar la exposición, el ayudante toma la vesícula seminal respectiva y la separa hacia adentro y arriba. Luego se diseca cada lado de la superficie posteroexterna de la próstata con cuidado desde los ramos neurovasculares y en dirección distal, de modo que la próstata permanezca unida solo por su vértice. Se debe destacar que la curva de aprendizaje para identificar y preservar los ramos en forma segura es muy empinada (Guillonneau y col., 1999).

Se secciona la vena dorsal entre los puntos colocados antes para exponer la uretra. Rara vez se necesitan maniobras hemostáticas adicionales. Se retira la sonda uretral y la uretra se secciona por completo. Con un dedo en el recto como guía, el cirujano secciona el músculo rectouretral y las inserciones remanentes en la línea media para liberar la próstata por completo. Se coloca la pieza en una bolsa laparoscópica y se deja a un lado para extraerse después de completar la anastomosis vesicouretral.

Esta última es el paso más difícil del procedimiento. Si se considera que el cuello vesical es demasiado grande, se puede realizar un cierre en "raqueta de tenis" con un material de sutura de ácido poliglicólico 2-0. La anastomosis se completa con una sutura continua de ácido poliglicólico 3-0 (Abbou y col., 2000) o hasta 12 puntos separados simples del mismo material (Guillonneau y Vallencien, 2000b) (fig. 104-17). Se coloca una sonda Foley y se comprueba que la anastomosis no pierda. Se inserta un solo drenaje aspirador en uno de los orificios para trocares inferiores y se extrae la pieza a través de una incisión pequeña que incorpora un orificio de acceso.

Resultados oncológicos

Si bien se realizó un seguimiento aproximado de 3 años, no se observaron casos de implantes de metástasis o recurrencias pelvianas después de la PRL. Este seguimiento corto limita la determinación de la supervivencia libre de enfermedad, que se necesita para evaluar con precisión la eficacia de la PRL. **Por lo tanto, la única manera dispo-**

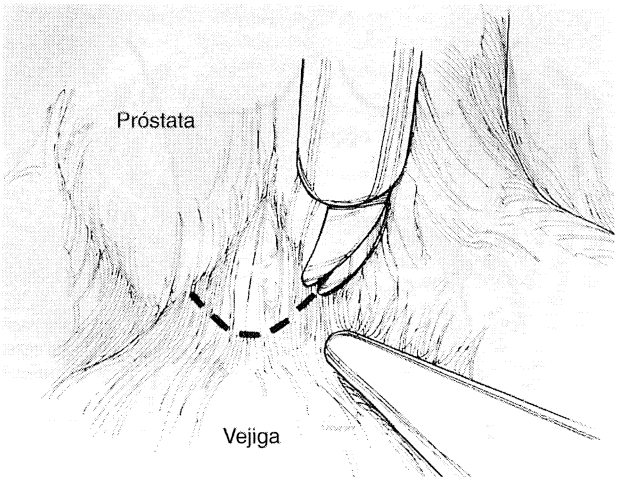


Fig. 104-16. Separación de la parte anterior del cuello vesical de la próstata. La manipulación de la sonda Foley puede ayudar a distinguir el plano entre la próstata y el cuello de la vejiga. (De Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Curr Surg Tech Urol 1999; 12:1-8.)

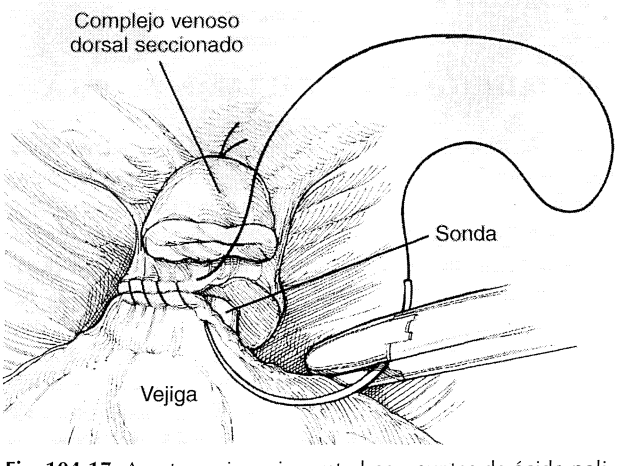


Fig. 104-17. Anastomosis vesicouretral con puntos de ácido poliglicólico 3-0, que comienzan en hora 3 sobre la uretra y continúan en el sentido de las agujas del reloj. La aguja debe estar perpendicular a las ramas del portaagujas. (De Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, et al. Laparoscopic radical prostatectomy. Curr Surg Tech Urol 1999;12:1-8.)

nible para determinar si la PRL es adecuada desde el punto de vista oncológico es comparar los márgenes quirúrgicos con los de la PRR. En el cuadro 104-5 se observa que estas tasas son similares (aunque en la mayor parte de las series se documentó el estado de los márgenes sólo en el contexto del estadio clínico).

Morbilidad quirúrgica

La incontinencia posprostatectomía es un aspecto significativo relacionado con la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata. La mayor parte de los informes documentó incontinencia general ("pérdida" o necesidad de por lo menos un apósito por día) en al menos el 30% de los pacientes 1 año después de la prostatectomía radical (Talcott y col., 1998; Stanford y col., 2000). **Las primeras experiencias indican que las tasas de continencia para la PRL son similares** (60 al 75%). Sin embargo, si se comparan estos resultados (de los cirujanos laparoscopistas con experiencia) con los de cirujanos a cielo abierto con experiencia (Eastham y Scardino, 1998; Walsh y col., 2000), las tasas de continencia para la PRR (92 al 93%) son mejores.

Las tasas de impotencia informadas después de la prostatectomía radical a cielo abierto varían gran medida según cómo se defina potencia, si se efectúa una operación conservadora de los nervios y los resultados provienen de estudios de población o centros de excelencia. Guillonneau y Vallancien (2000a) informaron erecciones espontáneas después de la PRL en el 45% de los pacientes potentes antes de la operación. **Si bien esta tasa puede mejorar con el tiempo –el seguimiento fue de menos de 3 meses– la curva de aprendizaje necesaria para preservar los ramos neurovasculares en forma confiable (más de 60 casos) no permite descubrir si las tasas de potencia con la PRL mejorarán o al menos serán similares a las de la PRR** (Guillonneau y col., 1999).

La morbilidad perioperatoria de la PRL es similar a la de la PRR. Solo se informaron dos lesiones rectales con la PRL (menos del 2%) y la tasa de trombosis venosa profunda fue menor que el 1%. **Las tasas de pérdida de sangre y transfusión fueron menores con la PRL que con la PRR.** El grupo de Montsouris observó una pérdida de sangre promedio de solo 262 mL, con una tasa de transfusiones del 0% en su serie más reciente de 60 pacientes (Guillonneau y col., 2000). En la PRL la internación también fue similar a la de la PRR.

Conclusión

La PRL es un procedimiento muy complejo. Sin embargo, se puede realizar y los resultados en el corto plazo se comparan de manera favorable con los de la prostatectomía radical convencional. No obstante, para que la PRL sea una alternativa efectiva y razonable a la prostatectomía radical a cielo abierto, los resultados oncológicos en el largo plazo deben ser equivalentes y se deben obtener ventajas significativas en la morbilidad. A pesar de la reducción de la tasa de transfusiones, no se demostraron en forma definitiva otras ventajas significativas para la PRL sobre la PRR. En 2000 los resultados oncológicos y la escasa morbilidad de la PRR conservadora de los nervios alcanzaron un estándar elevado que es difícil que pueda superarse con alguna técnica laparoscópica.

ABLACIÓN LAPAROSCÓPICA DEL LINFOCELE

Si bien son infrecuentes, los linfoceles aparecen con mayor asiduidad después del trasplante de riñón o de la LP por cáncer de próstata. La mayor parte de los linfoceles se descubre en forma casual durante el seguimiento y es asintomática. **Sin embargo, es necesario intervenir en los linfoceles que desplazan la vejiga, obstruyen las venas pelvianas y los linfáticos de los miembros inferiores con producción de edema, o comprimen un uréter trasplantado.**

Cuadro 104-5. *Tasas de márgenes quirúrgicos positivos: prostatectomía radical por vía laparoscópica contra procedimiento a cielo abierto*

Factores	*Guillonneau y Vallancien (2000a)*	*Abbou y col. (2000)*	*Zincke y col. (1994)*	*Ohori y col. (1995)*
Procedimiento	PRL	PRL	PRR	PRR
Nº de pacientes	120	43	3.170	478
Estadio clínico (márgenes positivos):				
T1a		1 (N/D)		
T1b			49 (4%)	32 (0%)
T1c	2 (N/D)	29 (N/D)	177 (20%)	38 (26%)
T2	66 (N/D)	13 (N/D)		43 (7%)
T3	52 (N/D)		2.944 (25%)	365 (18%)
Estadio anatomopatológico (márgenes positivos):				
T2				
T3a	105 (14%)	38 (N/D)	1.497 (N/D)	247 (9%)
T3b	7 (0%)	3 (N/D)	(T3a y b)	150 (22%)
	6 (50%)	2 (N/D)	1.339 (N/D)	18 (32%)
Tasa de márgenes positivos, % total	15	28	24	16

PRL, prostatectomía radical por vía laparoscópica; N/D, no disponible; PRR, prostectomía radical retropubiana.

Entre las intervenciones terapéuticas se incluyen la marsupialización peritoneal operatoria, el drenaje percutáneo, la instilación de agentes esclerosantes y, en época más reciente, el drenaje peritoneal por vía laparoscópica. Después del drenaje y la esclerosis percutáneos los linfoceles reaparecen con frecuencia (50 al 100% y 10 al 15%, respectivamente) y se puede infectar una colección aséptica (Olsson y col., 1976; Kay y col., 1980; Teruel y col., 1983). Por lo tanto, la marsupialización transperitoneal a cielo abierto se consideró un tratamiento definitivo. No obstante, ésta también tiene una tasa de recurrencia de alrededor del 10 al 20%, y presenta morbilidad posoperatoria significativa (Gill y col., 1995a; Hsu y col., 2000). La linfocelectomía por vía laparoscópica se convirtió en una alternativa razonable al drenaje a cielo abierto, porque reduce la morbilidad quirúrgica a la vez que mantiene una eficacia comparable (Gill y col., 1995b).

Obtención de imágenes anatómicas

Es esencial conocer la ubicación del linfocele y su relación con las estructuras anatómicas adyacentes antes de la operación. Si bien esto suele detectarse por ecografía, se recomienda realizar una TC de pelvis con contraste intravenoso. Este estudio y la ecografía delimitan la ubicación del linfocele en relación con los vasos ilíacos, la vejiga y, en el caso de trasplantes renales, el uréter y los vasos trasplantados. En linfoceles asociados con trasplantes renales, se recomiendan un centellograma con radionúclidos o un urograma excretor para evaluar la función del aloinjerto y descartar pérdida de orina. **Durante la operación la ecografía por vía laparoscópica ayuda al cirujano a identificar con precisión la ubicación más segura para ingresar en la cavidad del linfocele** (Hsu y col., 2000).

Contraindicaciones

Los linfoceles ubicados por fuera y detrás o debajo de un riñón trasplantado pueden ser difíciles de abordar por vía laparoscópica (Gruessner y col., 1995). Otra contraindicación relativa es el antecedente de numerosas cirugías abdominales transperitoneales que impiden insertar la vaina del trocar en forma segura y disecar la pelvis.

Técnica

Se ubica al paciente en posición de Trendelenburg, con los brazos fijos a los costados. Después de inducir la anestesia general, se coloca una sonda Foley accesible desde el campo quirúrgico. El cirujano se para del lado opuesto al linfocele. Se puede usar una aguja de Veress o una técnica de Hasson para insuflar y acceder al abdomen, aunque las posiciones exactas para colocar los trocares siguientes dependen del tamaño y la ubicación del linfocele. Por lo general, tres trocares son suficientes y en los casos típicos se colocan con un trocar de 10 mm en el ombligo y dos de 5 mm en ambas líneas medioclaviculares a la altura del ombligo. En forma alternativa, se pueden colocar dos trocares de 5 mm del lado del cirujano a lo largo del borde externo del músculo recto.

La ubicación del linfocele es el paso más importante del procedimiento. Con frecuencia aparece como una protrusión brillante o azulada en el peritoneo pelviano. Si el linfocele se identifica con rapidez, se efectúa la aspiración con aguja por vía laparoscópica para confirmar su presencia. **Si no está clara la ubicación, la ecografía de tiempo real transabdominal y por vía laparoscópica permite diferenciar el linfocele de la vejiga, porque ésta se puede distender y drenar, y de un riñón trasplantado.** Luego se crea una ventana de entre 3 y 4 cm en la pared peritoneal del linfocele con tijera electrocoaguladora. Se drena el linfocele y se examina por vía laparoscópica para confirmar que se destruyeron todas las cavidades. La ecografía intraoperatoria debe confirmar que el drenaje fue completo. Si es posible, se ancla un pedículo de epiplón a un extremo de la ventana del linfocele con puntos o clips endoscópicos antes de cerrar el abdomen en la forma tradicional.

Complicaciones

Durante la localización o el drenaje del linfocele se puede producir una cistotomía o una lesión inadvertida del parénquima del riñón trasplantado (Hsu y col., 2000). Por lo general, una cistotomía se repara por vía laparoscópica con puntos intracorpóreos y se utilizan las medidas convencionales para lograr la hemostasia (esto es, electrobisturí, coagulación con haz de argón) que sirven para controlar el sangrado proveniente de una lesión en el parénquima trasplantado. Se necesita convertir la cirugía a cielo abierto cuando estas medidas fracasan o el linfocele no puede abordarse por vía laparoscópica. Puede producirse una lesión del intestino, el uréter u otras vísceras abdominales o pelvianas, y estas complicaciones deben comentarse con el paciente antes de la operación.

Resultados

La ablación del linfocele por vía laparoscópica es una técnica con eficacia comparable y menor morbilidad que el drenaje quirúrgico a cielo abierto (Gill y col., 1995b; Gruessner y col., 1995). Lamentablemente, hay pocas comparaciones directas (cuadro 104-6). En la serie más grande de laparoscopia realizada hasta el presente, **Hsu y col. (2000) informaron una tasa de recurrencia del linfocele del 6% en 81 pacientes, que se puede comparar con las series históricas de cirugía a cielo abierto. Asimismo, el tiempo operatorio medio fue solo de 2 horas, con pérdida media de sangre de 43 mL, estadía hospitalaria de 1,5 días y tiempo medio de convalecencia de solo 2,5 días.** Estos resultados indican que la linfocelectomía por vía laparoscópica es una alternativa segura y mínimamente invasiva con respecto al abordaje quirúrgico a cielo abierto convencional.

OTRAS APLICACIONES

Cistectomía parcial y simple por vía laparoscópica

En casos determinados se realizaron cirugías ablativas por vía laparoscópica, sobre todo para enfermedades be-

Cuadro 104-6. *Comparación entre la ablación del linfocele por vía laparoscópica y una cohorte sometida a cirugía a cielo abierto*

	Gill y col., 1995b		*Gruessner y col., 1995*	
Factores	*A cielo abierto*	*Por vía laparoscópica*	*A cielo abierto*	*Por vía laparoscópica*
Cantidad de pacientes	13	12	23	9
PSE (mL)	117	34*		
Tiempo en el quirófano (minutos)	194	176*		
Dieta general (días)	2,5	0,9*		
Internación (días)	6,1	2*	7	3*
Recuperación completa (semanas)	3	2,2*		
Recurrencia del linfocele	4 (31%)	0 (0%)	5 (22%)	3 (33%)

*p < 0,05 en comparación con la cohorte a cielo abierto en el mismo estudio.
PSE, pérdida de sangre estimada.

nignas de la vejiga. Si bien se considera que la cistectomía completa es un procedimiento avanzado, la disección meticulosa de la vasculatura vesical con clips o engrapadora Endo-Gia® laparoscópica (U.S. Surgical, Norwalk, Connecticut) cumple una función importante para el manejo de los pedículos vasculares. Se informó la realización de estos procedimientos en pacientes que padecen piocistitis y tienen una derivación urinaria previa (Parra y col., 1992). En algunos informes de casos aislados de exéresis de lesiones vesicales o uracales benignas aisladas se confirmó la aplicabilidad de la cistectomía parcial por vía laparoscópica. Estos procedimientos son más fáciles si se combina el abordaje laparoscópico con el cistoscópico con el objetivo de abordar y resecar lesiones vesicales. Si bien se comunicaron cistectomías radicales por vía laparoscópica, estas operaciones no constituyen una opción terapéutica razonable en manos de laparoscopistas ocasionales.

Cistectomía radical por vía laparoscópica

El impulso que recibió la realización y la finalización con éxito de la PRL hicieron que la cistectomía radical por vía laparoscópica y la derivación urinaria sean objetivos prácticos. Gill y col. (2000a) comunicaron una serie de siete pacientes sometidos a cistectomía radical por vía laparoscópica y a la construcción de una derivación urinaria con íleon exclusivamente mediante técnicas intracorpóreas. La engrapadora Endo-Gia es indispensable para ligar con rapidez el pedículo vascular que irriga la vejiga y construir una derivación urinaria con intestino. Es indispensable tener experiencia en la colocación de puntos intracorpóreos y en la práctica de los nudos para efectuar anastomosis ureteroileales precisas. Después de siete casos, el tiempo operatorio es prolongado (6,5 a 8 horas), como es predecible, pero se espera que disminuya al obtener experiencia. Se necesitan estudios comparativos en el largo plazo antes de determinar la verdadera utilidad de este procedimiento laparoscópico tan avanzado.

Exéresis de los remanentes del uraco por vía laparoscópica

La exéresis tradicional de los remanentes del uraco se efectúa por medio de una incisión infraumbilical. Varios grupos informaron un abordaje laparoscópico para las anomalías del uraco, diseñado para disminuir al mínimo la morbilidad quirúrgica (Neufang y col., 1992; Siegel y col., 1994; Stone y col., 1995). En adultos, la exéresis más frecuente es de un quiste del uraco. Con tres o cuatro trocares se pueden respetar los principios básicos de la cirugía del uraco (exéresis amplia del uraco y los ligamentos umbilicales internos con manguito vesical o sin él) a través de la vía laparoscópica. En una serie con cuatro exéresis de quistes del uraco por vía laparoscópica, Cadeddu y col. (2000) demostraron la eficacia de este procedimiento sin complicaciones. El tiempo operatorio medio fue de 3 horas y todos los pacientes retomaron su actividad normal dentro de las 2 semanas.

Diverticulectomía vesical por vía laparoscópica

Las cirugías transuretrales a cielo abierto o por vía endoscópica se consideran modalidades efectivas para tratar los divertículos vesicales. También se informó la exéresis de estas lesiones por vía laparoscópica. **Los divertículos que afectan la región externa, la cúpula o la región anterior de la vejiga pueden abordarse con facilidad para su disección y reparación por medio de técnicas laparoscópicas** (Iselin y col., 1996). Antes de la operación se debe determinar la ubicación del uréter en relación con los divertículos, y se sugiere colocar un tutor ureteral con extremo hueco. Si se emplea un abordaje transperitoneal, se incide la membrana peritoneal que cubre la vejiga en sentido transversal. Con la ayuda de un cistoscopio flexible avanzado por vía transuretral dentro del divertículo deseado, la disección laparoscópica se efectúa con rapidez sobre la lesión de pared delgada, que puede transiluminarse con la luz brillante del cistoscopio.

La pared del divertículo se reseca hasta el músculo detrusor engrosado y en este momento se debe observar con facilidad el cuello del divertículo. Se colocan puntos de material de sutura absorbible 2-0 en forma intracorpórea por vía laparoscópica, por lo general en varios planos. Si hay muchos divertículos accesibles, éstos pueden tratarse en forma similar y se coloca un drenaje de Penrose en la región extraperitoneal de la vejiga. Si el uréter está involucrado dentro del divertículo, es posible realizar el reimplante del uréter que refluye por vía laparoscópica. Se cierra la incisión transversal inicial en el peritoneo con puntos o clips por vía laparoscópica. Se deja una sonda Foley en la vejiga durante 10 días y se programa una cistografía en ese momento. **Todas las obstrucciones del cuello de la vejiga deben tratarse por vía transuretral antes de la intervención laparoscópica o después de ella.**

Ampliación vesical laparoscópica

Se comunicaron varios casos exitosos de ampliación vesical laparoscópica, en los que se emplearon segmentos de íleon, colon y estómago (Docimo y col., 1995; Sánchez de Badajoz y col., 1995b; Gill y col., 2000b), así como autoampliaciones y desderivaciones por vía laparoscópica (McDougall y col., 1995; Wolf y Taheri, 1998). En términos globales, en estos informes se demostró que la manipulación intestinal por vía laparoscópica seguida por la ampliación vesical –junto con la creación de un estoma cateterizable o sin él– son tanto seguras como posibles. Asimismo, el seguimiento inicial mostró resultados satisfactorios. Sin embargo, estos procedimientos son demandantes desde el punto de vista técnico, con tiempos quirúrgicos prolongados (entre 5 y 10 horas), y no se compararon las evoluciones perioperatorias con las de las técnicas tradicionales a cielo abierto. Hasta no demostrar un beneficio en la morbilidad con la misma eficacia, estos procedimientos solon deben ofrecerse a pacientes seleccionados.

Conducto urinario por vía laparoscópica

Se informaron casos clínicos y de laboratorio exitosos en los que se efectuaron conductos urinarios de íleon por vía laparoscópica junto con cistectomía y en forma independiente de la cistectomía (Vara-Thorbeck y Sánchez de Badajoz, 1994; Sánchez de Badajoz y col., 1995a; Fergany y col., 2000). En la mayor parte de los casos, se aisló el segmento ileal y se restauró la continuidad intestinal fuera del cuerpo a través de una incisión pequeña. Se desarrollaron anastomosis ureteroentéricas tanto dentro como fuera del cuerpo. Estos informes confirman la posibilidad de construir conductos urinarios bajo guía laparoscópica, pero estos procedimientos son demandantes desde el punto de vista técnico y la experiencia con ellos es limitada. Como consecuencia, hasta no demostrar una ventaja en la morbildiad con la misma eficacia, este procedimiento será experimental.

Reparación de eventraciones/eventraciones paraostómicas

Con frecuencia se producen eventraciones después de una cirugía genitourinaria mayor como la cistoprostatectomía radical, la exenteración anterior, la nefrectomía o la LPR. **En la bibliografía quirúrgica general se informó que hasta un 26% de los pacientes sometidos a cirugías abdominales mayores puede desarrollar una eventración** (Mudge y Hughes, 1985). Como hay numerosas técnicas de cirugía a cielo abierto para reparar estas complicaciones, no hay una manera ideal de tratamiento. Esto está respaldado por la tasa elevada de recurrencias –de hasta 54% después de la eventración abierta– (Paul y col., 1998).

Luego de construir una derivación urinaria con intestino delgado o grueso, la eventración paraostómica es un problema preocupante que se presenta en pacientes sometidos a cirugía genitourinaria mayor y que ya fueron afectados por la alteración del aspecto de sus cuerpos. Este tipo de eventraciones con frecuencia se debe a factores como obesidad significativa, fijación inadecuada del conducto a la aponeurosis del recto que la rodea o creación de una apertura en la aponeurosis que es demasiado amplia. Es evidente que la presencia de trastornos médicos subyacentes, como desnutrición, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección de la herida, pueden aumentar el riesgo.

La cirugía laparoscópica ofrece un abordaje excelente para manejar tanto las eventraciones como las eventraciones paraostómicas. El acceso a la cavidad peritoneal se debe llevar a cabo por medio de la técnica a cielo abierto con cánula de Hasson en el cuadrante del abdomen que esté más lejos de la eventración y las incisiones quirúrgicas. Se debe efectuar la lisis de las adherencias en forma meticulosa para evitar la lesión del intestino. De hecho, esta parte del procedimiento es la que demora más. Con respecto a la eventración paraostómica, se inserta una sonda Foley en el conducto durante la operación y se delimita con cuidado la derivación y el mesenterio intestinal asociado. La manipulación delicada de la sonda Foley y la inserción de un dedo a través del estoma ayudan a disecar esta parte.

Luego de lisar las adherencias, se debe delimitar la eventración con claridad, con un espacio circunferencial de pared abdominal que supere entre 2 y 3 cm estos bordes. Se vacían los contenidos del saco herniario. Se diseña un trozo adecuado de Gore-Tex DualMesh entre 2 y 3 cm más grande que la eventración y se inserta en la cavidad peritoneal a través de un orificio de acceso. La malla se fija a los bordes con puntos de Gore-Tex 2-0 en los cuatro cuadrantes y luego con numerosas "tachuelas" laparoscópicas (ProTac®, Autosuture, Norwalk, Connecticut). También se puede envolver la malla alrededor del conducto para disminuir el riesgo de recurrencia de la eventración paraostómica.

BIBLIOGRAFÍA

Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, et al: Laparoscopic radical prostatectomy: Preliminary results. Urology 2000;55:630-634.

Assimos D, Jarow JP: Role of laparoscopic pelvic lymph node dissection in the management of patients with penile cancer and inguinal adenopathy. J Endourol 1994;8:365-369.

Bloom DA, Ayers JW, McGuire EJ: The role of laparoscopy in management of nonpalpable testes. J Urol 1988;94:465-470.

Cadeddu JA, Boyle KE, Fabrizio MD, et al: Laparoscopic management of adult urachal cysts: The preferred approach, J Urol 2000;164:1526.

Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: A reassessment. Urology 1995;46:352-355.

Carmignani G, Gallucci M, Puppo P, et al: Video laparoscopic excision of a seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis. J Urol 1995;153:437-439.

Cornesi N, Ferrari P, Zambarda E, et al: Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy 1976;8:33-34.

Docimo SG, Moore RG, Adams J, Kavoussi LR: Laparoscopic bladder augmentation using stomach. Urology 1995;46:565-569.

Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retropentoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol 1990;144:287-292.

Donohue JP, Thomhill JA, Foster RS, et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: The Indiana University experience (1965-1989). J Urol 1995;153:85-89.

Donovan JF: Laparoscopic varix ligation. Urology 1994;44:467-469.

Donovan JF, Sánchez de Badajoz E: Laparoscopic varix ligation. In Graham SD (ed): Glenn's Urologic Surgery, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 1019-1024.

Donovan JF, Winfield HN: Laparoscopic varix ligation. J Endourol 1992;6:165-171.

Eastham JA, Scardino PT: Radical prostatectomy. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998, pp 2547-2564.

Enquist E, Stein BS, Sigman M: Laparoscopic versus subinguinal varicocelectomy—a comparative study . Fertil Steril 1994;61:1092-1096.

Fergany A, Kaouk J, Meraney A, et al: Preliminary experience with intracorporeally constructed laparoscopic ileal conduit after porcine cystoprostatectomy. J Urol 2000;163:220.

Foster RS, Donohue JP: Retroperitoneal lymph node dissection for the management of clinical stage I nonseminoma. J Urol 2000;163:1788-1792.

Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone. Lancet 1987;2:294-298.

Gerber GS, Bissada NK, Hulbert JC, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy: Multi-institutional analysis. J Urol 1994;152:1188-1192.

Gill IS, Clayman RV, McDougall EM: Advances in urological laparoscopy. J Urol 1995a;154;1275-1294.

Gill IS, Fergany A, Klein EA, et al: Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: The initial 2 cases. Urology 2000a;56:26-30.

Gill IS, Hodge EE, Munch LC, et al: Transperitoneal marsupialization of lymphoceles: A comparison of laparoscopic and open techniques. J Urol 1995b;153:706-711.

Gill IS, Rackley RR, Meraney AM, et al: Laparoscopic enterocystoplasty. Urology 2000b;55:178-181.

Glascock JM, Winfield HN, Lund CO, et al: Carbon dioxide homeostasis during trans- or extraperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy: A real-time intraoperative comparison. J Endourol 1996;10:319-323.

Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al: Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. J Urol 1992;148:1808-1811.

Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J: Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. J Urol 1979;121:617-619.

Gruessner RW, Fasola C, Benedetti E, et al: Laparoscopic drainage of lymphoceles after kidney transplantation: Indications and limitations. Surgery 1995;117:288-295.

Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al: Short term functional results of laparoscopic radical prostatectomy. Statement after 100 first procedures. J Endourol 1999;13:95.

Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al: Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: Evaluation aher 210 procedures. J Urol 2000; 163:140.

Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris experience. J Urol 2000a;163:418-422.

Guillonneau B, Vailancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris technique. J Urol 2000b;163:1643-1649.

Hoskin P, Dilly S, Easton D, et al: Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1986;4:1031-1036.

Hsu TH, Gill IS, Grune MT, et al: Laparoscopic lymphocelectomy: A multiinstitutional analysis. J Urol 2000;163:1098-1099.

Ikari O, Castilho LN, Lucena R, et al: Laparoscopic excision of seminal vesicle cysts. J Urol 1999;162:498-499.

Iselin CE, Winfield HN, Rohner S, Graber P: Sequential laparoscopic bladder diverticulectomy and transurethral resection of the prostate. J Endourol 1996;10:545-549.

Janetschek G, Hobisch A, Holtl L, Bartsch G: Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular tumor: Laparoscopy versus open surgery and impact of learning curve. J Urol 1996;156:89-93.

Janetschek G, Hobisch A, Holtl L, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy after chemotherapy for low-volume stage 11 nonseminomatous testicular tumor: Laparoscopy versus open surgery. J Endourol 1997;11:131.

Janetschek G, Hobisch A, Peschel R. et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma: Long term outcome. J Urol 2000;163:1793-1796.

Jarow JP: Varicocele repair: Low ligation. Urology 1994;44:470-472.

Jarow JP, Assimos DG, Pittaway DE: Effectiveness of laparoscopic varicocelectomy. Urology 1993;42:544-547.

Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, Clayman RV: Laparoscopic approach to the seminal vesicles. J Urol 1993;150:417-419.

Kay R, Fuchs E, Barry JM: Management of postoperative pelvic lymphoceles. Urology 1980;15:345-347.

Kerbl K, Clayman RV, Petros JA, et al: Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: A comparison of laparoscopic and open techniques. J Urol 1993;150:396-399.

Klotz L: Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy for high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumor: Report of four cases. Urology 1994;43:752-756.

Kramer AK, Cline WA, Farnham R, et al: Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. J Urol 1981;125:817-820.

Kwon ED, Sandlow JI, Donovan JF: Varix ligation. In Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, et al (eds): Smith's Textbook of Endourology, vol 2. St. Louis, Quality Medical, 1996, pp 894-903.

Loughlin KR, Brooks DC: The use of a Doppler probe to facilitate laparoscopic varicocele ligation. Surg Gynecol Obstet 1992;174:326-328.

Marmar JL, DeBenedictis TJ, Praiss D: The management of varicoceles by microdissection of the spermatic cord at the external inguinal ring. Fertil Steril 1985;43:583-588.

McDougall EM, Clayman RV, Figenshau RS, Pearle MS: Laparoscopic retropubic auto-augmentation of the bladder. J Urol 1995;153:123-126.

Mudge M, Hughes LE: Incisional hernia: A 10 year prospective study of incidence and attitudes. Br J Surg 1985;72:70-71.

Nelson JB, Chen RN, Bishoff JT, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. Urology 1999;54:1064-1067.

Neufang T, Ludtke FE, Lepsien G: Laparoscopic excision of an urachal fistula—a new therapy for a rare disorder. Minim Invasive Ther 1992;1:245-249.

Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, et al: Prognostic significance of positive margins in radical prostatectomy specimen. J Urol 1995;154:1819-1821.

Olsson CA, Willscher MK, Filoso AM, Cho SI: Treatment of posttransplant lymphoceles: Internal versus external drainage. Transplant Proc 1976;8:501-504.

Palomo A: Radical cure of varicocele by a new technique: Preliminary report. J Urol 1949;61:604-607.

Parra RO, Andrus C, Boullier J: Staging laparoscopic pelvic lymph node dissection: Comparison of results with open pelvic lymphadenectomy. J Urol 1992a;147:875-878.

Parra RO, Andrus CH, Jones JP, Boullier JA: Laparoscopic cystectomy: Initial report on a new treatment for the retained bladder. J Urol 1992b;148:1140-1144.

Partin AW, Kattan MW, Subing ENP, et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997;277:1445-1451.

Paul A, Korenkov M, Peters S, et al: Unacceptable results of the Mayo procedure for repair of abdominal incisional hernias. Eur J Surg 1998;164:361-367.

Petros JA, Andriole GL, Middleton WD, Picus DA: Correlation of testicular color Doppler ultrasonography, physical exam, and venography in the detection of left varicoceles in men with infertility. J Urol 1991;145:785-788.

Pryor JL, Howards SS: Varicocele. Urol Clin North Am 1987;14:499-513.

Rassweiler JJ, Seemann O, Henkel TO, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell tumors: Indications and limitations. J Urol 1996;156:1108-1113.

Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol 1992;10:1762-1768.

Richie JP: Clinical stage I testicular cancer: The role of modified limphadenectomy. J Urol 1990;144:1160-1163.

Richie JP: Neoplasms of the testis. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunder, 1997, p 2426-2427.

Sánchez de Badajoz E, Díaz Ramírez RF, Marin Martin J: Tratamiento endoscópico del varicocele. Arch Esp Urol 1988;41:15.

Sánchez de Badajoz E, Gallego Perales IL, Rosado AR, et al: Laparoscopic cystectomy and ileal conduit: Case report. J Endourol 1995a;9:59-62.
Sánchez de Badajoz E, Hurtado AM, Carrido AJ, Gutiérrez de la Cruz JM: Laparoscopy-assisted cystoplasty. J Endourol 1995b;9:269-272.
Saypol DC: Varicocele. J Androl 1981;2:61-71.
Schuessler W, Schulam P, Clayman RV, Kavoussi LR: Laparoscopic radical protatectomy: Initial short-term experience. Urology 1997;50:854-57.
Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP: Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. J Urol;1991;145:988-991.
Siegel JF, Winfield HN, Valderrama E, Smith AD: Laparoscopic excision of urachal cyst. J Urol 1994;151:1631-1633.
Skinner EC, Skinner DG: Surgery of testicular neoplasms. In Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): Campbell's Urology, 7th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 3428-3429.
Stanford J, Feng Z, Hamilton A, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. The prostate cancer outcomes study. JAMA 2000;283:354-360.
Stone NN, Garden RJ, Weber H: Laparoscopic excision of a urachal cyst. Urology 1995;45:161-164.
Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al: Patient-reported symptom after primary therapy for early prostate cancer: Results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 1998;16:275-283.
Teichman JMH, Reddy PK, Hulbert JC: Laparoscopic pelvic lymph node dissection, laparoscopically assisted seminal vesicle mobilization, and total perineal prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. Urology 1995;45:823-830.
Teruel JL, Escobar ME, Quereda C, et al: A simple and safe method for management of lymphoceles after renal transplantation. J Urol 1983;130:1058-1159.
Thiel R, Adams JB, Schulam PG, et al: Venous dissection injuries during laparoscopic urological surgery. J Urol 1996;155:1874-1876.
Thompson PI, Nixon J, Harvey VJ: Disease relapse in patients with stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis on active surveillance. J Clin Oncol 1988;6:1597-1603.
Vara-Thorbeck C, Sánchez de Badajoz E: Laparoscopic ileal-loop conduit. Surg Endosc 1994;8:114-115.
Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL: Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. Urology 2000;55:58-61.
Wheatley JK, Bergman WA, Green B. Walther MM: Transvenous occlusion of clinical and subclinical varicoceles. Urology 1991;27:362-365.
Williams RD: Surgery of the seminal vesicles. In Walsh PC, Retik AP, Stamey TA, Vaughan ED (eds): Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunder, 1992, p 2942.
Williams SD, Birch R, Einhorn LH. et al: Treatment of disseminated germ cell tumors with cis-platinum, bleomycin and either vinblastine and etoposide. N Engl J Med 1987;316:1435-1440.
Winfield HN, Donovan JF, See WA, et al: Laparoscopic pelvic lymph node dissection for genitourinary malignancies: Indications, techniques, and resulth. J Endourol 1992;6:103- 111.
Wolf JS, Taheri PA: Laparoscopic urinary undiversion. J Urol 1998;159:198-199.
Young BJ, Bultz BD, Russell JA, Trew MS: Compliance with follow-up of patients treated for non-seminomatous testicular cancer. Br J Cancer 1991;64:606-608.
Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2C or lower) prostate cancer. J Urol 1994;152:1850-1857.

105
TRAUMATISMOS GENITOURINARIOS

Jack W. McAninch
y Richard A. Santucci

Lesiones renales
Presentación
Clasificación
Estadificación
Manejo no quirúrgico
Manejo quirúrgico
Complicaciones

Lesiones ureterales
Etiología
Diagnóstico
Manejo

Lesiones vesicales
Etiología
Diagnóstico
Clasificación y manejo
Manejo poslesión

Lesiones uretrales
Uretra posterior
Diagnóstico
Uretra anterior

Lesiones de los genitales externos
Pene
Testículos
Pérdida de la piel genital

La lesión traumática es un problema sanitario de alcance nacional e internacional. En los Estados Unidos, **una de cada 14 muertes –más de 150.000 por año– es causada por traumatismos** (Baker y col., 1992). En realidad, el traumatismo es la primera causa de muerte en la población de entre 1 y 37 años. Solo la violencia causa 50.000 muertes por año, y más de 2,2 millones de personas sufren lesiones por asaltos cada año en los Estados Unidos. No obstante, con el desarrollo de los centros y sistemas de atención de traumatizados, las tasas de mortalidad por lesiones graves han ido disminuyendo en forma significativa (Kivioj, 1990).

La evaluación inicial y la reanimación del paciente lesionado son realizadas por el médico del departamento de emergencias y el cirujano traumatólogo, pero es importante que el urólogo comprenda el mecanismo de la lesión, su alcance y los métodos empleados durante el proceso de reanimación inicial, así como sus tasas de eficacia. Los individuos que sobreviven al impacto inmediato del trauma inicial pueden ser reanimados en el lugar del accidente. Es fundamental el transporte inmediato hacia a un centro de trauma donde será evaluado y asistido correctamente.

La primera hora de atención luego de una lesión grave tiene una importancia extrema, en la cual se requiere una evaluación rápida de las lesiones y reanimación basadas en las prioridades establecidas por el American College of Surgeons' Acute Trauma Life Support Program. La regla mnemotécnica "ABCDE" subraya estas prioridades en orden de importancia: **A, vía aérea permeable con protección de la columna cervical; B, respiración (breathing en inglés); C, circulación y control de hemorragias externas; D, discapacidad o estado neurológico; E, exposición (desnudo) y ambiente (control de temperatura)** (American College of Surgeons Committee on Trauma, 1997).

La mejor atención que se puede proporcionar a un paciente politraumatizado requiere la participación de un equipo bien organizado de especialistas, casi siempre conducido por un cirujano especialista en atención de traumatizados. Dado que alrededor del 10% de las lesiones comprometen el tracto genitourinario –el riñón es el órgano más afectado– el urólogo es un miembro muy importante del equipo por la experiencia que puede aportar en este tipo de lesiones muy especiales.

LESIONES RENALES

Presentación

De todas las lesiones del sistema genitourinario, las del riñón por traumatismo externo son las más frecuentes. Es fundamental obtener tanta información sobre la lesión como sea posible. El enfoque escogido para la evaluación y el manejo dependerá de la causa de la lesión, si es un traumatismo cerrado o penetrante.

Las lesiones renales cerradas son causadas con mayor frecuencia por accidentes con vehículos motorizados, caídas desde la altura y asaltos. Quizá el dato más confiable que pueda obtenerse como antecedente de la lesión sea el

alcance de la desaceleración. Si ésta es rápida, puede provocar daño en los vasos renales, como trombosis de la arteria renal, ruptura de la vena renal o avulsión del pedículo renal. En los traumatismos por impactos a alta velocidad, es probable que sean afectados varios órganos.

Las lesiones renales penetrantes en general son provocadas por disparos de armas de fuego o heridas por arma blanca. Un disparo de arma de fuego en el abdomen superior o en la parte inferior del tórax debe hacer sospechar la presencia de lesión renal; en una comunicación sobre una serie grande, **de todos los pacientes que presentaban traumatismo renal, alrededor del 4% había recibido un disparo de arma de fuego** (McAnnich y col., 1993). Las características del arma y el análisis balístico del proyectil aportan información importante para la evaluación de una herida por disparo de arma de fuego. La velocidad de la bala es el factor que más influye sobre el tejido blando y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$EC = \text{masa} \times V^2 \div (2 \times G)$$

donde EC = energía cinética, V = velocidad y G = gravedad.

Cuanto mayor es la velocidad del proyectil, más grande es la cavidad formada por el trayecto del proyectil, lo cual indica hasta dónde se ha extendido y destruido el tejido blando (Hutton y Rich, 1996). Las armas de mano se consideran de baja velocidad (menos de 300 m/segundo), hay varios tipos de armas con velocidades mayores y menores.

Las heridas por arma blanca suelen producirse por asaltos y, en ocasiones, son lesiones autoinfligidas. Los sitios de entrada para las lesiones renales más frecuentes son el abdomen superior, el hipocondrio y la parte inferior del tórax. De ser posible debe recuperarse el arma, porque por su longitud y ancho pueden deducirse sus características de penetración y destrucción.

El examen físico debe ser completo y con detalle de todos los sistemas del cuerpo. Si el paciente se encuentra lúcido, la anamnesis puede efectuarse durante el examen físico. En el caso de un politraumatismo la reanimación debe ser rápida e inmediata. En los casos de traumatismo cerrado la columna cervical debe inmovilizarse hasta confirmar su integridad mediante radiografías. Se examina el abdomen, el tórax y el dorso: las fracturas de las costillas inferiores, así como las de las últimas vértebras dorsales y las primeras lumbares, se asocian con lesiones renales. Las heridas por arma de fuego pueden pasar inadvertidas. A menudo las heridas con un orificio de entrada pequeño no manifiestan la destrucción masiva dentro del cuerpo. Los orificios de salida suelen ser más grandes, pero el trayecto del proyectil a menudo es en línea recta. El tejido blando y el hueso pueden alterar el curso del proyectil; si éste se fragmenta, pueden crearse proyectiles secundarios con múltiples orificios de salida. Cuando se toman radiografías de tórax y abdomen, es útil colocar un objeto metálico pequeño, como un pisapapeles, en los sitios de entrada y de salida, para definir estas localizaciones en las placas.

Hematuria

La hematuria es el mejor indicador de lesión traumática del sistema urinario. Es característica la presencia de hematuria microscópica (más de cinco glóbulos rojos por campo de alta resolución [GR/CAR] o hallazgo positivo en las tiras reactivas) o macroscópica. **No obstante, el grado de hematuria y la gravedad de la lesión renal no siempre se correlacionan: hasta en el 36% de las lesiones renales vasculares por traumatismo cerrado no se observa hematuria** (Cass, 1989). La hematuria también se observa en casos de contusiones renales, aunque es probable que se relacione con una lesión importante del parénquima renal. La hematuria microscópica está presente en una gran variedad de lesiones renales, como las vasculares y las parenquimatosas. Cuando se observa un cuadro de shock (presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg) en presencia de hematuria, se aprecia un aumento de la incidencia de lesiones renales importantes (Nicolaisen y col., 1985; Mee y col., 1989). Además, la hematuria se ha considerado un factor predictivo de lesión orgánica intraabdominal por traumatismo cerrado (Knudson y col., 1992).

Para determinar la presencia de hematuria, nosotros empleamos la primera orina emitida, obtenida por cateterización o por micción. Las muestras posteriores suelen estar diluidas por la diuresis provocada por los líquidos administrados durante la reanimación, lo que causa el subdiagnóstico de hematuria.

La hematuria macroscópica se define como la presencia visible de sangre en orina de cualquier grado. La hematuria microscópica puede detectarse por análisis con tiras reactivas o por microanálisis. El método con tiras reactivas es rápido y su especificidad y sensibilidad para la detección de microhematuria es mayor del 97%, aunque Chandhoke y McAnnich (1988) hallaron una baja correlación con el análisis de orina en fresco.

Clasificación

Hay muchas clasificaciones de las lesiones renales, pero la más empleada y aceptada (cuadro 105-1, fig. 105-1) es la desarrollada por la American Association for the Surgery of Trauma's Organ Injury Scaling Committee (Moore y col., 1989). Se usa cada vez más la tomografía computarizada (TC) con contraste, ya que proporciona detalles anatómicos que permiten una clasificación precisa de las lesiones renales (Bretany col., 1986). A la inversa, el urograma excretor es menos sensible y mucho menos específico.

Las escalas de clasificación de todas las lesiones presentan ambigüedades y las de lesiones renales no son la excepción. Con estudios apropiados pueden establecerse conclaridad los grados I a III, pero los grados IV y V presentan áreas de superposición (p. ej., la lesión vascular y la parenquimatosa puede estar presentes en ambos). En las lesiones parenquimatosas de grado IV la escala especifica que la lesión se extiende a través del parénquima e ingresa en el sistema colector. En el grado IV la lesión vascular se refiere a la trombosis hemorrágica del tronco de la arteria renal, lo cual implica la disección de la íntima por traumatismo cerrado. No se mencionan las lesiones de los vasos segmentarios. Una lesión hemorágica del tronco de la vena renal también se incluye dentro del grado IV.

Cuadro 105-1. *Escala de gravedad de lesiones renales de la American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury*

*Grado**	*Tipo*	*Descripción*
I	Contusión	Hematuria microscópica o macroscópica; estudios urológicos normales
	Hematoma	Subcapsular, no expandido sin laceración parenquimatosa
II	Hematoma	Hematoma perirrenal no expandido confinado al retroperitoneo renal
	Laceración	< 1 cm de profundidad parenquimatosa en la corteza renal sin extravasación urinaria
III	Laceración	1 cm de profundidad parenquimatosa en la corteza renal sin ruptura del sistema colector o extravasación urinaria
IV	Laceración	Laceración del parénquima que se extiende a través de la corteza renal, médula y sistema colector
	Vascular	Lesión del tronco de la vena renal o de la arteria renal con hemorragia localizada
V	Laceración	Riñón completamente destrozado
	Vascular	Avulsión del hilio renal, con desvacularización del riñón

* Avanzar un grado para las lesiones bilaterales hasta el grado III
Datos obtenidos de Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, et al. Organ injury scaling: Spleen, liver, and kidney. J Trauma 1989;29:1664-6.

Las lesiones parenquimatosas de grado V se denominan *riñón astillado*, lo que sugiere la presencia de múltiples lesiones grado IV, pero algunos autores han empleado la clasificación de grado V para comunicar la presencia de más de una lesión, de cualquier profundidad, en el parénquima. Las lesiones grado V también incluyen la avulsión del pedículo renal.

Aun con estas pequeñas variaciones en la comunicación, en todos los centros para denominar las lesiones el sistema de clasificación ha establecido una escala común de acuerdo con la extensión del daño, lo que ha dado buenos resultados.

Estadificación

La *estadificación de las lesiones renales* se refiere al empleo de estudios por imágenes adecuados para definir su extensión. La confrontación de estos hallazgos con la información obtenida por la anamnesis y el examen físico permite guiar en forma apropiada la toma decisiones acerca del manejo.

Indicaciones para estudios por imágenes renales

Como se mencionó antes, la hematuria es el mejor indicador de lesión renal; la mayoría de los autores aceptan cinco GR/CAR como valor significativo de la presencia de hematuria. No obstante, cuando este parámetro fue empleado como única indicación para estudios por imágenes, el urograma excretor y otros estudios hallaron una baja incidencia de alteraciones renales. Ello desencadenó la realización de un estudio extensivo, coordinado por el San Francisco General Hospital, en el que las indicaciones para radiología se evaluaron en forma prospectiva. Este estudio, en marcha desde la década de 1970 ha producido al menos tres informes con los datos

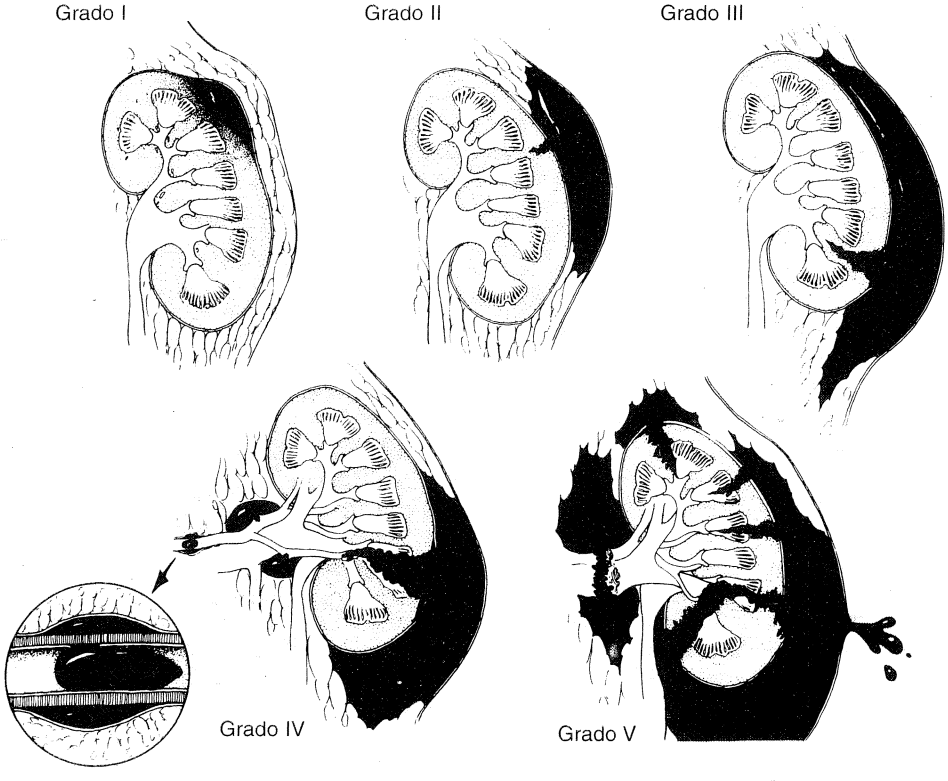


Fig. 105-1. Clasificación por grados de las lesiones renales (basada en la escala de lesión orgánica de la American Association for the Surgery of Trauma).

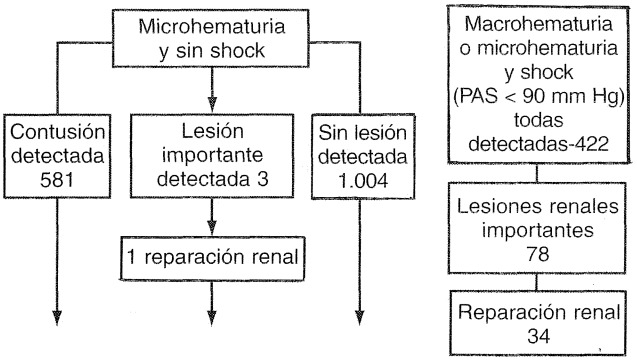


Fig. 105-2. Algoritmo que muestra los resultados de un estudio sobre evaluación radiológica de las lesiones renales. En los adultos con traumatismo cerrado, los estudios por imágenes deben efectuarse selectivamente. (De Miller KS, McAnnich JW: Radiographic asesment of renal trauma: Our 15-year experience. J Urol 1995;154:352-55.)

obtenidos actualizados (Nicolaisen y col., 1985; Mee y col., 1989; Miller y McAninch, 1995). En la figura 105-2 se observan los resultados para traumatismo renal cerrado en el adulto.

De acuerdo con la información obtenida por este estudio, en **todos los pacientes con traumatismo cerrado que presentan hematuria macroscópica, así como los que presentan hematuria microscópica y shock (presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg en cualquier momento de la evaluación y la reanimación) se deben llevar a cabo estudios por imágenes, en general TC con contraste intravenoso.**

En los pacientes con hematuria microscópica sin shock es posible el control clínico sin estudios por imágenes. Como destacaron Miller y McAnnich (1995), es raro que estos pacientes tengan lesiones importantes (menos del 0,0016%). Sin embargo, si se sospecha una lesión renal por los datos ode la anamnesis, deben indicarse estudios por imágenes; por ejemplo, los pacientes con traumatismo por desaceleración rápida (p.ej., traumatismos frontales o accidentes con vehículos motorizados a alta velocidad, así como las caídas desde grandes alturas) tienen riesgo de lesión vascular, que puede estar presente sin que haya hematuria microscópica.

Las lesiones penetrantes con hematuria (de cualquier grado) deben evaluarse mediante estudios por imágenes. En un informe de Carroll y McAnnich (1985), en 27 de 50 pacientes con traumatismo renal penetrante y hematuria microscópica, 3 tenían de 0 a 3 GR/CAR y uno de estos tres presentaba una lesión en el pedículo renal. La presencia de shock, el grado de hematuria, la localización del orificio de entrada y el tipo de lesión no permiten discriminar de manera confiable entre las diferentes categorías.

Los pacientes pediátricos (menores de 16 años) con traumatismo renal cerrado deben evaluarse exhaustivamente en procura de hematuria. Brown y col. (1998a) observaron que en los niños hay mayor riesgo de traumatismo renal que en los adultos luego de una lesión abdominal cerrada. Morey y col. (1996) no comunicaron ninguna lesión renal importante en 185 niños con menos de 50 GR/CAR en el examen micrsocópico de la orina. Luego de un traumatismo los niños presentan niveles altos de catecolaminas, que mantienen la presión arterial hasta que se haya perdido alrededor del 50% del volumen sanguíneo. **Por lo tanto, en los niños el shock no es un parámetro útil para determinar si deben realizarse estudios por imágenes.** En los pacientes pediátricos el empleo de estudios por imágenes es una decisión libre.

Estudios por imágenes

En los casos de traumatismo renal el estudio por imágenes preferido es la TC con contraste (Bretan y col., 1986; Federle y col., 1987). Es altamente sensible y específica, y proporciona la información más precisa para la estadificación: las lesiones del parénquima renal son definidas con claridad; la extravasación de orina se puede detectar sin dificultad con material de contraste (fig.105-3); es posible identifcar lesiones asociadas del páncreas, el intestino, el hígado, el bazo y otros órganos, y permite evaluar el grado de hemorragia retroperitoneal al determinar el tamaño y las dimensones del hematoma retroperitoneal. La falta de captación del material de contraste en el parénquima sugiere lesión arterial.

Para evaluar las lesiones renales en muchos centros se emplea la TC helicoidal. Aunque la breve duración del estudio –2 a 3 minutos– constituye una ventaja en algunos casos, en las lesiones renales es una gran desventaja: no hay tiempo de excretar el contraste dentro del parénquima y del sistema colector en forma adecuada, y en ocasiones no es posible determinar de manera confiable la existencia de lesiones parenquimatosas y extravasación urinaria. Para demostrar con mayor precisión las lesiones parenquimatosas y la mayoría de las lesiones del sistema colector debe repetirse el estudio 10 minutos después de la inyección del contraste.

Los hallazgos de la TC que sugieren lesiones importantes son 1) hematoma medial, que sugiere lesión vascular, 2) extravasación urinaria medial, que sugiere lesión

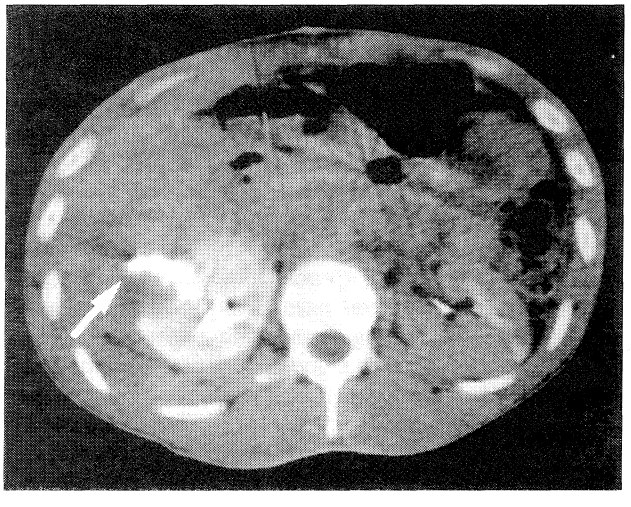


Fig. 105-3. Tomografía computarizada de una lesión renal derecha por puñalada (grado IV), en la que se muestra la gran extravasación urinaria y un gran hematoma retroperitoneal.

por avulsión de la pelvis renal o de la unión pieloureteral y 3) falta de visualización del parénquima con el contraste, que sugiere lesión arterial.

Una de las mayores limitaciones de la TC es su incapacidad para definir en forma adecuada la presencia de una lesión venosa renal. Si la perfusión arterial es normal, el parénquima aparece normal y puede observarse contraste en el sistema colector. Si a estos hallazgos se le suma la presencia de un hematoma medial, debe pensarse en una lesión venosa.

Durante años el urograma excretor se ha empleado para evaluar las lesiones en el sistema urinario, pero ha sido reemplazado casi completamente por la TC. La excepción es el urograma excretor de un "solo disparo" intraoperatorio. Está indicado en muy pocos casos, pero si durante una exploración abdominal el cirujano encuentra inesperadamente un hematoma retroperitoneal alrededor del riñón, este estudio puede proporcionar información muy importante. La técnica es clave para obtener información adecuada y minimizar el tiempo hasta la realización del estudio: se toma *solo una placa* 10 minutos después de la inyección intravenosa de 2 mL/kg de material de contraste. Si los hallazgos no son normales o casi normales, debe explorarse el riñón hasta completar la estadificación y reconstruir cualquier lesión existente.

Morey y col. (1999) comunicaron su experiencia con el urograma excretor de un solo disparo intraoperatorio para el manejo inmediato de lesiones renales. Se observó que en el 32% de 50 pacientes la calidad de la película era la adecuada para evitar la exploración renal. Este informe aboga por el uso de esta técnica por imágenes intraoperatoria cuando se realiza en forma apropiada.

La arteriografía es muy usada para definir lesiones arteriales sospechadas por TC o para localizar un sangrado arterial que puede controlarse con embolización.

La ecografía se está empleando cada vez con mayor frecuencia en la evaluación inmediata de las lesiones. Confirma la presencia de ambos riñones y puede identificar con facilidad cualquier hematoma retroperitoneal. Sin embargo, no logra delinear con claridad las lesiones parenquimatosas y las vasculares o del sistema colector, y tampoco pueden detectar con precisión la presencia de extravasación urinaria en las lesiones agudas. Con el advenimiento de la ecografía Doppler, tal vez en el futuro se obtenga información más funcional durante la fase aguda de la lesión.

Manejo no quirúrgico

Las lesiones importantes (grados II a IV) solo se encuentran en el 5,4% de los casos de traumatismo renal (Miller y McAnnich, 1995). Un paciente hemodinámicamente estable con una lesión estadificada por TC enforma correcta, en general puede manejarse sin necesidad de exploración renal; en realidad, **el 98% de las lesiones renales pueden manejarse en forma no quirúrgica.** Las lesiones de grados IV y V requieren exploración quirúrgica con más frecuencia, pero aun estas lesiones tan graves pueden manejarse sin cirugía renal si están bien estadificadas y seleccionadas (Santucci y McAnnich, 2000) (fig.105-4).

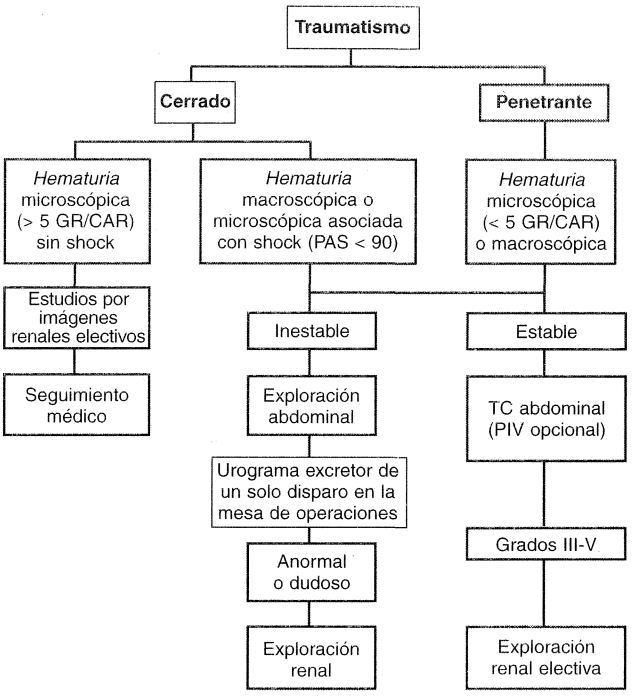


Fig. 105-4. Diagrama de flujo de las lesiones renales en adultos, como guía para la toma de decisiones.

El traumatismo penetrante en el riñón por herida por arma de fuego o por arma blanca pueden recibir manejo médico si se las estadifica en forma adecuada con TC. Según nuestra experiencia, el 55% de las heridas renales por arma blanca y el 24% de las causadas por arma de fuego se manejaron en forma adecuada en pacientes con lesiones bien estadificadas seleccionados con cuidado (McAnnich y col., 2000).

Si en un paciente con hematuria macroscópica y lesión bien estadificada se opta por el manejo médico, es necesario hospitalizarlo e indicar reposo. Una vez que la hematuria macroscópica desaparece se permite la deambulación; si reaparece, se indica reposo nuevamente. El alta hospitalaria se otorga cuando el paciente deambula sin presentar complicaciones; se indica un seguimiento estrecho.

Manejo quirúrgico

Las indicaciones para la exploración renal luego de un traumatismo pueden ser absolutas o relativas (McAnnich y col., 1991). Las primeras son: evidencia de sangrado renal persistente, expansión de un hematoma perirrenal y hematoma perirrenal pulsátil (véase fig. 105-4). Las indicaciones relativas son extravasación urinaria, presencia de tejido no viable, diagnóstico diferido de lesión arterial, lesión de la arteria segmentaria y estadificación incompleta.

La extravasación urinaria sola, por lesión parenquimatosa grado IV o ruptura del trígono, puede recibir trtamiento médico. Se espera una resolución espontánea en el 87,1% de los pacientes (Matthews y col., 1997). Si el tejido no viable constituye más del 20% y se asocia con lesión parenquimatosa o extravasación urinaria, o ambas, el riesgo de complicaciones es mayor y la elección del ma-

nejo médico puede ser cuestionable (Husmann y Morris, 1990). Es muy común observar que una combinación de indicaciones relativas requiere la exploración renal.

La lesión de la arteria renal segmentaria con lesión renal asociada da origen a una importante cantidad de tejido no viable (por lo gneral más del 20%); estas lesiones suelen resolverse más rápido con resección quirúrgica y extirpación de este tejido. Este abordaje suele evitar las tasas altas de complicaciones observadas en este grupo tras el control sin exploración renal (Husmann y col., 1993).

La estadificación incompleta es un factor importante para determinar la necesidad de una exploración renal. Cuando el cuadro crítico del paciente requiere la intervención quirúrgica antes de los estudios por imágenes adecuados y la presencia de una lesión renal es obvia (manifestada por hematoma perirrenal o hematuria), debe efectuarse un urograma excretor de un solo disparo intraoperatorio (ya comentado). Si los hallazgos no son normales, la exploración renal ofrece la oportunidad de completar el proceso de estadificación y reconstruir una lesión grave. Nuestra experiencia en la exploración de más de 200 riñones sugiere que este abordaje es seguro, no provoca pérdida renal y proporciona la oportunidad de reconstruir lesiones graves, así como de evitar posibles complicaciones en el período posoperatorio.

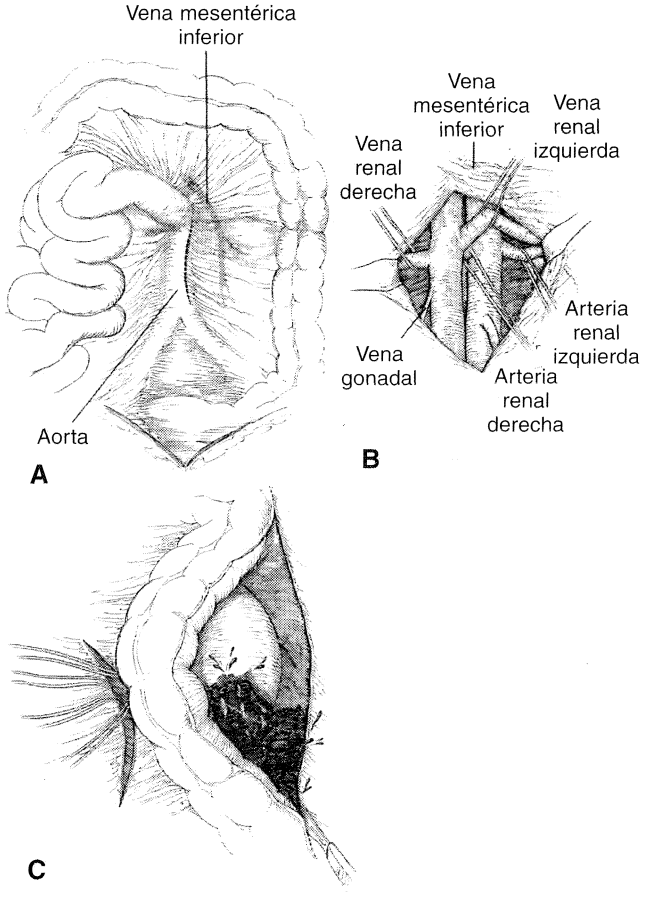


Fig. 105-5. Abordaje quirúrgico de los vasos renales y el riñón: **A.** Incisión retropritoneal sobre la aorta, medial a la vena mesentérica inferior. **B.** Relaciones anatómicas de los vasos renales. **C.** Incisión retroperitoenal lateral al colon, que expone el riñón. (Reproducido con autorización de McAninch JW: Surgery for renal trauma. In Novick AC, Pontes ES, Streem SB [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

Exploración renal

El abordaje transabdominal es el elegido para la exploración quirúrgica del riñón con una lesión aguda, porque permite la inspección completa de los órganos intraabdominales y del intestino. En algunas series publicadas sobre heridas penetrantes se ha observado una asociación con lesión orgánica en hasta el 94% de los casos (McAninch y col., 1993). Si fuera necesario, antes de la exploración es posible identificar y estabilizar lesiones de los grandes vasos, el hígado, el bazo, el páncreas y el intestino.

En la figura 105-5 (McAninch y Carroll, 1989) se muestra el abordaje quirúrgico para la exploración renal. **Los vasos renales son apartados antes de la exploración, para evitar su oclusión si llegara a sobrevenir una hemorragia masiva luego de abrir la fascia de Gerota** (Scott y Selzman, 1966). El colon transverso se desplaza hacia arriba dentro del tórax y el intestino delgado lo es hacia arriba y la derecha. De esta manera queda expuesto el área media del retroperitoneo. Se realiza una incisión en el retroperitoneo, sobre la aorta y justo por encima de la arteria mesentérica inferior. La incisión se extiende hasta el ligamento de Treitz. Se logra la exposición de la cara anterior de la aorta, seguida hacia arriba por la vena renal izquierda, que cruza la aorta en su cara anterior. Para controlar la vena se coloca un asa vascular. Las relaciones anatómicas de ambas arterias renales, a medida que abandonan la aorta permiten separar y asegurar estas estructuras con lazadas vasculares. La vena renal derecha se puede asegurar a través de esta incisión; si el procedimiento es dificultoso, la reflexión de la segunda parte del duodeno permite una exposición excelente de la vena.

Los hematomas grandes pueden extenderse sobre la aorta y empañar las marcas efectuadas para la futura incisión retroperitoneal inicial. En estos casos la vena mesentérica inferior puede usarse como guía anatómica para una incisión apropiada. Al realizar la incisión medial a la vena mesentérica inferior y realizar la disección a través del hematoma, puede visualizarse la cara anterior de la aorta y ésta sigue hacia arriba hasta cruzar la vena renal izquierda.

Se efectúa una incisión lateral al colon, seguida por el desplazamiento de la fascia de Gerota, y se expone al riñón. Esta maniobra suele requerir la liberación de los ligamentos colónicos del bazo (izquierdo) o del hígado (derecho). Luego se abre la fascia de Gerota y se diseca todo el riñón del hematoma circundante. Si se produce un sangrado grave, los vasos previamente separados pueden ocluirse en forma transitoria con una pinza vascular o un torniquete de lazada vascular.

¿Es necesaria la separación precoz de los vasos?

El sangrado renal es la principal causa de nefrectomía en los traumatismos renales. El control vascular precoz

antes de abrir la fascia de Gerota puede reducir la pérdida renal. En una serie comparativa, la tasa de nefrectomía total disminuyó del 56% al 18% (McAninch y Carroll, 1982). Carroll y col. (1989), evaluaron la eficacia del control vascular precoz y concluyeron que en el 12% de las exploraciones renales es necesario ocluir los vasos. En una serie sobre 133 riñones en los cuales se logró la separación de los vasos y el control vascular antes de abrir la fascia de Gerota, McAninch y col. (1991) comunicaron una tasa de salvataje renal del 88,7%.

Existen controversias sobre la necesidad del control vascular precoz. Corriere y col. (1991) comunicaron una serie sobre riñones en los cuales se realizó control vascular solo si era necesario luego de abrir la fascia de Gerota. En este grupo la tasa de nefrectomía total fue de 37,1%. Atala y col. (1991) comunicaron un grupo similar de pacientes con una tasa de nefrectomía total de 36,2%. En conjunto, los datos disponibles avalan una mejoría de la tasa de salvataje renal con el control vascular precoz.

Reconstrucción renal

El procedimiento para la reconstrucción renal luego del traumatismo consiste en la **exposición total del riñón, desbridamiento de tejido no viable, hemostasia con ligadura con sutura de cada vaso sanguíneo sangrante, cierre hermético del sistema colector y cobertura o aproximación del defecto del parénquima** (fig. 105-6).

La renorrafia es la reparación de una lesión parenquimatosa. La técnica, ilustrada en la figura 105-7, consiste en la exposición completa del riñón, el desbridamiento del tejido no viable, la hemostasia con suturas crómicas reabsorbibles 4-0 en los vasos sangrantes (el agregado de agentes hemostáticos puede ser útil), el cierre del sistema colector y la aproximación de los bordes de la lesión (sutura reabsorbible 3-0) con el empleo de la cápsula renal y un apósito de gelatina absorbible (Gelfoam®).

Cuando no es posible reconstruir las lesiones polares, debe efectuarse una nefrectomía parcial y extirparse todo el tejido no viable, lograr la hemostasia y cerrar el sistema colector. El parénquima abierto se cubre, si es posible con un colgajo del pedículo epiploico (véase fig. 105-6). Dado que el epiplón posee una rica irrigación vascular y linfática, ello favorece la curación de la herida, y también disminuye el riesgo de sangrado diferido y la extravasación urinaria. Si este procedimiento no es posible, también pueden utilizarse una malla reabsorbible, o un injerto peritoneal o de grasa retroperitoneal.

En un alto porcentaje de lesiones renales graves las estructuras intraabdominales también resultan dañadas, con mayor frecuencia el hígado y el bazo. Las lesiones del colon, el páncreas y el estómago también son frecuentes; y en tiempos pasados la indicación era la nefrectomía total, por la tasa alta de complicaciones observada cuando se intentaba salvar el riñón. No obstante, según nuestra experiencia, la reparación renal de estas lesiones ha sido eficaz, con mínimas complicaciones (Rosen y McAninch, 1994; Wessells y McAninch, 1996). En estas reparaciones los drenajes deben emplearse libremente.

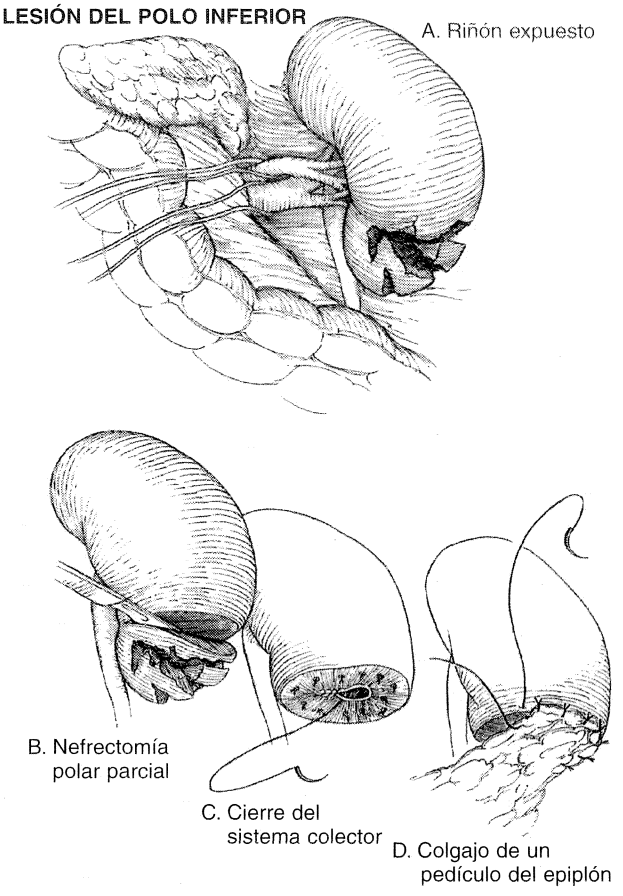


Fig. 105-6. Técnica para la nefrectomía parcial: **A.** Exposición renal total. **B.** Extirpación de tejido no viable. **C.** Hemostasia lograda y sistema colector cerrado. **D.** Defecto cubierto. (Reproducido con autorización de McAninch JW: Surgery for renal trauma. In Novick AC, Pontes ES, Streem SB [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

Lesiones renovasculares

La reparación vascular requiere la oclusión con pinzas vasculares del vaso comprometido. Los troncos de los vasos renales perforados por un traumatismo penetrante pueden ser repararse con sutura vascular no reabsorbible 5-0 (fig.105-8). **La trombosis del tronco de la arteria renal por traumatismo cerrado es secundaria a lesiones por desaceleración: el desplazamiento del riñón provoca la elongación de la arteria renal, lo cual a su vez causa la ruptura de la íntima arterial, pobre en fibras elásticas; el trombo formado ocluye el vaso y ello provoca la isquemia renal** (fig.105-9). El diagnóstico precoz por TC o angiografía conduce a una exploración renal inmediata en quienes corresponda, en un intento por salvar el riñón. Si el diagnóstico se demora (más de 8 horas), el riñón no podrá salvarse (Cass, 1989). En su experiencia de 15 años, Haas y col. (1998) hallaron que la revascularización quirúrgica raramente es efectiva en la trombosis de la arteria renal y que por lo menos el 43% de los pacientes con reparaciones desarrollaban hipertensión. Esta última también era frecuente en pacientes que recibieron trtamiento médico. Cuando se intenta una reparación, en el caso de trombosis de la arteria renal, el

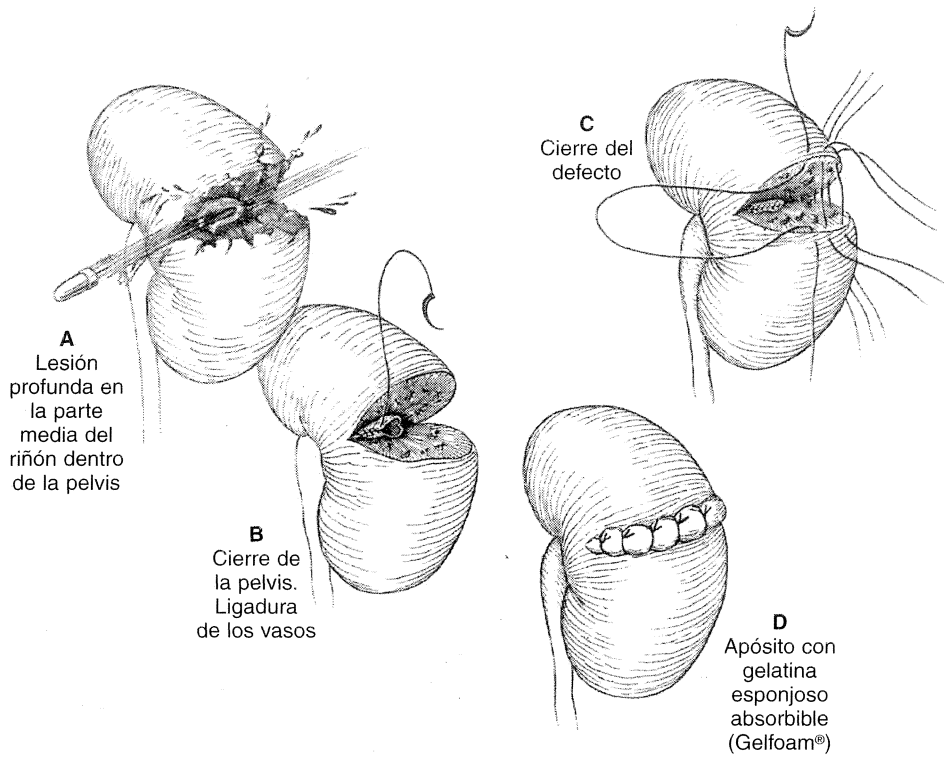


Fig. 105-7. Técnica para la renorrafia: **A.** Lesión típica en la porción media del riñón. **B.** Desbridamiento, hemostasia y cierre del sistema colector. **C.** Aproximación de los bordes parenquimatosos. **D.** Suturas ligadas sobre un apósito esponjoso de gelatina. (Reproducido con autorización de McAninch JW: Surgery for renal trauma. In Novick AC, Pontes ES, Streem SB [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)

área de la lesión (determinada por una contusión visible en el vaso) se escinde y se coloca un injerto, preferentemente de arteria hipogástrica o esplénica. Muchos pacientes con lesión vascular renal tienen muchas lesiones graves asociadas en diferentes órganos; las demoras en los tiempos limita la posibilidad de reparación vascular y debe efectuarse una nefrectomía. Se conoce el informe de un solo caso de desgarro traumático de la íntima arterial de la arteria renal tratado con un tutor infravascular, pero es necesario contar con más experiencia para determinar su eficacia (Goodman y col., 1998).

Las lesiones de la arteria renal segmentaria provocan infarto isquémico en una zona del riñón. Una vez diagnosticadas, requieren seguimiento médico a menos que estén asociadas con una lesión parenquimatosa. Si la lesión con infarto ocupa más del 20% del parénquima, debe pensarse cuidadosamente en la posibilidad de una intervención quirúrgica.

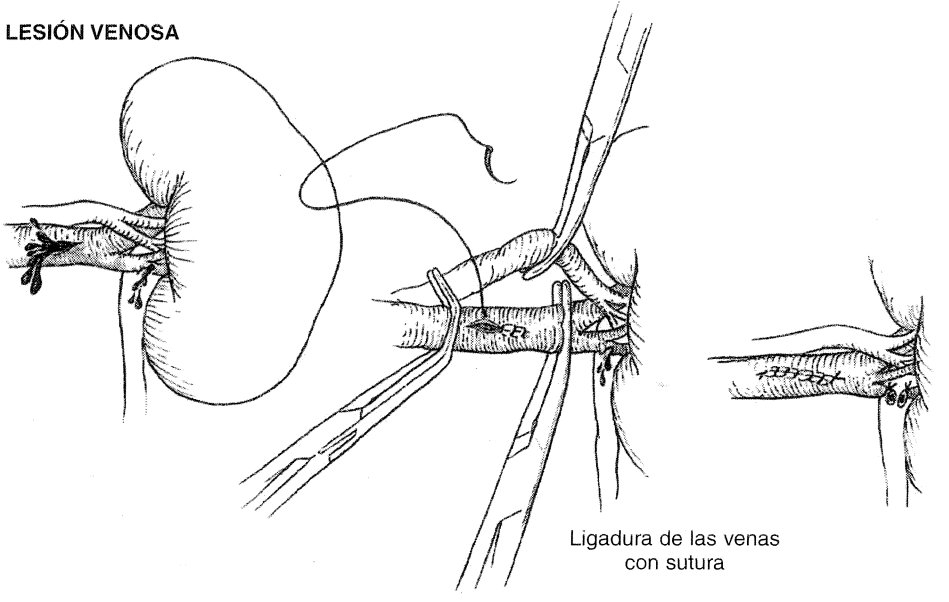
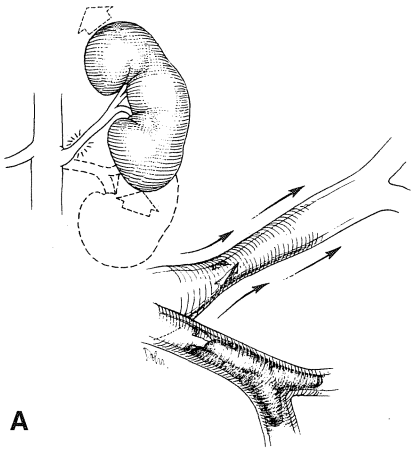
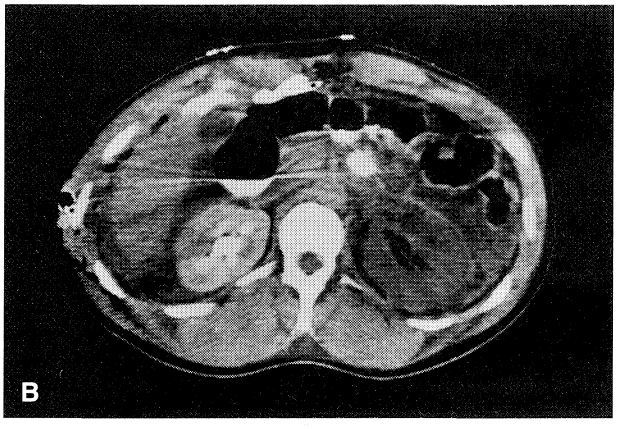


Fig. 105-8. Lesiones vasculares. *Izquierda,* las lesiones venosas pueden producirse en la vena renal principal o en las ramas segmentarias. *Centro,* reparación de la vena renal principal. *Derecha,* es posible realizar una ligadura segura de la rama segmentaria. (Reproducido con autorización de McAninch JW: Surgery for renal trauma. In Novick AC, Pontes ES, Streem SB [eds]: Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.)





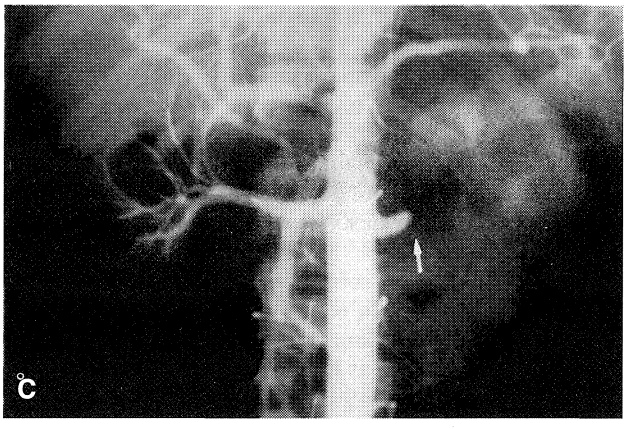


Fig. 105-9. A. Movimiento del riñón por traumatismo cerrado (lesión por desaceleración) que causa estiramiento de la arteria renal, lo que provoca la ruptura de la íntima y la formación de un trombo. **B.** Tomografía computarizada de un riñón izquierdo con trombosis de la aretria renal, donde se observa la ausencia de perfusión renal con contraste. **C.** Arteriografía donde se observa la oclusión completa de la arteria renal izquierda (*flecha*) secundaria a la formación del trombo.

Las lesiones en el tronco de la vena renal requieren reparación con sutura vascular fina (5-0). La oclusión parcial de la vena es ideal para su reparación, pero en algunos casos es necesario efectuar una oclusión total con una pinza vascular. De ser así, es necesario efectuar también la oclusión transitoria de la arteria renal.

Es posible manejar en forma adecuada las lesiones de las venas segmentarias con la ligadura del vaso. Ello es factible gracias a la circulación venosa colateral del riñón.

Indicaciones para la nefrectomía

La capacidad para reconstruir un riñón lesionado depende de muchos factores. En un paciente inestable, con hipotermia y alteraciones de la coagulación y riñón contralateral normal, no debe intentarse la reparación renal. Una opción terapéutica es el control de la lesión, con vendaje de la herida para controlar el sangrado, y corregir las alteraciones metabólicas y de la coagulación, además de planificar la cirugía correctiva en el transcurso de las 24 horas siguientes. La nefrectomía total inmediata está indicada en los casos en que una reparación quirúrgica pondría en riesgo la vida del paciente. Nash y col. (1995) estudiaron las indicaciones para nefrectomía en pacientes con lesiones renales; en el 77% el procedimiento se debió a la extensión de la lesión parenquimatosa, vascular o combinada, y el 23% restante requirió la nefrectomía debido a la inestabilidad hemodinámica en riñones que si no fuera por ésta hubieran podido reconstruirse.

Complicaciones

La extravasación urinaria persistente puede provocar urinoma, infección perinéfrica y pérdida de masa renal. En primer lugar, en estos pacientes se indican antibióticos sistémicos y seguimiento estrecho con antibióticos adecuados. La extravasación se resuelve en forma espontánea en un porcentaje alto de pacientes (Matthews, 1997). En caso de persistir, la colocación de un tutor ureteral interno suele resolver el problema. Por lo general se logra un riñón funcionante con un enfoque médico y observación cuidadosa.

Varias semanas después de la lesión puede presentarse sangrado renal tardío, pero lo más frecuente es que se produzca durante los 21 días posteriores. El manejo inicial es el reposo y la hidratación. Si el sangrado persiste, la angiografía puede localizar el vaso sangrante y la hemorragia se controla con embolización.

No es frecuente encontrar un absceso perinéfrico luego de una lesión renal, pero hay cuadros predisponentes, como la extravasación urinaria persistente y el urinoma. El drenaje percutáneo permite un manejo inicial adecuado, seguido por drenaje quirúrgico si es necesario.

La hipertensión se observa con frecuencia en el período inmediato posterior a la injuria (Monstrey, 1989), pero como los pacientes no suelen concurrir a los controles durante el seguimiento, no se han realizado determinaciones de presión arterial en el período postraumatismo. Los mecanismos básicos de hipertensión arterial como

complicación del traumatismo son 1) la lesión renal vascular, que provoca estenosis u oclusión del tronco de la arteria renal o de una de sus ramas; 2) la compresión del parénquima renal con sangre u orina extravasada, y 3) la fístula arteriovenosa postraumática. En estos casos la isquemia renal parcial estimula el eje renina-angiotensina, que causa hipertensión (Goldblatt y col., 1934; Crosgrove y col., 1973).

LESIONES URETERALES

Etiología

Traumatismo externo

Las lesiones ureterales por agresión externa son raras, menos del 4% y del 1% de los traumatismos penetrantes y cerrados, respectivamente. En la década de 1900, durante la guerra, un 2 a 4% de las lesiones ureterales comprometían el uréter (Selikowitz, 1977). En la población civil se observa la misma incidencia, pero por heridas por armas de fuego. Estos pacientes suelen presentar lesiones graves asociadas y una tasa de mortalidad altísima, que se acerca al 33% (Medina y col., 1998). **La lesión visceral es frecuente –sobre todo la perforación del intestino delgado (39% a 65%) y grueso (28% a 33%)– también lo son las lesiones renales (10% a 28%) y, en menor medida (5%), las lesiones vesicales** (Presti y col., 1989; Campbell y col., 1992; Medina y col., 1998).

Se cree que el mecanismo por el cual el proyectil daña el uréter es similar al de la lesión de estructuras análogas, como los vasos sanguíneos (p. ej., por sección directa o por interrupción de la delicada irrigación intramural, con necrosis posterior). En modelos experimentales este tipo de daño vascular ha sido hallado 2 cm por encima y 2 cm por debajo del punto de sección (Amato y col., 1970). Este hallazgo permite efectuar el desbridamiento del uréter hasta el borde sangrante que se encuentra luego de la lesión, para extirpar el tejido que pueda tener lesiones vasculares invisibles. Algunos autores incluso han sugerido la inyección intravenosa de fluoresceína y el examen del uréter con lámpara de Wood, para garantizar la viabilidad (Gill y Roberts, 1992), aunque nosotros no hemos hallado informes publicados que avalen esta técnica.

Si bien el traumatismo penetrante implica una gran cantidad de energía aplicada en un área pequeña (p. ej., el curso de un proyectil), el traumatismo cerrado somete a la víctima a una fuerza extrema en todo el cuerpo, lo que provoca lesiones poco frecuentes como fracturas lumbares (Evans y Smith, 1976) y luxaciones en la columna toracolumbar (Campbell y col., 1992). La presencia de estas lesiones debe aumentar el nivel de sospecha de daño ureteral.

La interrupción de la unión pielouretral, luego de un traumatismo cerrado es rara y puede pasar inadvertida en pacientes sin hematuria y en quienes es difícil palpar la lesión durante el examen manual intraoperatorio. En una serie pequeña (Boone y col., 1993) se rescató el antecedente de desaceleración rápida en el 100% de los casos. Nosotros recomendamos efectuar una TC abdominal con contraste y estudios por imágenes posteriores cuando sea posible. Si el tiempo no lo permite, en los pacientes con hipotensión o antecedentes de desaceleración rápida se efectúa una pielografía intravenosa intraoperatoria de "un solo disparo" (2 mg/kg de contraste intravenoso administrados 10 minutos antes de una placa de abdomen), aunque no se observe hematuria macroscópica.

Lesiones por cirugía a cielo abierto

Las lesiones ureterales pueden ser secundarias a muchos procedimientos quirúrgicos, pero la mayoría se observan en cirugías pelvianas (como la histerectomía) y retroperitoneales (como el reemplazo vascular). **En una revisión de 13 series** (St. Lezin y Stoller, 1991), **la histerectomía fue la responsable , como la extirpación de tumor ovárico y la uretropexia transabdominal (8%), y la cirugía vascular abdominal (6%).** En un informe, la sección por cesárea iterativa provocó una gran cantidad de lesiones ureterales, hasta el 23% en un hospital (Ghali y col., 1999). La incidencia total de lesión ureteral poscirugía ginecológica es de entre el 0,5% y 1,5%, mientras que luego de una reseción colónica transperineal varían entre el 0,3% y el 5,7% (St. Lezin y Stoller, 1991). Dado que los procedimientos urológicos a cielo abierto suelen llevarse a cabo cerca de los uréteres, también son responsables por un número importante (21%) de las lesiones ureterales comunicadas en una de las series (Selzman y Spirnak, 1996).

La manipulación ureteral intraoperatoria que provoca hidronefrosis es común luego de una cirugía de bypass aortoilíaco y aortofemoral (12% a 20%), pero parece tener una buena evolución en la mayoría de los pacientes. La estenosis ureteral sintomática suele tardar meses en manifestarse y solo ocurre en el 1% a 2% de los casos (St. Lezin y Stoller, 1991; Adams y col., 1992). A la inversa, los pacientes que sufren lesiones ureterales durante una cirugía pelviana, como la sigmoidectomía o la histerectomía, tienen síntomas de inmediato; si no reciben tratamiento, la mayoría sufren complicaciones que persisten o requieren cirugía reconstructiva o nefrectomía.

En los pacientes sometidos a cirugía vascular intraabdominal los factores de riesgo de lesiones ureterales son la reoperación, la colocación de un injerto vascular anterior al uréter y los aneurismas aórticos grandes, que provocan inflamación retroperitoneal que compromete el uréter. La mayoría (hasta el 85%) de estas lesiones no se detectan de inmediato. Cuando están presentes, los síntomas son dolor en el hipocondrio (36% a 90%), fiebre, íleo, distensión abdominal y fístula urinaria (St. Lezin y Stoller, 1991; Adams y col., 1992).

Lesión laparoscópica

Desde la introducción de la cirugía laparoscópica, en la década de 1960, se han observado lesiones ureterales, aunque no fueron comunicadas hasta los primeros años de la década de 1970 (Grainger y col., 1990). Al principio la laparoscopia se desarrolló y perfeccionó sólo con fines ginecológicos, pero su rápida extensión a otras es-

pecialidades ha provocado un aumento muy brusco de la incidencia de lesiones ureterales luego de una cirugía mínimamente invasiva. Por ejemplo, en un centro, a principios de la década de 1980 no se había informado ningún caso, pero 5 años después la incidencia de lesiones ureterales había ascendido al 25% (Assimos y col., 1994).

Un gran porcentaje de lesiones ureterales poslaparoscopia ginecológica se producen durante la lisis electroquirúrgica o con láser de la endometriosis (Grainger y col., 1990). Las razones probables son el compromiso ureteral extrínseco o intrínseco por el endometrioma; la endometriosis de larga evolución, que puede causar adherencias intraperitoneales que dificultan la visualización del uréter (Ribeiro y col., 1999); además esta enfermedad puede provocar la desviación medial de los uréteres respecto de su posición normal (Nackley y Yeko, 2000). Un gran número de lesiones ureterales también se producen durante la ligadura de trompas, aun cuando se emplea cauterización bipolar (Grainger y col., 1990); luego de la histerectomía laparoscópica la incidencia de lesiones ureterales de gravedad suficiente como para causar obstrucción ureteral fue del 3,4% en una serie de 118 pacientes (Ribeiro y col., 1999). (En series más grandes, con una cantidad mucho mayor de pacientes y probablemente cirujanos más experimentados, la tasa fue más lógica, del 1%.) (Harkki-Siren y col., 1999.)

En una operación a cielo abierto, al menos un tercio de las lesiones ureterales se detectan de inmediato, mientras que el número es menor luego de una laparoscopia (Grainger y col., 1990). Por lo tanto, es preciso mantener un índice de sospecha alto: luego de la laparoscopia, debe controlarse la aparición de fiebre, peritonitis y leucocitosis, que indicarían la presencia de una lesión ureteral inadvertida. Un número menor de pacientes presenta hematuria o un tumor pelviano, como el urinoma.

La mejor forma de evitar las lesiones ureterales es conocer la localización exacta de esta estructura, sobre todo su relación con las arterias ováricas y uterinas si van a ser ligadas, como ocurre durante una histerectomía. La visualización del uréter en el área de los ligamentos ureterosacros es particularmente difícil (Grainger y col., 1990). En los pacientes con hemorragia persistente es fundamental realizar una hemostasia intraoperatoria y exposición quirúrgica adecuadas, para disminuir el riesgo de lesiones ureterales aun durante los procedimientos de alto riesgo. La hidratación intraoperatoria o la administración de diuréticos puede favorecer la visualización del uréter. La colocación de un tutor ureteral en el período preoperatorio puede facilitar la identificación del uréter en los casos de alto riesgo, aunque los datos publicados en la población ginecológica no confirman la disminución de las lesiones (Kuno y col., 1998). Se han empleado catéteres con fibra óptica con buenos resultados (Ben-Hur y Phipps, 1999), aunque se han observado complicaciones poco frecuentes, como el edema ureteral y la obstrucción (Shehata y Meyer, 1980). Por último, algunos autores han recomendado la inyección intravenosa de 5 a 10 mL de tinción índigo carmín seguida por cistoscopia para verificar la permeabilidad de los uréteres luego de la histerectomía laparoscópica. En 118 pacientes los cuatro casos de oclusión ureteral (la mayoría causadas por ligadura con la sutura) fueron detectados y reparados sin complicaciones (Ribeiro y col., 1999).

Lesiones ureteroscópicas

Desde el primer informe de Kaufman, en 1984, se han documentado innumerables lesiones ureterales luego de la ureteroscopia rígida. Por ejemplo, Huffman (1989) comunicó un aumento muy importante de estas lesiones luego de que la ureteroscopia comenzara a utilizarse ampliamente en los últimos años de la década de 1980. No obstante, los adelantos logrados en cuanto al equipamiento y a la experiencia del operador han disminuido la tasa de complicaciones hasta un promedio estable del 7% (rango 0% a 28%). Uno de los factores citados como causa de lesión fue que la persistencia de la canastilla para cálculos impedía detectar un desgarro ureteral; en la actualidad se recomienda detenerse y colocar un stent ureteral (Chang y Marshall, 1987). Otra recomendación es realizar la ureteroscopia junto a un alambre guía colocado en la pelvis renal, o por encima de éste (Flam y col., 1988). Este alambre guía no sólo permite realizar la ureteroscopia con seguridad sino también la colocación posterior de un tutor si fuera necesario. Otros factores que probablemente protejan contra la lesión ureteral es el uso de ureteroscopios más pequeños y uretersocopios flexibles, y evitar la uretersocopia en tejido previamente irradiado (Flam y col., 1988, Huffman, 1989).

Diagnóstico

Hematuria

En muchos casos (25 a 45%) de lesión ureteral luego de heridas por armas de fuego y arma blanca no hay hematuria ni siquiera microscópica (Presti y col., 1989; Campbell y col., 1992; Brandes y McAninch, 1999; Palmer y col., 1999).

Detección intraoperatoria

En un análisis de cinco series sobre lesiones ureterales por agresión externa, Armenakas (1999) observó que el 93% se detectó de inmediato, con un 57% identificadas durante la cirugía. Otros autores (Brandes y col., 1994; Medina y col., 1998) y nosotros siempre intentamos diagnosticar estas lesiones durante la laparotomía exploradora, que es la técnica quirúrgica más empleada (80 a 100%) en la población de alto riesgo (Pitts y Peterson, 1981; Campbell y col., 1992; Palmer y col., 1999). Por supuesto, el diagnóstico intraoperatorio requiere un grado alto de sospecha, pero la vigilancia específica puede disminuir la incidencia de lesiones inadvertidas (McGinty y Méndez, 1977). La trayectoria del arma blanca o del proyectil debe examinarse cuidadosamente y la exploración ureteral se efectuará en todos los casos potenciales. Las herramientas diagnósticas preoperatorias (análisis de orina, urograma excretor, TC) sin ser perfectas, son útiles.

La vigilancia también facilita la detección de lesiones ureterales inadvertidas al comienzo. Los signos más fre-

cuentes son fiebre, leucocitosis e irritación peritoneal local, que casi siempre es indicación de una TC urgente. Al contrario de lo que ocurre con las lesiones agudas, las descubiertas luego de 48 horas se detectan con mayor facilidad con una ureterografía retrógrada.

Azul de metileno

Si durante la cirugía se sospecha la existencia de una lesión ureteral o de la pelvis renal, pueden inyectarse 1 o 2 mL de tinción con azul de metileno en la pelvis renal, con una aguja de calibre 27. Una cantidad excesiva de tinción puede diseminarse y teñir tejidos locales, lo que imposibilitará la identificación del sitio de origen de la extravasación.

Estudios por imágenes

Urograma excretor

Luego de una agresión externa, las lesiones ureterales, al contrario de las renales, son difíciles de detectar con las herramientas diagnósticas habituales: análisis de orina prequirúrgico, TC y urograma excretor de un solo disparo intraoperatorio. Si bien el urograma excretor no suele ser diagnóstico (33 a 100% de las series comunicadas) (Presti y col., 1989; Campbell y col., 1992; Brandes y col., 1994; Palmer y col., 1999) en ausencia de pruebas mejores nosotros aún recomendamos el urograma excretor de un solo disparo intraoperatorio con inspección intraoperatoria. Cuando éste da resultados anormales, en ocasiones puede observarse una extravasación de contraste evidente (fig. 105-10). No obstante, los hallazgos observados con el urograma excretor con frecuencia son sutiles e inespecíficos, como un retraso en la función y dilatación o desviación ureteral. En un sorprendente 8 a 20% de los casos la detección es tardía, lo que en parte se debe a la poca sensibilidad de estas herramientas diagnósticas de uso habitual (Presti y col., 1989; Brandes y col., 1994; Palmer y col., 1999).

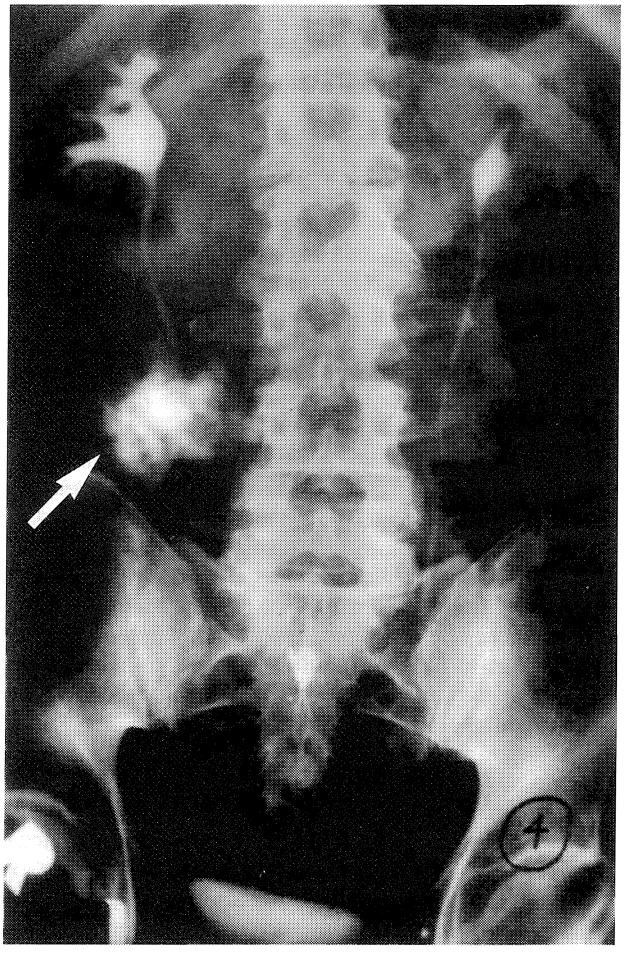


Fig. 105-10. Urograma excretor donde se observa la extravasación en la porción superior del uréter derecho debida a una lesión por puñalada. Nótese la ausencia de contraste (*flecha*) en el uréter por debajo del sitio de la lesión, lo que indica la sección completa del uréter.

Tomografía computarizada

Si bien en pacientes traumatizados para detectar lesiones ureterales cada vez se emplea más la TC y es promisoria (Kawshima y col., 1977), aún no está avalada por los datos publicados. Por ejemplo, en las series comunicadas, todos los pacientes con una herida ureteropelviana importante presentaban extravasación medial del contraste o falta de opacificación del uréter homolateral en la TC (Kawashima y col., 1977; Kenney y col., 1987). Estos hallazgos siempre deberían despertar sospechas. Si la extravasación urinaria es contenida por la fascia de Gerota, la filtración medial puede ser muy pequeña, lo que enmascara el diagnóstico. Las lesiones ureterales con frecuencia se manifiestan con la ausencia de contraste en el uréter en las imágenes diferidas, lo que hace que se subestime la necesidad de seguir ambos uréteres en todo su trayecto. Además, dado que las TC helicoidales modernas pueden obtener imágenes antes de que el contraste intravenoso se excrete en la orina, deben obtenerse imágenes diferidas (5 a 20 minutos después de la inyección del contraste) para permitir la extravasación del material de contraste desde el sistema colector, pelvis renal o uréter lesionados (Kawashima y col., 1997).

Ureterografía retrógrada

La ureterografía retrógrada se usa en algunos centros principalmente para detectar lesiones ureterales (Campbell y col., 1992), pero nosotros tratamos de usar métodos no invasivos, como el urograma excretor de un solo disparo y la TC, o establecemos el diagnóstico durante la cirugía siempre que sea posible. Utilizamos la ureterografía retrógrada para marcar la extensión de la lesión observada en la TC o en el urograma excretor si se necesita información clínica adicional.

Ureterografía anterógrada

Es raro que usemos la ureterografía anterógrada. Cuando e descubrimos una lesión ureteral indicamos una ureterografía retrógrada y la colocación de un tutor o la reparación a cielo abierto. Si no es posible colocar un tu-

tor (por lo general debido a una gran brecha en el uréter seccionado), usamos la ureterografía anterógrada y la colocación del tutor en el momento de colocar la nefrostomía percutánea.

Manejo (fig. 105-11)

Traumatismo externo

Contusión

Ureteroureterostomía. Si bien son las lesiones ureterales más "leves", las contusiones ureterales suelen curar con estricturas o agravarse después si la lesión vascular provoca necrosis ureteral. **Las áreas de contusión grandes y graves deben tratarse con escisión y ureteroureterostomía.**

La reparación debe ser meticulosa (fig. 105-12). La irrigación sanguínea ureteral es frágil y las secuelas de una reparación imperfecta pueden provocar una filtración de orina, con la consiguiente debilidad, nefrectomía y, en raras ocasiones, muerte del paciente. La tasa de eficacia aumenta si se respetan algunos principios generales:

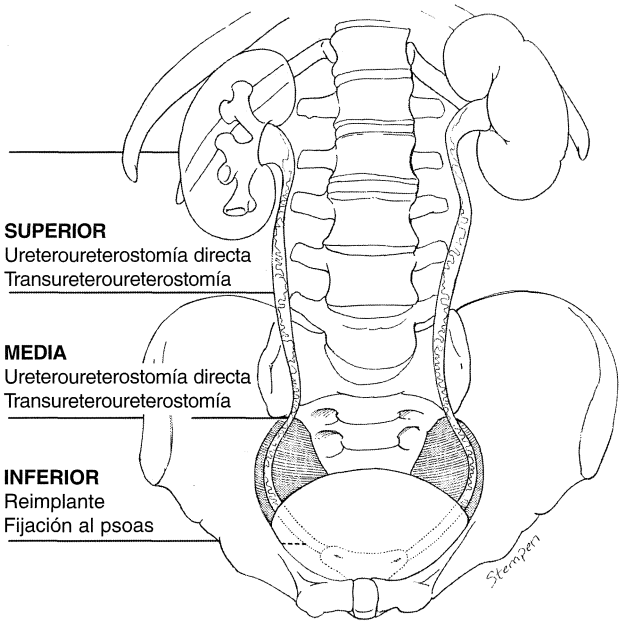


Fig. 105-11. Opciones sugeridas para el manejo de las lesiones ureterales en diferentes niveles.

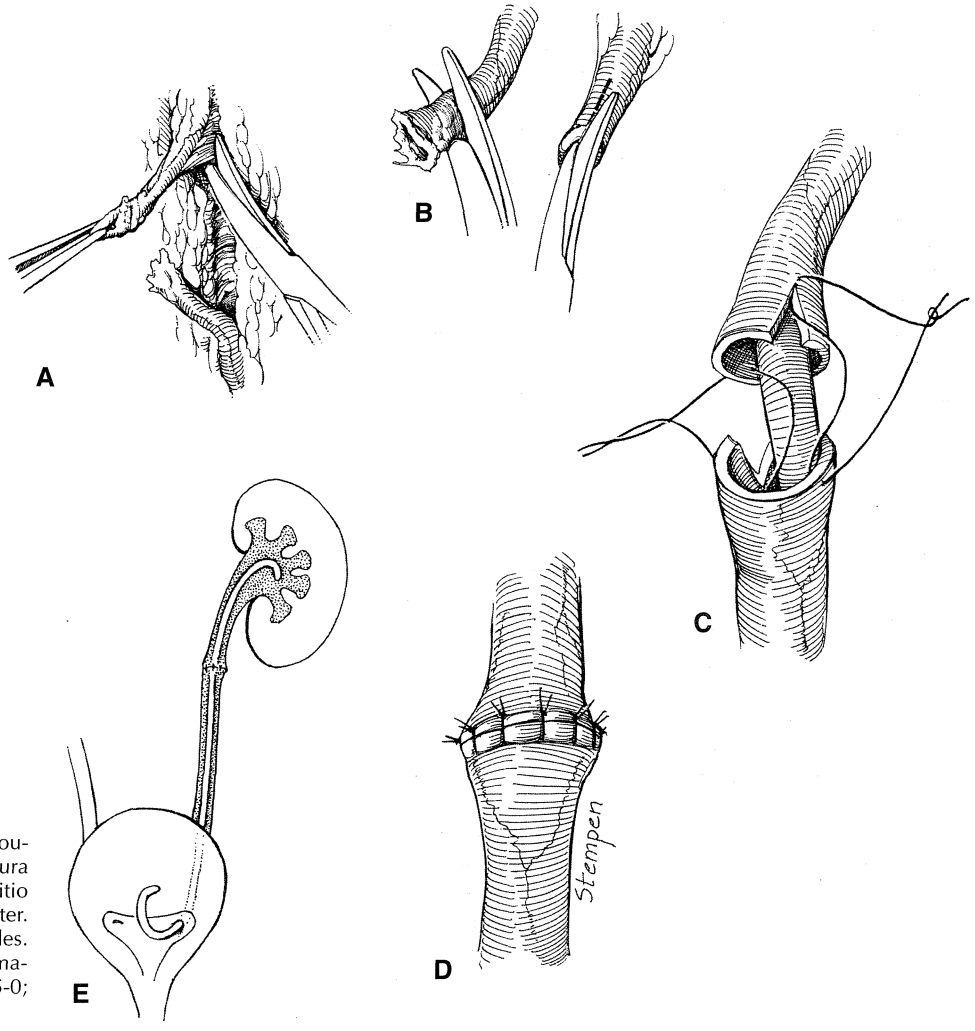


Fig. 105-12. Técnica de ureteroureterostomía luego de una ruptura traumática: **A.** Establecer el sitio de la lesión desplazando el uréter. **B.** Desbridamiento de los bordes. **C.** Espatulación. **D.** Aproximación con sutura reabsorbible 5-0; **E.** colocación del tutor interno.

1. Desplazar cuidadosamente el uréter lesionado, preservando la adventicia para evitar la desvascularización.
2. Desbridar el uréter libremente hasta que sus bordes sangren, sobre todo en las heridas por armas de fuego de alta velocidad.
3. Reparar los uréteres bajo microscopio con una anastomosis en forma de espátula, libre de tensión, con tutor (Palmer y col., 1999) y hermética. Los drenajes retroperitoneales se colocan después.
4. Considerar la interposición del epiplón para separar la reparación cuando sea posible.

La ureteroureterostomía, también llamada reparación terminoterminal en las lesiones de los dos tercios superiores del uréter, es común (casi el 32% en una serie grande) (Presti y col., 1989) y se ha comunicado que su tasa de eficacia es del 90% (Carlton y col., 1971). Las complicaciones, por lo general la filtración urinaria, se observan en el 10 al 24% (Bright y Peters, 1977a; Pitts y Peterson, 1981; Presi y col., 1989, Campbell y col., 1992; Velmahos y col., 1996; Medina y col., 1998). Otras complicaciones agudas son el absceso y la fístula. Las complicaciones crónicas, por lo general la estenosis ureteral, son menos frecuentes y le presentan en el 5 al 12% (Velmahos y col., 1996; Palmer y col., 1999). Es interesante mencionar que algunos autores han comunicado la presencia de filtración urinaria persistente a partir del drenaje en pacientes con lesión ureteral por agresión externa que fueron sometidos a una reparación, los que en definitiva tuvieron una buena evolución. Steers y col. (1985) comunicaron que luego de la reparación la mayoría de los pacientes presentaba drenaje persistente (promedio 12 días) a partir del drenaje de Penrose. Nosotros no hemos comprobado este hecho, pero debe tenerse en cuenta la posibilidad de que ello suceda y controlar a los pacientes con filtración persistente luego de la reparación.

Se ha comunicado, en estudios pequeños, el manejo de la dehiscencia por colocación de la nefrostomía percutánea y colocación del catéter ureteral durante por lo menos 6 semanas, con una tasa de eficacia sorprendente (83 a 88%) (Toporoff y col., 1992). Otros autores han recomendado colocar un tutor durante un período más prolongado, hasta 8 semanas (Steers y col., 1985).

Algunas víctimas de agresiones pueden estar demasiado inestables como para tolerar el tiempo quirúrgico requerido para completar la reparación ureteral (Cass, 1983) por lo que el tratamiento definitivo debe diferirse. Algunos autores han sugerido que en los pacientes con shock hemorrágico severo, hemorragia intraquirúrgica incontrolable o lesión colónica grave (en especial aquellos que requieren colectomía) debe evitarse la reparación ureteral y sí efectuar una nefrectomía o una reparación en etapas (Velmahos, 1996).

Para la reparación en etapas nosotros ligamos el uréter lesionado con ligaduras de seda largas, para permitir la disección del muñón ureteral en una segunda etapa. A continuación se drena el riñón por vía percutánea. Propugnamos la colocación de un sonda de nefrostomía por vía percutánea, inmediatamente después de la intervención por un cirujano o más tarde por especialistas en estudios radiológicos invasivos, porque hemos hallado que la colocación intraoperatoria consume mucho tiempo en estos pacientes inestables. Otros autores prefieren la colocación de una sonda de alimentación N° 8 en el uréter y lo exteriorizan hasta completar la reparación (Gill y McRoberts, 1992).

Es raro que haya que efectuar una nefrectomía para tratar una lesión ureteral luego de una agresión externa. Ella se debe a la presencia de lesiones viscerales graves asociadas o de lesiones graves en el riñón homolateral cuando no es posible realizarse una reparación renal (McGinty y Méndez, 1977). La nefrectomía también puede llevarse a cabo cuando está afectada la función renal (en ocasiones esto se observa luego del diagnóstico tardío de una lesión ureteral obstructiva), o bien hay una lesión panureteral grave o una fístula ureteral persistente a pesar de la intervención previa (Ghali y col., 1999).

Tutor interno. El tratamiento de las contusiones ureterales leves puede ser la colocación de un stent. No obstante, hay que tener cuidado, porque las contusiones que parecen leves pueden causar futuras estricturas o rupturas secundarias a un daño microvascular. Si hay dudas el cirujano debe desbridar la porción lesionada del uréter y realizar una ureteroureterostomía.

Lesiones del uréter superior

Ureteroureterostomía. La avulsión ureteral de la pelvis renal o de la porción más proximal del uréter puede manejarse con la reimplantación del uréter directamente dentro de la pelvis renal. Los principios de la reparación son la espatulación, la falta de tensión, la colocación del tutor, el drenaje posoperatorio y una anastomosis hermética con sutura reabsorbible fina no reactiva, igual que en la ureteoureterostomía. Se ha comunicado la realización de pieloplastia laparoscópica (Kavoussi y Peters, 1993; Schuessler y col., 1993) y es probable que este método de reparación poco frecuente se generalice aún más. En la ureterocalicistostomía el muñón del uréter se sutura por su extremo y su lateral a un cáliz renal expuesto. Esta técnica no se emplea con frecuencia y puede usarse si hay una lesión profunda de la pelvis renal y la unión pieloureteral.

Autotrasplante. Se ha empleado el autotrasplante del riñón luego de una pérdida ureteral importante o cuando fallan múltiples intentos de reparación. En ocasiones, luego del autotrasplante se pierden los riñones; esto se observó en una serie en 2 de 24 riñones (8%) (Bodie y col., 1986). En el autotrasplante la nefrectomía se ha realizado por vía laparoscópica (Fabrizio y col., 2000).

Interposición ileal. También puede realizarse la reparación ureteral diferida, sobre todo cuando se ha destruido un segmento muy largo, mediante la creación de un conducto ureteral desde el íleo, de manera muy similar a la creación del conducto ileal para drenar la orina luego de la cistectomía. Las tasas de eficacia para la reposición ileal han sido del 81% (Boxer y col., 1979). No se sugiere la interposición ileal para la reparación aguda, sino para la reparación diferida o en etapas.

Lesiones de la porción media del uréter

Ureteroureterostomía (transureteroureterostomía). Una forma poco habitual de reparación pero que suele ser eficaz (97%) (Hodges y col., 1980) consiste en desplazar el uréter lesionado a través de la línea media y realizar una anastomosis terminolateral con el uréter sano. Esta reparación, una transureterostomía, se efectúa por lo general como procedimiento diferido o secundario. También está indicada en algunos casos de lesión de las porciones media o distal del uréter, donde es imposible efectuar una ureteorureterostomía o reparación con colgajo o fijación vesical (por lo general debido a fibrosis vesical grave, vejiga pequeña congénita o pérdida de un segmento muy largo de uréter). No obstante, el paciente y el urólogo padecen molestias posoperatorias. Es difícil canalizar el uréter lesionado o estudiarlo con ureteroscopia a través de la vejiga; a través de una nefrostomía colocada del lado lesionado debería ser posible acceder al uréter. Algunos autores creen que esta operación está contraindicada en pacientes con antecedentes de cáncer urotelial o cálculos, aunque rara vez el cirujano que opera el traumatismo logra recabar esta información. Debe tenerse especial cuidado al llevar a cabo este procedimiento, porque implica la cirugía del uréter contralateral indemne con el riesgo teórico de convertir una lesión unilateral en bilateral (iatrogénica).

Lesiones del extremo inferior del uréter

La ureteroneocistostomía se emplea para reparar las lesiones del uréter distal que están tan cerca de la vejiga que no se requiere aproximar ésta al muñón del uréter con el procedimiento de fijación al psoas o un colgajo de Boari. Los pasos de la ureteroneocistostomía son la creación de un túnel en la submucosa, que producirá una reparación ureteral libre de reflujo (llamada por lo general túnel 3:1, porque es por lo menos 3 veces más grande que el ancho del uréter). Se crea un orificio ureteral nuevo con suturas de puntos separados 6-0 monofilamento no absorbibles, en forma hermética y sin obstrucción. Luego de la operación debe colocarse un tutor en la reparación.

El pilar del tratamiento de las lesiones del tercio inferior del uréter es la **fijación de la vejiga al psoas**. Se prefiere este procedimiento a la ureteroureterostomía porque esta zona tiene una irrigación arterial frágil, que puede no sobrevivir a la sección transversal. El procedimiento tiene una tasa alta de eficacia, cerca del 95% (Middleston y col., 1980).

Las lesiones de los dos tercios inferiores del uréter con heridas ureterales de gran longitud (que no se pueden cubrir aproximando la vejiga al psoas con el procedimiento de fijación al psoas) pueden manejarse con la transureteroureterostomía o un **colgajo de Boari.** Se tubula y suspende un pedículo de vejiga para cubrir la brecha que existe con el uréter lesionado. Sin embargo, este procedimiento consume mucho tiempo y algunos autores han cuestionado su utilidad en el cuadro agudo. Si bien no se realiza con frecuencia, los autores han comunicado una tasa de eficacia alta (Benson y col., 1990).

Sección transversal parcial

En la mayoría de los pacientes –hasta en el 59% en una serie grande (Presti y col., 1989)– se realiza la reparación primaria de una sección transversal parcial, pero debe limitarse a las heridas por armas de fuego de baja velocidad o a las infligidas por arma blanca. Los principios son la espatulación, el cierre hermético bajo microscopia óptica, con sutura de puntos separados o continua 5-0 o monofilamento reabsorbible 6-0 como el poligluconato. La lesión ureteral se cierra transformando una herida longitudinal en una transversal, de forma tal de no estrechar la luz ureteral. Se colocan un tutor interno y drenaje retroperitoneal.

Lesión quirúrgica

Ligadura

La ligadura del uréter se trata con la extirpación del clip quirúrgico y observación. **Aunque se logre establecer la viabilidad del uréter, en estos pacientes es aconsejable abrir la vejiga y colocar un tutor ureteral interno. Si la viabilidad es dudosa, debe realizarse una ureteroureterostomía** (Assimos y col., 1994).

Sección transversal

Reconocimiento inmediato. Las lesiones ureterales durante la cirugía de injerto vascular son un caso especial. El manejo intraoperatorio es controversial: la nefrectomía (si el paciente tiene un riñón contralateral funcionante) o bien la ureteroureterostomía primaria separando la reparación con el epiplón (Adams y col., 1992). El argumento a favor de la nefrectomía es que, si bien puede ser radical, evita la posible filtración urinaria posterior alrededor de un injerto vascular protésico, que puede ser fatal. Sin embargo, la nefrectomía debe realizarse con cuidado porque la tasa de mortalidad por falla renal en la aneurismectomía aórtica de rutina es del 3%, y del 12% en los pacientes con ruptura de aneurisma (Shapira y col., 1981). El argumento para la reparación también incluye el riego de insuficiencia renal posoperatoria en esta población luego de la nefrectomía. Si bien no se dispone de una evaluación precisa de la tasa de complicaciones luego de la reparación de las lesiones ureterales producidas durante la cirugía vascular, se ha comunicado que el riesgo de rotura de la reparación ureteral luego de otras cirugías es del 8 al 40% (Spirnak y col., 1989; Ghali y col., 1999). En un informe esta ruptura provocó la nefrectomía en dos de dos pacientes (Spirnak y col., 1989). Nosotros recomendamos la reparación cuidadosa de la lesión ureteral y reservamos la nefrectomía para aquellos pacientes que desarrollan filtración urinaria en el período posoperatorio.

Las lesiones reconocidas inmediatamente después de una cirugía no áortica en general se tratan como se mencionó para la lesión uretral luego de una agresión externa. Si bien aún no es frecuente, se ha comunicado el tratamiento de las lesiones ureterales con ureteroureterostomía laparoscópica (Nezhat y Nezhat, 1992) o endoscópica (Tsai y col., 2000).

Reconocimiento tardío. Las lesiones ureterales se reconocen en forma intraoperatoria en alrededor del 34% de los pacientes sometidos a una operación a cielo abierto (Ghali y col., 1999), pero en ocasiones en ninguno de los sometidos a laparoscopia (Grainger y col., 1990). El diagnóstico tardío (66 a 76%) se realiza con mayor frecuencia por pielografía con TC, urograma excretor o ureterografía retrógrada (Grainger y col., 1990; Ghali y col., 1999). Los pacientes presentan signos y síntomas variados: en una comunicación sobre 35 pacientes, en 5 se observó anuria (la mayoría con lesión bilateral), fístula urogenital en 4 , fiebre y dolor persistentes en 3, filtración urinaria desde la herida en 3, hidronefrosis en 1 y hematuria en 1 (Ghali y col., 1999). Algunos autores han citado una tríada de fiebre, leucocitosis y signos peritoneales generales como los signos más diagnósticos (Medina y col., 1998). La reparación de estas leiones reconocidas en forma tardía genera controversias. Algunos han abogado por la colocación inmediata de un tutor ureteral doble J (Bright y Peters, 1977b), pero esto solo es posible en el 20 a 50% (Cormio y col., 1993; Ghali y col., 1999; Oh y col., 2000). Cuando es posible colocar un tutor, algunos autores han comunicado una tasa de eficacia final de hasta el 73% sin necesidad de cirugía a cielo abierto (Dowling y col., 1986). Por lo general, la imposibilidad de colocar un tutor se debe a una obstrucción completa del uréter o a una brecha muy grande para cubrir (Cormio y col., 1993). Otros autores comunican resultados mucho menos satisfactorios con la colocación del tutor: **en una serie sobre lesiones ureterales laparoscópicas que fueron reconocidas tardíamente, (3 a 33 días después de la cirugía) todas requirieron la reparación definitiva a cielo abierto** (Oh y col., 2000).

Si bien algunos han sugerido que la colocación del tutor es un tratamiento de primera línea, otros han recomendado la reparación a cielo abierto tan pronto como sea posible y citaron tasas de complicaciones tan bajas como las de las lesiones reconocidas de inmediato (Ghali y col., 1999). Otros autores han desafiado estos postulados (Selzman y Spirnak, 1996) y comunicaron que la demora en el diagnóstico aumenta significativamente la tasa de complicaciones: 10 al 40% en una serie (Campbell y col., 1992).

En la mayoría de los casos en que el reconocimiento de la lesión es tardío, nosotros efectuamos la colocación retrógrada de un tutor ureteral. Si se logra colocar el tutor, la reparación a cielo abierto será necesaria solo en aquellos pacientes con filtración persistente o estrictura ureteral (Dowling y col., 1986; Cormio y col., 1993). Algunos autores han sugerido que no debe colocarse un tutor en los pacientes con antecedentes de múltipes intervenciones pelvianas previas, radioterapia o una operación ureteral previa importante, porque el riesgo de falla es muy alto (Chang y Marshall, 1987). Nunca se ha realizado un estudio aleatorizado, prospectivo y doble ciego sobre la duración óptima de un tutor, pero algunos autores han recomendado por lo menos 6 semanas (Selzman y Spirnak, 1996). Otros han comunicado una tasa de eficacia del 100% en el tratamiento de las complicaciones ureterales tardías con la permanencia de un tutor ureteral durante 3 meses (Cormio y col., 1993).

En los pacientes en quienes no podemos colocar un tutor ureteral retrógrado nosotros colocamos una sonda de nefrostomía e intentamos la colocación anterógrada del tutor. Si este procedimiento falla, colocamos la sonda de nefrostomía y esperamos 7 a 14 días para reintentar la colocación anterógrada del tutor. En ocasiones es necesario utilizar los catéteres ureterales con balón, que detienen el trayecto descendente de la orina por el uréter, en caso de que la colocación del tutor por sí sola no pueda evitar la filtración o el urinoma con que suelen estar asociados. Si en última instancia no puede colocarse el tutor ureteral, esperamos algnos meses para la curación completa de la herida e intentamos una reparación a cielo abierto. Algunos han comunicado la necesidad de un drenaje ureteral prolongado en determinados casos, como la presencia de una fístula ureteroentérica (Bright y Peters, 1977b).

Lesión por ureteroscopia

El tratamiento de la avulsión ureteral durante la ureteroscopia es el mismo que para las lesiones ureterales luego de la reparación a cielo abierto o por laparoscopia (analizadas antes). La perforación ureteral puede tratarse con la colocación de un tutor ureteral, por lo general sin quese presenten complicaciones. La obligación de efectuar una ureteroscopia siempre por encima o cerca de un alambre guía ureteral permite colocar con facilidad un tutor en estos pacientes.

LESIONES VESICALES

Etiología

Las lesiones vesicales luego de un traumatismo cerrado o penetrante son raras, menos del 2% de las lesiones abdominales con indicación de cirugía (Carroll y McAninch, 1984). Son poco frecuentes debido a la posición de la vejiga, protegida en la profundidad de la pelvis ósea. En consecuencia, se produce una lesión vesical suele estar asociada a otras lesiones graves (Cass, 1984). La tasa de mortalidad es alarmante, del 12 al 22% (Carroll y McAninch, 1984; Corriere y Sandler, 1986; Cass y Luxenberg, 1987). Son más frecuentes en los casos de impactos de gran energía, como los accidentes automovilísticos que involucran peatones (Hochberg y Stone, 1993). La ruptura vesical se asocia a la uretral en el 10 al 29% de los pacientes (Cass y col., 1984).

Lesión cerrada

Las lesiones vesicales luego de un traumatismo cerrado están asociadas con frecuencia abrumadora con fractura pelviana, presente en el 6% a 10% de todos los casos (Cass y Luxenberg, 1987; Hochberg y Stone, 1993). **A la inversa, la mayoría de los pacientes con lesiones vesicales (83% a 100%) presentan fractura pelviana** (Carroll y McAnnich, 1984; Cass, 1984), aunque en una pequeña parte puede no haber lesiones pelvianas óseas asociadas. No es sorprendente que muchas de

las lesiones vesicales luego de una fractura pelviana estén asociadas en forma específica con la fractura del arco púbico (Hochberg y Stone, 1993). Nuestro algoritmo para el manejo del traumatismo grave de la pelvis (fig. 105-13) subraya los principales objetivos diagnósticos en estos pacientes:

1. Determinar si existe lesión uretral. Si es así, evitar la cateterización uretral.
2. Determinar si hay ruptura vesical y clasificarla como intraperitoneal (que requiere exploración y reparación) o extraperitoneal (por lo general sólo se maneja con drenaje vesical).
3. Determinar si hay lesiones renales asociadas y si requieren exploración quirúrgica.

Lesión penetrante

La lesión vesical también se asocia con traumatismo penetrante; por ejemplo, desde la Segunda Guerra Mundial hasta la Guerra de Vietnam la incidencia de lesión vesical fue estable entre un 15% y un 20% (Selikowitz, 1977). De manera similar a las lesiones cerradas, las penetrantes están asociadas con frecuencia con lesiones abdominales graves (35%) y los pacientes suelen estar en shock (22%) (Duncan y col., 1989). **La tasa de mortalidad es del 12%, por lo general debida a exanguinación aguda secundaria a la sección de los principales vasos sanguíneos pelvianos.**

Lesión iatrogénica

Las lesiones vesicales pueden producirse inadvertidamente durante la cirugía. Por ejemplo, durante la laparoscopia ginecológica la incidencia es de alrededor del 1% (Saidi y col., 1996), luego de la reparación laparoscópica de un cistocele la tasa aumenta hasta el 2,5% (Speights y col., 2000).

Diagnóstico

Luego de un traumatismo penetrante los pacientes con hematuria de cualquier grado deben evaluarse con cuidado en búsqueda de lesiones renales, vesicales, ureterales y uretrales. Por lo general la lesión vesical está determinada por la trayectoria de la herida de arma blanca o proyectil, y todos los pacientes con hematuria con riesgo de compromiso vesical deben someterse a una cistografía o una exploración intraoperatoria de rutina.

Luego de un traumatismo cerrado, en los pacientes con lesión vesical suele haber dolor en el hipogastrio, sensibilidad a la presión y contusiones. No obstante, puede ser difícil diferenciar estos signos y síntomas de las secuelas de una fractura pelviana. Algunas lesiones vesicales (por lo general intraperitoneales) se descubren cuando no se observa retorno de la orina en un catéter uretral. En los pacientes con diagnóstico tardío de lesión vesical puede haber fiebre, ausencia de micción, irritación peritoneal y niveles elevados de urea en sangre. **En todo paciente con estos signos y síntomas debe efectuarse una cistografía de rutina.**

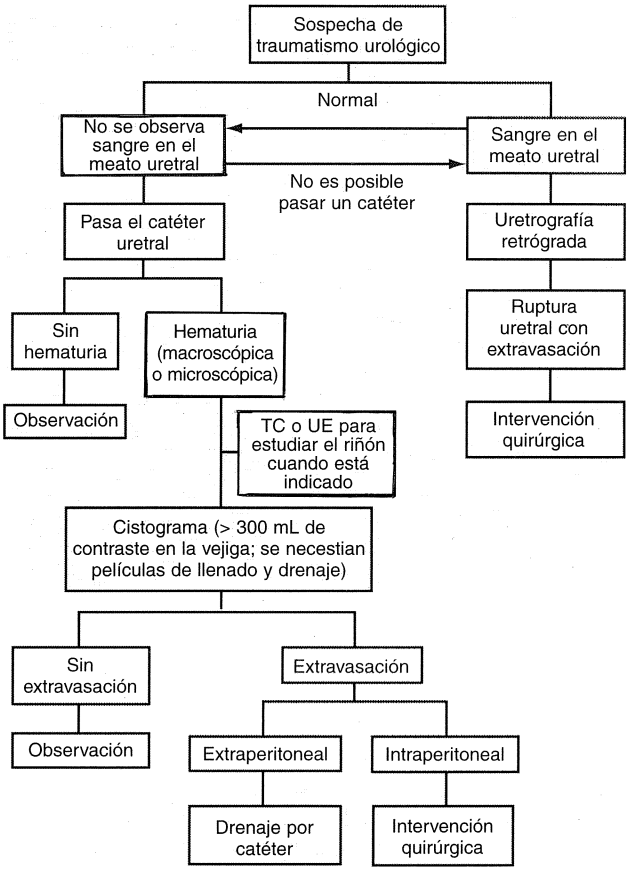


Fig. 105-13. Algoritmo para la toma de decisiones para los pacientes con fractura pelviana y sospecha de lesión vesical o ureteral, o ambas.

Hematuria

La mayoría (95 a 100%) de los pacientes con lesión vesical por traumatismo cerrado presentan hematuria macroscópica (Carroll y McAninch, 1984, Cass, 1984), aunque en algunos estudios los que presentaron solo hematuria microscópica fueron muy pocos (5%) (Cass, 1984). La hematuria macroscópica se asocia con lesiones más graves (ruptura vesical), mientras que la microhematuria se ha observado con mayor frecuencia en pacientes con contusión vesical (Cass, 1984).

Las heridas por armas de fuego en la vejiga suelen causar hematuria microscópica. Los pacientes con hematuria de cualquier grado luego de una lesión penetrante en el abdomen inferior deben ser evaluados para detectar lesión vesical y ureteral.

Estudios por imágenes

Cistografía

La cistografía retrógrada con radiografía de abdomen (incluidas las placas de drenaje) **tiene una precisión del 100% para el diagnóstico de lesión vesical demostrada en series grandes** (Carroll y McAnnich, 1984). Solo suelen ser necesarias las vistas anteroposteriores estándares de la pelvis, pero en los raros casos, en

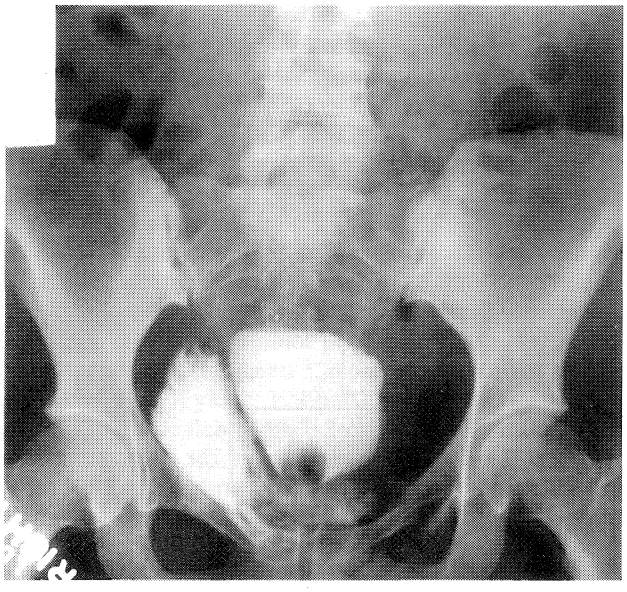


Fig. 105-14. Cistografía en la que se observa la ruptura vesical extraperitoneal.

los que es difícil interpretar las placas estándares pueden emplearse placas oblicuas o fluoroscopia (fig. 105-14). La técnica consta de dos pasos importantes: el llenado completo de la vejiga y la obtención de una placa posdrenaje. **En esta última se detectan alrededor del 13% de las rupturas vesicales.** Nosotros infundimos en el catéter urinario 350 mL de material de contraste al 30% (p. ej., yohexol) por gravedad (solo se infunde una cantidad menor si el paciente se queja de dolor) (fig. 105-15). Otros autores han recomendado el uso de 400 mL con la bolsa de infusión elevada, para provocar el llenado hasta que el paciente manifieste dolor o el contraste deje de fluir en forma pasiva desde una altura equivalente a los 40 cm de presión del agua (Dubinsky y col., 1999). En las series que utilizan solo 250 mL se observaron resultados falsos negativos (Cass y Luxenberg, 1987).

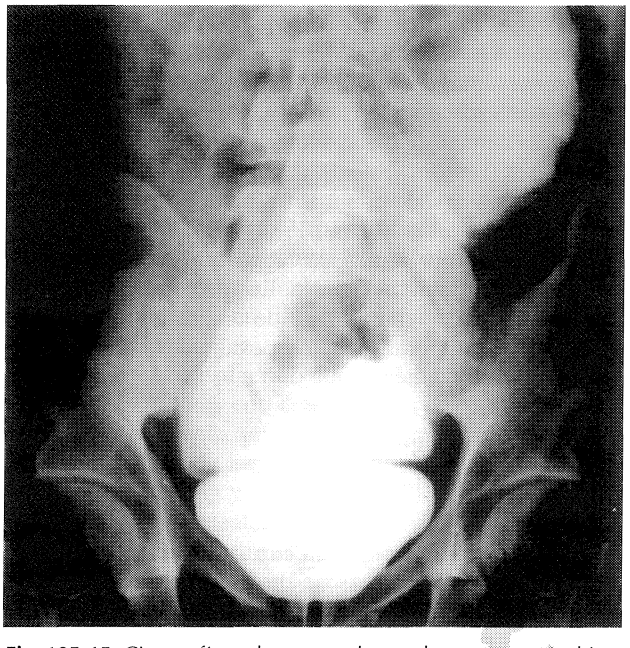


Fig. 105-15. Cistografía en la que se observa la ruptura vesical intraperitoneal. Con frecuencia se observan las asas intestinales en la cavidad abdominal, definidas por el material de contraste.

Cistografía por tomografía computarizada

A pesar de la eficacia de la placa de cistografía estándar, nosotros preferimos el método que consta de la colocación retrógrada del material de contraste a través de un catéter uretral, seguida por una TC de pelvis (fig. 105-16). Dado que la mayoría de estos pacientes de todas formas requieren una TC para evaluar una probable fractura pelviana o una lesión intraabdominal, la cistografía con TC permite ahorrar tiempo. Según nuestro método se infunden en forma retrógrada 350 mL (o hasta que el paciente refiera molestias) de material de contraste al 30% (p. ej., yohexol), diluido con solución salina en una proporción 6:1. (Esto equivale aproximadamente a material de contraste al 4%.) Otros autores recomiendan una solución aun más diluida, al 2% (Peng y col., 1999). La dilución es obligatoria porque el material de contraste no diluido es tan denso que compromete la calidad de la TC. En una serie en la que se realizó una cistografía con TC en todos los casos de hematuria luego de un traumatismo cerrado, el 9% de los cistogramas con TC detectaron la ruptura vesical (Peng y col., 1999).

Cistografía estática

Algunos autores han sugerido la posibilidad de obtener un cistograma con TC adecuado pinzando el catéter uretral durante 20 minutos luego de la inyección de material de contraste intravascular. Esto depende de la excreción urinaria del material de contraste, seguida por la extravasación vesical de orina (Sivit y col., 1995). Nosotros no recomendamos este método porque junto con otros autores hemos observado lesiones que con esta técnica han pasado inadvertidas (Mee y col., 1987; Haas y col., 1999).

Clasificación y manejo

Contusiones

La mayoría de las lesiones vesicales (67%) son contusiones más que rupturas (Cass, 1984). La mayoría de las veces el diagnóstico es presuntivo: la contusión vesical es el diagnóstico que se da a los pacientes traumatizados con hematuria que no han presentado evidencia de lesión uretral o renal recientemente y sus cistografías son normales. Estas lesiones autolimitantes no requieren tratamiento específico (Hochberg y Stone, 1993).

Lesiones extraperitoneales

En una serie grande de pacientes con lesiones vesicales se hallaron rupturas extraperitoenales solas en el

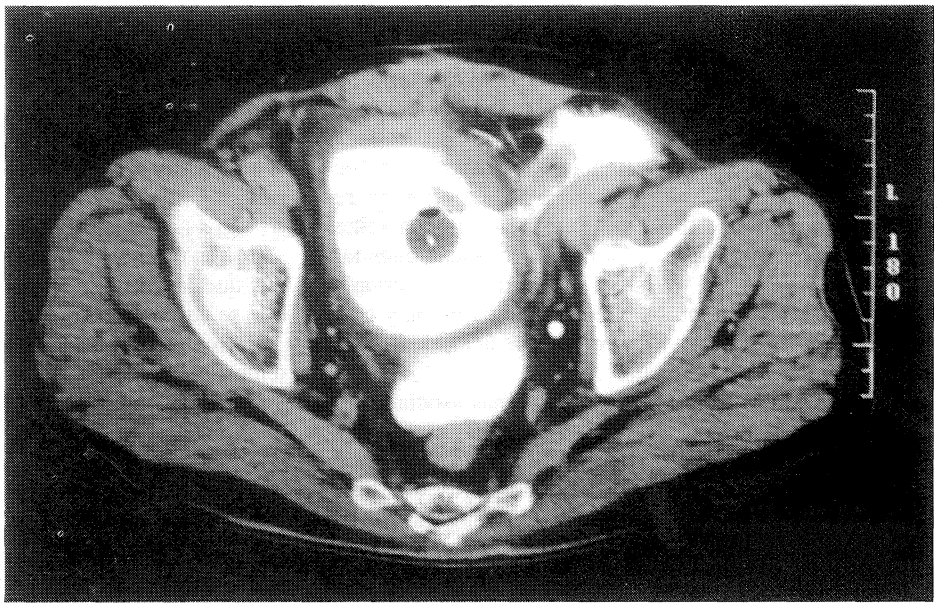


Fig. 105-16. Tomografía computarizada de un cistograma retrógrado donde se observa la extravasación extraperitoneal.

62%, y combinadas con lesiones intraperitoenales en el 12% (Carroll y McAninch, 1984). **La ruptura vesical extraperitoneal casi siempre puede manejarse con catéter de drenaje solo** (Hayes y col., 1983; Cass y Luxenberg, 1987), aunque algunos autores han enumerado varias contraindicaciones para este tratamiento tan conservador: fragmentación ósea que se proyecta en la vejiga (que es probable que no se cure), fractura expuesta de la pelvis y perforación del recto. Los fragmentos óseos son raros (Corriere y Sandler, 1988). La fractura expuesta de pelvis y la perforación del recto tienen un riesgo alto de infección grave si se manejan en forma conservadora (Cass y Luxenberg, 1989). Otros autores han sugerido que si durante las primeras 48 horas posteriores a la lesión se observa obstrucción del catéter urinario por coágulos, debe realizarse una reparación a cielo abierto y colocar una sonda suprapúbica (Kotkin y Koch, 1995; Skinner y col., 1996). Los autores que no recomiendan el tratamiento conservador argumentan que el escaso drenaje por el catéter puede provocar una infección pelviana.

Otra indicación relativa para la reparación de la ruptura extraperitoneal son los pacientes sometidos a una laparotomía por otras razones (como la exploración a cielo abierto realizada por el equipo de cirugía general en las lesiones intraabdominales). Kotkin y Koch (1995) comunicaron dos casos de fístula vesicocutánea en pacientes con ruptura extraperitoneal que requirieron una laparotomía pero no fueron sometidos a reparación vesical. En una reparación a cielo abierto debe realizarse una inspección cuidadosa en busca de lesiones asociadas del tracto urinario inferior, con el objetivo de no obviar una rotura uretral, una lesión prostática, una lesión del cuello vesical o lesiones intraperitoneales inesperadas. La vejiga se abre en la cúpula y, si se desea, pueden emplearse las hojas de un separador para mantenerla abierta y facilitar su exposición. A continuación las heridas extraperitoneales se cierran en un plano desde el interior con sutura reabsorbible (fig. 105-17).

Si bien la mayoría de los autores ha recomendado el manejo médico de la ruptura vesical extraperitoneal, hay opiniones notablemente dispares. Un estudio realizado en la Vanderblit University, publicado en 1995, comunicó complicaciones graves (26%) con el tratamiento médico, como fístula vesiculocutánea (3%), fallas en la curación (15%) y sepsis, que provocaron la muerte en un caso (Kotkin y Koch, 1995). Estos autores comunicaron que la mala evolución era más frecuente en los pacientes con fractura pelviana grave. En los pacientes sometidos a una reparación a cielo abierto de fracturas pelvianas previas, nosotros pensamos que nuestra política de reparar la ruptura vesical extraperitoneal disminuye este tipo de lesiones en nuestra población, porque no hemos notado estos resultados tan adversos.

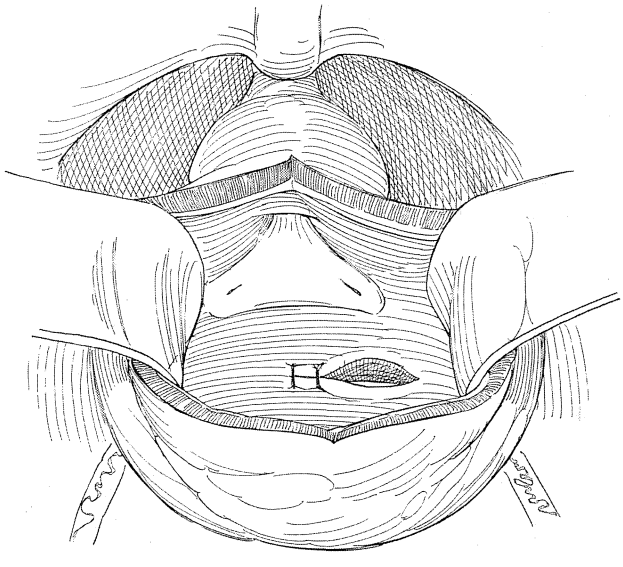


Fig. 105-17. Técnica de cierre de la ruptura vesical extraperitoneal. El abordaje transvesical permite la exposición óptima para cerrar la ruptura con sutura continua reabsorbible.

Además del grupo de la Vanderblit University, otros autores han defendido la reparación de la ruptura vesical extraperitoneal. Cass y Luxenberg (1989) comunicaron una tasa de complicaciones significativamente menor que la observada con el catéter de drenaje: las complicaciones agudas (sobre todo retención del coágulo e infección local) se produjeron solo en el 5% del grupo con reparación a cielo abierto, contra el 12% de los pacientes tratados en forma conservadora; las complicaciones tardías (estrictura uretral, y disuria y poliuria) se observaron en el 5% de los pacientes sometidos a reparación y en el 21% (estrictura uretral e hiperreflexia vesical) de los portadores de catéter de drenaje.

En algunos casos las fracturas pelvianas asociadas requieren que el servicio de ortopedia realice una reducción y emplacado a cielo abierto. Si se planifica el emplacado de la sínfisis pubiana a cielo abierto, el equipo urológico debe estar alerta y reparar la vejiga al mismo tiempo, a través de la misma incisión de Pfannenstiel empleada por los traumatólogos. Hay varios motivos para realizar este procedimiento:

1. El paciente ya está siendo sometido a una operación a cielo abierto; por lo tanto, poco se pierde en reparar rápidamente la vejiga.
2. Se cree que la reparación posterior de la vejiga disminuye las complicaciones potenciales en alrededor de un 50% (Cass y Luxenberg, 1989).
3. La exploración vesical facilita la colocación de rutina de una sonda suprapúbica de gran calibre, sobre todo en los pacientes con lesiones posteriores a la distracción uretral, que requieren cateterización prolongada.
4. La reparación detiene la filtración de orina desde la vejiga lesionada sobre el instrumento de fijación ortopédico y se piensa que disminuye el riesgo de infección de estos instrumentos.

La mayoría de los ortopedistas coloca drenajes de aspiración luego del emplacado de la sínfisis y derivan la orina a través de las lesiones vesicales en forma indefinida si la vejiga no se repara de manera adecuada.

Lesiones intraperitoneales

Las roturas intraperitoneales solas constituyen el 25% de todas las lesiones vesicales y están combinadas con roturas extraperitoneales en el 12% (Carroll y McAnnich, 1984). En general se acepta que las rupturas intraperitoneales se producen luego de un traumatismo cerrado en el que el aumento rápido de la presión intraperitoneal provoca la explosión de la vejiga (Peters, 1989; Hochberg y Stone, 1993). La evidencia de este mecanismo es que estas lesiones comprometen fundamentalmente la cúpula vesical, lo que sugiere que la vejiga se rompe en la zona de menor resistencia (Corriere y Sandler, 1986; Hochberg y Stone, 1993). A la inversa, se cree que las rupturas extraperitoneales son resultado de lesiones directas, por lo general por astillas óseas de la pelvis fracturada. Algunos centros han defendido esta hipótesis al comunicar que, en la mayoría de los pacientes (35 de 39), la localización de las rupturas extraperitoneales corresponde al sitio de la fractura pelviana (Cass y Luxenberg, 1987), pero nosotros hemos comprobado esta correlación solo en el 35% de nuestros pacientes (Carroll y McAnnich, 1984).

Las rupturas intraperitoneales requieren reparación quirúrgica a cielo abierto, con cierre en dos planos con sutura reabsorbible y colocación de un drenaje perivesical. Hay muchos motivos para escoger este abordaje:

1. Las rupturas intraperitoneales son mucho más grandes que lo que sugiere la cistografía y es poco probable que se curen en forma espontánea.
2. Suelen estar asociadas con filtración urinaria persistente si se escoge un tratamiento conservador.
3. Provocan filtración urinaria en la cavidad abdominal con la consiguiente peritonitis que puede ser fatal.

En el período posoperatorio es tradicional dejar una sonda suprapúbica de calibre grueso y un catéter uretral, para maximizar el drenaje vesical y garantizar la eliminación de sangre y coágulos. No obstante, en el análisis efectuado por Volpe y col. (1999) la conclusión fue que en los pacientes tratados sólo con catéter uretral solo los resultados eran igualmente buenos. Las complicaciones tras una reparación vesical intraperitoneal son raras. La frecuencia urinaria aguda y autolimitada es frecuente, pero mejora a los 2 meses en la mayoría de los pacientes y es raro que persista (2%) (Carroll y McAninch, 1984).

Manejo poslesión

Agentes antimicrobianos profilácticos

En los pacientes con ruptura extraperitoneal se indican agentes antimicrobianos el mismo día de la lesión, los que se mantienen hasta 3 días después de retirar el catéter urinario. Algunos autores han sugerido que así disminuyen las complicaciones (Kotkin y Koch, 1995), quizá porque protegen el hematoma pelviano asociado de la infección. En los pacientes con ruptura intraperitoneal los antimicrobianos se administran durante 3 días, solo en el período perioperatorio. Nuestra política es continuar con la terapia antimicrobiana durante los 3 días que siguen a la extracción del catéter urinario, con la administración de agentes orales como la ciprofloxacina o la levofloxacina. Nuestra intención es evitar la infección vesical luego de retirar el catéter, aunque sabemos que no hay ningún estudio aleatorizado prospectivo que avale este enfoque.

Cistografía de control

Si la ruptura extraperitoneal no se ha reparado en forma adecuada, se efectúa un cistograma a los 10 a 14 días. De acuerdo con algunos autores, la mayoría (76 a 87%) debe curarse a los 10 días (Corriere y Sandler, 1989; Kotkin y Koch, 1995) y todos deben haberse curado a las 3 semanas. Cuando en la cistografía no se observa extravasación, se retira el catéter; de no ser así, se repite la cistografía a los 21 días. Si se ha reparado la vejiga, se realiza un cistograma a los 7 a 10 días posteriores a la cirugía (Corriere y Sandler, 1989).

LESIONES URETRALES

Es el urólogo quien debe compartir la responsabilidad de esta alteración fundamental cuando se han obviado el compromiso abdominal, el torácico y aun el ortopédico, probablemente hace tiempo.

MR. RICHARD TUNER-WARWICK (1977) SOBRE LA FRACTURA PELVIANA ASOCIADA CON LESIÓN URETRAL POR DISTRACCIÓN.

Uretra posterior

Etiología

Fractura pelviana

Las lesiones uretrales por distracción son una secuela en extremo frecuente de la fractura pelviana, presentes en el 4 al 14% de los casos (Colapinto y McCallum, 1977). Con mucha frecuencia se encuentran asociadas con fracturas bilaterales de las ramas púbicas (también llamadas fracturas en montura), sobre todo cuando este patrón se observa con diastasis de la unión sacroilíaca (razón de desventaja para la distracción uretral con esta lesión = 24) (Lowe y col., 1988; Koraitim y col., 1996). Si bien las lesiones de la uretra posterior por distracción son más frecuentes en los hombres, pueden presentarse en las mujeres pero en menos del 2% de los pacientes (Persky, 1978; Routt y col., 1996; Hemal y col., 2000). Las niñas menores de 17 años tienen un riesgo mayor de lesión uretral que las mujeres, quizá debido a la mayor compresibilidad de los huesos pelvianos (Hemal y col., 1999).

En un gran número de pacientes (10% al 17%) se asocia con ruptura vesical (Cass y Luxenberg, 1987), en la cual la ruptura uretral puede dificultar mucho el diagnóstico; en ocasiones no es posible colocar un catéter de inmediato para realizar la cistografía y la extravasación del contraste a través de la lesión uretral puede enmascarar una extravasación mayor a través de una ruptura vesical extraperitoneal (Cass y col., 1984). En los casos de lesión de la uretra posterior puede colocarse una sonda suprapúbica abierta (e inspeccionar directamente la vejiga) para obviar este inconveniente. Algunos autores han comunicado la aparición de una fístula rectal en casi el 8% de los pacientes con fractura pelviana y lesiones uretrales (Turner-Warwick, 1989), pero en la mayoría de los centros no se ha observado esta complicación con frecuencia.

LESIÓN CORTANTE

Es cierto que la lesión de la uretra posterior es raro que se presente sin una fractura pelviana asociada (Cass, 1984; Elliott y Barrett, 1997), por lo general como resultado de un traumatismo perineal cerrado (fig. 105-18). El mecaniso propuesto es la migración rostral explosiva súbita de la próstata y la vejiga, que tiende a elongar la uretra en la unión uretroprostática; en raras ocasiones los bordes óseos también pueden lesionar la uretra en los hombres (Koraitim y col., 1996).

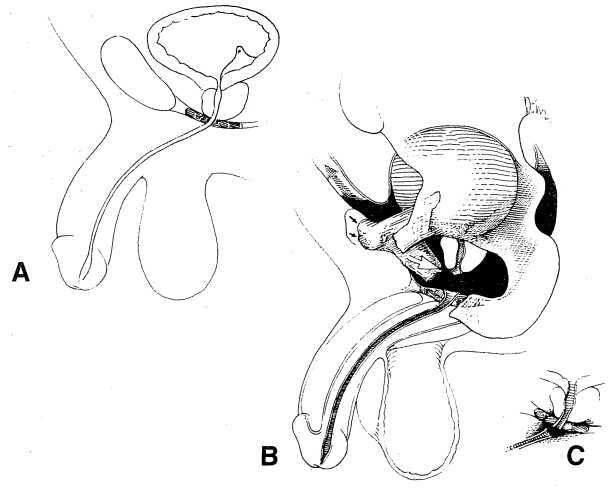


Fig. 105-18. Ruptura uretral posterior: **A.** Anatomía normal. **B.** Ruptura por debajo del vértice de la próstata. **C.** Ruptura en la unión membranoso-bulbar de la uretra.

Diagnóstico

Examen físico

La característica clínica de la ruptura uretral es la tríada sangre en el meato urinario, imposibilidad de orinar y vejiga repleta palpable (véase fig. 105-13). Por lo tanto, todos los pacientes traumatizados deben ser evaluados para descartar la existencia de sangre en el meato urinario, presente en casi la mitad de las lesiones uretrales graves (Cass y col., 1984; Lowe y col., 1988; Elliott y Barrett, 1997). A menudo, dado que los hallazgos típicos se observan en menos del 50% de los casos, la ruptura uretral solo se descubre cuando el equipo de trauma del departamento de emergencias no logra colocar un catéter uretral o cuando es colocado por error en un hematoma pelviano. La intensidad del sangrado por el meato no se correlaciona con la gravedad de la lesión (Colapinto y McCallum, 1977). También es posible observar un hematoma perineal o exudado por extravasación de sangre y orina, pero sólo si ha pasado suficiente tiempo como para permitir que estas colecciones anormales se formen (Koraitim y col., 1996).

Cuando se descubre la presencia de sangre en el meato urinario, nuestra política es realizar de inmediato un uretrograma retrógrado para descartar la lesión uretral. Si el resultado es normal, se coloca un catéter uretral. Si se demuestra la presencia de una lesión uretral, el paciente es llevado al quirófano para la colocación de rutina de una sonda suprapúbica, exploración de la vejiga y reparación de las lesiones vesicales si existiesen. Algunos autores sostienen que en este momento del tratamiento del traumatismo el urólogo debe intentar colocar un catéter.

El clásico signo de una próstata "montada en lo alto" permite deducir muchas cosas en los casos de una ruptura uretral completa. Otros autores (Colapinto y McCallum, 1977) y nosotros creemos que este signo no es confiable, aunque debe considerarse una posible lesión uretral importante. En un estudio realizado en 57 pacien-

tes con lesión uretral por distracción se hallaron alteraciones en la posición de la próstata por tacto rectal en sólo el 34% (Elliott y Barrett, 1997). El hematoma pelviano suele borronear el contorno prostático, lo que induce el diagnóstico erróneo de una próstata no palpable (Koraitim y col., 1996). Algunos autores también han comunicado que el tacto rectal no suele estar bien documentado en la evaluación inicial del paciente traumatizado y en un porcentaje importante de estos pacientes ni siquiera se efectuado (Jackson y Williams, 1974), lo cual disminuye aun más la oportunidad de detectar una lesión uretral.

Uretrografía

Los métodos para realizar una uretrografía son variados. Nosotros empleamos un catéter de pequeño calibre (N° 14) y lo colocamos 1 a 2 cm dentro de la fosita navicular; luego inflamos el balón con una pequeña cantidad de agua (1 a 2 mL) para lograr un ajuste adecuado (Sandler y Corriere, 1989). Una alternativa es usar una pinza de Brodney o de Knudson. Nosotros inyectamos con suavidad diatrizoato de meglumina al 30% aumentando de a 10 mL con una jeringa de 60 mL con catéter (fig. 105-19). Si bien las placas obtenidas en decúbito lateral son aceptables, es más sencillo cuando es posible realizar el estudio bajo fluorografía.

Clasificación de la lesión

Colapinto y McCallum (1977) presentaron por primera vez un esquema con la descripción de las localizaciones de las lesiones uretrales por distracción más posteriores

Tipo I: lesión con elongamiento uretral.
Tipo II: ruptura uretral proximal al diafragma genitourinario.
Tipo III: ruptura uretral proximal y distal del diafragma genitourinario.

Si bien esta clasificación abarca la mayoría de los pacientes adultos masculinos, los niños pueden sufrir distracciones aun más cercanas a cuello vesical y la próstata, probablemente debido a que la glándula prostática prepuberal es mucho menos sustanciosa (Al-Rifaei y col., 1991; Boone y col., 1992).

Tipo de ruptura

Completa y parcial. El diagnóstico preciso de una lesión uretral es dificultoso y, en ocasiones, en la uretrografía no se observan diferencias convincentes entre las secciones parciales y las completas (Morehouse y col., 1992). Se aprecia una ruptura parcial cuando se observa material de contraste extravasado en el sitio de la lesión y por lo menos una parte del material atraviesa la uretra prostática hacia el interior de la vejiga. La ruptura completa muestra la extravasación solo en el sitio de la lesión. Sin lugar a dudas, en algunos pacientes hay rupturas parciales de la uretra nunca detectadas, los que aun así tienen una evolución buena. Otros pacientes con diagnóstico de "ruptura uretral completa" tienen, sin dudas, una ruptura parcial por lo menos con un puente de uretra indemne. En realidad, en las series de pacientes tratados con sondas suprapúbicas, algunos con ruptura completa se curan sin estricturas; es probable que estos pacientes en realidad tengan una ruptura uretral parcial. En general los pacientes con ruptura parcial verdadera evolucionan bien con un catéter de drenaje (Colapinto y McCallum, 1977).

Manejo inicial

Realineación primaria

Indicaciones. La definición de realineación primaria de la lesión uretral por distracción ha cambiado con el tiempo. En un principio significaba la reparación a cielo abierto inmediata con extirpación del hematoma pelvia-



Fig. 105-19. Uretrograma retrógrado donde se observa la ruptura posterior completa de la uretra.

no, disección del tejido y sutura de la uretra lesionada bajo visualización directa. **No obstante, en el presente el término se refiere a la cateterización "indirecta" inmediata o asistida por endoscopia con un catéter uretral, sin disección pelviana o suturas** (Elliott y Barrett, 1997). Este procedimiento puede conpletarse con rapidez con una morbilidad mínima. No recomendamos la realineación primaria a cielo abierto para las lesiones uretrales por distracción, porque se ha comunicado que se asocian con un grado demasiado alto de impotencia, incontinencia (Webster y col., 1983), formación de estricturas (Coffield y Weems, 1977) y pérdida de sangre durante la cirugía. Nosotros preferimos el método de realineación indirecta (la definición más reciente), en el cual, cuando es posible, la brecha uretral es cubierta prontamente con un catéter uretral para facilitar la curación de la uretra, pero se minimiza la disección a cielo abierto del área lesionada. Deben considerarse con cuidado las lesiones asociadas y la estabilidad hemodinámica del paciente antes de comenzar cualquier tipo de procedimiento de realineación inicial. El paciente politraumatizado, con lesiones asociadas potencialmente fatales y una fractura pelviana severa, no debe ser sometido a una realineación primaria. Debe prepararse el equipo adecuado con antelación: cistoscopios flexibles, alambres guía, catéteres y equipo de fluoroscopia. En ocasiones el paciente debe ser colocado en la posición baja para litotomía; en este caso deben considerarse las fracturas óseas de la pelvis y de las extremidades inferiores. El abdomen y la vejiga se abren para exponer el cuello vesical para el acceso uretral. Por último, la colocación del catéter a través de la lesión de la uretra permite que un gran porcentaje se cure con una estrictura leve (50% a 65%) (Morehouse y Mackinnon, 1980; Kotkin y Koch, 1996; Routt y col., 1996; Asci y col., 1999) y, cuando es necesario, disminuye la dificultad para abrir la uretroplastia posterior alineando la uretra y la próstata. Los pacientes manejados con sondas suprapúbicas casi siempre (96%) desarrollan una estrictura uretral que requiere una uretroplastia posterior (Herschon y col., 1992), pero los tratados con cateterismo uretral precoz pueden curarse sin estricturas (Kotkin y Koch, 1996; Elliott y Barrett, 1997).

Los que desarrollan estricturas leves a menudo se manejan con dilatación o con una uretrotomía interior bajo visualización directa (Al-Ali y Husain, 1983; Herschon y col., 1992; Routt y col., 1996; Elliott y Barrett, 1997). La colocación precoz del catéter uretral tiene un beneficio adicional: sin él, en algunos pacientes la uretra avulsionada y la próstata se curan una muy lejos de la otra, lo cual en ocasiones dificulta la uretroplastia. Algunos autores también piensan que la colocación precoz del catéter uretral puede reducir la longitud de la estrictura (Devine y col., 1989).

Cuando está indicado nosotros preferimos efectuar la realineación lo antes posible (por lo general, dentro de las 72 horas posteriores a la lesión) (Rehman y col., 1998). Algunos autores han comunicado que obtuvieron éxito al cubrir la lesión por distracción 11 a 19 días después (Turner-Warwick, 1977; Towler y Eisen, 1987; Cohen y col., 1991; Londergan y col., 1997; Porter y col., 1997).

La realineación endoscópica precoz no parece ser nociva si se realiza con cuidado; en los pacientes con lesión por distracción asociada con fractura pelviana no se observa un empeoramiento de las tasas de impotencia, aneyaculación e incontinencia (Follis y col., 1992; Kotkin y Koch, 1996; Elliot y Barrett, 1997; Asci y col., 1999). Si bien algunos autores han comunicado un aumento de las complicaciones luego de la "realineación precoz", estos análisis se refieren a las anastomosis suturadas abiertas con posterioridad, por lo general a causa de la tracción uretral posoperatoria. Las anastomosis suturadas requieren la disección pelviana y la modificación del coágulo pelviano, que es probable que dañe los nervios y los vasos sanguíneos, además de aumentar la impotencia. Se cree que la tracción uretral posoperatoria lesiona el mecanismo de continencia del cuello vesical, con la consiguiente incontinencia. En la realineación uretral sin tracción posoperatoria los intentos mínimamente invasivos no parecen causar las complicaciones que se observaban históricamente con las realineaciones no endoscópicas.

Los desgarros uretrales incompletos responden mucho mejor a la colocación de un catéter uretral. Ni otros autores (Jackson y Williams, 1974; Kotkin y Koch, 1996) ni nosotros hemos observado evidencia de que esto pueda transformar una sección parcial en completa, como fue sugerido en las comunicaciones iniciales de Mitchell (1968, 1971). Nosotros solemos intentar colocar con suavidad un catéter uretral donde se sospecha que esté la ruptura parcial.

Las lesiones rectales complicadas requieren exploración a cielo abierto, reparación, irrigación y colocación de drenajes. No obstante, si se ha logrado colocar en forma correcta un catéter uretral, no es necesario explorar ni exponer el área de desplazamiento uretral (Koraitim, 1999). Algunos autores también proponen la exploración a cielo abierto en los casos de vejiga "montada en lo alto" o "engañosa", o desgarro del cuello vesical asociado (Webster y col., 1983), pero creemos que éstas no son indicaciones absolutas para la cirugía y que en la mayoría de los casos se curarán.

Técnica. La discontinuidad uretral puede salvarse con varias técnicas. El urólogo debe intentar colocar con suavidad un catéter de silicona N°16 (Kotkin y Koch, 1996). Aunque la uretrografía muestre una ruptura completa, esta técnica es eficaz en algunos pacientes (Al-Ali y Husain, 1983; Herschon y col.,1992; Kotkin y Koch, 1996). Debe tenerse especial cuidado en no colocar el catéter fuera de la vejiga, accidente frecuente, y asegurar su posicionamiento apropiado. Si hay dudas, la posición apropiada en la vejiga debe confirmarse con estudios por fluoroscopia o por visualización del balón del catéter por TC (en general requerida para la evaluación de otras lesiones del paciente).

Si falla la colocación transuretral de un catéter uretral, puede recurrirse a diversas técnicas indirectas y endoscópicas. Si el paciente ingresa en el quirófano para una reparación aguda de otras lesiones, preparamos y cubrimos los genitales en el campo quirúrgico. Realizamos una cistostomía a cielo abierto e inspeccionamos la vejiga en procura de una posible ruptura. Si las lesiones asociadas

que presenta el paciente no son masivas, puede efectuarse una realineación uretral. En primer lugar, se pasa un catéter uretral y se guía en forma manual hacia el interior de la vejiga. Una vez que logramos ver el extremo en la vejiga, debemos palpar la próstata anterior para verificar la posición correcta del catéter. Se han desarrollado muchas técnicas en caso de que no sea posible colocar el catéter en forma directa. En principio, intentamos una cistoscopia anterógrada flexible y la usamos para guiar un catéter uretral retrógrado en la vejiga a través de la lesión por distracción. Si este procedimiento no da resultado, puede colocarse un alambre guía a través del cistoscopio flexible (Gheiler y Frontera, 1997) y, si logra salir de la uretra, puede colocarse un catéter uretral abierto sobre el alambre guía (Routt y col., 1996; Jepson y col., 1999). Otros autores prefieren la colocación anterógrada de una sonda de alimentación pediátrica N° 8 a través del cuello vesical, hasta verla aparecer en el meato uretral, y sujetar un catéter uretral en el extremo e introducirlo en la vejiga (Herschorn y col., 1992). Incluso otros autores emplean la colocación combinada del catéter uretral, retrógrada y anterógrada (Follis y col., 1992; Elliott y Barrett, 1997) o sondas de Davis (Asci y col., 1999), aunque esta última no será empleada debido a la tasa elevada de lesiones en el tejido circundante (Patterson y col., 1983). También puede colocarse una sonda en la uretra en forma retrógrada en el cuello vesical y luego en la vejiga, con un dedo colocado en el cuello vesical. Se ha intentado un método de realineación uretral con sondas magnéticas (Porter y col., 1997), pero el equipo debe hacerse a medida y en general no se dispone de él.

Si no se logra la alineación uretral (Follis y col., 1992), colocamos una sonda suprapúbica. En ningún caso se efectúa la tracción después de la colocación de la sonda; no es necesario y puede causar incontinencia (Morehouse y col., 1972; Asci y col., 1999). Algunos autores prefieren colocar catéteres más largos, hasta N° 22 (Patterson y col., 1983), pero nosotros colocamos un catéter siliconado N° 16 y también dejamos una sonda suprapúbica.

Se deja el catéter uretral durante 6 semanas, cuando se efectúa un cistouretrograma miccional o un uretrograma retrógrado perisonda, el catéter se retira si no se observa extravasación (Routt y col., 1996; Elliott y Barrett, 1997; Jepson y col., 1999). Suele aceptarse el lapso de 6 semanas, aunque Patterson y col. (1983) comunicaron la cateterización uretral durante solo 21 días con buenos resultados. Luego de retirar el catéter ureteral se deja la sonda suprapúbica, porque muchos de estos pacientes pueden desarrollar una estrictura uretral sintomática. Si el paciente orina en forma adecuada a través de la uretra, la sonda suprapúbica puede retirarse 7 a 14 días más tarde.

En los casos raros de lesión uretral femenina por distracción, algunos autores han sugerido la realineación inmediata a cielo abierto, para evitar una futura fístula uretrovaginal o una estrictura uretral (Koraitim y col., 1996).

Cistostomía suprapúbica

En los pacientes con fractura pelviana es cada vez más frecuente una reducción ósea precoz en el servicio de ortopedia (Goldstein y col., 1986) con el objeto de disminuir la hemorragia, mejorar la curación y acelerar la deambulación. En estos pacientes operados por lesiones no urológicas intentamos colocar un catéter uretral con las técnicas descritas antes. Si el paciente está inestable, se coloca solo una sonda suprapúbica (Follis y col., 1992; Elliott y Barrett, 1997). No suelen emplearse sondas suprapúbicas pequeñas transcutáneas "punzantes", porque a menudo se "taponan" en forma aguda con sangre. Además, con frecuencia estas sondas se obstruyen con detritos o con el tiempo se quiebran y hay que reemplazarlas. Hay excepciones: son aquellos pacientes inestables y en quienes no se ha programado una operación a cielo abierto o la fijación pelviana en quirófano; en vez de someterlos a la anestesia para la colocación de una sonda suprapúbica a cielo abierto, colocamos la sonda suprapúbica punzante. A menudo estos pacientes inestables requieren una angioembolización inmediata del sangrado pelviano, por lo que la colocación de una sonda suprapúbica punzante se facilita al contar con herramientas de la fluoroscopia y la angiografía, como los alambres y los catéteres dilatantes.

Algunos autores (Patterson, 1995) han sugerido que no debe colocarse una sonda suprapúbica si se utilizan prótesis púbicas anteriores en la reparación de la fractura pelviana –necesarias en casi el 50% (Goldstein y col., 1986)– quizá debido a la inquietud que genera la posibilidad de infección de la prótesis con la sonda suprapúbica (Routt y col., 1996). Esta complicación es muy poco frecuente y la cistostomía puede realizarse con seguridad. No obstante, el catéter debe colocarse en la zona alta de la vejiga y socavado en la piel tan alto como sea posible en el abdomen, para mantener la sonda apartada de la placa de la sínfisis pubiana.

Reconstrucción diferida

Tiempo

El drenaje de la cistostomía suprapúbica debe mantenerse hasta que se hayan curado las lesiones asociadas y el paciente pueda prepararse en forma adecuada para un procedimiento reconstructivo, que puede demorar de 3 a 12 meses. **A los 3 meses el tejido fibroso en la ruptura uretral es estable y maduro, lo cual indica que puede llevarse a cabo un procedimiento de reconstrucción seguro si las lesiones asociadas están estabilizadas y el paciente es ambulatorio.**

Evaluación prequirúrgica

Antes de planificar un procedimiento reconstructivo es necesario efectuar estudios por imágenes para determinar las características de la ruptura uretral. Se necesitan un cistograma y un uretrograma retrógrado en forma simultánea (fig. 105-20). Se solicita al paciente que orine con la vejiga llena: lo ideal es que se pueda visualizar la uretra prostática a medida que se abre el cuello vesical, para poder medir la distancia entre los extremos uretrales dañados (defecto de ruptura). Si el cuello vesical no se abre, no es posible evaluar el defecto de ruptura en forma adecuada y puede parecer mucho más grande de lo que

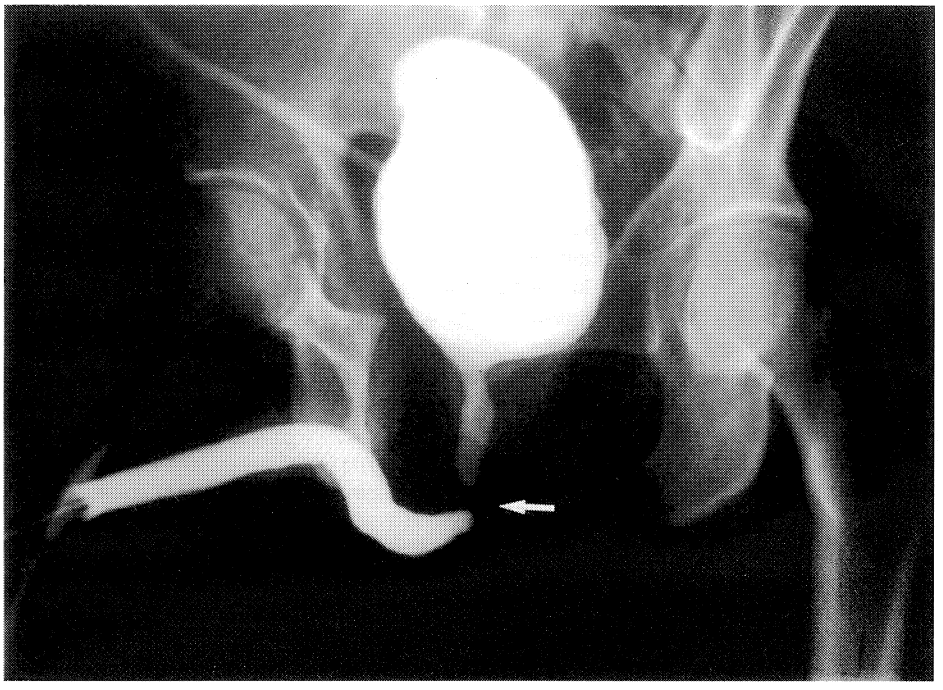


Fig. 105-20. Combinación de uretrograma con cistograma, donde se observa un defecto de 2 cm por ruptura uretral.

realmente es. Se ha empleado con éxito la resonancia magnética (RM) para definir la longitud del defecto y determinar el alcance del desplazamiento uretral. Una RM en tres planos puede evaluar en forma clara y precisa el defecto de ruptura.

Si la cistografía muestra que el cuello vesical se abre en forma pasiva, debe considerarse la posibilidad de que se haya dañado el mecanismo del esfínter interno y prever la incontinencia luego de la reconstrucción.

Reconstrucción endoscópica

En una ruptura de la uretra posterior el defecto entre los dos extremos dañados es ocupado con tejido fibroso, lo que provoca una total falta de continuidad de la uretra. Esta separación no es un estrictura; es un verdadero defecto de ruptura uretral ocupado con tejido fibroso.

El tratamiento endoscópico de las estricturas posteriores tiene muchos objetivos. Para las estricturas uretrales cortas, que a menudo son secuelas de una lesión por distracción en las cuales era posible realizar una cateterización precoz lograr la continuidad uretral, nosotros preferimos los tratamientos "endoscópicos", como la uretrotomía interna bajo visualización directa. La uretroplastia posterior a cielo abierto con abordaje perineal es el tratamiento de elección para las lesiones *severas* por distracción, porque cura en forma definitiva al paciente sin necesidad de someterlo a múltiples procedimientos. Los procedimientos endoscópicos, como la sección a través de la cicatriz pelviana para formar un canal entre los dos extremos de la uretra avulsionada (procedimiento de "corte hacia la luz") puede tener tasas de complicaciones y falla inaceptables, como la formación de una falsa vía evita el cuello vesical en forma inadvertida (Turner-Warwick, 1989). Estos procedimientos deben evitarse en especial cuando la evaluación prequirúrgica (cistoscopia, uretrografía, cistografía y RM) demuestra que existen defectos de más de 1 cm o un desplazamiento significativo.

Los procedimientos de corte hacia la luz o a través del centro necesitan tratamientos con uretrotomía interna bajo visualización directa, con seguimientos múltiples y dilatación en el largo plazo por el paciente o el urólogo. Chiou y col. (1988) fueron os que emplearon primero una técnica endoscópica con "trocar fino" para lograr la continuidad uretral, pero casi siempre se requieren varias uretrotomías internas bajo visualización directa para mantener abierto el canal.

Reconstrucción quirúrgica

Perineal. Una vez que los estudios prequirúrgicos han determinado que es posible alcanzar el extremo de la uretra prostática a través de un abordaje perineal, el paciente se coloca en posición para litotomía alta y se realiza una incisión en la línea media o un colgajo invertido. Se libera y se desplaza la uretra bulbar desde el lado de la ruptura uretral hacia la parte media del escroto. Se extirpa el tejido fibroso de la ruptura uretral y en el vértice de la próstata se identifica la uretra prostática. Luego la uretra bulbar se anatomosa a la uretra prostática (fig. 105-21).

En un pequeño número de pacientes los dos extremos de la uretra comprometidos por la lesión se encuentran tan separados que es muy difícil efectuar la anastomosis y, en raras ocasiones, ésta es imposible. De ser necesario la RM prequirúrgica define la anatomía y permite planificar la pubectomía (analizada más adelante): las vistas sagitales muestran el grado de desplazamiento de la próstata, mientras que las imágenes coronales muestran el grado de desplazamiento de izquierda a derecha. Se ha

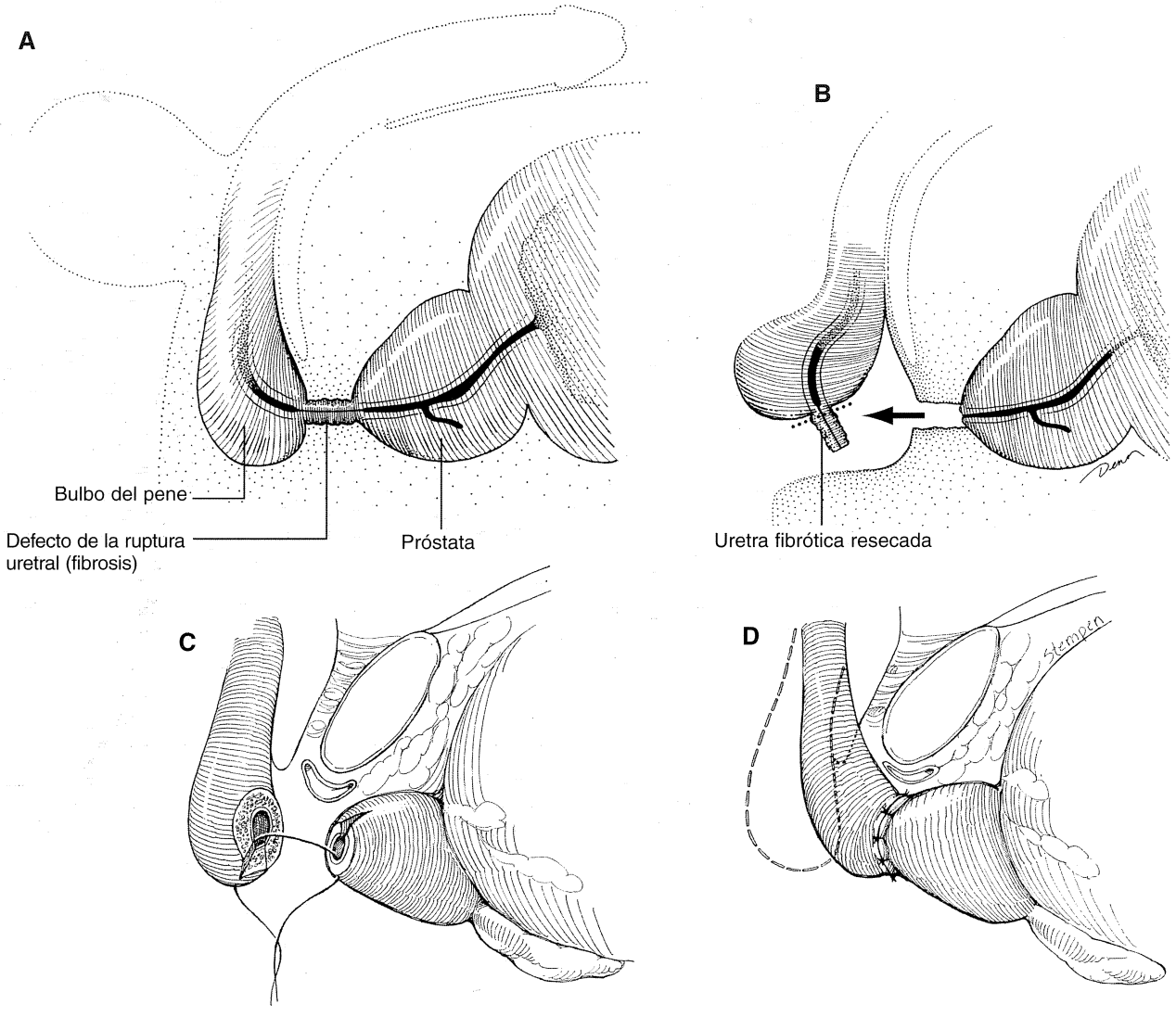


Fig. 105-21. Defecto por ruptura uretral: **A.** Sitio de fibrosis defectuosa. **B.** Resección de la fibrosis para optimizar la curación luego de la reparación. **C.** Desplazamiento de la uretra bulbar y espatulación, para liberar la anastomosis. **D.** Aproximación de la uretra bulbar a la uretra prostática distal, con sutura de puntos separados reabsorbibles.

comunicado el desplazamiento de hasta 4 cm de la próstata, detectado por RM (Dixon y col., 1992). Otro beneficio de la RM prequirúrgica es que proporciona información adicional sobre las lesiones asociadas, como la ruptura del cuerpo, la avulsión del cuerpo y fracturas isquiáticas importantes que pueden interferir en la reparación perineal.

En las mujeres la reconstrucción de las lesiones uretrales por distracción es diferente. En el caso de estricturas cortas puede intentarse atravesar el centro mediante endoscopia. En las estricturas distales puede ser aconsejable efectuar un orificio uretral hipospádico en la vagina anterior (Koraitim y col., 1996). En la estrictura completa de la uretra femenina puede intentarse la creación de un colgajo vesical neouretral con abordaje retropúbico o una reparación en dos tiempos con abordaje perineal (Hemal y col., 1999). Los desgarros vaginales asociados deben repararse de inmediato, y la estenosis vaginal posterior a la lesión se tratará durante la reparación diferida.

Pubectomía. En 1962 Pierce informó por primera vez que la extirpación de la sínfisis pubiana permite una mejor exposición quirúrgica. Si bien este procedimiento es necesario en el 10% al 30% de los casos (Netto, 1985; Corriere y col., 1994; Morey y McAninch, 1997; Asci y col., 1999), en la mayoría de los pacientes se obtienen buenos resultados con el abordaje perineal. La pubectomía puede ser necesaria en caso de lesiones graves con distracción muy larga o un desplazamiento importante de la próstata, como cuando esta última está fija detrás de la sínfisis pubiana. En los casos de uretroplastia anastomótica previa algunos expertos han recomendado el abordaje combinado abdominoperineal con pubectomía, cuando las reparaciones endoscópicas previas provocaron falsas vías o desviaciones inadvertidas del mecanismo del cuello vesical (Turner-Warwick, 1989) o cuando la estrictura es mayor de 2 cm (Webster y col., 1983). De todas formas, nosotros realizamos la uretroplastia perineal de rutina en los pacientes con lesiones por distracción de 3 cm de longitud. Mc Aninch

efectuó una revisión sobre las indicaciones para pubectomía en un informe de 1989: 1) para eliminar una fístula uretrocutánea y cuando hay divertículos uretrales grandes y 2) para maximizar la exposición, la extirpación de tejido fibroso y la reconstrucción con anastomosis sin tensión en las estricturas largas o especialmente dificultosas.

Algunos expertos efectúan un abordaje abdominoperineal combinado con la pubectomía, mientras otros reparan la uretra por completo a través de un abordaje abdominal luego de extirpar el pubis. Este abordaje exclusivamente abdominal tiene la ventaja teórica de minimizar el daño al esfínter estriado externo (Allen, 1975), pero limita la capacidad del cirujano para desplazar la uretra bulbar y realizar una anastomosis sin tensión.

En etapas. La uretroplastia anastomótica es el procedimiento de elección para las esticturas posteriores o bulbares provocadas por un traumatismo (Morehouse, 1989). La recomendación original de Johansen en la década de 1950 era realizar una uretroplastia en dos tiempos luego de 3 meses de drenaje suprapúbico. En el presente, aun con las estricturas más largas, nosotros preferimos los procedimientos con desplazamiento de tejidos en un tiempo (como el colgajo fasciocutáneo peniano). En 1989, Morehouse efectuó una revisión de las indicaciones relativas para la uretroplastia en dos tiempos, como lo habían hecho Johansen y Turner-Warwick, y son las siguientes:

1. Estrictura extensa (a lo que podríamos agregar, sin piel peniana disponible para emplear como colgajo fasciocutáneo).
2. Uretroplastia anastomótica previa fallida (también, sin piel peniana disponible para emplear como colgajo fasciocutáneo).
3. Infección o inflamación perineal graves (si bien nosotros preferiríamos la desviación suprapúbica, antibióticos y diferir la reparación hasta la resolución de la infección o inflamación).

Morehouse (1989) empleó una técnica en dos tiempos en los pacientes con estricturas graves, todos los cuales habían sido sometidos previamente a una reparación, y obtuvo buenos resultados: en el 86% la estrictura se curó sin necesidad de otra cirugía; en el 14% restante se requirió un tercer procedimiento para lograr la curación.

Complicaciones

Las complicaciones de la lesión pelviana original son difíciles de distinguir de las relacionadas con los intentos de reparar las lesiones vesicales y uretrales. En muchos estudios se observó que en los pacientes tratados con realineación endoscópica primaria que después requirieron uretroplastia a cielo abierto las tasas de impotencia, aneyaculación e incontinencia eran similares (Kotkin y Koch, 1996; Asci y col., 1999). Éstos y otros estudios llevaron a la conclusión de que estas complicaciones son el resultado de la lesión en sí y no de la manipulación mínima requerida para la colocación inmediata de un catéter uretral (Follis y col., 1992; Herschorn y col., 1992; Elliott y Barrett, 1997; Porter y col., 1997).

Impotencia

La impotencia está descrita en el 13 al 30% de los pacientes con fractura pelviana y lesión uretral por distracción tratados con colocación precoz del catéter uretral sola (Kotkin y Koch, 1996; Routt y col., 1996; Elliott y Barrett, 1997; Asci y col., 1999). En una población de pacientes que al final requirieron reparación a cielo abierto y que presumiblemente tenían una distracción uretral completa más grave, la incidencia fue mucho más alta (48 a 72%) (Dhabuwala y col., 1990; Corriere y col., 1994). En esta población, se informó que otro 32% de los pacientes si bien no eran completamente impotentes padecían alteraciones en la erección luego de la lesión (Corriere y col., 1994). Algunos pacientes que presentaron impotencia inmediatamente después de la lesión recuperan la función eréctil, algunos uno o dos años más tarde (Morehouse y col., 1972; Turner-Wrawick, 1989). Este fenómeno puede ser la razón por la cual ciertos autores han comunicado una mejoría en la potencia sexual luego de completar la uretroplastia a cielo abierto 3 meses después de la lesión (Koraitim, 1995; Morey y McAninch, 1997).

En todas las poblaciones puede ser difícil determinar la tasa real de impotencia, pero sobre todo lo es en esta población joven con traumatismos. La información provista por el paciente puede estar empañada por la existencia de una demanda pendiente y su preocupación sobre la compensación que recibiría como trabajador. La lesión de los nervios parasimpáticos penianos se ha mencionado como causa de impotencia luego de una fractura pelviana (Turner-Warwick, 1989); sin embargo, numerosos estudios han hallado evidencia de insuficiencia arterial (Armenakas y col., 1993; Matthews y col., 1995). La complicación relacionada con la aneyaculación, probablemente secundaria a la fibrosis del cuello vesical, se encuentra en el 15% de los pacientes con lesión uretral por distracción (Asci y col., 1999).

Incontinencia

La mayoría de los pacientes con lesión uretral grave por distracción también pueden presentar lesiones en el esfínter externo (estriado). En consecuencia, parece probable que sea el cuello vesical el responsable de la continencia (Morey y McAnnich, 1997). **Por lo tanto, los pacientes con cuello vesical abierto antes de la uretroplastia presentan una tasa de incontinencia más elevada (53%) que los de cuello vesical cerrado** (Iselin y Webster, 1999). Felizmente la tasa global de incontinencia es baja (2 a 4%) (Corriere y col., 1994; Elliott y Barrett, 1997) porque es muy problema muy difícil de tratar. Luego de completar la curación por la uretroplastia, algunos autores han recomendado la reconstrucción del cuello vesical (Iselin y Webster, 1999), aunque por lo general nosotros hemos preferido la implantación de un esfínter urinario artifical. Algunos informes sugieren que los agonsitas alfa como la seudoefredina pueden aumentar el tono del cuello vesical y de esta forma mejorar la continencia (Morehouse y Mackinnon, 1980; Patterson y col., 1983), pero somos conscientes de que no existen estudios ciegos que comprueben su eficacia.

En algunos informes, el 10% de los pacientes presentan arreflexia vesical secundaria a la primera lesión. Esto constituye una indicación de cateterización intermitente (Corriere y col., 1994). El 6% de los pacientes refiere incontinencia de urgencia o por estrés moderadas.

Estrictura

Luego de la reconstrucción por ruptura de la uretra posterior, el 12 al 15% de los pacientes desarrolla inicialmente una estrictura en la anastomosis (Mundy, 1996; Morey y Mc Aninch, 1997). Al comienzo deben manejarse con endoscopia (p.ej., por uretrotomía interna bajo visualización directa) (Neto y col., 1989). Por último, en los pacientes tratados con este enfoque la tasa de eficacia es del 97%, y muy pocos necesitan otra uretroplastia a cielo abierto.

Uretra anterior

Las lesiones de la uretra anterior son raras; en una serie sobre 60 lesiones del tracto urinario inferior se observaron en solo el 10% (Mitchell, 1968) y en el 37% de otra serie de lesiones uretrales solas (Cass y Godec, 1978). En tiempos de guerra, desde la Segunda Guerra Mundial hasta la Guerra de Vietnam las lesiones penianas, algunas de las cuales sin duda comprometían la uretra, constituían el 5 al 25% de todas las lesiones genitourinarias (Selikowitz, 1977). Por último, en una serie sobre estricturas uretrales traumáticas por traumatismo previo, un gran porcentaje (65%) comprometía la uretra anterior; sin embargo, estos datos son muy poco frecuentes (Badenoch, 1968).

Etiología

En montura y penetrantes

Al contrario de lo que ocurre con la distracción de la uretra posterior, las lesiones anteriores suelen ser aisladas (Kiracofe y col., 1975). La mayoría se presenta luego de una lesión en montura (Pierce, 1989) y comprometen en gran medida la uretra bulbar. Un porcentaje menor es resultado de lesión directa del pene (Kiracofe y col., 1975). El resto se debe a lesiones penetrantes, como por disparos con armas de fuego (Pontes y Pierce, 1978).

Examen físico

Como ocurre con la lesión de la uretra posterior, debe tenerse un índice de sospecha alto en todos los pacientes con traumatismo cerrado o penetrante en la región urogenital, y en todos los casos con sospecha de lesión uretral debe realizarse una uretrografía (Devine y col., 1977a; Husmann y col., 1993). Las lesiones de la uretra anterior también pueden estar asociadas con grandes hematomas o tumefacción causada por extravasación de orina. En los traumatismos graves puede haber ruptura de la fascia de Buck, lo que provoca extravasación de sangre y orina en el escroto.

Manejo inicial

Realineación del catéter

En la bibliogrfía no se aclara cuál es el mejor método disponible para tratar estas lesiones poco frecuentes. Pierce analizó 19 lesiones traumáticas de la uretra anterior y arribó a la conclusión de que todas deben tratarse con desviación suprapúbica sola y menciona excelentes tasas de curación sin estrictura (Pontes y Pierce, 1978; Pierce, 1989). No obstante, la mayoría de los expertos recomendaron la reparación quirúrgica primaria de las lesiones uretrales por disparo con arma de fuego. El fundamento de este enfoque es que el tratamiento de la ruptura parcial de la uretra con alienación del catéter sola, luego de heridas por disparos con armas de fuego de baja velocidad está asociado con una tasa de estricturas mucho peor que la del tatamiento con reparación primaria (Husmann y col., 1993). Debe tenerse especial cuidado cuando se desbrida el cuerpo esponjoso luego del traumatismo; algunos autores creen que el tejido que solo presenta contusiones puede confundirse con tejido necrótico y desencadenar un intento exagerado de desbridamiento (Kiracofe y col., 1975; Husmann y col., 1993). En el caso de heridas uretrales por disparos con armas de fuego de alta velocidad se recomienda la desviación urinaria suprapúbica inicial seguida por la reconstrucción diferida.

Cistostomía suprapúbica

La cistostomía suprapúbica inicial es el tratamiento de elección de las lesiones en montura o de las lesiones cerradas por aplastamiento de la uretra. Algunos autores prefieren colocar una sonda suprapúbica aun después de la reparación primaria satisfactoria de una lesión uretral moderada (Husmann y col., 1993), mientras que por lo general nosotros confiamos solo en un catéter uretral siliconado N° 16. En los casos en que se planifica una reparación diferida de la lesión uretral, se coloca un catéter suprapúbico y se planifica una segunda reparación luego de 6 semanas a 3 meses de producida la lesión (Devine y col., 1977b).

Reconstrucción diferida

Los pacientes con lesiones en montura suelen presentar una obliteración completa de la uretra y requieren una desviación suprapúbica. Antes de llevar a cabo cualquier procedimiento debe efectuarse un uretrograma retrógrado y un cistouretrograma miccional, para definir con claridad el sitio y la longitud de la uretra obliterada. Suele ser en la porción bulbar. Si no es posible definir conclaridad el área de la lesión, puede realizarse un ecouretrograma mientras el paciente aún está bajo anestesia. La inyección retrógrada de solución salina combinada con el llenado anterógrado de la vejiga permitirán el llenado de la uretra proximal y distal, y una ecografía con 10 MHz podrá definir con claridad la extensión del tejido fibroso que debe extirparse.

La incisión endoscópica a través del tejido cicatrizal de una uretra obliterada suele ser un procedimiento falli-

do. La incisión endoscópica da mejores resultados como tratamiento del estrechamiento parcial de la uretra.

La uretroplastia anastomótica es el procedimiento de elección en la uretra con obliteración completa luego de una lesión en montura. La cicatriz típica tiene 1,5 cm a 2 cm de largo y debe extirparse por completo. Puede desplazarse la uretra proximal y distal para efectuar una anastomosis libre de tensión entre los extremos. Éste es un procedimiento con el que se obtienen buenos resultados en más del 95% de los casos.

Complicaciones

Impotencia

En el 6% de los pacientes con heridas penianas y uretrales por disparos con armas de fuego de baja velocidad se observó impotencia, debida a la sección transversal de los nervios parasimpáticos penianos o de las arterias profundas del cuerpo (Husmann y col., 1993). Las lesiones en montura por traumatismo cerrado causan disfunción eréctil con mayor frecuencia, debido a la lesión por aplastamiento de las arterias y nervios penianos.

ESTRICTURA

Las estricturas luego de la reparación primaria de la rotura parcial de la uretra por heridas de disparos con armas de fuego de baja velocidad son raras (12%) (Husmann y col., 1993). El desarrollo de estricturas luego de la uretroplastia anastomótica es menor del 5%.

LESIONES DE LOS GENITALES EXTERNOS

Pene

Amputación

Causa

La causa más frecuente de amputación peniana no es un accidente, sino la automutilación genital (Aboseif y col., 1993). Entre las lesiones genitales, la amputación es sorprendentemente frecuente: en 98 casos comunicados en la literatura hasta 1996, el 37% implicaba la amputación completa (Romilly e Isaac, 1996). La mayoría de estos pacientes (87%) presentaba un cuadro psicótico en ese momento y casi todos tengan antecedentes de enfermedad psiquiátrica. En ocasiones no es posible reimplantar el pene porque algunos pacientes lo desechan (Money y DePriest, 1976). Las intenciones suicidas son frecuentes (17%) en los pacientes con lesiones genitales autoinfligidas (Romilly e Isaac, 1996) y siempre debe realizarse una consulta psiquiátrica para evaluar el riesgo de autoagresión futura.

Reimplantación

Indicaciones. Dado que el paciente que amputa su pene suele hacerlo durante un episodio psicótico o un período de falta de control en otras enfermedades psiquiátricas, la mayoría de los autores coincide en efectuar todos los intentos necesarios para reimplantar el órgano, aun ante la negativa del paciente. Es probable que una vez estabilizado su cuadro psiquiátrico acceda a la reimplantación. Una excepción a la regla pueden ser los pacientes transexuales no psicóticos, sobre todo los que han estado viviendo como una mujer, tomando hormonas femeninas y recibiendo atención psiquiátrica durante más de un año. Estos pacientes desean invariablemente la pérdida de su pene.

Si el segmento amputado no está disponible para la reimplantación, se realiza la resección peniana con cierre de los cuerpos cavernosos y formación de un nuevo meato uretral espatulado. Luego, si el paciente desea la reconstrucción, hay varias opciones para alargar el muñón del pene: 1) liberar el ligamento suspensor, 2) eliminar la grasa púbica para facilitar una mayor protrusión de la longitud peniana y 3) colocar una prótesis peniana rígida luego de relajar los cuerpos cavernosos con múltiples incisiones y permitir "telescopar" el pene (Santucci y Berger, 1995). También puede ser necesaria la reconstrucción total del colgajo peniano libre.

Técnica. El pene amputado se envuelve en gasas estériles humedecidas con solución salina y coloca dentro de una bolsa plástica estéril, conservada en un segundo recipiente con hielo y agua. (Esta solución combinada evita las lesiones isquémicas frías por contacto durante la preservación). Es poco probable que el tejido vital del pene sobreviva más de 24 horas a una isquemia por congelamiento. Se han comunicado buenos resultados luego de 16 horas y después de 6 horas de isquemia caliente (Lowe y col., 1991). La reimplantación consta de varios pasos:

1. Cierre uretral en dos planos sobre un catéter (con estabilización del pene para una reparación microvascular posterior más delicada).
2. Disección mínima a lo largo del paquete vasculonervioso para identificar los vasos y nervios dañados.
3. Cierre de la tunica albugínea con sutura reabsorbible 4-0.
4. Anastomosis microscópica de la arteria dorsal con nailon 11-0.
5. Reparación de la vena dorsal con nailon 9-0.
6. Reparación epineural del nervio dorsal con nailon 10-0.
7. Cistototomía suprapúbica en la mayoría de los casos.

La reaproximación microvascular de las arterias cavernosas es técnicamente muy dificultosa y lleva mucho tiempo; además no se ha demostrado que sea beneficiosa para la preservación del tejido o la función eréctil. Se ha demostrado que la revascularizacion de las arterias dorsales solas puede preservar la función eréctil así como la piel, el glande y el tejido blando. También es importante realizar una anastomosis microvascular de las venas dorsales, para proporcionar un drenaje adecuado.

Se han descrito muchas técnicas de reconstrucción para los casos en que no es posible reimplantar el pene lesionado (Boxer, 1975). Nosotros preferimos un colgajo

cutáneo aponeurótico libre "tubo en un tubo" de la región radial del antebrazo (Chang y Hwang, 1984); sin embargo, hay otros métodos, como los colgajos miocutáneos finos (Hanash y Tur, 1986), los colgajos rectales y los colgajos libres de las extremidades inferiores.

Evolución

La evolución luego de la reimplantación microquirúrgica del pene suele ser sorprendentemente buena. De cuatro pacientes comunicados por Aboseif y col. (1993), solo uno desarrolló estrictura uretral y dos presentaban función sexual adecuada para la penetración. Una revisión de siete pacientes tratados con reimplantación peniana entre 1962 y 1984 reveló la presencia de fístula en solo uno de ellos (14%) (Lowe y col., 1991). Algunos autores han comunicado una reparación, macroscópica, en la cual no se realizan anastomosis microvasculares (Bhanganada y col., 1983), pero la mayoría de estos pacientes sufren al menos necrosis cutánea parcial y unos pocos requieren una segunda intervención, como la introducción del pene en el escroto o la extirpación del pene reimplantado. La sensación peniana está presente en menos del 10% de estos pacientes.

Lesiones por disparos de armas de fuego y lesiones penetrantes

Durante los tiempos de guerra las heridas genitales constituían un gran porcentaje (40 a 66%) de las lesiones urológicas (Salvatierra y col., 1969; Selikowitz, 1977a), quizá debido a que la vestimenta militar no protege en forma adecuada los genitales externos (Mabry y col., 2000). A la inversa, en la población civil las lesiones penetrantes en el pene son relativamente raras: durante un período de 15 años, un centro de trauma en los Estados Unidos con una gran afluencia de pacientes atendió solo 11 de estas lesiones (Gómez y col., 1993).

Estudios por imágenes

La *uretrografía* está indicada en todos los pacientes con lesiones penetrantes penianas, porque en casi la mitad hay compromiso uretral (Miles y col., 1990; Gómez y col., 1993; Cline y col., 1998).

Manejo

Los pacientes con heridas por disparos de armas de fuego en el pene suelen presentar lesiones asociadas (casi el 80%) (Miles y col., 1990), los cuales comprometen con más frecuencia los órganos vecinos: escroto, pelvis, glúteo y muslo. Las lesiones potencialmente fatales, como las heridas intraabdominales o la sección de los vasos femorales deben detectarse y tratarse (Gómez y col., 1993). Casi el 5% de los pacientes con lesiones por disparos con armas de fuego tienen una pérdida de sangre lo suficientemente importante como para provocar inestabilidad hemodinámica (Brandes y col., 1995).

Si bien nosotros preferimos la reparación primaria de la mayoría de las lesiones por disparos de armas de fuego (de baja velocidad) en la población civil (Selikowitz, 1977b), en la lesión masiva (como la provocada por un disparo con arma de corto alcance) es más apto un tratamiento en etapas (Bertini y Corriere, 1988; Gómez y col., 1993). Una minoría de pacientes con lesiones mínimas pueden recibir tratamiento médico cerca del 10% en una serie y todos los pacientes con penetración superficial o heridas penianas leves (Bertini y Corriere, 1988; Miles y col., 1990; Monga y col., 1995a). Las heridas penianas por disparos con armas de fuego que no comprometen estructuras profundas pueden irrigarse y cerrarse en forma primaria (Miles y col., 1990). Las lesiones del cuerpo cavernoso se reparan por aproximación de los bordes de la túnica con suturas ocultas no reabsorbibles (Miles y col., 1990) o reabsorbibles (Monga y col., 1995a). Las lesiones de la uretra anterior asociadas deben cerrarse principalmente con una técnica hermética, espatulada, con cateterismo y sutura reabsorbible; las lesiones de la uretra posterior se manejan en etapas con cateterización suprapúbica (Miles y col., 1990). Algunas de estas heridas se curan sin necesidad de una uretroplastia posterior, mientras otras requieren una uretroplastia anastomótica posterior. En las heridas por disparos con armas de fuego debe hallarse el casquillo del proyectil y retirarlo de la herida, porque puede actuar como foco infeccioso (Bertini y Corriere, 1988).

Los pacientes con lesiones penianas reparadas suelen evolucionar bien, por lo general recuperan las erecciones normales 1 a 6 semanas después. En una serie de ocho pacientes sometidos a reparación primaria para lesiones uretrales por disparos con armas de fuego, todos los pacientes contactados comunicaron que no presentaban dificultad alguna en la micción (Cline y col., 1998). En estas series sobre traumatismos el seguimiento no es el adecuado (22% en el estudio citado) y es probable que nunca se conozca la verdadera incidencia de complicaciones.

Fractura peniana

Causa

La "fractura" peniana –ruptura de los cuerpos cavernosos por traumatismo del pene erecto– es rara. **En el mundo occidental, la mayoría de los casos son causados por el choque del pene erecto contra la sínfisis o el perineo durante una relación sexual luego que el pene se ha deslizado fuera de la vagina** (Fergany y col., 1999)**, a menudo en la posición en la cual la mujer se encuentra arriba.** En los Estados Unidos la frecuencia es de 1 en 175.000 admisiones en el hospital (Farah y col., 1978), aunque fuera del país pueden ser más frecuentes (El-Sherif y col., 1991). En algunos países de Medio Oriente un gran número de estas lesiones parecen ser autoinfligidas durante la masturbación (p.ej., el paciente dobla en forma abrupta el pene erecto en un intento fallido por desentumecerlo luego de una erección prolongada) (Al-Saleh y col.,1985). En zonas geográficas aisladas esta práctica es tan frecuente que las fracturas de pene se observan semanalmente (Zargooshi, 2000). Otras causas de fracturas son las variaciones en los golpes en el pene erecto: caídas sobre el pene, recibir golpes en el pene, y

aun por dar vueltas en la cama (Karadeniz y col., 1996). En un caso comunicado, la fractura de pene se produjo luego de un golpe en el pene flácido durante una práctica deportiva (El-Sherif y col., 1991), aunque la fractura del pene flácido es rara.

Muy raramente, la ruptura aguda de la vena dorsal se presentará igual que una fractura peniana, como ocurrió en dos pacientes (Karadeniz y col 1996). Los hallazgos en la cavernosografía fueron normales, pero los cirujanos igualmente efectuaron una exploración peniana. En ambos casos se ligó la vena dorsal seccionada y los pacientes presentaron una buena evolución.

En una serie grande, el tamaño de la ruptura de la túnica varió de 0,5 cm a 5 cm (Karadeniz y col., 1996; Zargooshi, 2000). Las lesiones bilaterales también pueden presentarse (Cendron y col., 1990). En la fractura peniana la causa de la ruptura es el pinzamiento de la túnica albugínea, con la consiguiente elevación de la presión intracavernosa y ruptura de la túnica. Uno de los motivos por los cuales durante la tumescencia aumenta el riesgo de fractura peniana es que la túnica albugínea se elonga y afina significativamente durante la erección; en el estado de flaccidez tiene un grosor de hasta 2,4 mm; durante la erección su diámetro puede ser tan delgado como de 0,25 mm a 0,5 mm (Bitsch y col., 1990).

Diagnóstico

La historia natural de la fractura peniana es clásica (Orvis y McAninch, 1989) pero no universal (Fedel y col., 1996): un golpe en el pene erecto acompañado por un sonido explosivo, dolor e inmediata reversión de la tumescencia. Es frecuente que la consulta sea tardía por el pudor del paciente (Agrawal y col., 1991). Algunos pacientes pueden sufrir una fractura peniana y no consultar nunca (Cendron y col., 1990). En una serie de 19 pacientes con disfunción eréctil por fractura peniana previa, solo dos (11%) se presentaron de inmediato (Penson y col., 1992).

En el examen físico casi siempre se observan edema y equimosis penianas. Puede palparse una alteración en los cuerpos cavernosos (Cendron y col., 1990), pero puede estar enmascarado por inflamación y hematoma. Naraynsingh y Raju (1985) describieron el "signo del rodillo", en el cual el coágulo que se encuentra cerca de la fractura puede palparse como una tumefacción discreta, firme e inmóvil sobre la cual es posible enrollar la piel del pene. Este signo está asociado con la localización de la ruptura (Zargooshi, 2000). En algunos casos la sangre extravasada combinada con el tejido edematizado crean un pene equimótico y deformado ("deformación en berenjena"), que es un signo altamente diagnóstico (Cendron y col., 1990; Zargooshi, 2000). Si se rompe la fascia de Buck, se produce la extravasación de sangre y orina alrededor de la fascia de Colles, lo que otorga la apariencia característica del "signo de mariposa" en el perineo (Gottenger y Wagner, 2000).

La fractura de pene está asociada con lesión uretral en casi el 38% de los casos. El rango amplio es probable que esté influenciado por razones geográficas: las fracturas suelen ser resultado de lesiones con aplicación de baja energía (torsión manual) en el Medio Oriente y con aplicación de alta energía (relaciones sexuales vigorosas o caídas) en el mundo occidental. La uretrografía debe realizarse en los casos en que se sospecha esta lesión (por presencia de sangre en el meato, imposibilidad miccional, hematuria macroscópica) (Fergany y col., 1999; Zargooshi, 2000), aunque luego de una fractura peniana se ha comunicado la presencia de sangrado uretral sin lesión uretral asociada (Asgari y col., 1996). En el 20% de los casos se observan dificultad para orinar y hematuria macroscópica (Cendron y col., 1990). Algunos autores sugirieron que en todos los casos de fractura peniana debe realizarse una uretrografía (Agrawal y col., 1991), aunque la mayor parte de los profesionales efectúa este estudio solo cuando se sospecha una lesión uretral. Se han comunicado, aunque en forma muy esporádica, resultados falsos negativos (Mydlo y col., 1998), de manera que la inspección directa de la uretra durante la exploración quirúrgica parece ser una práctica adecuada.

Se ha empleado la ecografía para el diagnóstico de fracturas penianas (Cendron y col., 1990), aunque según nuestra experiencia el cuadro clínico es lo suficientemente claro (Nicolaisen y col., 1983). En un estudio la ecografía demostró el sitio exacto de ruptura en seis de siete pacientes (Koga y col., 1993), en otro estudio resultó completamente inútil en cuatro pacientes (Fedel y col., 1996).

Se ha empleado la RM para mostrar los cuerpos cavernosos lesionados, con identificación correcta del sitio de ruptura en la totalidad de los cuatro pacientes mencionados en un informe (Fedel y col., 1996). No obstante, creemos que el cuadro clínico inequívoco que presenta la mayoría de los pacientes con fractura peniana hacen que la RM y otros estudios por imágenes prequirúrgicos (ecografía, cavernosografía) sean innecesarios en la mayoría de los casos. El único beneficio que otorga la RM puede ser la localización exacta de la lesión, lo que evita la avulsión completa del pene; sin embargo, ningún estudio ha demostrado beneficio alguno de evitar este abordaje quirúrgico. De manera similar a la cavernosografía, la RM puede ser útil en aquellos pacientes que tienen una presentación atípica, al confirmar el diagnóstico antes de la cirugía (Rahmouni y col., 1995).

La *cavernosografía* es una herramienta sensible para el diagnóstico de la lesión cavernosa (Karadeniz y col., 1996), aunque en la última serie grande comunicada que conocemos no fue necesaria en ninguno de los 172 casos (Zargoosghi, 2000). Otros autores y nosotros la empleamos solo si el diagnóstico es dudoso, lo cual es muy raro (Dever y col., 1983; Orvis y McAninch, 1989; Fergany y col., 1999). Debe prestarse especial atención, porque se han comunicado resultados falsos negativos que pueden apartarnos del diagnóstico correcto (Dever y col., 1983). Además, algunos pacientes con hallazgos normales en la cavernosografía presentan una lesión asociada poco frecuente, que requiere la exploración a cielo abierto: la ruptura de la vena dorsal profunda (Nicely y col., 1992). La cavernosografía no puede efectuarse en los pacientes alérgicos al material de contraste y en algunos casos puede provocar priapismo (Koga y col., 1993).

La cavernosografía consiste en la colocación de una aguja butterfly pequeña (calibre 25) vía percutánea en el cuerpo cavernoso; se instila diatrizoato de meglumina al

30%, seguida por fluoroscopia o una radiografía simple (Dever y col., 1983). Se recomienda tomar una placa posterior a los 10 minutos, para identificar los casos en los cuales la extravasación está demorada por un coágulo suprayacente (Orvis y McAninch, 1989).

Manejo

Quirúrgico. La mayoría de los autores avala de manera inequívoca la reparación inmediata de la fractura peniana, cuyos beneficios serían una recuperación rápida, tiempo de hospitalización más breve, menos morbilidad y menos deformidad peniana (Kalash y Young, 1984). Nosotros evacuamos el hematoma e inspeccionamos la lesión del cuerpo cavernoso a través de una incisión de circuncisión, aunque otros autores han propuesto una incisión inguinoescrotal ideada para la impotencia vasculogénica (Mellinger y Douenias, 1992). La ventaja principal del abordaje subcoronal es que permite una exposición excelente de todo el pene, necesaria en las rupturas grandes o bilaterales o con lesión uretral asociada (Orvis y McAninch, 1989). También se han comunicado incisiones longitudinales (Meares, 1971), pero se pueden curar con cicatrices estéticamente inaceptables (Agrawal y col., 1991). En los pacientes con prepucio intacto, la circuncisión no es absolutamente necesaria (Fergany y col., 1999). Durante la inspección de la lesión debe mantenerse un índice alto de sospecha de lesión uretral asociada.

Zargooshi (2000) comunicó el empleo de suturas de nailon no reabsorbibles para la reparación sin complicaciones de los cuerpos cavernosos, aunque la mayoría recomendaría el uso de suturas absorbibles. Con la sutura no reabsorbible algunos pacientes refirieron dolor en el sitio de la reparación, atribuible al material empleado (Asgariy col., 1996). Cendron y col. (1990) han abogado por el uso de un injerto cavernoso en parches para las rupturas grandes, aunque nosotros no lo consideramos necesario. Algunos autores han recomendado la colocación intraoperatoria de un catéter uretral, para facilitar su identificación y prevenir la lesión (Asgari y col., 1996; Zargooshi, 2000). El catéter se puede retirar cuando la tumefacción peniana disminuye lo suficiente como para permitir la micción.

Nosotros no recomendamos el vendaje compresivo del pene luego de la reparación, sino un vendaje que impida la tumefacción futura del pene, se puede emplear una película adherente de poliuretano. Ni otros autores ni nosotros hemos observado la necesidad de administrar fármacos como diazepam, nitrito de amilo o dietilestilbestrol para eliminar las erecciones luego de la cirugía (Tan y col., 1990, 1991; El-Sherif y col., 1991).

No es obligatorio administrar antibióticos preoperatorios ni posoperatorios (Nicolaisen y col., 1983; El-Sherif y col., 1991), aunque muchos cirujanos optan por una dosis única de cefazolina 30 minutos antes de la cirugía. No hay datos que avalen la eficacia de este enfoque (Profilaxis antimicrobiana en cirugía, 1992).

Las lesiones uretrales asociadas pueden repararse en forma hermética y espatulada, seguida por la colocación de un catéter uretral siliconado para drenaje durante 3 semanas (Tsang y Demby, 1992). Las lesiones uretrales o las contusiones leves pueden tratarse con derivación urinaria sola (Gross y col., 1977; Nicolaisen y col., 1983).

Médico. Los primeros informes afirmaron que el 90% de los pacientes con fractura peniana no requieren exploración (Farah y col., 1978), pero informes más recientes demostraron que los pacientes no presentan una buena evolución con el tratamiento conservador con sedantes, hielo y vendajes compresivos (Dever y col., 1983; Kalash y Young, 1984). Aun aquellos que proponían el manejo conservador han aceptado que puede prolongar el tiempo de hospitalización (4 a 71 días), con complicaciones como la curación con deformidad en hasta un 10% y dolor peniano prolongado, en ocasiones durante meses después de la lesión. Además el tratamiento conservador puede criticarse por provocar complicaciones rarísimas como el hematoma peniano pulsátil, el tumor residual peniano de gran volumen, el divertículo pulsátil cavernoso y el hematoma peniano expandible (Kalash y Young, 1984). Dado que la tasa de complicaciones asociada con el tratamiento médico es inaceptable, nosotros recomendamos la operación inmediata en los casos de sospecha de fractura peniana.

Evolución y complicaciones

Algunos pacientes con fractura peniana presentan impotencia debida a una disfunción venooclusiva de los cuerpos cavernosos, filtración venosa persistente o insuficiencia arterial (Penson y col., 1992). Las fracturas penianas no reparadas, sobre todo, pueden provocar una incapacidad funcional para mantener relaciones sexuales, a menudo debida a la angulación (Farah y col., 1978).

En general en los pacientes sometidos a una reparación precoz de una fractura peniana la tasa de complicaciones es baja y se recupera la función eréctil normal (Nicolaisen y col., 1983; El-Sherif y col., 1991). Se observa una curvatura leve en menos del 5% de los casos, la mayoría en pacientes que no consultaron en el hospital inmediatamente después de producida la lesión (Asgari y col., 1996).

Lesiones del tejido blando peniano

Las lesiones del tejido blando peniano que no provocaron la ruptura de los cuerpos cavernosos o de la uretra son raras. Algunas han sido causadas por el uso apropiado o inapropiado de un dispositivo neumático para la erección (Ganem y col., 1998). Las lesiones son la pérdida de piel peniana, sangrado uretral y equimosis peniana. También se ha comunicado la presencia de gangrena de Fournier, aun después del uso apropiado del dispositivo (Theiss y col., 1995).

También hay lesiones penianas por mordeduras de perro o de seres humanos (Wolf y col., 1992, 1993). La morbilidad está directamente relacionada con la gravedad de la lesión y puede empeorar, porque a menudo estos pacientes no consultan. Los pilares del tratamiento son la irrigación, el desbridamiento y los agentes antimicrobianos. Las heridas de larga evolución o infectadas se trtan con vendajes húmedos y secos; las heridas recien-

tes, no infectadas, deben cerrarse primariamente luego de la irrigación y desbridamiento. En raras ocasiones estas lesiones evolucionan a necrosis gangrenosa o síndrome de shock tóxico, y los pacientes deben ser observados estrechamente. Las mordeduras de perro pueden tratarse en forma empírica con cefazolina, pero las mordeduras humanas suelen estar infectadas por *Eikenella corrodens* y requieren una cobertura de amplio espectro, como la que ofrece la ampicilina más sulbactam. Además de la flora bucal habitual, las mordeduras humanas pueden transmitir sífilis, hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana, tétanos, tuberculosis, actinomicosis, virus del herpes simple y virus de la hepatitis C. En esta población las inyecciones antitetánicas deben estar actualizadas.

Raras veces pueden observarse lesiones penianas autoinfligdas que no son amputaciones. Algunos pacientes se presentan con heridas por aspiradoras, que se producen cuando se introduce el pene en el extremo de succión, por lo general para lograr excitación sexual (Cass y col., 1985). Las lesiones pueden ser muy serias, como la amputación peniana parcial. Un segundo grupo de lesiones que no son amputaciones se producen en un subgrupo de pacientes con alteraciones penianas autoinfligidas. Estas lesiones, a menudo creadas durante un largo período, incluyen heridas como la "subincisión" (Monee y y DePriest, 1976: Wan y col., 1985), que es la ruptura de la uretra desde la porción distal hacia la proximal para gratificación sexual. Por último, en ocasiones el pene del paciente queda atrapado en el cierre del pantalón. Estos pacientes deben recibir bloqueo anestésico peniano local (Cass y col., 1985). Luego de lubricar el cierre con parafina (Kanagaye, 1993) debe realizarse un solo intento de abrirlo. Si este intento falla, debe cortarse el deslizador del cierre con un cúter ortopédico o con tijeras metálicas similares, o bien separar cada uno de los dientes del cierre con hemóstatos (Nolan y col., 1990).

Las lesiones penetrantes del tejido blando peniano por disparos con armas de fuego y heridas por arma blanca, e instrumentos como cadenas o sierras, pueden causar destrucción masiva. Para lograr una evolución óptima debe controlarse de inmediato el sangrado, realizar una derivación urinaria suprapúbica por cistostomía y una reconstrucicón quirúrgica inmediata con preservación de la mayor cantidad posible de tejido. Muchos pacientes requieren procedimientos de reconstrucción secundarios, pero por lo general es posible lograr una función eréctil adecuada y un aspecto estético satisfactorio.

Testículos

El testículo está protegido por la túnica albugínea (se sabe que es lo suficientemente fuerte como para soportar una carga de 50 kg en un traumatismo cerrado antes de romperse) (Wesson, 1946), por su posición relativamente protegida entre los muslos y la tendencia que tiene el testículo lesionado a ascender y rotar cuando es golpeado (Cass, 1983). No obstante, aun después de un golpe de fuerza moderada el delicado parénquima intratesticular puede sangrar, lo que causa un hematoma asociado. Si se le aplica una fuerza mayor, la túnica albugínea puede romperse y provocar una colección de sangre en el escroto, contenida por la tunica vaginalis (hematocele). Si la tunica vaginalis también se rompe, la sangre puede pasar hacia la ingle y el perineo, luego de un traumatismo escrotal (Holder y col., 1981). La disección directa de la sangre dentro del dartos y la piel provoca una coloración purpúrea, característica y prolongada, que con frecuencia se asocia con traumatismo escrotal cerrado grave.

Etiología

Contusión

El riesgo de ruptura testicular luego de un traumatismo escrotal cerrado grave es del 50% (Cass y Luxenberg, 1991). En la mayoría de los casos se observa compromiso de un solo testículo, pero en el 1,5% el compromiso es bilateral (Cass y col., 1988). Las causas más frecuentes son los asaltos (Schuster, 1982) y las lesiones deportivas (Vacarro y col., 1986; MacDermott y col., 1988), pero los accidentes con vehículos motorizados son una importante minoría (10%). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se lesiona el testículo, pero se cree que es forzado y atrapado contra el muslo o la pelvis ósea; una vez atrapado, la fuerza puede transmitirse al testículo y provocar su ruptura (Cass, 1983; MacDermott y col., 1988).

En raras ocasiones la lesión testicular es autoinfligida por pacientes transexuales que desean la castración o por pacientes psicóticos. Si es provocada por contusiones, lo cual es raro, suelen emplearse instrumentos de castración utilizados en veterinaria (Money y DePriest, 1976; Master y col., 2000). En 98 casos de automutilación genital comunicados hasta 1996, el 50% implicaba la extirpación completa de uno o ambos testículos (Romilly e Isaac, 1996). En realidad, las lesiones testiculares son la forma más frecuente de automutilación genital (Aboseif y col., 1993).

El examen de los testículos lesionados puede ser limitado por el intenso dolor. No existen síntomas específicos que adviertan sobre una rotura testicular; sin embargo, es frecuente encontrar el antecedente de traumatismo asociado con dolor testicular, equimosis escrotal y (a veces) hematocele. Puede haber rupturas epididimarias asociadas, pero son raras (Schuster, 1982).

Penetrantes

En las víctimas masculinas de disparos con armas de fuego de la población civil, el escroto es lesionado en alrededordel 2% (Brandes y col., 1995). El asalto es la causa más frecuente, pero también se observan lesiones autoinfligidas (los pacientes colocan un arma cargada en un bolsillo del pantalón). Cuando la lesión es bilateral, el traumatismo penetrante es 15 veces más frecuente que el traumatismo cerrado (Cass y Luxenberg, 1991). Debe realizarse el examen físico y una ecografía para descartar lesiones testiculares. En los casos dudosos debe realizarse una exploración. Se desbrida el tejido necrótico y la cápsula se cierra con sutura continua reabsorbible. En algunos casos la pérdida de la cápsula requiere la extirpación del tejido intratesticular para permitir el cierre.

Hallazgos clínicos

Luego de una lesión testicular penetrante las lesiones asociadas son frecuentes (83%), la mayoría en las estructuras cercanas: muslo (75%), pene (37%), perineo (25%) y uretra (18%). Una minoría importante de estos pacientes presenta una lesión asociada de los vasos femorales con sangrado importante; por lo tanto, estas lesiones deben vigilarse (Gómez y col., 1993). En un informe se comunicó un paciente baleado en el escroto sufrió una lesión intestinal a partir de una hernia inguinal directa asociada, en la cual se había herniado el contenido intestinal (Bickel y col., 1990). La lesión bilateral está presente en casi el 31% de los pacientes con lesión escrotal penetrante (Cass y col., 1988). Luego de un traumatismo cerrado en los testículos, no es infrecuente encontrar la sección del conducto deferente, lo cual se observó en el 10% de los pacientes de una serie (Gómez y col., 1993).

Estudios por imágenes

Ecografía

La ecografía es un método auxiliar útil del examen físico, pero en ningún caso los resultados "normales" invalidan el examen físico del testículo, que es anormal a simple vista. El intento de determinar el sitio de la ruptura de la túnica puede ser inútil. Cuando el examen físico muestra con claridad un traumatismo testicular importante (hematocele grande, ruptura testicular macroscópica o desplazamiento testicular), nosotros preferimos la exploración inmediata con ecografía. Los hallazgos ecográficos anormales son la heterogeneidad del parénquima, que puede indicar la presencia de un hematoma intratesticular (Fournier y col., 1985) y la pérdida de continuidad de la túnica, que indica ruptura (Herbener, 1996; Wessells y Mc Aninch, 1996). Con frecuencia se observan hematoceles asociados (Cunningham, 1983). Algunos autores han comunicado una excelente sensibilidad ecográfica (Friedman y col., 1981; Anderson y col., 1983). No obstante, en una serie se observó que en la mayoría de los casos el diagnóstico era incorrecto (Corrales y col., 1993). Algunos autores hallaron que la ecografía testicular era tan poco confiable que incluso recomendaron no emplearla (Ugarte y col., 1990). Los próximos informes pueden mostrar resultados más favorables, a medida que mejoren las técnicas ecográficas y la capacidad de los operadores.

La ecografía tiene el beneficio adicional de diagnosticar cuadros asociados inesperados, como la torsión testicular o la presencia de tumores. Los detalles finos proporcionados por un trasductor de 7,5 MHz suelen ser ideales para la ecografía escrotal (Watson y Older, 1994).

Centellogramas

Si bien los centellogramas son útiles para evaluar un testículo doloroso no asociado con traumatismo (Chen y col., 1983), en la literatura sobre radiología algunos autores han estimado que no están indicados en los casos de traumatismos (Barloon y col., 1996) y nosotros concordamos con ellos. El centellograma por lo general luego de la inyección de pertecnectato con tecnecio 99m demanda mucho tiempo, no suele estar disponible las 24 horas del día y no se ha probado en gran escala. Solo unos pocos estudios mencionan su uso en estos casos, siempre con un número pequeño de pacientes. Friedman y col. (1981) comunicaron dos pacientes con ruptura testicular comprobada por cirugía en quienes los centellogramas eran "compatibles con absceso [o] hematoma intratesticular"; con esta técnica Chen y col. (1983) lograron demostrar la presencia de hematocele en cinco pacientes.

Manejo

Reparación quirúrgica y salvataje

Nosotros exploramos y reparamos todos los casos de hematocele importante (Altarac, 1994), **hematoma intratesticular o ruptura evidente de la túnica albugínea.** La falta de evidencia de ruptura de la túnica por ecografía no es motivo para diferir la exploración en una lesión escrotal importante con hematocele o hematoma testicular asociado, porque es raro que los trazos fracturarios de la túnica puedan detectarse (McAninch y col., 1984). Nosotros recomendamos la reparación inmediata porque la demora puede provocar un aumento en las tasas de orquidectomía: en un estudio con 34 pacientes la tasa de salvataje testicular fue del 80% cuando la reparación comenzó dentro de las 71 horas, pero menor del 33% cuando ésta se demoró más de 9 días (Gross, 1969). Una serie más reciente mostró que la demora se asocia con una tasa de orquidectomía del 21%, contra otra del 6% observada con la reparación inmediata (Cass y Luxenberg, 1991). Otros autores han mostrado que la demora en el reconocimiento se asocia con un aumento ocho veces mayor en la orquidectomía (Schuster, 1982). Aun los desgarros pequeños pueden provocar la pérdida del testículo si son ignorados: el edema intratesticular causa la extrusión de los túbulos seminíferos, lo que fuerza la salida del tejido friable de la cápsula rota como la pasta dental fuera del tubo (MacDermott y col., 1988).

Nosotros exploramos las lesiones escrotales a través de una incisión transversal. En una serie de 36 heridas escrotales por disparos con armas de fuego, la mayoría de los casos requirió una eventual exploración porque en el examen físico se había descartado una lesión importante en solo 3 (8%) (Monga y col.,1995b). En otra serie, solo 1 de 30 pacientes no fue sometido a exploración escrotal luego de una lesión por arma de fuego (Cline y col., 1998). Cuando las heridas por disparo con arma de fuego comprometen el testículo o el cordón espermático, solo en el 35 al 65% es posible salvar el testículo (Bickel y col., 1990; Gómez y col., 1993; Cline y col.,1998). Nosotros dejamos drenajes cuando no logramos una hemostasia completa del campo quirúrgico, aunque otros autores los dejan en todos los casos (Brandes y col., 1995). Los antibióticos como la cefazolina se administran hasta el retiro de los drenajes.

En las lesiones bilaterales el objetivo del tratamiento debe ser preservar tanto tejido testicular funcionante como sea posible (Cass y col., 1988). El desbridamiento de-

be ser conservador y la herida se irrigará copiosamente para protegerla de futuras infecciones. Las lesiones del conducto deferente se ligan con sutura no reabsorbible para proceder con la reconstrucción más tarde si fuera necesario (Gómez y col., 1993).

En las lesiones cerradas los hematomas intratesticulares importantes deben drenarse, porque el aumento de la presión intratesticular provocado por estas colecciones puede causar la atrofia testicular (Cass y Luxenberg, 1991). Las lesiones importantes y mutilantes del escroto, como las producidas por un disparo con arma de fuego de corto alcance, deben tratarse en etapas (Monga y col., 1995a).

Luego de extirpar el hematoma escrotal, la exposición completa del testículo, el epidídimo y el cordón espermático permiten detectar todas las lesiones. Un hallazgo típico es el parénquima testicular que protruye en la túnica a través de una herida transversal. Esta porción del parénquima suele estar desvitalizada y debe escindirse por completo. No hay que intentar reintroducir el parénquima dentro de la túnica albugínea, porque luego del cierre, la necrosis del parénquima puede aumentar la presión. Los bordes de la fractura de la túnica deben aproximarse con sutura fina reabsorbible, por lo general colocada con un método de cierre continuo. Esta área puede drenarse con un tubo de Penrose o mediante aspiración.

En el período posquirúrgico pueden colocarse vendajes levemente compresivos, por lo general con apósitos mullidos con gasa, colocados con un soporte atlético. No obstante, se han descrito métodos más complejos y probablemente más efectivos, como la fijación del escroto al abdomen mediante un rodillo de gasa (Joseph y O'Boyle, 1989; Oesterling, 1990), envolviendo el escroto en un "turbante" (Schreedhar y Duncan, 1984; Manson y MacDonald, 1987), o vendándolo en forma de "X". Nosotros no empleamos de rutina estas técnicas.

Médico

El tratamiento médico ha sido escogido históricamente para las lesiones testiculares importantes, entre los que se incluyen, sin lugar a dudas, el hematoma intratesticular y la ruptura testicular (Cass, 1983; Cass y Luxenberg, 1991). No obstante, el tratamiento conservador provoca un aumento en las tasas de orquidectomía cuando el cuadro del paciente fuerza la exploración escrotal diferida en última instancia. Además, los pacientes con lesiones importantes manejados en forma conservadora permanecen más tiempo en el hospital, el período de debilidad es más prolongado y ello impulsa el tratamiento quirúrgico. Por supuesto, las lesiones escrotales leves que no provocan hematoma o ruptura testicular pueden tratarse con hielo para controlar el dolor y el edema, elevación para facilitar el drenaje venoso, y analgésicos.

Los pacientes con hematoma intratesticular con tratamiento médico evolucionan mal: el 40% desarrolla infección testicular o necrosis (o ambas) y la orquietectomía se requieren con frecuencia. La mayoría presenta dolor testicular significativo durante 1 a 2 semanas. El tiempo promedio de hospitalización en estos pacientes es de 7 días (Cass y Luxenberg, 1988).

Evolución

En un pequeño porcentaje de pacientes con lesión testicular se desarrollan complicaciones como la infección de la herida (Bertini y Corriere, 1988), pero la mayoría evoluciona bien. Se ha comunicado que la producción de esperma después de la reparación de una ruptura es adecuada, incluso si la ruptura era bilateral (Pohl y col., 1968; Brandes y col., 1995). La función hormonal debe ser la adecuada, porque en todos los casos se preserva una gran cantidad de células de Leydig. Si bien es probable que la espermatogénesis continúe en los túbulos indemnes, el drenaje de los túbulos casi siempre se encuentra alterado y es poco probable que haya una comunicación con el epidídimo. La aspiración directa de esperma desde el testículo con fertilización ex vivo permite mantener la fertilidad.

Pérdida de la piel genital

Etiología

Penetrantes

La pérdida importante de piel escrotal por traumatismo penetrante no es frecuente. Dada la distensibilidad de la piel escrotal, a menudo puede ser cerrada primariamente aunque se haya perdido el 50%.

Infección (gangrena necrosante)

La gangrena necrosante en el área genital, o gangrena de Fourniere, es la causa más frecuente de pérdida importante de piel genital. La pérdida es iatrogénica, causada por la necesidad de desbridamiento inmediato de la piel genital necrótica cuando el paciente es evaluado por primera vez. Se colocan apósitos húmedos y secos durante 3 semanas, hasta que se planifique la cobertura primaria.

Quemaduras

Las quemaduras comprometen el perineo en el 1% de los pacientes. Las quemaduras penianas suelen ser profundas, porque la piel del pene es muy delgada (Horton y Dean, 1990). La mayoría de las quemaduras genitales se trata como otras quemaduras, con resección precoz de la escara y cobertura con injertos cutáneos de espesor parcial cuando esto es posible.

ANILLOS CONSTRICTORES

Los anillos constrictores que se colocan en el pene (por lo general instrumentos para constricción venosa empleados para prolongar la erección) raramente pueden provocar pérdida de la piel genital, aunque una de las lesiones más comunes provoca necrosis por presión directa por debajo del anillo (que suelen curar en forma adecuada). Más raro aún es el daño de la piel escrotal por anillos constrictores que se colocan como parte de un juego sexual sadomasoquista.

Manejo inicial

La pérdida importante de piel se trata con apósitos húmedos que se cambian con frecuencia (cada 8 horas) y drenaje urinario. El equipo quirúrgico debe inspeccionar la herida diariamente; en algunos casos, como en la gangrena de Fournier, el desbridamiento debe ser diario hasta controlar la infección.

Pérdida de la piel peniana

La pérdida de la piel peniana puede ser provocada por tracción de instrumentos mecánicos, como los industriales y los empleados en jardinería, o por instrumentos de succión, como las aspiradoras. Dado que el peniano es tejido areolar laxo, suele rasgarse y soltarse sin dañar las estructuras subyacentes. Se ha comunicado la necrosis cutánea localizada por debajo de los anillos constrictores siliconados usados con un instrumento de succión, aunque no se hayan usado durante más de 30 minutos (Meinhardt y col., 1990).

Atención inicial de la herida

La atención inicial de la herida es sencilla, con apósitos de gasa embebidos en solución salina. Si hay infección, como la gangrena de Fournier, debe cambiarse con frecuencia. No se recomiendan la solución de Dakin ni las esponjas con antibióticos, aunque la pérdida parcial de la piel o las quemaduras genitales pueden tratarse con cremas con sulfadiazina plata.

Injertos cutáneos y colgajos locales

En los pacientes circuncidados algunos autores han abogado por el uso del prepucio para cubrir y permitir el cierre primario de la pérdida de piel peniana medial y distal, como ocurre en las quemaduras del eje peniano (Horton y Dean, 1990). Si la pérdida de piel es limitada, pueden utilizarse colgajos de rotación escrotales para los defectos más proximales, pero dado que la piel del escroto es muy pilosa, el resultado estético es inaceptable. Los colgajos locales, como los abdominales y los del muslo, también pueden emplearse, pero el resultado cosmético es menos aceptable aun que con los injertos cutáneos de espesor parcial (Wheeler y Steinberg, 1997). Debe evitarse la cobertura con piel avulsionada que a menudo se recupera de la escena del accidente, porque algunos autores han comunicado que es "inevitable" que se necrose e infecte (Culp, 1977). Nuestra elección para cubrir la piel peniana es el injerto cutáneo liso (McAninch, 1989).

Injerto cutáneo de espesor parcial. Cuando se emplean injertos cutáneos de espesor parcial, con un dermatomo neumático, se recogen injertos de 0,010 a 0,015 pulgadas de la parte anterior del muslo. Por razones cosméticas los injertos también pueden extraerse de los glúteos, pero nosotros no recomendamos este enfoque porque limita la longitud total del injerto que puede tomarse y requiere el reposicionamiento quirúrgico del paciente de la posición prona a supina. Si se van a emplear injertos, debe minimizarse la cantidad de piel subcoronal remanente luego del desbridamiento, aun hasta el punto de remover piel subcoronal sana. La obstrucción linfática de esta piel, si no se escinde, provocará un linfedema circunferencial (Horton y Dean, 1990). Los injertos cutáneos colocados en el eje peniano no recuperan nunca la sensibilidad normal (Horton y col., 1997), aunque la función sexual suele estar preservada por la sensibilidad intacta de la piel del glande.

Injerto rugoso. Excepto en casos extremos, no deberían utilizarse en el pene de pacientes con potencia sexual conservada, por lo general en pacientes con escasa cantidad de piel donante debido a quemaduras extensas. En los pacientes impotentes pueden utlizarse los injertos de piel rugosa; porque tienen tendencia a la retracción (Wheeler y Steinberg, 1997) y si bien el resultado cosmético no es tan bueno como con los injertos lisos, su ventaja más importante es que la supervivencia del injerto es excelente.

Cuidados del sitio donante

Inmediatamente después de recoger la muestra de piel, el sangrado en la zona donante puede controlarse con la aplicación de apósitos Telfa® con adrenalina (1:100.000) (Genecov y col., 1998).

Los sitios donantes suelen ser extensos y pueden causar muchas molestias al paciente. Se han comunicado varios métodos para la atención de la herida: crema con sulfadiazina plata al 1%, gasas impregnadas con tribromofenato de bismuto al 3%, gasas impregnadas con vaselina, vendaje oclusivo grueso, malla delgada de gasas; ungüento rojo escarlata y secado con lámparas de calor (Revis y Seagle, 2000). Nosotros preferinos colocar un vendaje extenso y oclusivo, porque se logran tasas de curación más altas (promedio de 9 días para la reepitelización), además la tasa de infección (3%), la puntuación de dolor subjetivo y los costos son menores. En una serie no se observó dolor con este enfoque (Barnett y col., 1983). No deben emplearse los vendajes oclusivos al vapor, porque se asocian con una tasa inaceptable de infección por anaerobios. Los vendajes deben extenderse hasta por lo menos 5 cm de piel sana en toda su periferia y deben asegurarse con cinta; el muslo debe envolverse con una venda elástica ancha o muslera (no muy ajustada) para que el vendaje dure más tiempo. El exudado proveniente de estas heridas formará colecciones por debajo del vendaje, de manera que nosotros aconsejamos colocar un drenaje siliconado de poco calibre (N° 7) en la herida, el cual permanece debajo del vendaje y se coloca bajo la piel (TLS Evacuated Tube Drainage System, Porex, Newnan, GA). El drenaje es continuo, mediante una bolsa de aspiración del estilo Jackson-Pratt o por fijación a un tubo colector de sangre estándar de 15 mL con una aguja butterfly.

El vendaje se retira cuando se despega en forma espontánea, o lo retira el equipo quirúrgico cuando es posible visualizar la reepitelización a través del vendaje transparente. Si se sospecha la presencia de infección (5% en una serie) (Barnett y col., 1983) también se retira el vendaje. Si al retirarlo se observa que la reepitelización de la herida es completa, solo se aplica crema hu-

mectante a base de vaselina líquida (los injertos gruesos de espesor parcial eliminan las glándulas sebáceas del sitio donante). Si la curación no es completa, las heridas residuales pueden tratarse con gasa impregnada en vaselina (Genecov y col., 1998).

Manejo posoperatorio de las heridas

Nosotros colocamos un vendaje con una cantidad generosa de gasas embebidas en parafina sobre el pene. Este vendaje se endurece a medida que se seca, lo que permite una especie de entablillado peniano durante la curación. El apósito de gasas se fija con suturas de seda 4-0, colocadas a lo largo de la base del pene y de la línea de sutura coronal, y luego sesujetan juntas (Culp, 1977). Se coloca un catéter de Foley. Durante los 5 días siguientes no se inspecciona la herida y al paciente se le administran antimicrobianos profilácticos como cefazolina. Luego de retirar los vendajes quirúrgicos el día 5, se colocan apósitos protectores secos, como las gasas mullidas, por medio de mallas durante otras 3 semanas, junto con dos baños diarios. Deben evitarse las relaciones sexuales durante otras 6 semanas como mínimo, hasta observar la curación completa del injerto.

Pérdida de la piel escrotal

Parcial

La pérdida de piel escrotal que compromete menos del 50% de la piel puede cerrarse de inmediato. Si la pérdida es más importante, los testículos pueden colocarse en reservorios ajustados o tratarlos con vendajes húmedos hasta la reconstrucción. Si bien estos reservorios ajustados se han utilizado clásicamente (McDougal, 1983), algunos autores han comunicado buenos resultados en un pequeño número de pacientes con vendajes con solución salina durante hasta 3 semanas (Bertini y Corriere, 198). Algunos de ellos –aun con una pérdida de piel escrotal importante– pudieron someterse al cierre primario del escroto luego de 2 a 3 semanas de haber cambiado los vendajes, lo que evitó la reconstrucción.

Colgajos cutáneos. El escroto se cubre casi siempre con colgajos cutáneos de piel local (colgajos cutáneos aponeuróticos de la parte media del muslo), aunque también se han empleado colgajos con piel del recto, de los glúteos y de la cara anterolateral del muslo.

Total

Los *injertos cutáneos de espesor parcial*, dan un resultado estético excelente. La malla permite que el exudado se extravase desde el intersticio, mejore la adherencia del injerto y reduzca el tamaño de la herida del sitio donante. La técnica consiste en crear un reservorio y colocar el testículo en su interior. Si solo se coloca el injerto sobre el testículo, no se logra que el escroto con forma de reservorio permita el movimiento libre del testículo. Con el transcurso del tiempo (alrededorde 1 año), el testículo funciona como un expansor natural del tejido y establece una posición adecuadamente dependiente en el neoescroto.

Si se desea, pueden emplearse *colgajos del muslo* para reconstruir el escroto. Esta técnica puede ser adecuada cuando el testículo queda enterrado en los muslos luego de la extirpación traumática o quirúrgica del escroto. Si bien los colgajos del muslo se suelen disponer bien tensos sobre los testículos, con el tiempo adoptan una apariencia más natural, similar a la de un reservorio.

BIBLIOGRAFÍA

General

American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support for Doctors. Chicago, American College of Surgeons, 1997.

Baker SP, O'Neill B, Ginsburg MJ, et al: Injury Fact Book, 2nd ed. New York. Oxford University Press, 1992.

Kivioja AH, Myllynen PJ, Rokkanen PU: Is the treatment of the most severe multiple injury patients worth the effort? A followup examination 5 to 20 years after severe multiple injury. J Trauma 1990;30:480-486.

Bibliografía

Atala A, Miller FB, Richardson JD, et al: Preliminary vascular control for renal trauma. Surg Gynecol Obstet 1991;172:386-390.

Bretan PN Jr, McAninch JW, Federle MP, Jeffrey RB Jr: Computerized tomographic staging of renal trauma: 85 consecutive cases. J Urol 1986:136:561-565.

Brown SL, Elder JS, Spimak JP: Are pediatnc patients more susceptible to major renal injury from blunt trauma? A comparative study. J Urol 1998a;160:138-140.

Brown SL, Hoffman DM, Spirnak JP: Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. J Urol 1998b;160:1979-1981.

Carroll PR, Klosterman P, McAninch JW: Early vascular control for renal trauma: A critical review. J Urol 1989;141:826-828.

Carroll PR, McAninch JW: Operative indications in penetrating renal trauma. J Trauma 1985;25:587-592.

Cass AS: Renovascular injunes from external trauma. Urol Clin North Am 1989;16:213-220.

Chandhoke PS, McAninch JW: Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. J Urol 1988;140:16-18.

Corriere JN, McAndrew JD, Benson GS: Intraoperative decision making in renal trauma surgery. J Trauma 1991;31:1390-1394.

Crosgrove MD, Mendez R, Morrow JW: Traumatic renal arteriovenous fistula: Report of 12 cases. J Urol 1973;110:627-631.

Federle MP, Brown TR, McAninch JW: Penetrating renal trauma: CT evaluation. J Comp Assist Tomogr 1987;11:1026-1030.

Federle MP, Kaiser JA, McAninch JW, et al: The role of computed tomography in renal trauma. Radiology 1981;141:455-460.

Goldblatt H, Lynch J, Hanzel A: Studies on experimental hypertension. J Exp Med 1934;59:347-352.

Goodman DNF, Saibil EA, Kodama RT: Traumatic intimal tear of the renal artery treated by insertion of a Palmaz stent. Cardiovasc Intervent Radiol 1998;21:69-72.

Haas CA, Dinchman KH, Nasrallah PF, Spirnak JP: Traumatic renal artery occlusion: A 15-year review. J Trauma 1998;45:557-561.

Husmann DA, Gilling PJ, Perry MO, et al: Major renal lacerations with devitalized fragments following blunt abdominal trauma: A comparison between non-operative (expectant) versus surgical management. J Urol 1993;150:1774-1777.

Husmann DA, Morris JS: Attempted nonoperative management of blunt renal lacerations extending through the corticomedullary junction: The short-term and long-term sequelae. J Urol 1990;143:682-685.

Hutton JE, Rich NM: Wounding and wound ballistics. In McAninch JE (ed): Traumatic and Reconstructive Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 3-25.

Knudson MM, McAninch JW, Gomez R, et al: Hematuria as a predictor of abdominal injury after blunt trauma. Am J Surg 1992;164:482-486.
Matthews LA, Smith EM, Spirnak JP: Nonoperative treatment of major blunt renal lacerations with urinary extravasation. J Urol 1997;157:2056-2058.
McAleer IM, Kaplan GW: Pediatric genitourinary trauma. Urol Clin North Am 1995;22:177-188.
McAninch JW: Surgery for renal trauma. In Novick AC, Pontes ES, Streem SB (eds): Stewart's Operative Urology, 2nd ed. Baltimore, Williarns & Wilkins, 1989.
McAninch JW, Carroll PR: Renal trauma: Kidney preservation through improved vascular control—a refined approach. J Trauma 1982;22:285-289.
McAninch JW. Carroll PR: Renal exploration after trauma: Indications and reconstructive techniques. Urol Clin North Am 1989;16:203-212.
McAninch JW, Carroll PR, Armenakas NA, Lee P: Renal gunshot wounds: Methods of salvage and reconstruction. J Trauma 1993;35:279-283.
McAninch JW, Carroll PR, Klosterman PW, et al: Renal reconstruction after injury. J Urol 1991;145:932-937.
Mee SL, McAninch JW, Robinson AL, et al: Radiographic assessment of renal trauma: A 10-year prospective study of patient selection. J Urol 1989;141:1095-1098.
Miller KS, McAninch JW: Radiographic assessment of renal trauma: Our 15-year experience. J Urol 1995;154:352-355.
Monstrey SJM, Beerthuizen GIJM, Werken C, et al: Renal trauma and hypertension. J Trauma 1989;29:65-70.
Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, et al: Organ injury scaling: Spleen, liver, and kidney. J Trauma 1989;29:1664-1666.
Morey AF, Bruce JE, McAninch JW: Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma. J Urol 1996;156:2014-2018.
Morey AL, McAninch JW, Tiller BK, et al: Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol 1999;161:1088-1092.
Nash PA, Bruce JE, McAninch JW: Nephrectomy for traumatic renal injuries. J Urol 1995;153:609-611.
Nicolaisen GS, McAninch JW, Marshall GA, et al: Renal trauma: Reevaluation of the indications for radiographic assessment. J Urol 1985; 133:183-186.
Rosen MA, McAninch JW: Management of combined renal and pancreatic trauma. J Urol 1994;152:22-25.
Santucci RA, McAninch JW: Diagnosis and management of renal trauma: Past, present and future. J Am Coll Surg 2000;191:443-451.
Scott RF Jr, Selzman HM: Complications of nephrectomy: Review of 450 patients and a description of a modification of the transperitoneal approach. J Urol 1966;95:307-312.
Wessells H, McAninch JW: Effect of colon injury on the management of simultaneous renal trauma. J Urol 1996;155:1852-1856.

Lesiones ureterales

Adams JR Jr, Mata JA, Culkin DJ, Venable DD: Ureteral injury in abdominal vascular reconstructive surgery. Urology 1992;39:77-81.
Amato JJ, Billy LJ, Gruber RP, et al: Vascular injuries: An experimental study of high and low velocity missile wounds. Arch Surg 1970;101:167-174.
Armenakas NA: Current methods of diagnosis and management of ureteral injuries. World J Urol 1999;17:78-83.
Assimos DG, Patterson LC, Taylor CL: Changing incidence and etiology of iatrogenic ureteral injuries. J Urol 1994;152:2240-2246.
Ben-Hur H, Phipps JH: Laparoscopic hysterectomy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1999;7:103-106.
Benson MC, Ring KS, Olsson CA: Ureteral reconstruction and bypass: Experience with ileal interposition, the Boari flap-psoas hitch and renal autotransplantation. J Urol 1990;143:20-23.
Bodie B, Novick AC, Rose M, Straffon RA: Long-term results with renal autotransplantation for ureteral replacement. J Urol 1986;136:1187-1189.
Boone TB, Gilling PJ, Husmann DA: Ureteropelvic junction disruption following blunt abdominal trauma. J Urol 1993;150:33-36.
Boxer, RJ, Fntzsche P, Skinner DG, et al: Replacement of the ureter by small intestine: Clinical application and results of the ileal ureter in 89 patients. J Urol 1979;121:728-731.
Brandes SB, Chelsky MJ, Buckman RF, Hanno PM: Ureteral injuries from penetrating trauma. J Trauma 1994;36:766-769.
Brandes SB, McAninch JW: Urban free falls and patterns of renal injury: A 20-year experience with 396 cases. J Trauma 1999;47:643-649.
Bright TC, Peters PC: Ureteral injunes due to external violence: 10 years' experience with 59 cases. J Trauma 1977a;17:616-620.
Bright TC, Peters PC: Ureteral injuries secondary to operative procedures. Report of 24 cases. Urology 1977b;9:22-26.
Campbell EW Jr, Filderman PS, Jacobs SC: Ureteral injury due to blunt and penetrating trauma. Urology 1992;40:216-220.
Carlton CE Jr, Scott R Jr, Guthrie AG: The initial management of ureteral injuries: A report of 78 cases. J Urol 1971;105:335-340.
Cass AS: Blunt renal pelvic and ureteral injury in multiple-injured patients. Urology 1983;22:268-270.
Chang R, Marshall FF: Management of ureteroscopic injuries. J Urol 1987;137:1132-1135.
Cormio L, Battaglia M, Traficante A, Selvaggi FP: Endourological treatment of ureteric injuries. Br J Urol 1993;72:165-168.
Dowling RA, Corriere JN]r, Sandler CM: latrogenic ureteral injury. J Urol 1986;135:912-915.
Evans RA, Smith MJ: Violent injuries to the upper ureter. J Trauma 1976;16:558-561.
Fabrizio MD, Kavoussi LR, Jackman S, et al: Laparoscopic nephrectomy for autotransplantation. Urology 2000;55:145.
Flam TA, Malone MJ, Roth RA: Complications of ureteroscopy. Urol Clin North Am 1988;15:167-181.
Ghali AM, El-Malik EM, Ibrahim AI, et al: Ureteric injuries: Diagnosis, management, and outcome. J Trauma 1999;46:150-158.
Gill IS, McRoberts JW: New directions in the management of GU trauma. Mediguide Urol 1992;5:1-8.
Grainger DA, Soderstrom RM, Schiff SF, et al: Ureteral injuries at laparoscopy: Insights into diagnosis, management, and prevention. Obstet Gynecol 1990;75:839-843.
Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T: Major complications of laparoscopy: A follow-up Finnish study. Obstet Gynecol 1999;94:94-98.
Hodges CV, Barry JM, Fuchs EF, et al: Transureteroureterostomy: 25-year experience with 100 patients. J Urol 1980;123:834-838.
Huffman JL: Ureteroscopic injuries to the upper urinary tract. Urol Clin North Am 1989;16:249-254.
Kaufman JJ: Ureteral injury from ureteroscopic stone manipulation. Urology 1984;23:267-269.
Kavoussi LR, Peters CA: Laparoscopic pyeloplasty. J Urol 1993;150:1891-1894.
Kawashima A, Sandler CM, Corriere JN Jr, et al: Ureteropelvic junction injuries secondary to blunt abdominal trauma. Radiology 1997;205:487-492.
Kenney PJ, Panicek DM, Witanowski LS: Computed tomography of ureteral disruption. J Comput Assist Tomogr 1987;11:480-484.
Kuno K, Menzin A, Kauder HH, et al: Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery. Urology 1998;52:1004-1008.
McGinty DM, Mendez R: Traumatic ureteral injunes with delayed recognition. Urology 1977;10:115-117.
Medina D, Lavery R, Ross SE, Livingston DH: Ureteral trauma: Preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries. J Am Coll Surg 1998;186:641-644.
Middleston RG: Routine use of the psoas hitch in ureteral reimplantation. J Urol 1980;123:352-354.
Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al: Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra. J Trauma 1992;33:337-339.
Nackley AC, Yeko TR: Ureteral displacement associated with pelvic peritoneal defects and endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000;7:131-133.
Nezhat C, Nezhat F: Laparoscopic repair of ureter resected during operative laparoscopy. Obstet Gynecol 1992;80:543-544.
Oh BR, Kwon DD, Park KS, et al: Late presentation of ureteral injury after laparoscopic surgery. Obstet Gynecol 2000;95:337-339.
Palmer LS, Rosenbaum RR, Gershbaum MD, Kreutzer ER. Penetrating ureteral trauma at an urban trauma center: 10-year experience. Urology 1999;54:34-36.
Pitts JC, Peterson NE: Penetrating injuries of the ureter. J Trauma 1981;21:978-982.
Presti JC Jr, Carroll PR, McAninch JW: Ureteral and renal pelvic injuries from external trauma: Diagnosis and management. J Trauma 1989;29:370-374.

Ribeiro S, Reich H, Rosenberg J, et al: The value of intra-operative cystoscopy at the time of laparoscopic hysterectomy. Hum Reprod 1999;14:1727-1729.
Schuessler WW, Grune MT, Tecuanhuey LV, Preminger GM: Laparoscopic dismembered pyeloplasty. J Urol 1993;150:1795-1799.
Selikowitz SM: Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part II: Ureteral, lower tract, and genital wounds. Urology 1977;9:493-499.
Selzman AA, Spimak JP: Iatrogenic ureteral injuries: A 20-year experience in treating 165 injuries. J Urol 1996;155:878-881.
Shapira HE, Li R, Gribetz M, et al: Ureteral injuries during vascular surgery. J Urol 1981;125:293-297.
Shehata WM, Meyer RL: The enhancement effect of irradiation by methotrexate. Report of three complications. Cancer 1980;46:1349-1352.
Spirnak JP, Hampel N, Resnick MI: Ureteral injuries complicating vascular surgery: Is repair indicated? J Urol 1989;141:13-14.
St. Lezin MA, Stoller ML: Surgical ureteral injuries. Urology 1991;38:497-506.
Steers WD, Corriere JN Jr, Benson GS, Boileau MA: The use of undwelling ureteral stents un managing ureteral injuries due to external violence. J Trauma 1985;25:1001-1003.
Toporoff B, Sclafani S, Scalea T, et al: Percutaneous antegrade ureteral stenting as an adjunct for treatment of complicated ureteral unjuries. J Trauma 1992;32:534-538.
Tsai CK, Taylor FC, Beaghler MA: Endoscopic ureteroureteroscopy: Long-term followup using a new technique. J Urol 2000;164:332-335.
Velmahos GC, Degiannis E, Wells M, Souter I: Penetrating ureteral injuries: The impact of associated injuries on management. Am Surg 1996;62:461-468.

Lesiones vesicales

Carroll PR, McAninch JW: Major bladder trauma: Mechanisms of unjury and a unified method of diagnosis and repair. J Urol 1984;132:254-257.
Cass AS: The multiple injured patient with bladder trauma. J Trauma 1984;24:731-734.
Cass AS, Gleich P, Smith C: Simultaneous bladder and prostatomembranous urethral rupture from external trauma. J Urol 1984;132:907-908.
Cass AS, Luxenberg M: Features of 164 bladder ruptures. J Urol 1987;138:743-745.
Cass AS, Luxenberg M: Management of extraperitoneal ruptures of bladder caused by external trauma. Urology 1989;33:179-183.
Corriere JN Jr, Sandler CM: Management of the ruptured bladder: Seven years of experience with 111 cases. J Trauma 1986;26:830-833.
Corriere JN Jr, Sandler CM: Mechanisms of unjury, patterns of extravasation and management of extraperitoneal bladder rupture due to blunt trauma. J Urol 1988;139:43-44.
Corriere JN Jr, Sandler CM: Management of extraperitoneal bladder rupture. Urol Clin North Am 1989;16:275-277.
Dubinsky TJ, Deck A, Mann FA: Sonographic diagnosis of a traumatic intraperitoneal bladder rupture. AJR Am J Roentgenol 1999;172:770.
Duncan AO, Phillips TF, Scalea TM, et al: Management of transpelvic gunshot wounds. J Trauma 1989;29:1335-1340.
Haas CA, Brown SL, Spirnak JP: Limitations of routine spiral computerized tomography in the evaluation of bladder trauma. J Urol 1999;162:51-52.
Hayes EE, Sandler CM, Corriere JN Jr: Management of the ruptured bladder secondary to blunt abdominal trauma. J Urol 1983;129:946-948.
Hochberg E, Stone NN: Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma. Urology 1993;41:531-533.
Kotkin L, Koch MO: Morbidity associated with nonoperative management of extraperitoneal bladder injuries. J Trauma 1995;38:895-898.
Mee SL, McAninch JW, Federle MP: Computerized tomography un bladder rupture: Diagnostic limitations. J Urol 1987;137:207-209.
Peng MY, Parisky YR, Cornwell EE 3rd, et al: CT cystography versus conventional cystography un evaluation of bladder injury. AJR Am J Roentgenol 1999;173:1269- 1272.
Peters PC: Intraperitoneal rupture of the bladder. Urol Clun North Am 1989;16:279-282.
Saidi MH, Sadler RK, Vancaillie TG, et al: Diagnosis and management of serious urinary complications after major operative laparoscopy. Obstet Gynecol 1996;87:272-276.
Selikowitz SM: Penetrating high-velocity genitourinary unjuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. Urology 1977;9:371-376.
Sivit CJ, Cutting JP, Eichelberger MR: CT diagnosis and localization of rupture of the bladder in children with blunt abdominal trauma: Significance of contrast material extravasation in the pelvis. AJR Am J Roentgenol 1995;164:1243-1246.
Skinner EC, Parisky YR, Skinner DG: Management of complex urologic injuries. Surg Clin North Am 1996;76:861-878.
Speights SE, Moore RD, Miklos JR: Laparasocopic Burch and paravaginal repair and incidence of lower urinary tract unjury. Obstet Gynecol 2000;95:57.
Volpe MA, Pachter EM, Scalea TM, et al: Is there a difference in outcome when treating traumatic intraperitoneal bladder rupture with or without a suprapubic tube? J Urol 1999;161:1103-1105.

Lesiones uretrales

Al-Ali IH, Husain I: Disrupting injuries of the membranous urethra—the case for early surgery and catheter splinting. Br J Urol 1983 55:716-720.
Allen TD: The transpubic approach for strictures of the membranous urethra. J Urol 1975;114:63-68.
Al-Rifaei MA, Gaafar S, Abdel-Rahman M: Management of posterior urethral strictures secondary to pelvic fractures in children. J Urol 1991; 145:353-356.
Armenakas NA. McAninch IW, Lue TF, et al: Posttraumatic impotence: Magnetic resonance imaging and duplex ultrasound in diagnosis and management J Urol 1993;149:1272-1275.
Asci R, Sarikaya S, Buyukalpelli R, et at: Voiding and sexual dysfunctions after pelvic fracture urethral injuries treated with either initial cystostomy and delayed urethroplasty or immediate primary urethral realignment. Scand J Urol Nephrol 1999;33:228-233.
Badenoch AW: Traumatic stricture of the urethra. Br J Urol 1968;40:671-676.
Boone TB, Wilson WT, Husmann DA: Postpubertal genitourinary function following posterior urethral disruptions in children. J Urol 1992;148:1232-1234.
Cass AS: Urethral injury in the multiple-injured patient. J Trauma 1984;24:901-906.
Cass AS, Gleich P, Smith C: Simultaneous bladder and prostatomembranous urethral rupture from extemal trauma. J Urol 1984;132:907-908.
Cass AS, Godec CJ: Urethral injury due to external trauma. Urology 1978;11:607-611.
Cass AS, Luxenberg M: Features of 164 bladder ruptures. J Urol 1987;138:743-745.
Chiou RK, Gonzalez R, Ortlip S, Fraley EE: Endoscopic treatment of posterior urethral obliteration: Long-term followup and comparison with transpubic urethroplasty. J Urol 1988;140:508-511.
Coffield KS, Weems WL: Experience with management of posterior urethral injury associated with pelvic fracture. J Urol 1977;117:722-724.
Cohen JK, Berg G, Carl GH, Diamond DD: Primary endoscopic realignment following postenor urethral disruption. J Urol 1991;146:1548-1550.
Colapinto V, McCallum RW: Injury to the male posterior urethra in fractured pelvis: A new classification. J Urol 1977;118:575-580.
Corriere JN Jr, Rudy DC, Benson GS: Voiding and erectile function after delayed one-stage repair of posterior urethral disruptions in 50 men with a fractured pelvis. J Trauma 1994;37:587-589.
Devine CJ Jr, Devine PC, Horton CE: Anterior urethral injury: Etiology, dlagnosis, and initial management. Urol Clin North Am 1977a;4:125-131.
Devine CJ Jr, Jordan GH, Devine PC: Primary realignment of the disrupted prostatomembranous urethra. Urol Clin North Am 1989;16:291-295.
Devine PC, Devine CJ Jr, Horton CE: Anterior urethral injuries: Secondary reconstruction. Urol Clin North Am 1977b;4:157-162.
Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM, Pierce JM Jr: Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral disruption. J Urol 1990;144:677-678.
Dixon CM, Hricak H, McAninch JW: Magnetic resonance imaging of traumatic posterior urethral defects and pelvic crush injuries. J Urol 1992;148:1162-1165.

El-Abd SA: Endoscopic treatment of posttraumatic urethral obliteration: Experience in 396 patients. J Urol 1995;153:67-71.
Ellion DS, Barrett DM: Long-term followup and evaluation of primary realignment of posterior urethral disruptions. J Urol 1997,157:814-816.
Follis HW, Koch MO, McDougal WS: Immediate management of prostatomembranous urethrat disruptions. J Urol 1992;147:1259-1262.
Gheiler EL, Frontera JR: Immediate primary realignment of prostatomembranous urethral disruptions using endourologic techniques. Urology 1997;49:596-599.
Goldstein A, Phillips T, Sclafani SJ, et al: Early open reduction and internal fixation of the disrupted pelvic ring. J Trauma 1986;26:325-333.
Gupta NP, Gill IS: Core-through optical internal urethrotomy in management of impassable traumatic posterior urethral strictures. J Urol 1986;136:1018-1021.
Hemal AK, Dorairajan LN, Gupta NP: Posttraumatic complete and partial loss of urethra with pelvic fracture in girls: An appraisal of management. J Urol 2000;163:282-287.
Hemal AK, Singh I, Chahat R, Gupta NP: Core through internal urethrotomy in the management of post-traumatic isolated bladder neck and prostatic urethral strictures in adults. A report of 4 cases. Int Urol Nepbrol 1999;31:703-708.
Herschom S, Thijssen A, Radomski SB: The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. J Urol 1992;148:1428-1431.
Husmann DA, Boone TB, Wilson WT: Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: The role of primary repair versus urinary diversion alone. J Urol 1993,150:70-72.
Iselin CE, Webster GD: The significance of the open bladder neck associated with pelvic fracture urethrat distraction defects. J Urol 1999;162:347-351.
Jackson DH, Williams JL: Urethral injury: A retrospective study. Br J Urol 1974;46:665-676.
Jepson BR, Boullier JA, Moore RG, Parra RO: Traumatic posterior urethral injury and early primary endoscopic realignment: Evatuation of long-term follow-up. Urology 1999;53:1205-1210.
Kiracofe HL, Pfister RR, Peterson NE: Management of non-penetrating distal urethrat trauma. J Urol 1975;114:57-62.
Koraitim MM: The lessons of 145 posttraumatic posterior urethral strictures treated in 17 years. J Urol 1995;153:63-66.
Koraitim MM: Pelvic fracture urethrat injuries: The unresolved controversy. J Urol 1999;161:1433-1441.
Koraitim MM, Marzouk ME, Atta MA, Orabi SS: Risk factors and mechanism of urethral injury in pelvic fractures. Br J Urol 1996;77:876-880.
Kotkin L, Koch MO: Impotence and incontinence after immediate realignment of posterior urethral trauma: Result of injury or management? J Urol 1996;155:1600-1603.
Levine LA, Eckrich PC: Endoscopic repair of the completely disrupted urethra. J Endourol 1993;7:225-227.
Londergan TA, Gundersen LH, van Every MJ: Early fluoroscopic reatignment for traumatic urethral injuries. Urology 1997;49:101-103.
Lowe MA, Mason JT, Luna GK, et al: Risk factors for uretbral injuries in men with traumatic pelvic fractures. J Urol 1988;140:506-507.
Lucey DT, Smith MJ, Koontz WW Jr: Modern trends in the management of urologic trauma. J Urol 1972;107:641-646.
Manhews LA, Herbener TE, Seftel AD: Impotence associated with blunt pelvic and perineal trauma: Penile revascularization as a treatment option. Semin Urol 1995;13:66-72.
McAninch JW: Pubectomy in repair of membranous urethrat stricture. Urol Clin North Am 1989;16:297-302.
Mitchell JP: Injuries to the urethra. Br J Urol 1968;40:649-670.
Mitchell JP: Trauma to the urinary tract. Br Med J 1971;2:567-573.
Morehouse DD: Current indications and technique of two-stage repair for membranous urethral strictures. Urol Clin North Am 1989;16:325-328.
Morehouse DD, Belitsky P, Mackinnon K: Rupture of the posterior urethra. J Urol 1972;107:255-258.
Morehouse DD, Mackinnon KJ: Management of prostatomembranous urethral disruption: 13-year experience. J Urol 1980;123:173-174.
Morey AF, McAninch JW: Reconstruction of traumatic posterior urethral strictures. Tech Urol 1997;3:103-107.
Mundy AR: Urethroplasty for posterior urethral strictures. Br J Urol 1996;78:243-247.
Netto NR Jr: The surgical repair of posterior urethrat strictures by the transpubic urethroplasty or pull-through technique. J Urol 1985,133:411-412.
Netto NR Jr, Lemos GC, Claro JF: Internal urethrotomy as a complementary method after urethroplasties for posterior urethral stenosis. J Urol 1989;141:50-51.
Patterson BM: Pelvic ring injury and associated urologic trauma: An orthopaedic perspective. Semin Urol 1995,13:25-33.
Patterson DE, Barrett DM, Myers RP, et al: Primary realignment of posterior urethral injuries. J Urol 1983;129:513-516.
Persky L: Childhood urethral trauma. Urology 1978;11:603-606.
Pierce JM Jr: Exposure of the membranous and posterior urethra by total pubectomy. J Urol 1962;88:256-257.
Pierce JM Jr: Disruptions of the anterior urethra. Urol Clin North Am 1989;16:329-334.
Pontes JE, Pierce JM Jr: Anterior urethral injuries: Four years of experience at the Detroit General Hospital. J Urol 1978;120:563-564.
Porter JR, Takayama TK, Defalco AJ: Traumatic posterior urethral unjury and early realignment using magnetic urethral catheters. J Urol 1997;158:425-430.
Rehman J, Samadi D, Ricciardi R Jr, Kreutzer E: Early endoscopic realignment as primary therapy for complete posterior urethral disruptions. J Endourol 1998;12:283-289.
Rourt ML, Simonian PT. Defalco AJ, et al: Internal fixation in pelvic fractures and primary repairs of associated genitourinary disruptions: A team approach. J Trauma 1996;40:784-790.
Sandler CM, Corriere JN Jr: Urethrography in the diagnosis of acute urethral injuries. Urol Clin North Am 1989;16:283-289.
Selikowitz SM: Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. Urology 1977;9:371-376.
Towler JM, Eisen SM: A new technique for the management of urethral injuries. Br J Urol 1987;60:162-166.
Turner-Warwick R: A personal view of the immediate management of pelvic fracture urethral injuries. Urol Clin North Am 1977;4:81-93.
Turner-Warwick R: Prevention of complications resulting from pelvic fracture urethral injuries—and from their surgical management. Urol Clin North Am 1989;16:335-358.
Webster GD, Koefoot RB, Sihelnik SA: Urethroplasty management in 100 cases of urethral stricture: A rationale for procedure selection. J Urol 1985;134:892-898.
Webster GD, Mathes GL, Selli C: Prostatomembranous urethral injuries: A review of the literature and a rational approach to their management. J Urol 1983;130:898-902.

Lesiones en los genitales externos

Aboseif S, Gomez R, McAninch JW: Genital self-mutilation. J Urol 1993; 150:1143-1146.
Agrawal SK, Morgan BE, Shafique M, Shazely M: Experience with penile fractures in Saudi Arabia. Br J Urol 1991;67:644-646.
Al-Saleh BMS, Ansari ER, Al-Ali IH, et al: Fractures of the penis seen in Abu Dhabi. J Urol 1985;134:274-275.
Altarac S: Management of 53 cases of testicular trauma. Eur Urol 1994;25:119-123.
Anderson KA, McAninch JW, Jeffrey RB, Laing FC: Ultrasonography for the diagnosis and staging of blunt scrotal trauma. J Urol 1983;130:933-935.
Antimicrobial prophylaxis in surgery. The Medical Letter 1992;34:5-8.
Asgari MA, Hosseini SY, Safarinejad MR, et al: Penile fractures: Evaluation, therapeutic approaches and long-term results. J Urol 1996;155: 148-149.
Barloon TJ, Weissman AM, Kahn D: Diagnostic imaging of patients with acute scrotal pain. Am Fam Phys 1996;53:1734-1750.
Barnett A, Berkowitz RL, Mills R, Vistnes LM: Comparison of synthetic adhesive moisture vapor permeable and fine mesh gauze dressing for split-thickness skin graft donor sites. Am J Surg 1983;145:379-381.
Bertini JE Jr, Corriere JN Jr: The etiology and management of genital injuries. J Trauma 1988;28:1278-1281.
Bhanganada K, Chayavatana T, Pongnumkul C, et al: Surgical management of an epidemic of penile amputations in Siam. Am J Surg 1983;146:376-382.
Bickel A, Mata J, Hochstein LM, et al: Bowel injury as a result of penetrating scrotal trauma: Review of associated injuries. J Urol 1990;143:1017-1018.

Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjontoft E: The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa. J Urol 1990;143:642-645.
Boxer RJ: Reconstruction of the male external genitalia. Surg Gynecol Obstet 1975;141:939-944.
Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, Hanno PM: External genitalia gunshot wounds: A ten-year experience with fifty-six cases. J Trauma 1995;39:266-271.
Cass AS: Testicular trauma. J Urol 1983;129:299-300.
Cass AS, Ferrara L, Wolpert J, Lee J: Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol 1988;140:1435-1436.
Cass AS, Gleich P, Smith C: Male genital injuries from external trauma. Br J Urol 1985;57:467-470.
Cass AS, Luxenberg M: Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. J Urol 1988;139:746-747.
Cass AS, Luxenberg M: Testicular injuries. Urology 1991;37:528-530.
Cendron M, Whitmore KE, Carpiniello V, et al: Traumatic rupture of the corpus cavernosum: Evaluation and management. J Urol 1990;144:987-991.
Chang TS, Hwang WY: Forearm flap in one-stage reconstruction of the penis. Plast Recontr Surg 1984;74:251-258.
Chen DC, Holder LE, Melloul M: Radionuclide scrotal imaging: Further experience with 210 new patients. Part 2: Results and discussion. J Nucl Med 1983;24:841-853.
Cline KJ, Mata JA, Venable DD, Eastham JA: Penetrating trauma to the male external genitalia. J Trauma 1998;44:492-494.
Corrales JG, Corbel L, Cipolla B, et al: Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. J Urol 1993;150:1834-1836.
Culp DA: Genital injuries: Etiology and initial management. Urol Clin North Am 1977;4:143-156.
Cunningham JJ: Sonographic findings in clinically unsuspected acute and chronic scrotal hematoceles. AJR Am J Roentgenol 1983;140:749-752.
Dever DP, Saraf PG, Catanese RP, et al: Penile fracture: Operative management and cavernosography. Urology 1983;22:394-396.
El-Sherif AE, Dauleh M, Allowneh N, Vijayan P: Management of fracture of the penis in Qatar. Br J Urol 199t;68:622-625.
Farah RN, Stiles R, Cerny JC: Surgical treatment of deformity and coital difficulty in healed traumatic rupture of the corpora cavernosa. J Urol 1978;120:118-120.
Fedel M, Venz S, Andreessen R, et al: The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. J Urol 1996;155:1924-1927.
Fergany AF, Angermeier KW, Montague DK: Review of Cleveland Clinic experience with penile fracture. Urology 1999;54:352-355.
Fournier GR Jr, Laing FC, Jeffrey RB, McAninch JW: High resolution scrotal ultrasonography: A highly sensitive but nonspecific diagnostic technique. J Urol 1985;134:490-493.
Friedman SG, Rose JG, Winston MA: Ultrasound and nuclear medicine evaluation in acute testicular trauma. J Urol 1981;125:748-749.
Ganem JP, Lucey DT, Janosko EO, Carson CC: Unusual complications of the vacuum erection device. Urology 1998;51:627-631.
Genecov DG, Schneider AM, Mrykwas MJ, et al: A controlled subatmospheric pressure dressing increases the rate of skin graft donor site reepithelialization. Ann Plast 1998;40:219-225.
Gomez RG, Castanheira AC, McAninch JW: Gunshot wounds to the male external genitalia. J Urol 1993;150:1147-1149.
Gottenger EE, Wagner JR: Penile fracture with complete urethral disruption. J Trauma 2000-49:339-341.
Gross M: Rupture of the testicle: The importance of early surgical treatment. J Urol 1969;101:196-197.
Gross M, Arnold TL, Peters P: Fracture of the penis with associated laceration of the urethra. J Urol 1977;117:725-727.
Hanash KA, Tur JJ: One-stage plastic reconstruction of a totally amputated cancerous penis using a unilateral myocutaneous gracilis flap. J Surg Oncol 1986;33:250-253.
Herbener TE: Ultrasound in the assessment of the acute scrotum. J Clin Ultrasound 1996;24:405-421.
Holder LE, Melloul M, Chen D: Current status of radionuclide scrotal imaging. Semin Nucl Med 1981;11:232-249.
Horton CE, Dean JA: Reconstruction of traumatically acquired defects of the phallus. World J Surg 1990;14:757-762.
Horton CE, McCraw JB, Devine CJJ, Devine PC: Secondary reconstruction in the genital area. Urol Clin North Am 1997;4:133-141.
Joseph MG, O'Boyle PJ: The "hitch-stitch" and drain technique for the prevention of inguinoscrotal haematoma following complicated inguinoscrotal surgery. J Royal Coll Surg 1989;34:104-105.
Kalash SS, Young JD Jr: Fracture of penis: Controversy of surgical versus conservative treatment. Urology 1984;24:21-24.
Kanagaye JT: Penile zipper entrapment: A simple and less threatening approach using mineral oil. Ped Emerg Care 1993;90-91.
Karadeniz T, Topsakal M, Ariman A, et al: Penile fracture: Differential diagnosis, management and outcome. Br J Urol 1996;77:279-281.
Koga S, Saito Y, Arakaki Y, et al: Sonography in fractute of the penis. Br J Urol 1993;72:228-229.
Lowe MA, Chapman W, Berger RE: Repair of a traumatically amputated penis with retum of erectile function. J Urol 1991;145:1267-1270.
Mabry RL, Holcomb JB, Baker AM, et al: United States Army Rangers in Somalia: An analysis of combat casualties on an urban banlefield. J Trauma 2000;49:512-528.
MacDermott JP, Gray BK, Stewart PA: Traumatic rupture of the testis. Br J Urol 1988;62:179-181.
Manson AL, MacDonald G: "Turban" scrotal dressing. J Urol 1987;137:238-239.
Master VA, McAninch JW, Santucci RA: Genital self-mutilation and the Internet. J Urol 2000;164:1656.
McAninch JW: Management of genital skin loss. Urol Clin N Am 1989;16:387-397.
McAninch JW, Kahn RI, Jeffrey RB, et al: Major traumatic and septic genital injuries. J Trauma 1984;24:291-298.
McDougal WS: Scrotal reconstruction using thigh pedicle flaps. J Urol 1983;129:757-759.
Meares EM: Traumatic rupture of the corpus cavernosum. J Urol 1971;105:407-408.
Meinnardt W, Kropman RF, Lycklama A, et al: Skin necrosis caused by the use of negative pressure device for erectile impotence. J Urol 1990;144:983.
Mellinger BC, Douenias R: New surgical approach for operative management of penile fracture and penetrating trauma. Urology 1992;39:429-432.
Miles BJ, Poffenberger RJ, Farah RN, Moore S: Management of penile gunshot wounds. Urology 1990;36:318-321.
Money J, DePriest M: Three cases of genital self-surgery and their relationship to transsexualism. J Sex Res 1976;12:283-294.
Monga M, Moreno T, Hellstrom W: A strategy for success: Managing gunshot wounds to the male genitalia. Contemp Urol 1995a:58-63.
Monga M, Moreno T, Hellstrom W: Gunshot wounds to the male genitalia. J Trauma 1995b;38:855-858.
Moore EE, Malangoni MA, Cogbill TH, et al: Organ injury scaling VII: Cervical vascular, peripheral vascular, adrenal, penis, testis, and scrotum. J Trauma 1996;41:523-524.
Mydlo JH, Hayyeri M, Macchia RJ: Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: A comparison with surgical findings. Urology 1998;51:616-619.
Naraynsingh V, Raju GC: Fracture of the penis. Br J Surg 1985;72:305-306.
Nicely ER, Costabile RA, Moul JW: Rupture of the deep dorsal vein of the penis during sexual intercourse. J Urol 1992;147:150-152.
Nicolaisen GS, Melamud A, Williams RD, McAninch JW: Rupture of the corpus cavernosum: Surgical management. J Urol 1983;130:917-919.
Nolan JF, Stillwell TJ, Sands JP: Acute management of the zipper-entrapped penis. J Emerg Med 1990:305-307.
Oesterling JE: Scrotal surgery: A reliable method for the prevention of postoperative hematoma and edema. J Urol 1990;143:1201-1202.
Orvis BR, McAninch JW: Penile rupture. Urol Clin North Am 1989;16:369-375.
Penson DF, Seftel AD, Krane RJ, et al: The hemodynamic pathophysiology of impotence following blunt trauma to the erect penis. J Urol 1992;148:1171-1180.
Pohl DR, Johnson DE, Robison JR: Bilateral testicular rupture: Report of a case. J Urol 1968;99:772-773.
Rahmouni A, Hoznek A, Duron A, et al: Magnetic resonance imaging of penile rupture: Aid to diagnosis. J Urol 1995;153:1927- 1928.
Revis DRJ, Seagle MB: Skin grafts, split thickness. eMedicine, 2000.
Romilly CS, Isaac MT: Male genital self-mutilation. Br J Hosp Med 1996;55:427-431.
Salvatierra O Jr, Rigdon WO, Norris DM, Brady TW: Vietnam experience with 252 urological war injuries. J Urol 1969:101:615-620.

Santucci RA, Berger RE: "Finger trap" penile lengthening after partial penectomy by multiple incisions in the tunica albuginea. J Urol 1995;154:530-532.
Schreedhar R, Duncan T: A technique for preventing post-operative scrotal haematoma. Br J Clin Pract 1984:93-94.
Schuster G: Traumatic rupture of the testicle and a review of the literature. J Urol 1982;127:1194-1196.
Selikowitz SM: Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. Urology 1977a;9:371-376.
Selikowitz SM: Penetrating high-velocity genitourinary injuries. Part II: Ureteral, lower tract, and genital wounds. Urology 1977b;9:493-499.
Tan LB, Chiang CP, Huang CH, et al: Surgical treatment of the ruptured bladder: 22 years reviewed. J Formos Med Assoc 1990;89:986-991.
Tan LB, Chiang CP, Huang CH, et al: Traumatic rupture of the corpus cavernosum. Br J Urol 1991;68:626-628.
Theiss M, Hofmockel G, Forhmuller HGW: Fournier's gangrene in a patient with erectile dysfunction following use of a mechanical erection aid device. J Urol 1995;153:1921-1922.
Tsang T, Demby AM: Penile fracture with urethral injury. J Urol 1992;147:466-468.
Ugarte R, Spaedy M, Cass AS: Accuracy of ultrasound in diagnosis of rupture after blunt testicular trauma. Urology 1990;36:253-254.
Vacarro JA, Davis R, Belville WD: Traumatic hematocele: Association with rupture of the testicle. J Urol 1986;136:1217-1218.
Wan SP, Soderdahl DW, Blight EMJ: Nonpsychotic genital self mutilation. Urology 1985;26:286-287.
Watson LR, Older RA: Scrotal ultrasonography: Technique and interpretation. Contemp Urol 1994:23-35.
Wessells H, McAninch JW: Testicular trauma. Urology 1996;47:750.
Wesson MB: Traumatism of the testicle: Report of a case of a rupture of a solitary testicle. Urol Cutaneous Rev 1946;50:16-19.
Wheeler JSJ, Steinberg J: Penile skin avulsion managed by scrotal flaps. Surg Rounds 1997;426-430.
Wolf JS Jr, Gomez R, McAninch JW: Human bites to the penis. J Urol 1992;147:1265-1267.
Wolf JS Jr, Turzan C, Cattolica EV, McAninch JW: Dog bites to the male genitalia: Characteristics, management, and comparison with human bites. J Urol 1993;149:286-289.
Zargooshi J: Penile fracture in Kermanshah, Iran: Report of 172 cases. J Urol 2000;164:364-366.

106
USO DE SEGMENTOS INTESTINALES Y DERIVACIÓN URINARIA

W. Scott McDougal

Anatomía quirúrgica
Estómago
Intestino delgado
Colon

Selección del segmento de intestino

Preparación del intestino
Preparación mecánica del intestino
Preparación antibiótica del intestino
Diarrea y enterocolitis seudomembranosa

Anastomosis intestinales
Tipos de anastomosis
Anastomosis engrapada
Cuidados posoperatorios
Complicaciones de la anastomosis intestinal
Complicaciones del segmento intestinal aislado
Estomas abdominales
Complicaciones de los estomas intestinales

Anastomosis ureterointestinales
Anastomosis ureterocolónica
Anastomosis del intestino delgado
Válvulas intestinales antirreflujo
Complicaciones de las anastomosis ureterointestinales

Deterioro renal

Función renal necesaria para la derivación intestinal urinaria

Derivación urinaria
Preparación
Conducto ileal
Conducto yeyunal
Conducto colónico
Vesicostomía ileal
Manejo común a todos los conductos

Problemas metabólicos y neuromecánicos de la derivación intestinal urinaria
Complicaciones metabólicas
Anormalidades electrolíticas
Alteración del sensorio
Absorción anormal de fármacos
Osteomalacia
Crecimiento y desarrollo
Infección
Cálculos
Motilidad intestinal, intestino corto y problemas nutricionales
Cáncer

Aspectos neuromecánicos de los segmentos intestinales
Consideraciones de la relación volumen/presión
Actividad motora

Resumen

En la cirugía urológica reconstructiva el intestino suele usarse como un sustituto ureteral, para aumentar el volumen vesical y como reemplazo de la vejiga. Con menor frecuencia puede ser empleada como un sustituto de la uretra o la vagina. El estómago, el yeyuno, el íleon y el colon se han usado en todos esos procedimientos. El uso apropiado de esos segmentos intestinales requiere un conocimiento profundo de su anatomía quirúrgica, los métodos de preparación del intestino para una operación, las técnicas de aislamiento de los segmentos intestinales y la reconstrucción de la continuidad del tracto entérico, los problemas y las técnicas de la anastomosis del tracto urinario al intestino y las complicaciones que aparecen con el uso del intestino. Con este conocimiento, uno puede reconstruir el tracto urinario con el segmento apropiado del intestino del modo menos mórbido. En este capítulo se revisan los aspectos técnicos involucrados en el uso de segmentos intestinales para la cirugía urológica que pueden emplearse en todos los tipos de procedimientos reconstructivos; las dificultades y las complicaciones encontradas con el uso de tales segmentos y los problemas que a veces surgen tanto en forma aguda como a largo plazo cuando se usan esos segmentos interpuestos en el tracto urinario. Teniendo en cuenta estos conceptos fundamentales se abordará la construcción de los tipos diferentes de conductos de derivación urinaria y sus ventajas, desventajas y complicaciones.

ANATOMÍA QUIRÚRGICA

Los segmentos del intestino que los urólogos suelen utilizar incluyen el íleon, el colon y el recto. Menos común es el uso del yeyuno y el estómago. Se requiere un conocimiento profundo de la anatomía quirúrgica de esas estructuras para movilizarlas y usarlas en forma apropiada, de acuerdo con los requisitos del procedimiento de reconstrucción que se va a realizar, el que a menudo es complejo.

Estómago

El estómago es un órgano vascular cuyo aporte sanguíneo principal proviene del tronco celíaco (fig. 106-1). **Existen tres ramas del tronco celíaco que aportan la mayor parte del flujo arterial del estómago:** 1) la **arteria gástrica izquierda (coronaria estomáquica)**, que nace directamente del tronco celíaco e irriga la curvatura menor; 2) la **arteria hepática**, la cual luego de nacer en el tronco celíaco da origen a la **arteria gástrica derecha (pilórica)**, que también irriga la curvatura menor del estómago, y la **arteria gastroduodenal**, que irriga el antro y el duodeno, antes de dar nacimiento a la **arteria gastroepiploica derecha**; 3) la **arteria esplénica**; que se origina en el tronco celíaco y da origen a las **arterias gástricas cortas**, que irrigan el fondo gástrico y el cardias, así como la **arteria gastroepiploica izquierda**. La arteria gastroepiploica derecha se anastomosa con la arteria gastroepiploica izquierda y ambas irrigan la curvatura mayor del estómago. **Usando los vasos gastroepiploicos se puede movilizar un pedículo del estómago hacia la pelvis.** El pedículo puede estar constituido por el antro pilórico completo o una cuña del fondo gástrico.

La irrigación de esos segmentos proviene de las arterias gastroepiploicas derecha o izquierda, lo que depende de la porción del estómago empleada. Algunas veces la arteria gastroepiploica izquierda es atrésica en algún punto de su trayecto y no brinda una irrigación adecuada. En estos casos se puede emplear la arteria gastroepiploica derecha. **Cuando se usa una cuña fúndica, ésta no debe incluir una porción importante del antro y nunca debe extenderse hasta el píloro o a lo largo de la curvatura menor del estómago.** Cuando el segmento gástrico está irrigado por la arteria gastroepiploica izquierda, deben ligarse los vasos gástricos cortos que se hallan en la curvatura mayor proximal y que van desde la arteria gastroepiploica hasta el estómago y desde el pedículo hasta el origen de la arteria gastroepiploica. El epiplón se deja adherido a los vasos gastroepiploicos, lo que ayuda a sostenerlos con firmeza. Para conseguir una movilidad apropiada del pedículo en ocasiones se debe separar el epiplón del colon, en un plano avascular localizado en el punto de su inserción en el colon transverso. En el caso de efectuar una antrectomía, se prefiere la anastomosis de Billroth I, la cual reconstruye la continuidad gastrointestinal. **El estómago tiene una capa seromuscular gruesa que, en caso de requerirse un reimplante ureteral submucoso, puede separarse con facilidad de la mucosa.**

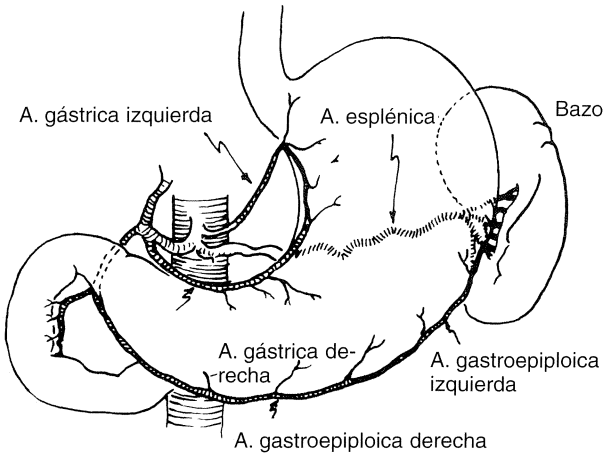


Fig. 106-1. Irrigación arterial del estómago.

Intestino delgado

El intestino delgado tiene una longitud de unos 6,5 metros; sin embargo, puede variar entre 4,5 y 9 metros. Su diámetro máximo está en el duodeno y la luz es menor en las porciones más distales y alcanza su diámetro mínimo en el íleon, aproximadamente a unos 30 cm de la válvula ileocecal. **El yeyuno representa alrededor de las dos quintas partes del intestino delgado, mientras que las tres quintas partes distales están compuestas por el íleon.** No existe un límite muy definido entre ambas porciones; no obstante, cada una tiene varias propiedades particulares, las cuales permiten al cirujano distinguirlas durante el acto quirúrgico. **Como el íleon es más distal, su diámetro es menor; tiene varias arcadas arteriales y los vasos de esas arcadas son más pequeños que los del yeyuno. El mesenterio ileal también es más grueso que el mesenterio del yeyuno. Por el contrario, el diámetro yeyunal es mayor, las arcadas arteriales suelen ser únicas y el diámetro de los vasos que las forman es mayor.** Las arcadas se anastomosan entre sí y dan nacimiento a los vasos rectos, los cuales entran en el intestino y forman una red anastomótica dentro de la pared intestinal. **En el nivel experimental se ha demostrado que hacia los lados de un vaso recto pueden sobrevivir hasta 15 cm de intestino delgado.** Por lo tanto, teóricamente el mesenterio puede ser liberado del intestino delgado en un tramo de 15 cm sin que se produzca la necrosis del extremo. Sin embargo, es imprudente considerar que más allá de los vasos cortos mantendrán su vitalidad más de 8 cm de intestino delgado. Las arcadas reciben la sangre de la arteria mesentérica superior. Cuando se aíslan los segmentos del yeyuno o del íleon, el mesenterio debe seccionarse, de modo que el segmento intestinal aislado reciba la irrigación sanguínea de la arcada, alimentada por una arteria palpable existente en la base del pedículo mesentérico.

Dentro de los límites de la pelvis pueden localizarse dos porciones del intestino delgado, de modo que pueden estar expuestas a la radiación o a la enfermedad de la pelvis. Estas dos porciones son: **1) los 5 cm últimos del íleon terminal y 2) 1,5 m de intestino delgado a partir de, aproximadamente, 1,80 m del ligamento de Treitz.** El primero suele estar fijado en la pelvis mediante fijaciones ligamentosas, mientras que el mesenterio de

la otra porción es el más largo de todo el intestino delgado y por lo tanto, esta parte del intestino delgado puede descender hasta la pelvis. **Cuando se realiza cualquier procedimiento reconstructivo en un paciente que ha sido irradiado, se debe tratar de evitar el uso de esos dos segmentos del intestino delgado.**

Colon

El intestino grueso está compuesto por el ciego, el colon ascendente, el colon transverso, el colon izquierdo, el colon sigmoide y el recto. Algunas porciones del intestino grueso están fijas o son retroperitoneales mientras que otras yacen libres dentro de la cavidad peritoneal. En ciertos casos el ciego puede ubicarse libre dentro de la cavidad abdominal y, por lo tanto, tener gran movilidad. Sin embargo, suele estar fijo en el cuadrante inferior derecho. Dos bandas peritoneales accesorias unen el ciego y el íleon distal al retroperitoneo y a la pared lateral del abdomen. Del íleon distal surge una banda, la que se adhiere al ciego y se fija en el retroperitoneo. Otra banda surge del ciego y lo fija lateralmente a la pared abdominal posterior. La porción del colon ascendente restante está fijada a la pared abdominal posterior derecha a nivel del ángulo hepático, en cuyo punto el ligamento hepatocólico asegura al hígado esta porción del colon. El colon transverso descansa libre dentro de la cavidad abdominal y se fija al cuadrante superior izquierdo, en el nivel del ángulo esplénico, mediante el ligamento frenocólico. El colon transverso se fija al estómago mediante el epiplón gastrocólico. El colon descendente se fija a la pared abdominal lateral; sin embargo, el colon sigmoide puede quedar libre dentro de la cavidad abdominal, o no. La porción más cefálica del colon rectosigmoide es intraperitoneal y, en la parte más distal, las porciones más caudales se aproximan y se tornan retroperitoneales, para finalmente quedar por debajo del peritoneo.

El colon recibe su irrigación sanguínea de la arteria mesentérica superior, la arteria mesentérica inferior y las arterias ilíacas internas (fig. 106-2). **Las arterias más importantes que irrigan el colon y el recto son las arterias ileocólica, cólica derecha, cólica media, cólica izquierda, sigmoide, hemorroidal superior, hemorroidal media y hemorroidal inferior.** Estas arterias se anastomosan con las otras para formar la arcada de Drummond, lo que permite una flexibilidad considerable durante la movilización del colon. La arteria cólica media nace de la primera porción de la arteria mesentérica superior y, en general, asciende por el mesocolon transverso hasta la derecha de la línea media. La arteria cólica derecha suele nacer de la mesentérica superior, justo por debajo de la arteria cólica media, y cursa hasta el colon derecho; sin embargo, puede nacer de la ileocólica o directamente de la arteria cólica media. Si nace de la arteria ileocólica, la movilización del colon ascendente distal es más fácil, de manera que esta porción del colon puede llevarse hacia la pelvis profunda con facilidad. No obstante, en algunas ocasiones es necesario seccionar la arteria cólica derecha en su origen para movilizar la porción distal del colon ascendente hasta la pelvis. Esto es así, sobre todo si la arteria cólica derecha se origina en la arteria cólica media. La arteria ileocólica es la porción terminal de la arteria me-

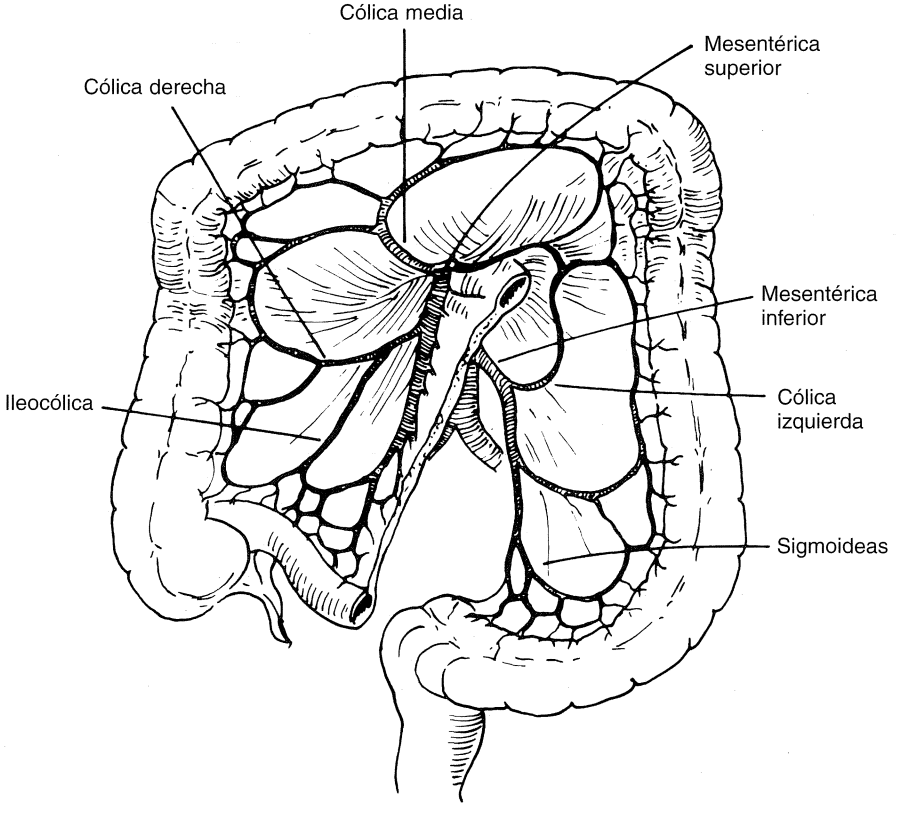


Fig. 106-2. Irrigación arterial del intestino delgado y del colon.

sentérica superior e irriga los últimos 180 cm del íleon y el colon ascendente. La arteria cólica izquierda nace de la arteria mesentérica inferior la cual da lugar a las cuatro a seis ramas sigmoides; la última de éstas pasa a ser la arteria hemorroidal superior. Ésta se anastomosa con la hemorroidal media, una rama de la arteria ilíaca interna, la que, a su vez, se anastomosa con la arteria hemorroidal inferior, rama terminal de la arteria pudenda interna. La arteria sacra media, que se origina directamente en la aorta, puede irrigar la cara posterior del recto.

Se han descrito tres puntos débiles en la irrigación vascular del colon. Se creía que el punto crítico de Sudeck, ubicado entre la unión del sigmoide y las arterias hemorroidales superiores, era un área anastomótica particularmente débil, de manera que si el colon era seccionado en esta región, la anastomosis cicatrizaría con dificultad debido al compromiso potencial de la irrigación. Del mismo modo, los puntos medios entre las arterias cólica media y cólica derecha y entre las arterias cólica media y cólica izquierda también tienen comunicaciones anastomóticas algo escasas. Aunque las anastomosis en esas áreas suelen cicatrizar bien, según los principios de una técnica apropiada es mejor que el área elegida para la anastomosis se encuentre hacia los lados de esos puntos.

Primero, el colon ascendente se moviliza seccionando las fijaciones fibrosas del ciego y del íleon distal a la pared abdominal lateral y el retroperitoneo descritas antes y luego liberando la fijación del colon a la pared abdominal lateral, siguiendo la línea avascular de Toldt. Éste es un plano sin sangre siempre que el mesenterio colónico no haya sido seccionado. El colon transverso se moviliza liberando el epiplón gastrocólico a lo largo del plano avascular de sus inserciones colónicas, el ligamento hepatocólico, que puede estar atravesado por algunos vasos pequeños, y el ligamento frenocólico. El colon descendente se moviliza en forma similar al colon derecho mediante la incisión de la línea avascular de Toldt, lateral al colon. Cuando estas fijaciones se liberan, se obtiene una movilidad colónica considerable. Una mayor movilidad se consigue aislando un pedículo de intestino, el cual debe tener su base en uno de los vasos arteriales mayores descritos con anterioridad.

SELECCIÓN DEL SEGMENTO DE INTESTINO

El estómago, el yeyuno, el íleon y el colon tienen propiedades particulares; cada órgano tiene ventajas y desventajas especiales. La selección del segmento intestinal apropiado depende de las condiciones del paciente, la función renal, el antecedente de procedimientos abdominales previos y el tipo de derivación o sustitución requerido. El estómago se ha empleado como un reemplazante de la vejiga, para aumentar el volumen luego de la cistoplastia, como un conducto y para las derivaciones continentes (Leong, 1978; Adams y col., 1988; Bihrle y col., 1989). **Las ventajas que tiene el estómago sobre otros segmentos intestinales para su uso en la derivación intestinal urinaria son varias: es menos permeable a los solutos urinarios, acidifica la orina, tiene una excreción neta de cloruro y protones mayor que la absorción, y produce menos moco.** Desde el punto de vista urodinámico, se comporta como otros segmentos intestinales. Cuando está destinado a la reconstrucción urinaria, en los pacientes con función renal normal son muy pocas las ocasiones en las que se produce un desequilibrio electrolítico, aunque se han descrito casos de alcalosis metabólica hipoclorémica. La incidencia de bacteriuria no supera el 25% y es muy inferior al 60 a 80% de incidencia hallada cuando se utilizan los segmentos ileal y colónico. Sin embargo, los datos más recientes provenientes de mi institución indican que no existe diferencia en la bacteriuria, cualquiera sea el segmento utilizado. La orina ácida, con pH habitual de 5 a 7, no suele presentar una alta incidencia de problemas cutáneos alrededor del estoma. En general los niveles de gastrina sérica son normales o muy poco elevados, lo que depende de cuál es la porción del estómago utilizada y su tamaño (Leong, 1978; Adams y col., 1988). Aunque con la exclusión del antro del tracto gastrointestinal no se ha comprobado la elevación de la gastrina sérica ni la aparición de una diátesis ulcerosa en la clínica (Lim y col., 1983), la exclusión experimental del antro provoca la elevación de los niveles séricos de la gastrina, la cual causa problemas ulcerosos intestinales mayores durante el período posoperatorio (Tiffany y col., 1986).

Hasta el momento no se han informado complicaciones ulcerosas graves en las series en las que se ha empleado el estómago para la reconstrucción urinaria. Cuando se emplea la porción del antro gástrico, la reconstrucción se efectúa mediante la anastomosis de Billroth I. Las complicaciones con la gastroduodenoanastomosis de Billroth I están bien documentadas. Las complicaciones tempranas incluyen retención gástrica por atonía del estómago o edema de la anastomosis, hemorragia comúnmente originada en el sitio de la anastomosis, hipo provocado por la distensión del estómago, pancreatitis como consecuencia de la lesión intraoperatoria y filtraciones duodenales. Las complicaciones tardías incluyen síndrome de evacuación gástrica rápida ("dumping"), esteatorrea, síndrome del estómago pequeño, aceleración del tránsito intestinal, vómitos biliosos, síndrome del asa aferente, hipoproteinemia y anemias megaloblástica o ferropénica. La obstrucción intestinal posoperatoria aparece en el 10% (2 de 21 pacientes) (Leong, 1978). También existen informes sobre filtraciones gastroduodenales y gastroureterales, las que a veces conducen a resultados fatales (Leong, 1978).

El uso del estómago puede considerarse en un paciente con una cantidad menor de intestino, en quien no pueden utilizarse otros segmentos para la derivación urinaria porque el acortar más el intestino podría tener como consecuencia problemas nutricionales graves. Una ventaja del estómago en un paciente con adherencias abdominales (bridas) importantes es que el área gástrica suele estar libre de adherencias y puede movilizarse con facilidad. **Las complicaciones específicas del uso del estómago en algunos pacientes con insuficiencia renal crónica son el síndrome de disuria/hematuria y la alcalosis metabólica incontrolable** (véase Complicaciones metabólicas).

El yeyuno no se usa comúnmente para la reconstrucción del sistema urinario porque suele provocar

un desequilibrio electrolítico grave. En general las enfermedades que tornarían inapropiado el uso del íleon también vuelven inapropiado el uso del yeyuno; en ocasiones muy raras es el único segmento disponible. En estos casos se debe utilizar un segmento del yeyuno tan distal como sea posible, con el fin de minimizar los problemas electrolíticos.

Para la reconstrucción del tracto urinario el uso del íleon y el colon es más frecuente, habiéndose empleado en todos los tipos de procedimientos de reconstrucción. El íleon es móvil, de diámetro pequeño, tiene una irrigación sanguínea constante y es apropiado para el remplazo ureteral y la formación de neovejigas. **La pérdida de porciones importantes del íleon provoca problemas nutricionales debido a la falta de absorción de la vitamina B_{12}, diarrea por la falta de reabsorción de las sales biliares y malabsorción de grasas.** A veces la grasa mesentérica es excesiva y determina que la movilidad sea menor y la anastomosis difícil. Además, el mesenterio puede ser tan corto que la movilización del íleon hacia el interior de la pelvis se torna difícil. **La obstrucción intestinal posoperatoria ocurre en alrededor del 10% de los pacientes en quienes se han aislado segmentos del íleon para la reconstrucción del tracto urinario.** La mitad de las obstrucciones ocurre en el período posoperatorio inmediato (Schwarz y Jeffs, 1975).

Para realizar la reconstrucción urinaria la movilidad colónica requerida depende de la movilización de sus puntos de fijación. El colon tiene un diámetro mayor que el íleon y suele ser más fácil de movilizar hacia cualquier zona del abdomen o la pelvis. En los pacientes que han recibido irradiación pelviana, el colon derecho, transverso o descendente puede usarse con confianza dado que no se ha visto expuesto a la radioterapia. Los problemas nutricionales que provoca la resección de los segmentos colónicos son menores que los que aparecen con la resección de los segmentos ileales debido a la conservación de la válvula ileocecal. Si es necesario utilizar la válvula ileocecal, puede haber diarrea, colonización bacteriana excesiva del íleon con malabsorción y pérdida de líquido y bicarbonato. **La incidencia de obstrucción intestinal posoperatoria es de 4% (menor que la incidencia derivada de la utilización del íleon).** Tanto los segmentos ileal como colónico provocan el mismo tipo de desequilibrio electrolítico, con una frecuencia similar. **La anastomosis ureterointestinal antirreflujo mediante la técnica del túnel submucoso es más fácil de efectuar con el colon.** En general el íleon y el colon son comparables y tienen pocas diferencias, lo que no justifica su elección, salvo cuando existen circunstancias especiales.

PREPARACIÓN DEL INTESTINO

Las operaciones urológicas en las cuales se usa el intestino para la reconstrucción genitourinaria suelen ser electivas y, por lo tanto, es conveniente realizar la preparación del intestino. Aunque la población bacteriana del estómago es relativamente baja, el resto del intestino, incluidos el yeyuno y el íleon, tiene un recuento bacteriano alto y debe ser preparado. La necesidad de una preparación intestinal apropiada surge de los resultados de los estudios en los que se comparan las anastomosis intestinales en pacientes no preparados con las anastomosis intestinales realizadas en pacientes que han recibido una preparación intestinal. **Los pacientes con procedimientos intestinales sin intestino preparado tienen tasas de infección de la herida mayores así como mayor incidencia de abscesos intraperitoneales y de dehiscencia de la anastomosis en comparación con los pacientes con preparación intestinal adecuada antes de la cirugía** (Irvin y Goligher, 1973; Dion y col., 1980). Mediante una preparación mecánica buena se logra un intestino no distendido en el momento de la cirugía, habiéndose demostrado que reduce la incidencia de filtraciones por la anastomosis (Christensen y Kronborg, 1981).

Se ha demostrado en los animales de experimentación que una anastomosis con compromiso vascular en la línea anastomótica, lo que normalmente provocaría una perforación, cicatriza siempre que el intestino esté preparado en forma adecuada con antibióticos. Además, en la fase temprana de la cicatrización, las heces sólidas pueden ejercer presión sobre la anastomosis y provocar isquemia, con la perforación consiguiente. **Las complicaciones que se producen como consecuencia de la contaminación bacteriana son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes sometidos a procedimientos urológicos.** Las complicaciones infecciosas como resultado de la contaminación fecal luego de la cistectomía radical pueden ocurrir en el 18 al 20% de los pacientes cistectomizados e incluyen infecciones de la herida, peritonitis, abscesos intraabdominales, dehiscencia de la herida, dehiscencia de la anastomosis y sepsis sistémica (Bracken y col., 1981).

Existen dos aspectos de la preparación intestinal: el mecánico y el antibiótico; ambos responden al objetivo de reducir la tasa de complicación de la cirugía intestinal. **La preparación mecánica reduce la cantidad de heces, mientras que la preparación antibiótica reduce la cantidad de bacterias.** La flora bacteriana intestinal está compuesta por microorganismos aerobios, siendo los más comunes *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*, así como microorganismos anaerobios, siendo los más frecuentes las especies *Bacteroides* y *Clostridium.* **La concentración bacteriana en el yeyuno oscila entre 10 y 10^5; en el íleon distal entre 10^6 y 10^7; en el colon ascendente, entre 10^6 y 10^8 y, en el colon descendente, entre 10^{10} y 10^{12} microorganismos por gramo de contenido fecal.**

Preparación mecánica del intestino

La preparación mecánica del intestino reduce el número total de bacterias pero no su concentración. Por lo tanto, el número de microorganismos por gramo de contenido fecal es el mismo (Nichols y col., 1972). En consecuencia, es posible que la pérdida del contenido entérico durante el procedimiento sea menor con la preparación mecánica del intestino porque hay menor cantidad de contenido intestinal; sin embargo, una vez que se produjo la pérdida cada centímetro cúbico representa un inóculo igual al del contenido intestinal sin preparación.

Las preparaciones intestinales convencionales pueden agobiar al paciente y exacerbar la depleción nutricional debido a que usualmente se requiere un período de preparación de 3 días, con un consumo calórico inferior al óptimo (cuadro 106-1). Se ha aconsejado el uso de dietas elementales para limpiar el colon de materia fecal sin que se comprometa el estado nutricional del paciente; sin embargo, su utilidad no se ha comprobado debido a que las dietas elementales no vacían el colon de materia fecal ni reducen la flora bacteriana (Arabi y col., 1978). En un intento de reducir el tiempo requerido para la preparación intestinal y de ese modo evitar las dietas con pocas calorías se ha utilizado la irrigación de todo el tubo digestivo. En un principio la irrigación completa del tubo digestivo se realizaba colocando una sonda nasogástrica en el estómago e infundiendo entre 9 y 12 litros de solución de Ringer lactato o solución fisiológica durante un período de varias horas. Luego estos líquidos fueron remplazados por manitol al 10%, el que también fue eficaz para eliminar el contenido de materia fecal del intestino; sin embargo, el manitol servía como nutriente bacteriano y, por lo tanto, facilitaba el crecimiento bacteriano (Hares y Alexander-Williams, 1982). Estas soluciones fueron remplazadas por una solución electrolítica con polietilenglicol. La irrigación del tubo digestivo puede ser debilitante y, de hecho, producir retención de líquidos, en particular cuando se usa solución fisiológica o manitol. **La irrigación completa del tubo digestivo está contraindicada en los pacientes con inestabilidad cardiovascular, cirrosis, nefropatía grave, insuficiencia cardíaca congestiva o intestino obstruido.** En comparación con las preparaciones convencionales la irrigación completa del tubo digestivo es más efectiva que éstas para reducir las infecciones de la herida y las complicaciones sépticas (Christensen y Kronborg, 1981), aun en presencia de una reducción de la flora aeróbica (van den Bogaard y col., 1981). **Las ventajas de la irrigación completa del tubo digestivo son que el paciente recibe una dieta libre, el tiempo de preparación es corto y se eliminan los enemas; sus desventajas son que puede conducir al debilitamiento del paciente, requiere más cuidados y puede provocar una sobrecarga líquida.**

La solución de lavado electrolítica con polietilenglicol (GoLYTELY® o la solución NuLYTELY®, de gusto más tolerable) es un agente de lavado efectivo para la preparación del tubo digestivo, tanto para la cirugía electiva del colon como para la cirugía rectal, así como para la cirugía urológica en la cual se utiliza el intestino. En el adulto se administran 20 a 30 mL/minuto, o aproximadamente 1 a 1,5 L/horas durante 3 horas, por vía oral o a través de una sonda nasogástrica de calibre pequeño colocada en el estómago. La solución por vía oral se tolera mejor si se administra helada. La administración de polietilenglicol se suspende cuando la evacuación rectal es limpia y sin partículas sólidas, o cuando ya se han administrado 10 litros de líquido. En el adulto esta preparación ha sido tan efectiva como las preparaciones convencionales ya conocidas; las complicaciones sépticas derivadas de su uso ascienden a cerca del 4%. Con esta modalidad el porcentaje de preparaciones inadecuadas es de 5% (Wolff y col., 1988). En los niños, aun en los menores de 1 año, el polietilenglicol puede usarse a razón de 25 mL/kg/hora, y continuarlo hasta que el contenido rectal evacuado sea límpido y libre de partículas sólidas (Tuggle y col., 1987). Para controlar las náuseas puede indicarse al mismo tiempo 10 mg de metoclopramida (Reglan).

En varios estudios se ha cuestionado la eficacia de la preparación mecánica del intestino. Algunos autores han sugerido que todo lo que se requiere es una preparación intestinal mecánica limitada, mientras que otros han cuestionado aun la necesidad de la preparación intestinal mecánica. En un estudio se comparó el efecto de la administración de 2 litros de solución de polietilenglicol más metoclopramida con la administración de 4 litros de una solución de polietilenglicol. No hubo diferencia en la tasa de complicación quirúrgica o en la extensión de intestino que fue lavada (Grundel y col., 1997). En otro estudio la comparación de 5 litros de polietilenglicol con 90 mL de fosfato de sodio tampoco reveló una diferencia significativa en la tasa de complicación quirúrgica (Oliveira y col., 1997). El metaanálisis realizado con las tres series publicadas en la literatura no mostró diferencias entre los pacientes sometidos a cirugía colorrectal con preparación intestinal mecánica estándar y los pacientes preparados mediante un enema preoperatorio (Platell y Hall, 1998). Es muy importante destacar que en esos estudios la administración de antibióticos tuvo gran importancia en el descenso de la tasa de complicación. Es evidente que las preparaciones más suaves fueron mejor toleradas por los pacientes y, debido a la similitud en la tasa de complicaciones, los autores recomendaron el uso de preparaciones intestinales limitadas junto con la preparación intestinal antibiótica.

Cuadro 106-1. *Preparación mecánica del intestino*

Día del preoperatorio	*Convencional*		*Soluciones electrolíticas con polietilenglicol*	
	Dieta	*Catártico*	*Dieta*	*Polietilenglicol*
3	Residuos bajos más suplementos	30-60 mL Fleet Phospho-Soda®, 10:00 AM	Común más suplementos	
2	Líquidos	30 mL Fleet Phospho-Soda®, 10:00 AM	Residuos bajos más suplementos	
1	Líquidos	Si el efluente rectal no está libre de partículas sólidas, administrar 3 L de solución electrolítica de polietilenglicol a las 2:00 PM	Líquidos	2-4 L (adultos) o 25 mL/kg/hora × 2 (niños)

Yo prefiero comenzar la preparación intestinal mecánica mientras el paciente permanece en estado ambulatorio. Dos días antes de la fecha de la cirugía se le indica al paciente que inicie una dieta líquida, luego de la cual debe tomar 45 mL de fosfato de sodio por vía oral (Fleet Phospho-Soda®). Un día antes de la cirugía se administran 30 mL de fosfato de sodio por vía oral. Esta preparación minimiza el rigor del lavado intestinal mecánico y descomprime el intestino en el momento de la cirugía.

Preparación antibiótica del intestino

Existe un gran debate sobre la eficacia de los antibióticos administrados para reducir en forma significativa la mortalidad y la morbilidad de las cirugías electivas del colon y del intestino delgado. Sin embargo, la evidencia existente indica que **para reducir las complicaciones posoperatorias, la preparación intestinal antibiótica es ventajosa**. En un estudio la tasa de complicación séptica se redujo del 68% en el grupo control al 8% en el grupo tratado con antibióticos (Washington y col., 1974). Sin embargo, la mayoría de las series informan una incidencia de reducción de infección de la herida más baja, generalmente de 35% sin antibióticos a 9% uando éstos se utilizan (Clarke y col., 1977). Otros autores han postulado que, con el uso de los antibióticos, la tasa de mortalidad cae del 9 al 3% (Baum y col., 1981). Es evidente que los antibióticos protegen el intestino vulnerable y permiten que una anastomosis débil perdure. Sin embargo, en otros estudios se ha comprobado que en la preparación intestinal mecánica sin antibióticos previos a la cirugía electiva la tasa de complicación séptica es del 6%, comparable con las tasas halladas en los estudios con antibióticos (Menaker y col., 1981). No obstante, en presencia de una obstrucción intestinal, los antibióticos orales son de poco valor debido a que no logran esterilizar bien el intestino. **Las desventajas de los antibióticos son la mayor incidencia de diarrea en el posoperatorio, la enterocolitis seudomembranosa, el aumento en la incidencia teórica de la implantación tumoral en la línea de sutura sin relación con la cirugía urológica, el sobrecrecimiento de monilias causantes de estomatitis, muguet y diarrea y, con el uso prolongado, la malabsorción de proteínas, carbohidratos y grasas.** Los antibióticos de uso más común para la preparación intestinal son la kanamicina, el mejor agente simple, la neomicina con eritromicina y la neomicina con metronidazol (cuadro 106-2). Con una preparación antibiótica adecuada los microorganismos entéricos se reducen a 10^2/g de heces (Nichols y col., 1972).

El uso de antibióticos intravenosos en el perioperatorio es muy controversial. **Para que sean efectivos, los antibióticos sistémicos deben administrarse antes del acto quirúrgico;** son más efectivos contra la flora anaeróbica y, de hecho, reducen las complicaciones causadas por esos microorganismos (Dion y col., 1980). Cuando en varias series al uso de antibióticos orales se agregaron antibióticos sistémicos perioperatorios, la tasa de complicaciones sépticas disminuyó a la mitad (Hares y Alexander-Williams, 1982; Gottrup y col., 1985). Sin embargo, otros estudios han mostrado que, por ejemplo, la cefalosporina por vía sistémica no redujo las complicaciones sépticas (Wolff y col., 1988). **Si los antibióticos son administrados durante el perioperatorio, deben ser eficaces contra los anaerobios porque la mayor eficacia de los antibióticos perioperatorios es en las complicaciones causadas por estos microorganismos.**

Diarrea y enterocolitis seudomembranosa

Las preparaciones intestinales con antibióticos pueden provocar diarrea y enterocolitis seudomembranosa. Esta última es la forma más grave de diarrea; clínicamente ocurre después de la preparación intestinal, durante el período posoperatorio, y se manifiesta con dolor abdominal y diarrea generalmente sin fiebre ni escalofríos. Cuando los síntomas y la infección son más graves, aparece toxicidad sistémica. **Estos pacientes pueden desarrollar un megacolon tóxico, caso en el que la mortalidad puede exceder el 15 al 20%.** Siempre se consideró que la enterocolitis seudomembranosa es provocada por *Staphyloccocus,* pero es poca la evidencia que avala la participación de ese microorganismo como agente etiológico. En la actualidad se cree que **en la mayoría de los casos *Clostridium difficile* desempeña un papel significativo**. *C. difficile* elabora al menos dos toxinas que causan diarrea y enterocolitis. *C. difficile* no invade el intestino y no suele ser un habitante importante de la flora fecal debido a la presencia de otras bacterias que inhiben su crecimiento. Por lo tanto, los antibióticos eliminan las bacterias que inhiben el crecimiento de *C. difficile* y por ende permiten su desarrollo. La toxina produce una respuesta inflamatoria difusa, con la formación de una placa de color crema, eritema y edema de la pared intestinal. La observación microscópica muestra las vellosidades intactas y la presencia de un infiltrado submucoso de leucocitos polimorfonucleares.

Con la progresión de la enfermedad puede haber un desprendimiento de la mucosa que deje zonas de intesti-

Cuadro 106-2. *Preparación antibiótica del intestino*

Día del preoperatorio	*Kanamicina*	*Neomicina más eritromicina base*	*Neomicina más metronidazol*
3	1 g de kanamicina c/hora × 4, vía oral; luego, 4 veces/día	-	-
2	1 g de kanamicina, vía oral, 4 veces/día	-	1 g de neomicina, 4 veces/día más 750 mg de metronidazol, 4 veces/día
1	1 g de kanamicina, vía oral, 4 veces/día	1 g de eritromicina más 1 g de neomicina a las 1 PM, 2 PM, 11 PM	1 g de neomicina, 4 veces/día más 750 mg de metronidazol, 4 veces/día

no sin mucosa. Las lesiones pueden comprometer el colon, caso en el que adopta la denominación de *enterocolitis seudomembranosa*, o el intestino delgado, denominadas *enteritis seudomembranosa,* o pueden afectar a ambos. **El diagnóstico se sospecha por los síntomas o la endoscopia y se confirma mediante el cultivo del microorganismo o la identificación de su toxina. Debido a que el cultivo tarda mucho tiempo, la identificación de la toxina producida por *C. difficile*** –mediante el uso de técnicas de cultivo de tejidos–, **permite confirmar el diagnóstico de un modo más rápido, lo que redunda en un beneficio clínico.** Una vez realizado el diagnóstico, **el tratamiento comprende la administración de vancomicina o metronidazol y la suspensión de cualquier otro antibiótico que el paciente esté recibiendo**. En la mayoría de los casos, la vancomicina o el metronidazol son efectivos. **En casos raros se desarrolla un megacolon tóxico, el que requiere la colectomía subtotal como tratamiento salvador** (Chang, 1985).

ANASTOMOSIS INTESTINALES

Independientemente del tipo de anastomosis o de los métodos utilizados para su realización, para minimizar la morbilidad y la mortalidad de la cirugía intestinal deben observarse ciertos principios básicos. **En los procedimientos urológicos en los que se usa el intestino la causa más común de morbilidad y mortalidad durante el período posoperatorio inmediato tiene relación con las complicaciones intestinales,** sea de la enteroenteroanastomosis o del segmento interpuesto en el tracto urinario. Por lo tanto, no se alcanza a subrayar en forma suficiente el gran cuidado que requiere y la elección correcta de las técnicas que se utilizan para el manejo del intestino en los procedimientos urológicos. Lamentablemente la etapa del procedimiento que implica la movilización del intestino y la reanastomosis requiere un esfuerzo urológico algo más largo y se realiza a menudo cuando el equipo quirúrgico ya está cansado. Por lo tanto, el cirujano debe hallarse compenetrado de los principios que figuran a continuación, los cuales deben cumplirse sin necesidad de recordar cada uno por separado, en forma específica.

El primer principio de una técnica apropiada para la anastomosis intestinal es lograr una exposición adecuada. El intestino debe movilizarse en forma suficiente para que la anastomosis sea factible sin inconvenientes técnicos. Si es posible, es preferible que la movilización del intestino sea suficiente como para que la anastomosis pueda realizarse sobre la pared abdominal anterior. La zona de la anastomosis debe separarse del resto de la cavidad abdominal mediante almohadillas de Mikulicz. Esto es importante para evitar que cualquier filtración entérica inadvertida se disperse por toda la cavidad abdominal. Debe limpiarse el mesenterio de los segmentos intestinales que van a ser anastomosados, a una distancia suficiente (unos 0,5 cm) de los clamps intestinales en los extremos seccionados, de manera que pueda efectuarse una buena aposición serosa sin interponer el mesenterio. Debe exponerse una cantidad suficiente de serosa para poder colocar los puntos seromusculares directamente en la serosa, sin atravesar el mesenterio.

El segundo principio para realizar una anastomosis adecuada es mantener una irrigación suficiente en los extremos seccionados del intestino. La irrigación puede quedar comprimida por una anastomosis realizada con tensión, la disección o la movilización excesiva del intestino, el uso exagerado del electrocauterio y la colocación de puntos muy ajustados que estrangulan el tejido. La superficie de sección del intestino de color rosado y que sangra con facilidad indica que la irrigación no está comprometida; sin embargo, la hemostasia debe quedar asegurada antes de comenzar la anastomosis. El sitio de transección elegido es el punto donde la irrigación es adecuada para ambos segmentos. Antes de llevar a cabo la sección del segmento intestinal se transilumina el mesenterio para poder identificar las arterias. En la cirugía urológica la localización de la sección es electiva, lo que permite elegir un área que tenga una irrigación excelente de las arcadas de ambos márgenes del segmento seccionado. La selección del área se efectúa teniendo en cuenta la profundidad a la que se realizará la sección mesentérica, con el fin de conseguir una movilidad segmentaria apropiada. Luego de haber seleccionado el área mesentérica adecuada para realizar la sección, se separa de la serosa entre pinzas mosquito y se anuda con puntos de hilo de seda 4-0.

El tercer principio consiste en prevenir la filtración local del contenido entérico. La mejor manera de evitar la filtración es operar sobre el intestino preparado en forma correcta (es decir, ni distensión). Vaciar el contenido entérico entre los dedos en los sentidos cefálico y caudal desde el sitio de transección elegido y aplicar un clamp oclusivo no traumático transversal en el intestino minimiza aun más la probabilidad de filtración. Ese clamp debe evitar que el contenido entérico salga del extremo intestinal seccionado sin interferir con la irrigación sanguínea mesentérica. Luego de colocar los clamps y aislar el área se toma el intestino con pinzas de Allen y se secciona entre las pinzas. Para transeccionar el intestino en ese punto en lugar de las pinzas de Allen se puede utilizar una engrapadora anastomótica (véase más adelante). La filtración y la sepsis locales tienen un efecto adverso sobre la cicatrización de la anastomosis y es por esta razón que conviene usar pinzas oclusivas no traumáticas. En el caso de producirse una salida de contenido entérico debe detenerse con almohadillas de Mikulicz, siempre que el intestino esté aislado correctamente, como se describió antes. El segmento aislado elegido para el procedimiento reconstructivo debe ser irrigado con cantidades abundantes de solución fisiológica. El segmento se exterioriza. La irrigación se realiza por un extremo del segmento y se recoge en una riñonera cuando sale por el otro extremo. Este procedimiento debe continuarse hasta que el líquido salga limpio. Este procedimiento evita la filtración local durante la anastomosis ureterointestinal y otros pasos de la reconstrucción.

El cuarto principio, común a todas las anastomosis intestinales, **es que debe haber una aposición correcta entre las serosas de los dos segmentos intestinales que van a ser anastomosados.** La anastomosis debe ser her-

mética y realizada sin tensión. El intestino se manipula con suavidad usando pinzas atraumáticas. La sutura anastomótica debe quedar invertida y no evertida. Al respecto existe una gran controversia ya que se ha demostrado que la anastomosis evertida cicatriza con menos complicaciones. Es evidente que, si se respetan las condiciones óptimas de los márgenes una anastomosis invertida tiene más posibilidad de permanecer intacta que una anastomosis evertida.

El quinto principio es no apretar demasiado las suturas para que el tejido no quede estrangulado. En efecto las suturas deben tomar firmemente la serosa de ambos segmentos. En la primera fase de la cicatrización los puntos no reabsorbibles utilizados en la anastomosis generan una línea anastomótica más fuerte en comparación con los puntos reabsorbibles, pero la diferencia es mínima y probablemente no tenga una importancia particular.

El último principio implica el realineamiento del mesenterio de los dos segmentos de intestino que van a ser unidos. Éstos deben estar paralelos entre sí y se debe verificar que no queden retorcidos al finalizar la anastomosis.

Los factores que contribuyen en forma significativa con la dehiscencia de la anastomosis son una irrigación sanguínea deficiente, la sepsis local inducida por la filtración fecal, los drenajes ubicados en una anastomosis intraabdominal y una anastomosis realizada en el intestino irradiado. La mala irrigación sanguínea y la sepsis local causan isquemia. Los drenajes colocados sobre la anastomosis aumentan la posibilidad de una filtración anastomótica y una anastomosis realizada en el intestino irradiado tiene mayor posibilidad de fallar que la realizada sobre un intestino no irradiado. La importancia de una técnica cuidadosa y el cumplimiento de los principios enunciados antes fueron puestos de relieve por los resultados obtenidos en una serie de derivaciones intestinales urinarias, en la que **el 75% de las complicaciones letales que ocurrieron en el período posoperatorio se relacionaron con el intestino. El 80% de esos pacientes habían sido irradiados antes de la cirugía intestinal** (Mansson y col., 1979).

Tipos de anastomosis

La anastomosis intestinal puede realizarse con suturas o con grapas. Con una técnica correcta las tasas de complicación son iguales en el caso de ambas modalidades. Sin embargo, en algunos casos un método puede tener ventajas sobre el otro. **En general para los segmentos intestinales expuestos a la orina se prefieren las anastomosis manuales** (es decir, suturando el intestino a la pelvis renal o la vejiga, cerrando el extremo proximal de un conducto [Costello y Johnson, 1984] y formando un reservorio intestinal para la orina).

Enteroenterostomía mediante una anastomosis con sutura en dos planos

Sobre el borde mesentérico se realiza una sutura con hilo de seda 3-0 inmediatamente debajo de las pinzas de Allen transversales que sujetan los 2 segmentos que van a ser anastomosados; sobre el borde antimesentérico se efectúa otra sutura, también justo por debajo de las pinzas de Allen (fig. 106-3). Es importante hacer limpiar adecuadamente el mesenterio para que esas suturas se coloquen en la serosa, bajo control visual directo. Se coloca una hilera de puntos con hilo de seda cada 2 mm entre los dos puntos tracteres. Esto se logra rotando las dos pinzas de Allen y alejándolas entre sí, de manera de producir la convergencia de las superficies serosas. Los puntos deben atravesar la muscular no todo el espesor de la pared intestinal. Luego de haber colocado todos los puntos se anuda cada uno de ellos y se cortan los cabos de todos menos de los de cada extremo. Éstos se utilizan como puntos de sostén. Las pinzas de Allen se retiran y, si fuese necesario, se efectúa la hemostasia con electrocauterio. En la línea de sutura posterior se coloca un punto con hilo cromado 3-0 a doble cabo que abarca todos los planos y se anuda. Luego, cada extremo de la sutura se hace correr en forma continua, alejándose de la línea media hasta lograr la aproximación de los bordes mesentérico y antimesentérico. Una vez aproximadas las caras laterales del intestino se realizará una sutura de tipo Connell (fig. 106-4), la que se realiza en la pared anterior del intestino. Los puntos se encuentran en la línea media de la cara anterior y se anudan juntos. Luego se efectúa la aposición de la serosa anterior mediante una sutura de puntos separados de hilo de seda 3-0. Se retiran las pinzas oclusivas atraumáticas y se cierra el mesenterio con puntos separados de hilo de seda 3-0.

La permeabilidad de la anastomosis se comprueba palpando con los dedos pulgar e índice una estructura circular de tejido que circunda los dedos. Esta técnica de anastomosis se emplea cuando se extirpa el antro pilórico, restaurándose la continuidad intestinal mediante el procedimiento de Billroth I; también es la más segura de todas las anastomosis y debe usarse cuando existe la necesidad de efectuar una anastomosis en circunstancias subóptimas.

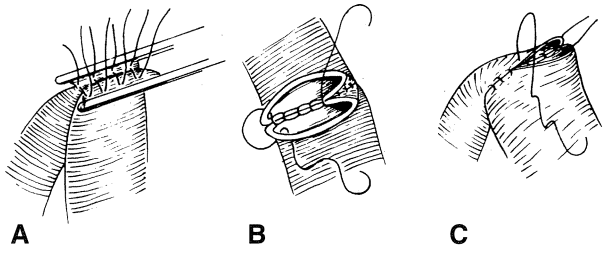


Fig. 106-3. Anastomosis con sutura en dos planos. **A.** Se han colocado dos puntos de reparo con hilo de seda 3-0 en los bordes mesentérico y antimesentérico; la pared posterior fue aproximada con puntos seromusculares con hilo de seda 3-0. **B.** Se coloca un punto con hilo cromado 3-0 que abarca todo el espesor del intestino en la cara posterior y se anuda; luego, se continúa hacia los lados en forma de punto continuo. En los bordes laterales se convierte en una sutura de Connell. **C.** La sutura de Connell aproxima los márgenes anteriores, con inversión de la línea de sutura. La anastomosis se completa haciendo una sutura horizontal de colchonero con hilo de seda 3-0 sobre la línea de sutura anterior (no dibujada).

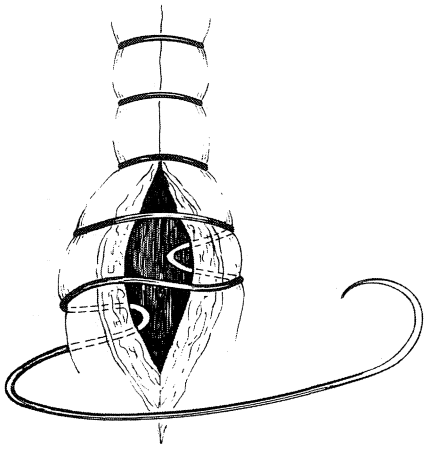


Fig. 106-4. Sutura de Connell. La sutura atraviesa el intestino desde la serosa hacia la mucosa y luego desde la mucosa hacia la serosa sobre el mismo lado de la anastomosis. Luego se hace el punto en lado opuesto de la anastomosis "de afuera hacia adentro y de adentro hacia afuera". La secuencia se repite hasta que los dos segmentos queden aproximados.

Enteroenterostomía mediante una anastomosis con sutura en un plano

Se alinean los mesenterios de los dos segmentos del intestino que van a ser anastomosados y se pasan puntos de hilo de seda 3-0 a través de los planos seromusculares de ambos segmentos, sobre el lado mesentérico; se efectúa otra sutura similar sobre el lado antimesentérico. Los puntos mesentéricos se anudan mientras que los puntos antimesentéricos se dejan sueltos. Se retiran las pinzas de Allen y se realiza la hemostasia con la luz del electrocauterio. El sitio crítico de la anastomosis, donde suelen producirse las filtraciones, es el borde mesentérico. En general la filtración ocurre debido a que los puntos se colocan sin el cuidado debido o no se ha limpiado la serosa mesentérica en forma suficiente para que los puntos puedan ser pasados a través de ella bajo el control directo de la visión. Debido a que este borde mesentérico es una zona delicada, es el primer sitio que hay que aproximar. Los puntos se colocan de manera que incluyan más serosa que mucosa, provocando de ese modo la inversión de la línea de sutura (fig. 106-5A). Para esta zona algunos autores prefieren un punto de Gambee, el que consiste en efectuar la sutura a través de toda la pared del intestino y luego atravesar un segmento pequeño de la mucosa de cada segmento intestinal, antes de salir a través de toda la pared del intestino del otro segmento (véase fig. 106-5B). Se anudan las dos suturas intestinales sobre el borde mesentérico, teniendo cuidado de invertir la línea de sutura para lograr la aposición de la serosa. Luego, se colocan puntos separados con hilo de seda 3-0, a una distancia de 2 mm, tanto en la pared anterior como en la pared posterior invirtiendo la línea de sutura y, de ese modo, logrando la aposición de la serosa de los dos segmentos intestinales entre sí. Cuando se aproxima el punto de sostén antimesentérico, se anudan todos los puntos pasados previamente. La permeabilidad de la anastomosis se confirma mediante la palpación de un anillo entre los dedos pulgar e índice, como se describió antes.

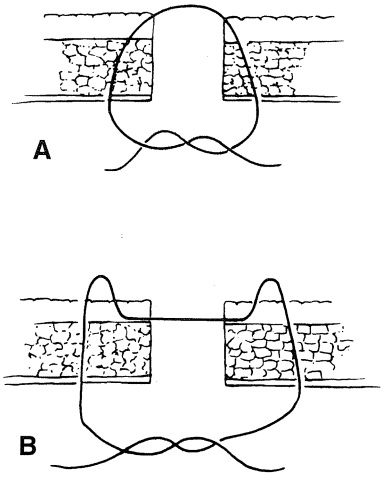


Fig. 106-5. A. Una sutura correctamente colocada a través del intestino debe incluir más serosa que mucosa. **B.** Punto de Gambee. La sutura se coloca a través de todo el espesor del intestino, atraviesa la mucosa y luego se realiza el procedimiento en espejo sobre el segmento que se va a anastomosar.

Anastomosis ileocólica terminolateral

El extremo del colon seccionado transversalmente se cierra de la siguiente manera (fig. 106-6). Se pasa una sutura de hilo de seda 3-0 sobre el borde mesentérico, por debajo de la pinza de Allen, y otra sobre el borde antimesentérico. Estas suturas se anudan. Por debajo de la pinza se coloca una sutura horizontal de colchonero, con hilo crómico 3-0. Se comienza en el borde mesentérico y se anuda sobre sí misma mientras que la sutura horizontal de colchonero se realiza hasta alcanzar el borde antimesentérico, donde vuelve a anudarse sobre sí misma. Se retira la pinza y se coloca una sutura de ida y vuelta; la misma sutura con hilo crómico se usa en toda la pared del intestino hasta llegar al punto de origen (es decir, cerca del borde mesentérico). En este punto se vuelve a anudar la sutura sobre sí misma. La línea de sutura queda cubierta aproximando la serosa de cada lado mediante puntos separados de hilo de seda 3-0, ubicados

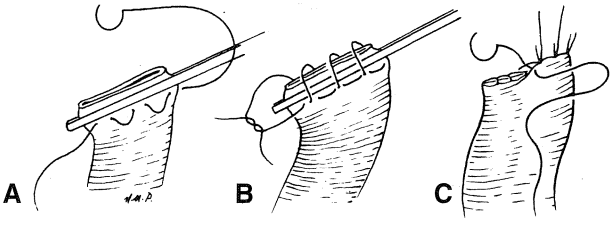


Fig. 106-6. Cierre del extremo proximal del intestino. **A.** En el borde de antimesentérico se confecciona un punto con hilo cromado 3-0 que se anuda y pasa por detrás del clamp efectuando una sutura horizontal de colchonero hasta alcanzar el borde mesentérico. En este punto la sutura se anuda. **B.** Se retira el clamp intestinal y se realiza una sutura de ida y vuelta a punto total que retorna a su punto de origen, donde se vuelve a anudar. **C.** Una sutura horizontal de colchonero con puntos seromusculares de hilo de seda 3-0 invierte la línea de sutura de puntos de hilo cromado.

cada 2 mm. Yo prefiero cerrar el extremo del colon del mismo modo que cierro el extremo proximal de un reservorio. Luego de colocar los puntos de hilo de seda 3-0 a través de la serosa, sobre los bordes antimesentérico y mesentérico, se retira la pinza y se coloca una sutura con hilo cromado 3-0, la que toma todos los planos de los extremos mesentérico y antimesentérico. Se coloca un punto de Connell (las dos suturas con hilo cromado se encuentran en la mitad y se anudan juntas). Para lograr la aposición de los márgenes serosos se colocan puntos seromusculares de hilo de seda 3-0.

Se alinean los mesenterios y se sutura la serosa ileal con puntos separados de hilo de seda 3-0, hasta 2 mm de la serosa colónica, por debajo de una taenia (fig. 106-7). Se secciona la taenia en una longitud correspondiente al diámetro del íleon adyacente. Como se describió antes en el caso de la anastomosis en dos planos, se realiza una sutura intestinal con hilo cromado 3-0, de doble cabo, la que toma todos los planos del colon y del íleon en el punto medio de la pared posterior y, a modo de cierre, se sigue lateralmente a cada lado de la incisión de la taenia. En el borde más lateral se convierte la sutura en un punto de Connell cerrándose la pared anterior. Las suturas seromusculares de hilo de seda 3-0 realizadas desde el íleon hasta el colon cubren la línea de sutura anterior. Luego se vuelve a aproximar el mesenterio.

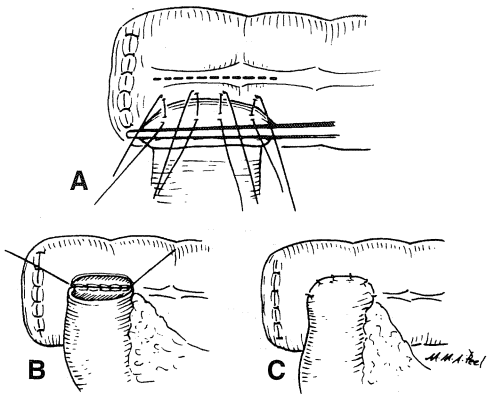


Fig. 106-7. Anastomosis terminolateral. **A.** La serosa del íleon se sutura a la serosa del colon 2 a 3 cm por debajo de una tenia. **B.** La tenia se abre un trecho suficiente como para acomodar el diámetro del íleon. Se coloca un punto con hilo cromado 3-0 atravesando todos los planos de la pared posterior, se anuda a y se progresa a modo de punto continuo hasta ambos ángulos donde se convierte en una sutura de Connell, así se completa la inversión por delante. **C.** El borde anterior de la serosa se vuelve a aproximar con una sutura horizontal de colchonero con hilo cromado 3-0.

Anastomosis ileocolónica terminoterminal con tamaños intestinales discrepantes

En el borde mesentérico del íleon y del colon se colocan puntos de hilo de seda 3-0 (fig. 106-8). En el borde mesentérico del colon se realiza otra sutura de hilo de seda 3-0, inmediatamente por debajo de la pinza de Allen. El otro extremo de la sutura se ubica en el borde antimesentérico del íleon, a una distancia próxima a la pinza de Allen, de manera que la distancia entre ambos extremos de la serosa ileal y colónica sean iguales. Por lo tanto, se aplica una cantidad igual de serosa ileal en toda la longitud de la serosa colónica próxima al extremo seccionado del intestino. En las capas seromusculares del íleon y del colon se colocan puntos de hilo de seda 3-0 con una separación de 2 mm, lo que permite realizar la aposición de la serosa del íleon con la del colon. Se retiran las pinzas de Allen. Se efectúa la hemostasia y se incide el borde antimesentérico del íleon hasta el nivel de la sutura más proximal del íleon. Por lo tanto, una vez finalizado el procedimiento la luz intestinal tiene un tamaño idéntico. Con una sutura intestinal con hilo cromado de doble cabo la hilera posterior se confecciona a punto continuo pasado y lateralmente se convierte en un punto de Connell, completándose con la hilera anterior. Los puntos seromusculares de hilo de seda 3-0 cubren la línea de sutura anterior.

Anastomosis engrapada

Los beneficios teóricos de una anastomosis engrapada son una irrigación sanguínea mejor de los márgenes cicatrizales, menor manipulación del tejido, minimización del edema con uniformidad de la colocación de los puntos, creación de una luz mayor, facilidad de ejecución, menor requerimiento de tiempo para el procedimiento anastomótico y menor extensión del íleo paralítico posoperatorio. Sin embargo, ha sido frecuente la formación de cálculos en el intestino usado para derivación urinaria y tratado con una anastomosis engrapada (Bisson y col., 1979; Costello y Johnson, 1984).

Las anastomosis engrapadas provocan la eversión de la línea de sutura. Debido a que las grapas cierran en forma de B y no comprimen el tejido, teóricamente evitan la isquemia de la línea de sutura. Esto puede obser-

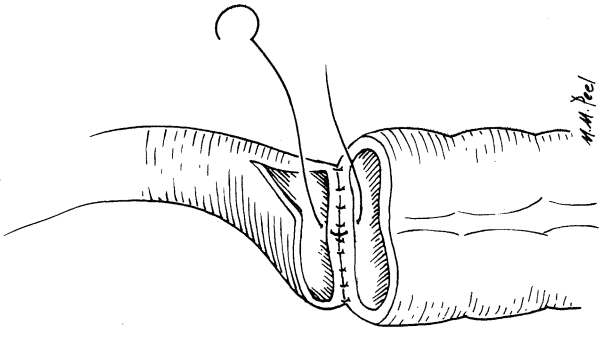


Fig. 106-8. Anastomosis con intestino de tamaño discrepante. Se coloca un punto seromuscular con hilo de seda 3-0 uniendo las luces sobre el lado mesentérico. Se coloca otro punto con hilo de seda 3-0 sobre el borde antimesentérico cerca del extremo del intestino delgado a una distancia suficiente para que luego, al incidir el borde antimesentérico, la luz de ambos segmentos sea del mismo tamaño. Se colocan puntos seromusculares separados con hilo de seda 3-0 con intervalos de 2 mm entre los dos puntos de reparo. Se abre el intestino delgado sobre su borde antimesentérico hasta que esa abertura tenga el mismo tamaño que la apertura del colon. Se coloca una sutura con hilo cromado 3-0 a punto total, se anuda y progresa en forma continua. En los extremos se convierte en una sutura a la manera de Connell, invirtiendo el borde anterior. La anastomosis se termina con puntos totales 3-0 de seda que cierran ambos planos musculares. Este cierre es similar al previamente descrito en la figura 106-3.

varse cuando se ha utilizado una línea de grapas para seccionar el intestino y el tejido sigue sangrando. Los puntos sangrantes pueden ser electrocoagulados o bien cerrarse con una sutura reabsorbible fina. Se ha demostrado que la anastomosis intestinal engrapada es tan eficaz como la anastomosis manual porque ambas tienen tasas de complicación similares. **En general la habilidad para colocar las grapas disminuye el tiempo de colocación, pero si se tiene en cuenta la duración total de la operación, el tiempo que se ahorra en los procedimientos prolongados es poco o ninguno.** En un estudio grande, prospectivo y aleatorizado, en el cual se compararon las tasas de complicación del cierre en dos planos con las tasas del cierre con grapas, el resultado fue similar, pero la duración requerida para completar la anastomosis engrapada fue 10 minutos menor que la necesaria para la sutura manual realizada con hilo; cuando se comparó el tiempo total, en ambos procedimientos fue similar (Didolkar y col., 1986). **La comparación entre las complicaciones de las anastomosis suturadas y engrapadas reveló una tasa de filtración y fistulización de 2,8% para las engrapadas y 3% para las anastomosis manuales** (Chassin y col., 1978; Scher y col., 1982). Sin embargo, la tasa de filtración intestinal clínicamente significativa es solo de 0,9% (Fazio y col., 1985). En la construcción del conducto ileal se ha hallado una incidencia de filtración de la anastomosis engrapada de 4,5% (Costello y Johnson, 1984).

Por lo tanto, el uso de grapas depende de la preferencia del cirujano. Un área en la que la anastomosis engrapada obtiene resultados superiores a los de la anastomosis con sutura manual es en la anastomosis esofagointestinal y en la anastomosis rectal baja. En estas dos zonas la engrapadora circular permite una anastomosis más precisa que la que se consigue con las técnicas de sutura manual. Debido a que éstos no son problemas inherentes a la cirugía urológica, las grapas se utilizan según la preferencia del cirujano. En urología el único caso en el que el autor cree que la engrapadora es superior es en la anastomosis ileocolónica terminolateral. Con la engrapadora circular se puede efectuar una anastomosis muy permeable en forma rápida.

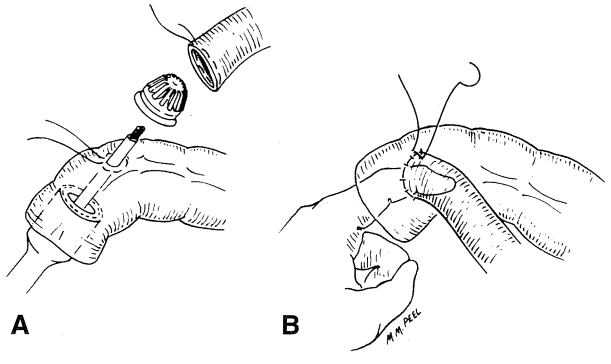


Fig. 106-9. Anastomosis con engrapadora circular. **A.** Alrededor de la circunferencia del intestino delgado se confecciona una jareta con polipropileno 2-0 (Prolene®). Se coloca otra sutura similar de 1 cm de diámetro sobre la tenia medial, 5 a 6 cm del extremo abierto del colon. Se retira el yunque. Se realiza una incisión en el centro de la jareta del colon y se introduce la engrapadora circular por el extremo colónica, con su vástago pasando por la incisión. **B.** El yunque se coloca sobre el vástago y se introduce por el extremo del intestino delgado, las jaretas del intestino delgado y del colon se anudan con firmeza alrededor del vástago y la engrapadora circular se aproxima dejando un espacio de 1,5 a 2 mm, teniendo cuidado de no incluir mesenterio en la brecha. La anastomosis se completa con puntos separados de seda alrededor de la circunferencia de la anastomosis.

En la reconstrucción intestinal suelen emplearse tres engrapadoras: la lineal, la anastomótica y la circular. La engrapadora lineal coloca una hilera doble de grapas sucesivas en línea recta. De acuerdo con el cartucho y el instrumento elegidos, se pueden elegir entre varias longitudes de la línea de grapas y la altura de cierre de las grapas. La longitud se elige de acuerdo con el largo de la sutura que se va a realizar. **La altura de la grapa se selecciona de acuerdo con el tejido que va a ser engrapado.** Los tejidos vascular y pulmonar requieren grapas cuya altura, cerradas, es de 1 mm (altura abierta, 2,5 mm). La mayoría de las anastomosis intestinales se realizan con grapas medianas, las que tienen una altura de aproximadamente 1,5 mm (altura abierta, 3,5 mm). En algunos casos para los tejidos gruesos se requieren grapas grandes, las que cerradas tienen una altura de 2 mm (altura abierta, 4,8 mm). Si existe alguna duda en cuanto a la selección del tamaño de la grapa, se puede medir el espesor del tejido con un instrumento especial utilizado con ese propósito. En general **los tejidos menores de 1 mm o mayores de 3 mm de espesor no son aptos para el uso de grapas**.

La engrapadora anastomótica coloca dos hileras dobles lineales de grapas sucesivas. Cuando se introduce la hoja de corte, la línea de grapa se separa. La altura de las grapas se elige de acuerdo con el tejido que va a ser transeccionado.

La engrapadora circular coloca dos hileras circulares y concéntricas de grapas sucesivas y corta el tejido dentro del círculo, separándolo del tejido circundante. Existen engrapadoras de varios diámetros y con alturas de grapas diferentes. El diámetro y la altura se seleccionan de acuerdo con el tejido que va a ser anastomosado. La selección del diámetro se determina sobre la base del diámetro del tejido que va a ser engrapado. Para esta maniobra existen tamaños especiales. En la mayoría de las anastomosis intestinales usadas en urología la altura de la grapa cerrada es de 1,5 a 2 mm. En las secciones que siguen se describen varios tipos de anastomosis engrapadas.

Anastomosis ileocolónica con engrapadora circular

Se limpian los bordes mesentéricos a una distancia de 1,5 cm de los extremos seccionados del colon y el íleon (fig. 106-9). Se coloca un punto de reparo con hilo de seda 3-0 sobre los bordes mesentérico y antimesentérico del colon. Se colocan otros dos puntos de reparo sobre las paredes medial y lateral del colon, equidistantes de los puntos mesentéricos y antimesentéricos. Se realiza una jareta en bolsa de tabaco alrededor del íleon con polipropileno 2-0 (Prolene®), a no más de 2 mm del extremo seccionado. Es importante hacer tomas pequeñas en la mucosa para evitar que el tejido se frunza. Los puntos

deben colocarse en forma uniforme para evitar las brechas. Si se prefiere, para este paso se puede usar una jareteadora. El diámetro ileal se determina con un calibrador, de modo de poder elegir una engrapadora circular adecuada. También se realiza una jareta de un círculo de 1 cm de diámetro, a través de una tenia sobre la cara medial del colon. Se realiza un corte en el centro de la jareta colónica. Se retira el yunque distal de la engrapadora circular y se coloca el instrumento a través del extremo abierto del colon, pasando su vástago por el corte punzante hecho en el centro de la jareta, sobre la pared medial del colon. La jareta se anuda con firmeza. Luego el extremo del yunque se asegura al vástago colocando el íleon sobre él y anudando la jareta ileal.

En este punto se debe tener la precaución de alinear los mesenterios. El instrumento se aproxima con un espacio entre las grapas de 1,5 a 2 mm, teniendo cuidado de que no quede grasa o mesenterio en las brechas. Se dispara el instrumento y se retira del colon mediante un movimiento rotatorio. Sobre el instrumento deben identificarse dos anillos de tejido, cuyas circunferencias deben estar intactas, sin brechas. Se coloca un dedo en el extremo abierto del colon y a través de la anastomosis, y se colocan puntos seromusculares de hilo de seda 3-0, con una separación de 3 a 4 mm alrededor de la circunferencia de la línea anastomótica.

El extremo transeccionado del colon puede cerrarse con una sutura manual o con grapas. Si el extremo va a ser cerrado con puntos, se coloca un punto de hilo cromado 3-0 continuo para el borde mesentérico y otro para el borde antimesentérico; se anudan ambos quedando los nudos en el interior del intestino. Ambas suturas se realizan a la manera de Connell hasta que se encuentran y en este punto se anudan entre sí. La línea de sutura se invierte colocando otra hilera de puntos seromusculares de hilo de seda 3-0. En el caso de preferir las grapas se levantan los puntos de sostén y se aplica una engrapadora lineal transversal en el extremo abierto. Se recorta el exceso de tejido y se retira la engrapadora. Traccionando hacia arriba de los puntos de reparo uno se asegura que la línea de grapas en la serosa y la mucosa siguen toda la circunferencia del intestino. Algunos cirujanos invierten la línea de grapas con suturas seromusculares de hilo de seda 3-0. Sin embargo, esta medida no es necesaria. Una vez efectuado esto el mesenterio que se halla entre los dos segmentos se aproxima con puntos separados de hilo de seda 3-0.

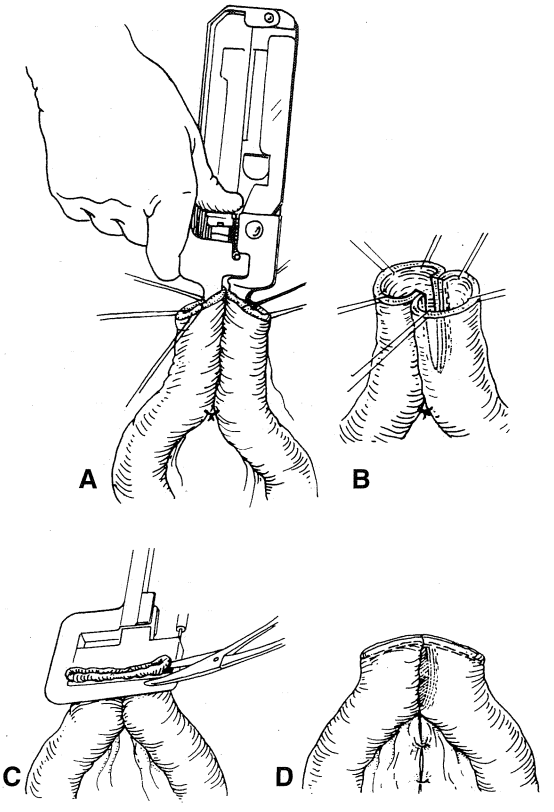


Fig. 106-10. Anastomosis engrapada terminoterminal. **A.** Se colocan puntos de seda 3-0 a 5 o 6 cm de los extremos seccionados del intestino sobre los bordes antimesentéricos de ambos segmentos intestinales y se anudan. Se colocan puntos de reparo alrededor de toda la circunferencia de ambas luces intestinales; un punto de seguridad junta los bordes antimesentéricos de ambos segmentos intestinales. Se coloca la engrapadora anastomótica lineal en la luz de los segmentos intestinales, se asegura y se dispara, se activa la hoja de sección. **B.** Aspecto de la anastomosis intestinal luego de disparar la engrapadora. **C.** El extremo abierto de los dos segmentos intestinales se cierra con una engrapadora lineal traccionando de los puntos de reparo mientras se aplica la engrapadora lineal, de manera que tanto la circunferencia de la mucosa como la de la serosa quedan incorporadas en el borde de la engrapadora. **D.** La anastomosis se completa con el cierre del mesenterio mediante puntos separados de seda 3-0.

Anastomosis engrapada terminoterminal: anastomosis ileoileal o ileocolónica

El borde antimesentérico de los dos segmentos intestinales que van a ser unidos se aproxima con una sutura de hilo de seda 3-0, a 5 a 6 cm del extremo seccionado del intestino (fig. 106-10). A través de los extremos seccionados de ambos segmentos intestinales se coloca un punto de reparo, equidistante de los bordes antimesentéricos. Se colocan puntos de reparo en el borde mesentérico de cada segmento intestinal y oros dos punos equidistantes de los bordes mesentérico y antimesentérico, sobre las caras laterales del intestino. La engrapadora anastomótica se coloca en la luz de ambos segmentos intestinales, siguiendo el borde antimesentérico. El punto de reparo y sostén antimesentérico se tracciona hacia la engrapadora. La engrapadora anastomótica se cierra en el lugar, se aplican las grapas y se hace avanzar la cuchilla. Se controla el sangrado en las líneas de grapas y en caso de persistir debe realizarse una sutura ligadura con puntos reabsorbibles. Es importante colocar varios puntos de hilo de seda 3-0 en el vértice de la incisión engrapada y el corte antimesentérico. En este punto una tensión suave sobre la línea anastomótica puede producir un esfuerzo excesivo sobre el margen de grapas y causar una filtración. Se retira el punto de reparo y sostén y en el extremo abierto del intestino se coloca una engrapadora lineal transversal y se dispara. Es necesario tener cuidado de que las grapas incluyan serosa en toda su circunferencia. El exceso de tejido intestinal se elimina del instrumento antes de que éste sea retirado. Luego, se vuelve a aproximar el mesenterio.

Anastomosis intestinal con anillo biofragmentable

Varios estudios han mostrado que la aplicación del anillo biofragmentable para las anastomosis intestinales es tan segura como la anastomosis con sutura manual, si bien más costosa (Pahlman y col., 1997; Choi y col., 1998).

Cuidados posoperatorios

El paciente no debe recibir alimentación oral hasta que recupere la función intestinal luego de la cirugía. La actividad coordinada del intestino delgado comienza unas horas después de la operación y la actividad gástrica puede reaparecer ya a las 24 horas del posoperatorio. El paciente puede comenzar a ingerir líquidos una vez desaparecido el íleo paralítico y recuperada la actividad intestinal. Si se tolera la ingesta líquida, se pueden agregar otros alimentos. Este proceso suele tardar 2 a 4 días. **Si el estado nutricional del paciente estaba alterado antes de la operación, o existe una complicación posoperatoria que retrasa la alimentación o el íleo paralítico todavía está presente en el quinto día del posoperatorio, es necesario iniciar la nutrición intravenosa con el fin de suplir el requerimiento calórico total (hiperalimentación). Si existe alguna de esas complicaciones, es preferible comenzar la hiperalimentación el mismo día de la cirugía.** Una vez iniciada la hiperalimentación se suspende solo cuando la ingesta oral es suficiente para satisfacer los requerimientos calóricos del paciente. Para comenzar la alimentación intestinal en forma precoz algunos autores han recomendado el uso de una sonda yeyunal pero no se ha demostrado que tenga alguna ventaja significativa en comparación con el uso de la hiperalimentación descrita más arriba.

El uso de la descompresión nasogástrica o por gastrostomía durante el período posoperatorio del íleon es algo controversial. En un estudio prospectivo sobre anastomosis intestinales electivas, en el cual 274 pacientes fueron sometidos a una descompresión gástrica posoperatoria y 261 pacientes continuaron su recuperación sin recibir nada por vía oral hasta que la actividad intestinal se restableció, **no hubo diferencias significativas en las complicaciones intestinales mayores entre ambos grupos; sin embargo, los pacientes que no fueron sometidos a la descompresión gástrica mostraron una incidencia mucho mayor de distensión abdominal, náuseas y vómitos**. Se debe tener en cuenta que en este estudio solo se incorporaron pacientes sanos, sin complicaciones. Del total de pacientes que entraron en el estudio se excluyó al 60%. Entre los criterios de exclusión específicos figuraban cirugía de emergencia con peritonitis, adherencias fibrosas difusas, enterotomías, irradiación pelviana previa, infección intraabdominal, pancreatitis, obstrucción crónica, tiempo operatorio prolongado e intubación endotraqueal difícil (Wolff y col., 1988). Por lo tanto, **es conveniente descomprimir siempre, y con más razón cuando está indicado, porque los vómitos posoperatorios aumentan el riesgo de aspiración y morbilidad en el paciente comprometido**. Además, el tubo de descompresión permite administrar trozos de hielo por la boca antes de la recuperación de la actividad entérica, lo que aumenta el bienestar del paciente. **Si el paciente sufre una enfermedad pulmonar grave, la descompresión mediante una sonda gástrica durante la cirugía facilita la higiene pulmonar y mejora el bienestar del paciente. En los pacientes con comorbilidades importantes como la sepsis debe considerarse la administración cada 2 horas de bloqueantes histamínicos (H_2) y antiácidos, a través del tubo gástrico, hasta alcanzar un pH en el estómago superior a 5 durante el período de íleo.** En esos pacientes graves el mantenimiento de la alcalinidad del contenido gástrico durante el período posoperatorio reduce de modo importante la incidencia de úlceras gástricas por estrés.

Debido a que muchos estudios han mostrado que la falta de una sonda nasogástrica en el período posoperatorio de la cirugía intestinal no aumenta las complicaciones anastomóticas intestinales en comparación con el uso de una sonda nasogástrica, existe una tendencia a reducir el tiempo de permanencia de la sonda nasogástrica. Los autores comprobaron que las tres cuartas partes de las sondas nasogástricas colocadas en los pacientes sometidos a una cistectomía radical y tratados con 10 mg de metoclopramida por vía intravenosa cada 6 horas hasta el comienzo de la ingestión de líquidos por vía oral pudieron ser retiradas antes de las 24 horas; cuando se comparó el régimen estándar de drenaje con el de la sonda nasogástrica, el grupo que recibió metoclopramida tardó mucho menos en recuperar la función intestinal (Donat y col., 1999).

Complicaciones de la anastomosis intestinal

Las complicaciones que se producen luego de las anastomosis son filtración del contenido fecal, sepsis, infecciones de la herida, abscesos abdominales, hemorragia, estenosis anastomótica, seudobstrucción del colon (síndrome de Ogilvie) y obstrucción intestinal. Estos cuadros aumentan la morbilidad y, a menudo, contribuyen mucho con la mortalidad. Las tasas de complicación de las anastomosis colocolónicas e ileocolónicas electivas realizadas en los intestinos preparados son filtración intestinal, 2%, hemorragia, 1%, y estenosis o la obstrucción, 4%. Estas complicaciones requieren la reoperación en el 1% de los pacientes, con un 0,2% de mortalidad (Jex y col., 1987).

Fístulas

Las fístulas que aparecen durante el período posoperatorio son de dos tipos: fecales y urinarias. **Estas fístulas suelen producirse durante las primeras semanas que siguen a la operación;** a menudo provocan sepsis y un aumento importante de la morbilidad y la mortalidad. Las fístulas fecales se producen en el 4 al 5% de los pacientes (Sullivan y col., 1980; Beckley y col., 1982). **La sepsis es una complicación común de estos cuadros adversos y ocasiona una mortalidad del 2%** (1 de 47 pacientes) (Hill y Ransley, 1983).

Sepsis y otras complicaciones infecciosas

Las infecciones de la herida, los abscesos pelvianos y las dehiscencias de la herida pueden complicar el pe-

ríodo posoperatorio inmediato. Aunque las dehiscencias de la herida y los abscesos pelvianos son complicaciones poco frecuentes, las complicaciones infecciosas de la herida tienen una incidencia del 5% (3 de 62 pacientes) (Loening y col., 1982). Muchas de estas complicaciones pueden evitarse operando intestinos con una preparación adecuada, separando el intestino con almohadillas de Mikulicz mientras se realiza la anastomosis e irrigando el segmento intestinal que va a utilizarse para la reconstrucción hasta que quede libre de residuos de contenido entérico antes de manipularlo y de que su contenido se derrame dentro del abdomen o la pelvis.

Obstrucción intestinal

La incidencia de obstrucción intestinal luego de los procedimientos abdominales utilizados para la derivación intestinal urinaria difiere según el segmento utilizado para la derivación, el estómago, el íleon o el colon. **En los pacientes en quienes se ha resecado un segmento de estómago o de íleon para efectuar la derivación la incidencia de obstrucción intestinal posoperatoria que requiere tratamiento es del 10%. Cuando se utiliza el colon, la incidencia de obstrucción posoperatoria que requiere una reoperación es del 5%** (cuadro 106-3). La mitad de las obstrucciones intestinales ocurre durante el período posoperatorio temprano. En una serie durante los 6 primeros meses que siguieron a la cistectomía radical y al conducto ileal, el 15% de los pacientes experimentó una obstrucción leve que respondió al manejo conservador, mientras que el 3% requirió una operación destinada a aliviar la obstrucción durante ese período. La aparición de obstrucción luego de ese período de 6 meses tuvo una frecuencia mucho menor (Sullivan y col., 1980). **La obstrucción intestinal puede constituir un acontecimiento mórbido y un porcentaje importante de los pacientes que desarrolla una obstrucción luego de una vejiga ileal y requiere una reoperación fallece. La causa más común de obstrucción es la formación de adherencias seguida por el cáncer recurrente.** Estas dos causas son responsables de la gran mayoría de los casos. El vólvulo y la hernia interna se producen con mucha menor frecuencia (Jaffe y col., 1968). En ocasiones en la línea de la sutura anastomótica se producen estenosis u obstrucción graves. La estenosis es resultado del edema, una técnica mala o la realización de la anastomosis en un intestino isquémico (fig. 106-11); la obstrucción es resultado de una técnica inadecuada.

Cuadro 106-3. *Complicaciones de la derivación ureterointestinal**

Complicaciones	*Tipo de derivación*	*Paciente (Complicaciones/n)*	*Incidencia (%)*
Obstrucción intestinal	Conducto ileal	124/289	10
	Conducto colónico	9/230	5
	Conducto gástrico	2/21	10
	Derivación continente	2/250	4
Obstrucción ureterointestinal	Conducto ileal	90/142	8
	Conducto colónico antirreflujo	25/122	20
	Conducto colónico	8/92	9
	Derivación continente	16/461	4
Filtración de orina	Conducto ileal	23/886	3
	Conducto colónico	6/130	5
	Derivación continente	104/629	17
	Íleon	5/123	4
	Colon		
Estenosis o hernia estomática	Conducto ileal	196/806	24
	Conducto colónico	45/227	20
	Derivación continente	28/310	9
Cálculos renales	Conducto ileal	70/964	7
	Conducto colónico antirreflujo	5/94	5
Cálculos en el reservorio	Derivación continente	42/317	13
Acidosis con requerimiento terapéutico	Conducto ileal	46/296	16
	Conducto colónico antirreflujo	5/94	5
	Conducto gástrico	0/21	0
	Derivación continente		
	Íleon	21/263	8
	Colónica o ileocolónica	17/63	27
Pielonefritis	Conducto ileal	132/142	12
	Conducto colónico antirreflujo	13/96	13
	Derivación continente	15/296	5
Deterioro renal	Conducto ileal	146/808	18
	Conducto colónico antirreflujo	15/103	15

*Datos compuestos de la literatura. Promedios de seguimiento, 5 años para los conductos ileales, 3 años para los conductos colónicos, 2 años para los conductos gástricos y 2 años para las derivaciones continentes.

Datos de Adams y col., 1988; Althausen y col., 1978; Beckley y col., 1982; Boyd y col., 1989; Castro y Ram, 1970; Elder y col., 1979; Flanigan y col., 1975; Hagen-Cook y Althausen, 1979; Jaffe y col., 1968; Loening y col., 1982; Malek y col., 1971; Middleton y Hendren, 1976; Pitts y Muecke, 1979; Richie, 1974; Schmidt y col., 1973; Schwarz y Jeffs, 1975; Shapiro y col., 1975; Smith, 1972; Sullivan y col., 1980.

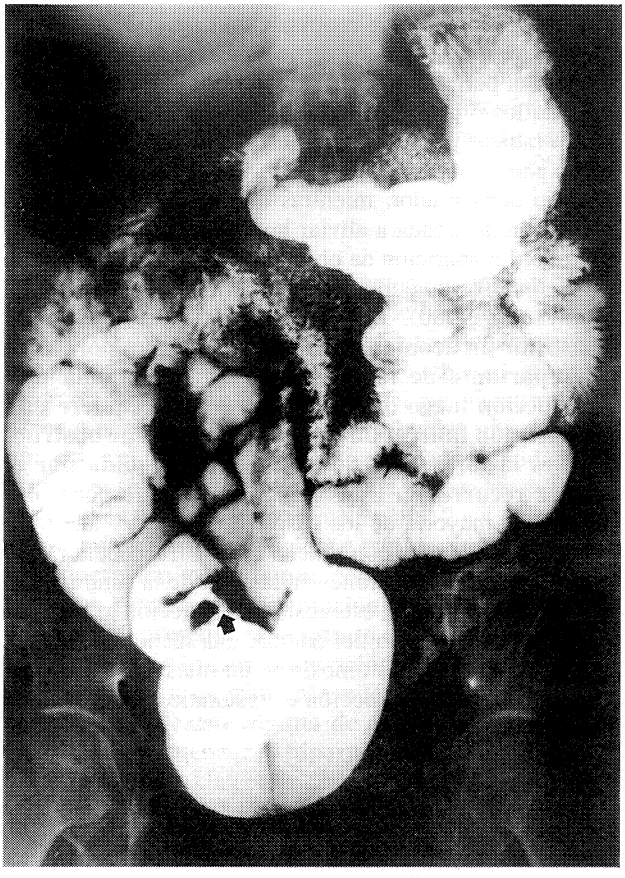


Fig. 106-11. Radiografía del tracto gastrointestinal superior que muestra una estenosis del intestino delgado (*flecha*) en la ileoileostomía, luego de la derivación urinaria al conducto ileal. En un principio la línea de sutura de la ileoileoanastomosis tenía color azulado. En la exploración posterior se halló una luz intestinal de apenas 2 mm. La serosa del sitio de la anastomosis era fibrótica.

Se puede reducir la incidencia de la obstrucción intestinal posoperatoria usando el intestino no irradiado, realizando la anastomosis en un intestino bien vascularizado, cerrando todas las brechas, teniendo la precaución de reperitonizar el segmento aislado, descomprimiendo el tracto gastrointestinal durante un tiempo adecuado, colocando epiplón sobre la anastomosis y reconstruyendo el piso pelviano luego de la cirugía de exenteración. El segmento aislado se reperitoniza fijando su borde antimesentérico a peritoneo parietal lateral. El borde mesentérico debe fijarse en el peritoneo parietal posterior porque la falta de reperitonización de este espacio potencial ha provocado compresión intestinal y causado una obstrucción. El espacio pelviano que quedó luego de la exenteración anterior puede ser cerrado colocando colon sigmoide en esa zona. Esto previene con eficacia la herniación del intestino delgado dentro de la pelvis exenterada. El epiplón también puede ser movilizado y usado para rellenar cualquier espacio que el colon sigmoide no haya bloqueado. En una exenteración total no se dispone de colon sigmoide suficiente como tampoco suele ser suficiente el volumen del epiplón para rellenar la pelvis vacía y, por lo tanto, no puede evitarse que el intestino delgado llene la pelvis denudada. Esta situación es un problema particular en los pacientes que deben recibir radiación pelviana posoperatoria. En estos pacientes el intestino debe mantenerse fuera de la pelvis, reconstruyendo el piso pelviano con una malla de poliglactina. La malla se sutura a lo largo del borde pelviano posterior hasta el promontorio sacro y a la aponeurosis presacra; lateralmente se sutura a la adventicia de los vasos ilíacos; por los lados y por delante se sutura al peritoneo, a una distancia de dos tercios entre el pubis y el ombligo. Luego, se trae el epiplón hacia abajo, se coloca sobre la malla y se fija en esa posición. Esto es eficaz para excluir el intestino de la pelvis durante 4 a 6 semanas, mientras se lleva a cabo la irradiación posoperatoria (Sener y col., 1989).

Hemorragia

La hemorragia es una complicación rara de la anastomosis intestinal; tiene mayor posibilidad de ocurrir cuando se utiliza el estómago y se efectúa una anastomosis de tipo Billroth I. **A menudo ésta se debe a una falla en la hemostasia durante la realización de la anastomosis o a úlceras anastomóticas producidas sobre la línea de sutura.**

Estenosis intestinal

La estenosis intestinal ocurre en dos momentos diferentes: en los períodos posoperatorio inmediato y en el tardío. La estenosis intestinal en el período posoperatorio inmediato se debe a un error técnico o al edema. Esta última se resuelve mediante la descompresión intestinal continua mientras que la primera requiere una reoperación. Es probable que la estenosis intestinal tardía sea ocasionada por la isquemia o la infección perientérica. La figura 106-11 muestra una serie de estenosis intestinales graves en el tracto gastrointestinal superior causadas por isquemia. En el momento de la ileoileoanastomosis la línea de sutura se tornó azul. Los síntomas crónicos de la obstrucción parcial del intestino delgado se presentaron en el período posoperatorio.

Seudoobstrucción

En algunos casos, la seudoobstrucción del colon, o síndrome de Ogilvie, se presenta como una complicación durante el período posoperatorio temprano; su causa se desconoce. **En los pacientes con enfermedades médicas múltiples la seudoobstrucción suele ocurrir dentro de los 3 primeros días del posoperatorio.** El paciente se queja de dolor abdominal intenso y la radiografía de abdomen muestra el ciego dilatado. Un enema por contraste con solución acuosa, realizado con suavidad, descarta la posibilidad de una obstrucción mecánica. La presencia de leucocitosis o de un ciego aumentado de tamaño que excede los 12 a 15 cm puede representar un signo de ruptura inminente. En estos casos debe realizarse una cecostomía de emergencia (Clayman y col., 1981). En otras circunstancias menos urgentes se puede intentar la descompresión endoscópica.

Complicaciones del segmento intestinal aislado

Estrechez intestinal

La estrechez de los segmentos intestinales suele ser una complicación tardía, que ocurre principalmente en las vejigas iliales, aunque se ha descrito también en los uréteres ileales (Hardy y col., 1977). **Se cree que la estrechez es consecuencia de la depleción linfoide del intestino expuesto a la orina.** La depleción linfoide contribuye con la persistencia de la infección, la que puede provocar una estrechez en el asa media, siembra bacteriana de los tractos superiores y deterioro renal (Tapper y Folkman, 1976). Debido a la infección persistente y a la falta de resistencia intestinal a la acción deletérea de las bacterias se produce el edema submucoso con fibrosis y la formación de la estrechez. El segmento intestinal también puede estar bloqueado por la invasión por ganglios linfáticos mesentéricos hipertrofiados. **En el examen anatomopatológico de los segmentos intestinales que han tenido una exposición crónica a la orina es frecuente comprobar hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos, depleción linfoide submucosa, edema y fibrosis.**

Elongación del segmento

Otra complicación del segmento intestinal es la elongación –la que en ocasiones provoca un agrandamiento masivo. Cuando esto ocurre en las vejigas ileales o en los sustitutos ureterales, suele haber una obstrucción distal. En las derivaciones continentes, puede ser un signo de la imposibilidad de cateterizar el bolsillo en forma intermitente a una frecuencia suficiente. Si esto persiste, la presión aumentada puede provocar el deterioro de la función renal. El agrandamiento y la elongación del intestino también puede llevar a un vólvulo del segmento (fig. 106-12).

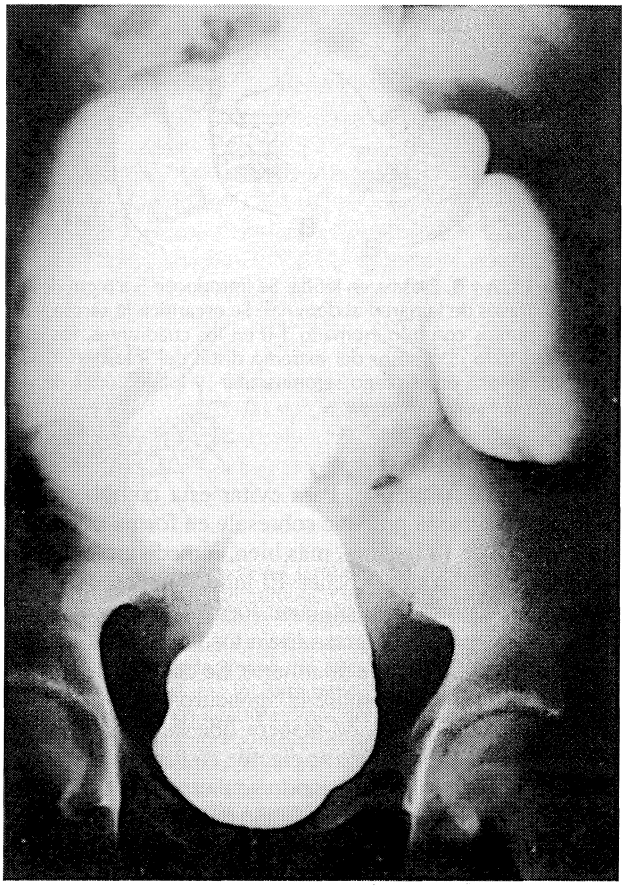


Fig. 106-12. Vólvulo de una vejiga ortotópica de colon derecho. Este segmento muestra un gran aumento del tamaño debido a que el paciente no aceptó un régimen de cateterizaciones intermitentes frecuentes.

Estomas abdominales

Se pueden crear dos tipos de estomas sobre la pared anterior del abdomen: los estomas planos y los estomas con protrusión. Para las derivaciones continentes, en las que se realiza la cateterización intermitente y sobre las cuales se coloca un pequeño apósito, se recomiendan los estomas planos. Se prefieren los estomas con protrusión cuando se usa un dispositivo colector. **Con el uso de un aparato en un estoma que protruye correctamente la incidencia de estenosis del estoma con sobrecrecimiento epitelial es menor, y cuanto mejor es el aparato menos problemas cutáneos alrededor del estoma se producen. Existen dos tipos de estomas con protrusión: el estoma terminal y la ileostomía con asa terminal. Casi todas las complicaciones de los estomas son resultado de errores técnicos durante su confección.** Por lo tanto, deben seguirse con minuciosidad los pasos técnicos específicos con el fin de minimizar esas complicaciones.

El sitio del estoma debe seleccionarse antes de la operación. Esto se lleva a cabo marcando el sitio del estoma con el paciente tanto en posición sedente como en decúbito dorsal, teniendo la precaución de ubicarlo sobre el músculo recto, a no menos de 5 cm de la línea de incisión programada. El punto elegido debe hallarse bien lejos de pliegues cutáneos, cicatrices, ombligo, zona del cinturón y prominencias óseas. Deben evitarse los sitios que han sido alterados previamente por la aplicación de radioterapia. **Todos los estomas deben estar ubicados a través de los vientres del músculo recto y localizados en el ápice de un rollo adiposo infraumbilical.** Si el estoma se coloca por fuera de la vaina del recto puede producirse una hernia paraestomática. El intestino debe atravesar la pared abdominal perpendicular a la cubierta peritoneal (es decir, debe pasar directamente). Debe quitarse la grasa o los apéndices epiploicos que circundan el margen del estoma y los aparatos deben colocarse en sala de operaciones.

Se efectúa una incisión circular en el sitio predeterminado. Se puede realizar una abertura circular perfecta en la piel colocando la anilla de la pinza de Kelly en el punto deseado y tomando la piel en el centro del orificio de la anilla con una pinza de Kocher. Mediante la tracción de la pinza de Kocher y empujando la pinza de Kelly con suavidad contra la pared abdominal se puede resecar un ojal pequeño de piel, con una sola pasada del bisturí. Esto crea una abertura circular perfecta en la piel. Sin embargo, debe recordarse que existe una gran tendencia a resecar demasiada piel, lo que provoca una abertura cir-

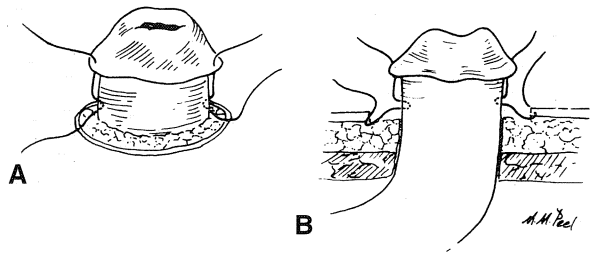


Fig. 106-13. A y **B.** Estoma en tetilla. Se introducen 5 a 6 cm de intestino a través de la pared abdominal. Se escarifica la serosa y se colocan puntos con hilo cromado 3-0 en los cuadrantes, los que atraviesan todo el espesor del extremo distal del intestino. Cada punto se coloca en el plano seromuscular y luego, antes de ser anudado, se fija a la dermis.

cular demasiado grande. Para evitar esta complicación, no debe cortarse la piel que sobresale en forma plana sobre la pinza de Kelly sino, más bien, inmediatamente por debajo de la pinza de Kocher. El tejido subcutáneo queda intacto. Esto se divulsiona en forma extensa pero, sin quitar grasa, porque la grasa cae a los lados del intestino y elimina cualquier espacio muerto. Se colocan pinzas de Kocher en la incisión sobre la aponeurosis y se traccionan en la zona media, de manera que la incisión de la aponeurosis y el peritoneo se efectúe en forma directa sobre la línea de piel y así cuando se cierre la incisión abdominal no provoque la angulación del intestino. La aponeurosis se incide en forma de cruz y el músculo recto se divulsiona. Se incide el peritoneo. La abertura debe permitir la introducción cómoda de dos dedos.

Estoma en tetilla: "en pimpollo"

Se coloca una pinza de Babcock a través de la abertura, se toma el intestino y se lleva a una distancia de 5 a 6 cm, para crear una tetilla de unos 2 a 3 cm de longitud

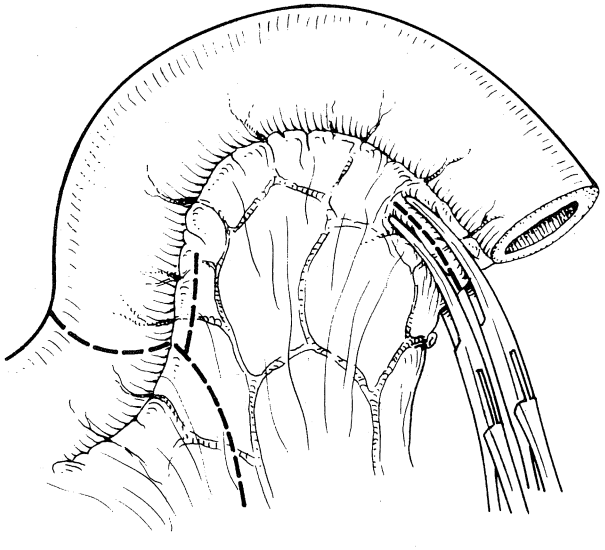


Fig. 106-14. Si el intestino está tironeado por el mesenterio, puede enderezarse haciendo una incisión en el mesenterio alejada varios centímetros de la serosa y paralela al intestino.

(fig. 106-13). Se colocan dos puntos de hilo cromado 3-0 a través de la capa seromuscular del intestino y el peritoneo sobre la pared abdominal anterior. Como alternativa la serosa puede suturarse a la aponeurosis con dos puntos de hilo cromado 2-0. Debe destacarse que, antes de suturar la serosa a la pared peritoneal, el mesenterio se alinea en su dirección anatómica normal. A menudo el íleon se curva cóncavo hacia el mesenterio. Si esta curvatura es muy pronunciada, el mesenterio puede ser incidido en forma parcial 1 cm desde la pared intestinal (fig. 106-14). Por lo tanto, a lo largo de toda la longitud del intestino queda una parte del intestino preservada. Esto rectifica significativamente la curva intestinal o lo hace por completo. Se colocan cuatro puntos con hilo cromado 3-0 en los cuadrantes, atravesando toda la pared del intestino y luego a través de la capa seromuscular a 3 a 4 cm del borde seccionado y, por último, a través de la capa cutánea subcuticular. Las suturas no deben atravesar el espesor completo de la piel, sino las capas subepidérmica y subdérmica.

Al anudar los puntos el intestino queda evertido y forma una tetilla o pezón. La realización de miotomías múltiples a través de la capa seromuscular del intestino por encima de la línea de la piel y antes de la creación de la tetilla puede conseguir una tetilla más segura. Las miotomías adhieren a las serosas entre sí y reducen el riesgo de retracción del estoma. Esto es muy útil en los pacientes obesos.

Estoma liso

Se colocan puntos con hilo cromado 3-0 en los 4 cuadrantes a través de todo el espesor del intestino (puntos totales), luego se pasan a través de la capa subdérmica de la piel y se anudan. Se colocan varios puntos entre las suturas de los cuadrantes, desde el intestino hasta la piel subdérmica. Esto crea un estoma plano, con un margen elevado de 1 mm.

Ileostomía en asa terminal

Los pacientes obesos tienen una pared abdominal gruesa y suelen tener un mesenterio ileal (mesoíleon) grueso y corto. Esto torna extremadamente difícil la confección del estoma ileal. **En el paciente obeso la ileostomía en asa terminal evita algunos de esos problemas y, en general, es más fácil de realizar que el procedimiento del íleon terminal** (fig. 106-15). Para crear este tipo de estoma se cierra el extremo distal del íleon como se describió antes para el cierre del extremo proximal de un segmento intestinal y se levanta un asa a través del vientre del músculo recto, contra la pared abdominal anterior. Esto evita que el borde mesentérico quede contra la pared abdominal anterior e impide que un lado de la ileostomía quede incluida en el mesenterio. Se requiere una apertura de piel algo mayor que la usada para el estoma terminal. Se elimina un disco de piel de 3 cm. Se extiende el tejido subcutáneo, se incide la aponeurosis, se divulsiona el recto y se incide el peritoneo como se describió antes. La apertura debe admitir la introducción cómoda de dos dedos. Se puede tirar del asa a través de la apertura de la pared abdominal, pa-

sando una cinta de hilera por una apertura pequeña del mesenterio, a una distancia del extremo distal que sea suficiente como para que ese extremo quede dentro del abdomen en el momento en que el asa es levantada a través de la pared abdominal. Mediante la tracción suave de la cinta de hilera el asa se extrae del abdomen.

La porción distal del intestino se pasa a través de la apertura de manera que el extremo cerrado descanse cefálico al cuerpo del segmento. Una vez que protruye una cantidad suficiente del asa y sobrepasa el borde cutáneo se pasa una pequeña varilla a través del orificio mesentérico en el vértice del asa, la cual mantiene el intestino sobre la pared abdominal anterior durante la sutura. Si el orificio del músculo recto es demasiado grande, puede cerrarse con puntos separados con hilo cromado 0, desde dentro del abdomen. La serosa se sutura al peritoneo sobre la pared abdominal anterior. La pared abdominal anterior se abre en dirección transversa en un punto a cuatro quintos, en dirección cefálica, de la porción más caudal del asa. Todo el espesor de la incisión caudal del intestino se sutura con la dermis, usando la técnica de la tetilla y sutura cromada 3-0. La apertura cefálica no funcionante se sutura directamente a la dermis. La varilla se sutura a la piel y se deja en el lugar durante 7 días.

Este tipo de estoma tiene una incidencia menor de estenosis del estoma pero tiene una incidencia mayor de hernias paraestomáticas (Emmott y col., 1985). Los estomas colónicos pueden crearse de forma bastante similar a los estomas terminales del íleon; sin embargo, su exteriorización suele ser más plana que evertida.

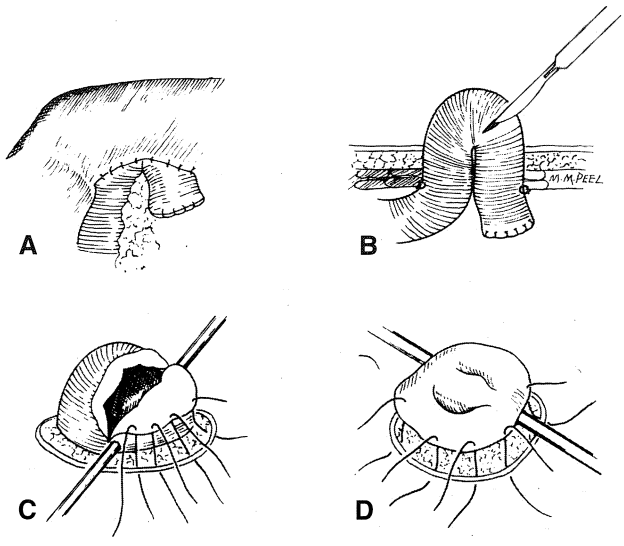


Fig. 106-15. Ileostomía en asa terminal. **A.** Luego de cerrar el extremo distal del asa y de introducir el intestino por la incisión en la pared abdominal se fija en el lugar mediante una varilla pasada a través del mesenterio. Se vuelve a alinear el mesenterio y se sutura el peritoneo a la serosa del intestino circunferencialmente. **B.** Se efectúa hace una incisión transversal en el intestino, en un punto ubicado a los cuatro quintos del asa en dirección cefálica. **C.** Se coloca una sutura simple fijando la porción cefálica del estoma a la capa dérmica de la piel con puntos separados de hilo cromado 3-0. **D.** Se colocan puntos de hilo cromado 3-0 en la cara inferior de la incisión, a puntos totales, luego a través del plano seromuscular y por último a través de la dermis. Con esto se consigue la eversión de la porción caudal del estoma.

Complicaciones de los estomas intestinales

Las complicaciones del estoma abdominal son el problema más común hallado en el período posoperatorio de una derivación intestinal urinaria. Las complicaciones tempranas de los estomas abdominales incluyen necrosis intestinal, sangrado, dermatitis, hernia paraestomal, prolapso, obstrucción, retracción estomática y estenosis estomática. En cierto punto, prácticamente todos los pacientes tienen una de esas complicaciones, muchas de las cuales puede disminuirse realizando un estoma en forma correcta. La mayoría de las complicaciones estomáticas puede reducirse en forma significativa y muchas de ellas ser eliminadas mediante las visitas periódicas al especialista en enterostomías, el uso apropiado de productos para el cuidado cutáneo, el empleo de adhesivos no irritativos, el mantenimiento de la acidez de la orina del aparato colector así como el llenado apropiado de éste.

Las lesiones cutáneas paraestomáticas pueden clasificarse en: 1) irritativas, manifestadas por hipopigmentación, hiperpigmentación y atrofia cutáneas; 2) erosivas eritematosas con aspecto de máculas, descamativas de la piel y con pérdida de la epidermis y 3) seudoverrugosas, así llamadas por su aspecto de verrugas (Borglund y col., 1988).

Se ha comunicado la aparición de estenosis estomática en un promedio de 20 a 24% de los pacientes con vejigas ileales y 10 a 20% de los pacientes con vejigas colónicas (véase cuadro 106-3). Esta incidencia se ha reducido considerablemente a partir del mejoramiento del cuidado estomático y del perfeccionamiento de los aparatos colectores. La estenosis estomática se produce menos con los estomas de asa que con los estomas terminales. Las hernias paraestomáticas ocurren con poca frecuencia (1 a 4%) con los estomas terminales y suelen ser más frecuentes con los estomas de asa, habiéndose comunicado incidencias que oscilan entre el 4 y el 20%.

El sangrado, la estenosis estomática y la dermatitis pueden reducirse mucho prestando los cuidados adecuados a la piel paraestomática y usando colectores apropiados alrededor de la protrusión del estoma. Las otras complicaciones se minimizan mediante una técnica quirúrgica apropiada.

En algunos casos se produce el sangrado masivo del conducto, a menudo como resultado de várices. Existen varias comunicaciones interesantes de pacientes que han desarrollado várices en la vejiga ileal, generalmente como resultado de disfunción hepática e hipertensión portal. El tratamiento de esta complicación mediante una derivación portosistémica transhepática y una angiografía y embolización transhepática es una técnica relativamente poco invasiva prometedora y es muy útil en los pacientes difíciles (Lashley y col., 1997; Medina y col., 1998).

ANASTOMOSIS URETEROINTESTINALES

El uréter puede anastomosarse al colon o al intestino delgado y generar anastomosis con reflujo o sin él. Exis-

te un debate muy importante sobre la conveniencia de las anastomosis con reflujo o sin reflujo en la reconstrucción del tracto urinario. El deterioro de los tractos superiores por el uso de la vejiga ileal y colónica se presenta, según los informes, en el 10 al 60% de los pacientes. En una serie el 49% de los tractos superiores mostraron modificaciones luego de la derivación, el 16% de las cuales se asoció con un aumento del nitrógeno ureico de 10 mg/dL o más (Schwarz y Jeffs, 1975). **El deterioro de los tractos superiores suele ser consecuencia de la infección, los cálculos o, menos común, de la obstrucción de la anastomosis intestinal ureteral.** Debido a que casi todos los conductos presentan bacteriuria y a que es indudable que el intestino no la inhibe y facilita entonces la colonización bacteriana muchos autores sostienen que la incidencia del deterioro renal podría minimizarse mediante la anastomosis sin reflujo.

La evidencia que indica que es preferible el sistema sin reflujo en las derivaciones intestinales urinarias proviene de varias observaciones. **En un grupo de pacientes en quienes se habían construido conductos colónicos sin reflujo, los que conservaron la anastomosis sin reflujo tuvieron menor incidencia de deterioro renal que los pacientes en quienes la anastomosis antirreflujo falló.** El seguimiento durante 9 a 20 años reveló que el 79% (22 de 28 pacientes) de las unidades renales de reflujo se deterioraron, mientras que entre las unidades sin reflujo solo se deterioró el 22% (11 de 51 pacientes) (Elder y col., 1979; Husmann y col., 1989). Otros autores han informado que en las derivaciones continentes la mayoría de los pacientes que experimentaron reflujo muestran dilatación y deterioro del tracto superior, mientras que con la anastomosis antirreflujo solo unos pocos muestran deterioro del tracto superior (Kock y col., 1978). Se han informado hallazgos similares en trabajos de experimentación con animales.

Si se crea un conducto de derivación colónico ureteral antirreflujo, al cabo de 3 meses solo el 7% de las unidades renales muestra signos de cicatriz pielonefrítica mientras que si se realiza una anastomosis con reflujo, las cicatrices aparecen en el 83% de las unidades renales. En ambos grupos la mitad de los conductos tiene bacteriuria significativa (Richie y Skinner, 1975). **Otros trabajos no han mostrado la misma alta incidencia de deterioro renal en relación con el reflujo ureterointestinal.** Mientras estudiaba los conductos colónicos, un grupo de investigadores no halló diferencia en la incidencia de deterioro renal, independientemente de que el conducto colónico experimentase reflujo o no: el 17% (5 de 29) de las unidades renales sin reflujo mostró deterioro en comparación con el 18% (5 de 27) de las unidades con reflujo (Hill y Ransley, 1983). En otra serie solo 3 de 135 unidades renales con anastomosis intestinal ureteral con reflujo y sin obstrucción mostraron signos de deterioro renal (Shapiro y col., 1975).

No se ha comprobado que las presiones de los conductos se transmitan a la pelvis renal. La presión dentro de la pelvis renal en las derivaciones con conductos con reflujo no supera el valor normal y no depende del segmento de intestino utilizado (p. ej., íleon o colon) (Magnus, 1977; Kamizaki y Cass, 1978; Hayashi y col., 1986). Es posible que las contracciones ureterales peristálticas no disminuyan la transmisión de la presión desde el intestino a la pelvis renal, lo que es una evidencia de la importancia de los uréteres normales. **En los casos de sustitución del uréter por el intestino la presencia de reflujo en la vejiga no ha generado ninguna diferencia.** La presión de vaciado es disminuida por el segmento intestinal distensible. Además, la función renal evaluada a los 2 a 5 años posteriores a la operación no difiere entre los pacientes portadores de conductos ileales o colónicos, tengan reflujo o no (Mansson y col., 1984). Por otra parte, **la realización de una anastomosis antirreflujo eficaz no evita la colonización bacteriana de la pelvis renal**. En seis de ocho pacientes con enterocistoplastias antirreflujo y en un paciente con una vejiga colónica antirreflujo, en quienes la ausencia de reflujo fue documentada mediante asagrafía, la aspiración percutánea de la pelvis renal reveló cultivos positivos (González y Reinberg, 1987). **Una ventaja reconocida de la anastomosis con reflujo en los pacientes que tienen urotelio y son propensos a la carcinogénesis es que el tracto superior puede seguirse periódicamente mediante la introducción de material de contraste por el conducto. De esos estudios se deduce que el reflujo asociado con una peristalsis ureteral anormal en presencia de bacteriuria o de obstrucción provoca el deterioro del riñón, pero no está bien establecido si el conducto o la derivación continente con reflujo y uréter normal sin obstrucción son perjudiciales para el riñón adulto.**

Aunque se han descrito muchas técnicas para la creación de varios tipos de anastomosis ureterointestinales, existen ciertos **principios básicos que hay que seguir en el caso de todas las anastomosis**, independientemente del tipo. **Solo se debe movilizar tanto uréter como sea necesario,** de modo que no sea redundante o se produzca tensión en la anastomosis. **La movilización no debe quitar el tejido periadventicial del uréter** porque este tejido contiene la irrigación sanguínea del uréter. El uréter debe limpiarse de su tejido adventicial a lo largo de 2 a 3 mm, en su parte más distal, donde se realiza la anastomosis mucosa ureterointestinal. **La anastomosis ureterointestinal debe realizarse con puntos reabsorbibles finos, los cuales se colocan de modo de crear una aposición hermética mucosa a mucosa. El intestino se lleva hacia el uréter y no viceversa** (es decir, el uréter no debe movilizarse mucho para poder ser introducido en la sección intestinal que se encuentra en la pared abdominal anterior). **Luego de completada la anastomosis el intestino se fija a la cavidad abdominal, con preferencia adyacente al sitio de la anastomosis ureterointestinal.** Si es posible, **la anastomosis debe llevarse hacia el retroperitoneo,** o debe colocarse un colgajo pediculado de peritoneo sobre ella.

En las derivaciones en las cuales el estoma intestinal es traído al abdomen y el extremo proximal del intestino se fija en el retroperitoneo, existen dos lugares donde el intestino debe ser convenientemente fijado al retroperitoneo sin poner en peligro su irrigación. El punto de fijación más conveniente es debajo de la raíz del mesenterio del intestino delgado, en el nivel de la apertura pelviana superior. La anastomosis ureterointestinal puede ser retroperitonizada en el nivel de la abertura pelviana supe-

rior, fijando el segmento intestinal a la pared posterior. Cuando los uréteres son cortos, se puede hacer una fijación al peritoneo posterior más cefálica colocando el extremo proximal en el cuadrante superior derecho, por encima de la salida de la arteria cólica derecha e inmediatamente por debajo del duodeno. Ésta es un área relativamente avascular y coloca al intestino bastante cerca de ambos riñones, reduciendo así la longitud del uréter requerida para alcanzar el segmento intestinal.

Quizá una de las complicaciones más difíciles de manejar de la anastomosis ureterointestinal es la estrechez. **En general las estrecheces son causadas por isquemia, filtración de orina, radiación o infección.** La incidencia de filtración de orina en todos los tipos de anastomosis ureterointestinal es de 3 a 5% (véase cuadro 106-3). **Esta incidencia puede reducirse casi a cero si se usan tutores de silicona blanda** (Silastic®). En una serie de anastomosis ureterointestinales realizadas en la misma institución el grupo al que no se colocó tutor tuvo tasas de filtración anastomótica y de estrechez de 2 y 4%, respectivamente. Cuando se utilizaron tutores rígidos que no eran de Silastic, la incidencia de estrechez fue del 10%. En cambio, cuando se utilizaron tutores de Silastic blandos no se produjeron estrecheces ni filtraciones (Regan y Barrett, 1985). En una serie similar, en la cual se confeccionaron vejigas colónicas luego de operaciones de exenteración ginecológica, el grupo sin tutor tuvo una tasa de filtración urinaria del 18%, una cifra similar a la tasa de estrechez, mientras que aquellos en los que se colocó un tutor tuvieron una tasa de filtración del 3% y una tasa de estrechez del 8% (Beddoe y col., 1987). Por lo tanto, la evidencia indica que los tutores modernos de Silastic blando son efectivos para reducir la incidencia de filtración y la formación posterior de estrechez. Además, el uso de técnicas y materiales de sutura mejores ha reducido la incidencia de estrechez en las anastomosis antirreflujo. Una serie de 1996 de anastomosis colonicoureteral antirreflujo informó un 8% de incidencia en la formación de estrecheces (Stein y col., 1996).

La creación de un túnel submucoso en los procedimientos usados en las anastomosis antirreflujo a menudo permite la inyección submucosa de solución salina con una aguja de calibre 25 para elevar la mucosa sobre la capa seromuscular. Esto facilita mucho la disección (Menon y col., 1982).

Estos principios de técnica quirúrgica son comunes a todas las anastomosis ureterointestinales. Sin embargo, cada tipo de anastomosis ureterointestinal tiene pasos técnicos específicos para su creación. Se tratará primero la técnica usada para la anastomosis ureterointestinal seguida de la técnica para la anastomosis del intestino delgado con el uréter.

Anastomosis ureterocolónica

Técnica combinada de Leadbetter y Clarke

La técnica combinada de Leadbetter y Clarke para la anastomosis ureterocolónica antirreflujo implica el uso de un túnel submucoso. La técnica combina la anastomosis ureterocolónica de Nesbit, consistente en una anastomosis indirecta al intestino, con reflujo, con la técnica de tunelización de Coffey (fig. 106-16) (Leadbetter y Clarke, 1954). Se incide la tenia anterior en forma oblicua, unos 2,5 a 3 cm, tan cerca del borde mesentérico como sea posible. Se diseca la mucosa de la muscular a lo largo de toda la incisión. En el extremo distal de la incisión en la tenia se toma la mucosa con una pinza fina de Adson y se corta un pequeño ojal. Se espatula el uréter unos 5 a 7 mm para crear una anastomosis indirecta. El uréter se sutura mucosa a mucosa con PDS 5-0, sea con una sutura continua o con puntos separados, y los nudos quedan del lado de afuera. Si la línea de sutura va a ser continua, es conveniente comenzar la anastomosis en el vértice del uréter. Se anuda esta sutura y la hilera posterior se continúa hasta la parte más distal del uréter, donde se vuelve a anudar; la segunda sutura continua completa la cara anterior. La capa seromuscular se reaproxima sobre el uréter en forma laxa de manera que "el uréter se halle en el intestino como una hamaca, sin estar comprimido" (Leadbetter y Clarke, 1954). El intestino debe fijarse al peritoneo sin crear tensión sobre los uréteres. Las complicaciones conocidas con este procedimiento representan una tasa de filtración de 2,5%; el porcentaje del deterioro del tracto superior varía entre 4,3 y 25% y la tasa de estrechez varía entre 8 y 14% (cuadro 106-4).

Técnica transcolónica de Goodwin

La técnica transcolónica de Goodwin establece una anastomosis ureterocolónica antirreflujo creando un túnel

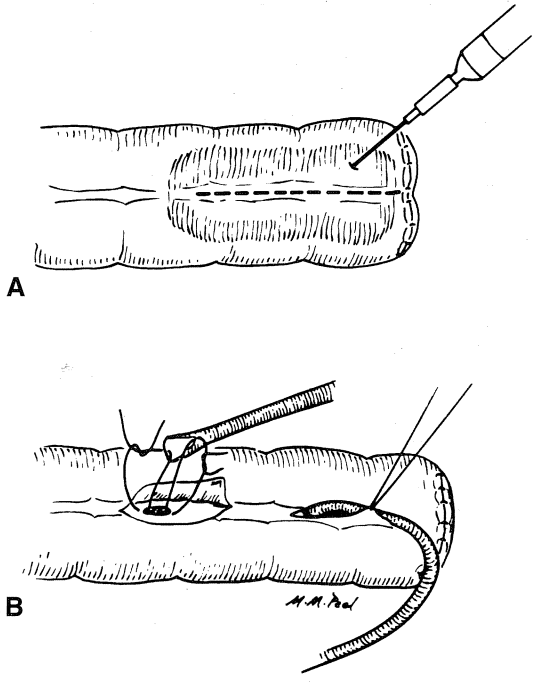


Fig. 106-16. Anastomosis ureterointestinal de Leadbetter-Clarke. **A.** La inyección de los tejidos submucosos con solución fisiológica facilita la disección. **B.** Se realiza una incisión lineal en la tenia, la cual se levanta y se visualiza la mucosa. Se extirpa un ojal pequeño, el uréter se secciona en forma de espátula y luego se sutura a la mucosa con PDS 5-0. El plano seromuscular se sutura sobre el uréter, con cuidado de no incluirlo ni ocluirlo.

Cuadro 106-4. *Complicaciones de las anastomosis ureterointestinales*

Procedimientos	*Pacientes (n)*	*Estrechez (%)*	*Filtración (%)*	*Reflujo (%)*
Colon				
Leadbetter-Clark[a-d]	127	14	3	4
Strickler[e]	28	14	—	—
Pagano[f]	63	7	3	6
Intestino delgado				
Bricker[g,h]	1.809	7	4	—
Y de Wallace[i-k]	129	3	2	—
Tetilla[h]	37	8	—	17
Túnel seroso[l]	10	10	—	0
LeDuc[m-p]	82	5	2	13

Datos de [a]Hagen-Cook y Althausen, 1979; [b]Leadbetter y Clarke, 1954; [c]Hill y Ransley, 1983; [d]King, 1987; [e]Jacobs y Young, 1980; [f]Pagano y col., 1984; [g]Clark, 1979; [h]Patil y col., 1976; [i]Clark, 1979; [j]Beckley y col., 1982; [k]Wendel y col., 1969; [l]Starr y col., 1975; [m]Hautmann y col., 1988; [n]LeDuc y col., 1987; [o]Klein y col., 1986; [p]Lockhart y Bejany, 1987.

submucoso (fig. 106-17). Con esta técnica, la anastomosis se realiza desde dentro del intestino (Goodwin y col., 1953). Si se realiza en el intestino en continuidad con el tracto gastrointestinal, se aplica un clamp oclusivo atraumático en forma transversal en el intestino, en sentido cefálico hasta el punto deseado para la anastomosis ureterointestinal. Este clamp se coloca flojo sobre el intestino de manera que no ocluya la irrigación arterial del mesenterio. Se efectúa una incisión vertical en la cara anterior del intestino y se identifica el punto deseado de entrada del uréter en el intestino. En la mucosa posterior se efectúa una incisión de 0,5 cm y mediante una pinza curva se diseca la mucosa de la capa submucosa, en forma oblicua, de medial a lateral. La pinza se pasa por debajo de la mucosa una distancia aproximada de 3 a 4 cm y luego se lleva a través de la serosa. Luego se toma el punto de tracción que se ha colocado sobre el uréter y se introduce el uréter dentro del colon. Ambos uréteres deben introducirse en el intestino antes de ser suturados a la mucosa. Los uréteres deben descansar sin tensión ni angulación. A través del uréter se pasa una sonda de alimentación N° 5 para controlar que no se acode cuando pasa por la pared del intestino. Se reseca el uréter redundante, se corta en forma de espátula su extremo y se sutura a la mucosa con puntos PDS 5-0 separados, teniendo la precaución de incluir parte de la muscular junto con la mucosa, de manera que el uréter quede bien fijo en el lugar. En ambos uréteres se coloca un tutor de Silastic. Como los uréteres vienen a través de la serosa sin el intestino, su adventicia se sutura a la serosa del colon con dos PDS 4-0. La pared intestinal anterior se cierra en dos planos. Los resultados obtenidos con esta técnica son bastante satisfactorios; sin embargo, no existen datos específicos sobre la tasa de complicaciones.

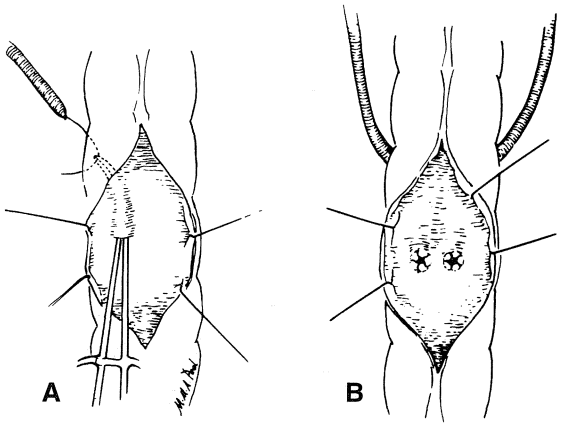


Fig. 106-17. Técnica transcolónica de Goodwin. **A.** El intestino se abre sobre su superficie anterior; se crea un pequeño orificio en la mucosa y mediante una pinza mosquito se separa la mucosa de la submucosa, extendiéndose lateralmente. Antes de que la pinza salga por la pared serosa se crea un túnel de 3 a 4 cm. Se toma el uréter y se introduce por el túnel submucoso. **B.** Antes de que ambos uréteres se seccionen en forma de espátula y se suturen circunferencialmente a la mucosa se introducen en el intestino a través de sus túneles submucosos. Para lograr la fijación los puntos también deben incorporar una parte de la muscular. La adventicia del uréter se fija a la serosa colónica con puntos separados PDS 5-0, en el punto donde entra en la pared lateral del colon, adyacente al mesenterio.

Técnica de Strickler

Mediante la técnica de Strickler se establece una anastomosis ureterocolónica antirreflujo realizando un túnel submucoso (fig. 106-18) (Strickler, 1965; Jacobs y Young, 1980). Se efectúa una incisión de 1 cm sobre el margen de la tenia. En un principio la técnica describía la resección de un ojal de 2 mm de tejido seromuscular. Con una pinza se realiza un túnel de 2 cm, lateral e inferior a la capa seromuscular. Se incide el plano seromuscular, teniendo cuidado de no tomar la mucosa e incidira en forma inadvertida. Se levanta el punto de reparo del uréter y se introduce a través del túnel submucoso. El uréter es seccionado en forma de espátula unos 0,5 cm. Se reseca un ojal de mucosa y se sutura todo el espesor del uréter a la mucosa del intestino, con una sutura continua o puntos separados con PDS 5-0. Se vuelve a aproximar la serosa al uréter con puntos de hilo de seda 4-0. La línea de sutura de la serosa es perpendicular al curso del uréter. También, los uréteres se fijan cuando entran en la serosa

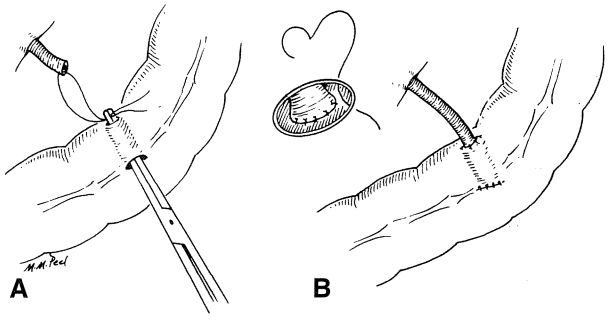


Fig. 106-18. Anastomosis ureterointestinal de Strickler. **A.** Se realiza una incisión lineal pequeña en la tenia y se diseca lateralmente la submucosa desde la mucosa. Luego de un tramo de 3 a 4 cm se crea un orificio en la serosa y se pasa el uréter. **B.** Se extirpa un ojal de mucosa y el uréter se espatula y se sutura a la mucosa con PDS 5-0. Se cierra la incisión de la tenia con puntos separados y se coloca un punto en la adventicia en la entrada del uréter en el colon, con el cual se lo fija a la serosa del colon.

con PDS 4-0. Se coloca un colgajo peritoneal lateral sobre la anastomosis. La ventaja de esta anastomosis consiste en que, debido a que las tenias no requieren ser alineadas, uno puede formar el túnel siguiendo el curso normal del uréter y evitar la angulación. Esta técnica previene muy bien el reflujo pero se asocia con una tasa de estrechez cercana al 14% (véase cuadro 106-4).

Técnica de Pagano

La técnica de Pagano crea una anastomosis ureterointestinal antirreflujo mediante la confección de un túnel submucoso (fig. 106-19) (Pagano, 1980). Se realiza una incisión en la tenia, de 4 a 5 cm de longitud, y se separa la capa seromuscular de la mucosa sobre ambos lados de la tenia, tan lejos lateralmente del borde mesentérico como sea posible. El uréter se lleva lateralmente por un extremo (es decir, el extremo distal) y se deja en un túnel de 4 a 5 cm paralelo al borde mesentérico. Se extirpa un ojal de mucosa y los uréteres se seccionan en forma de espátula y se suturan a la mucosa con un punto continuo o con puntos separados de PDS 5-0. Luego, se efectúa un cierre delicado del plano seromuscular en la línea media, con puntos de hilo de seda. Cada punto toma en la línea media la capa seromuscular de la tenia y la mucosa. Los informes sobre esta técnica refieren una tasa de complicación baja. La tasa de filtración es de casi el 3%, la tasa de estrechez del 7% y la tasa de reflujo se aproxima al 6% (véase cuadro 106-4) (Pagano y col., 1984).

Técnicas de Cordonnier y Nesbit

En el caso de las técnicas de Cordonnier y Nesbit no se emplea túnel, sino anastomosis directas entre el uréter y el colon, con reflujo (Nesbit, 1949; Cordonnier, 1950); no son recomendables para las ureterosigmoideostomías y quizá su papel sea solo el de crear una anastomosis en un reservorio ureterocolónico con reflujo; se realizan en forma muy semejante a la anastomosis de Bricker utilizada para el intestino delgado (véase más adelante).

Anastomosis del intestino delgado

Existen varias anastomosis del intestino delgado con el uréter, las cuales son de dos tipos: terminolateral y terminoterminal. La anastomosis terminolateral puede realizarse con reflujo o sin reflujo.

Anastomosis de Bricker

La anastomosis de Bricker es una anastomosis terminolateral entre el intestino delgado y el uréter, de realización simple y con una tasa de complicación baja (fig. 106-20) (Bricker, 1950). Aunque en un comienzo fue descrita para el intestino delgado, puede emplearse en cualquier segmento apropiado del intestino. La descripción original incluía la sutura de la adventicia del uréter a la serosa intestinal, con puntos separados de hilo de seda. Se llevaba a cabo una incisión en la mucosa y la serosa; se extirpaba un ojal de mucosa y, mediante puntos reabsorbibles de hilo cromado, se suturaba toda la pared del uréter a la mucosa

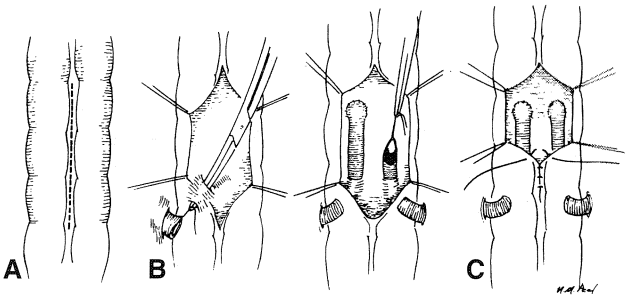


Fig. 106-19. Anastomosis ureterointestinal de Pagano. **A.** Se realiza una incisión lineal en la tenia de 4 a 5 cm de longitud. **B.** Desde la mucosa se realiza una disección lateral de la submucosa sobre ambos lados del nivel del mesenterio. Los uréteres se introducen en el túnel submucoso en la parte distal y se suturan a la mucosa en la parte proximal con puntos PDS 5-0. **C.** Se vuelve a aproximar la serosa, incorporando mucosa en la línea media.

del intestino. Luego, el plano anterior de la adventicia ureteral era suturado con puntos de hilo de seda separados a la serosa intestinal. Un método más sencillo para realizar esta anastomosis es extirpando un ojal pequeño de tejido seromuscular y mucosa, espatulando el uréter 0,5 cm y colocando una sutura del espesor completo del uréter al espesor completo del intestino (es decir, la mucosa y la capa seromuscular a la pared del uréter), con puntos separados con una sutura continua con PDS 5-0. Se canaliza la anastomosis con un catéter Silastic blando. La tasa de estrechez de esta anastomosis varía entre el 4 y el 22% (promedio, 7%) con una tasa de filtración de orina de alrededor del 4% en ausencia de tutores (véase cuadro 106-4).

Técnica de Wallace

Una técnica anastomótica empleada con frecuencia es la de Wallace, en la cual el extremo del intestino se sutu-

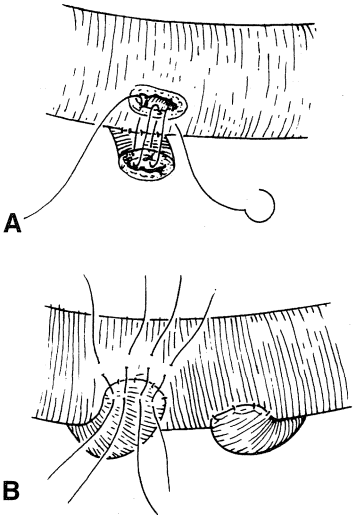


Fig. 106-20. Anastomosis ureterointestinal de Bricker. **A.** Se sutura la adventicia del uréter a la serosa del intestino. Se extirpa un ojal pequeño de serosa y mucosa. Con puntos separados PDS 5-0 se aproxima el uréter a la mucosa y la serosa. **B.** El plano anterior se completa con puntos separados que pasan por la adventicia ureteral y la serosa del intestino delgado.

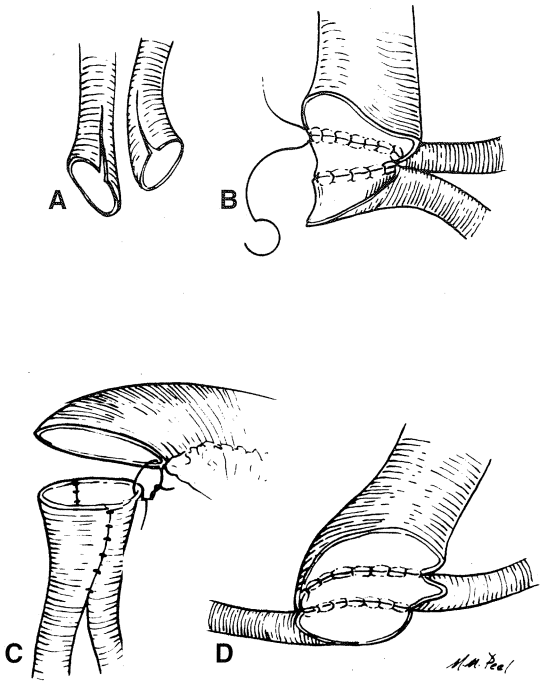


Fig. 106-21. Anastomosis ureterointestinal de Wallace. **A.** A ambos uréteres se contan en forma de espátula y se dejan adyacentes entre sí. **B.** Se sutura el vértice de uno de los uréteres al vértice del otro con PDS 5-0. Luego se suturan juntas las paredes mediales posteriores de ambos uréteres con puntos separados o continuos PDS 5-0; los puntos se anudan hacia afuera. **C.** Se forma una anastomosis de tipo Y completando la hilera anterior de las paredes ureterales anterolaterales como se muestra en **B** y suturando luego los extremos de los uréteres directamente al intestino. **D.** La anastomosis **cefalocaudal** comprende la sutura del vértice de uno de los uréteres al extremo del otro. Las paredes mediales posteriores se suturan juntas y luego los extremos y las paredes laterales se suturan al intestino.

ra al extremo del uréter (fig. 106-21) (Wallace, 1970; Albert y Persky, 1971); es una anastomosis con reflujo. El segmento intestinal empleado puede ser del intestino delgado o del colon. Existen tres tipos básicos de anastomosis: 1) el extremo del uréter se sutura al extremo del otro uréter, y esta anastomosis combinada se sutura al extremo del intestino; 2) los uréteres se anastomosan en Y, y esta anastomosis se sutura al extremo del intestino; 3) se realiza una anastomosis ureteroureteral cefalocaudal, la que luego se sutura al extremo del intestino. Los uréteres son espatulados en 1,5 a 2 cm y para cada anastomosis se utiliza PDS 5-0 fino.

Para la primera anastomosis se coloca un punto delicado en la parte más alta del uréter, con el nudo hacia afuera. Las paredes posterior y medial del uréter se suturan juntas y las paredes lateral y anterior se suturan directamente al intestino, con PDS 5-0 separados. Donde la línea de sutura del extremo de los uréteres llega al intestino, se coloca un punto de colchonero para que la anastomosis quede hermética. Si se desea una anastomosis de tipo Y, luego de haber suturado juntas las paredes ureterales posteriores, como se describió antes, las paredes anteriores del uréter se aponen y el extremo de la anastomosis combinada se sutura al intestino. Una vez más, donde la línea de sutura se encuentra con el intestino se coloca un punto de colchonero de manera que la anastomosis quede hermética. La anastomosis cabeza a cola implica la sutura del extremo de un uréter al vértice del otro. Se aproximan las paredes posteromediales de los dos uréteres. Las paredes anterolaterales se suturan al intestino. La tasa de complicación de la anastomosis de Wallace es la más baja de todas las técnicas anastomóticas ureterointestinales. La formación de estrechez llega a cerca del 3%, el deterioro del tracto superior es de alrededor del 4% y la filtración del 2% (véase cuadro 106-4). No se recomienda la técnica de Wallace para los pacientes con carcinoma in situ extenso o para los que tienen alta posibilidad de tumor recurrente del uréter. Una recurrencia del tumor en la línea anastomótica de un uréter bloquearía ambos uréteres y causaría uremia por obstrucción bilateral.

Las dos anastomosis ureterointestinales de intestino delgado descritas antes son con reflujo. Las técnicas que siguen describen las anastomosis antirreflujo.

Anastomosis del intestino delgado tunelizada

Mediante la anastomosis del intestino delgado tunelizada intenta lograr una anastomosis antirreflujo por la creación de un túnel submucoso (fig. 106-22) (Starr y col., 1975). Se efectúan dos incisiones en la serosa de 0,5 cm, sobre el borde antimesentérico, a una distancia de 2,5 cm desde el ángulo derecho hasta el eje longitudinal del intestino. Luego, la capa seromuscular se separa con suavidad de la mucosa con una pinza roma. Se pasa el uréter a través de una incisión, se extirpa un ojal de la mucosa sobre la otra incisión, el uréter se secciona en forma de espátula y se sutura a la mucosa con puntos separados PDS 5-0. Luego, se cierra la serosa con puntos separados de hilo de seda 4-0 y la adventicia del uréter se sutura a la serosa en su entrada a través de la serosa intestinal Se han comunicado resultados satisfactorios, no obstante el uso de esta técnica no se encuentra muy difundido; por lo tanto, no se han realizado seguimientos a largo plazo.

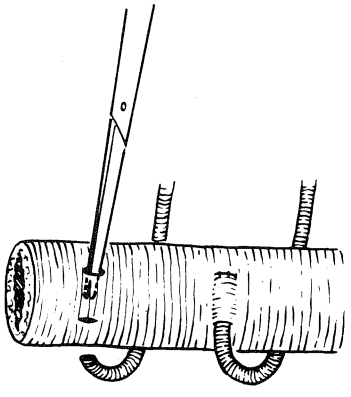


Fig. 106-22. Anastomosis tunelizada del intestino delgado. Se realiza una incisión transversal pequeña en el intestino delgado y otra incisión transversal paralela de 3 cm. Se crea un túnel submucoso, se extirpa un ojal de mucosa y se introduce el uréter a través del túnel, el cual se sutura luego directamente a la mucosa. Se cierra la apertura de la serosa y se sutura la adventicia del uréter, la cual se fija a la serosa en el punto donde el uréter entra en el intestino delgado.

Técnica de la tetilla seccionada

La técnica de la tetilla seccionada intenta crear una anastomosis antirreflujo mediante un mecanismo de tipo válvula de pezón; puede aplicarse al intestino delgado o al grueso. Esta técnica fue descrita por Griffiths e implica la formación de una tetilla en el uréter y su implantación dentro del intestino delgado (fig. 106-23) (Turner-Warwick y Ashken, 1967). Se efectúa una incisión longitudinal de 0,5 cm en el uréter y la pared ureteral se invierte sobre sí misma creando una tetilla de una longitud de por lo menos el doble de su ancho. El capuchón se estabiliza en los ángulos mediante suturas. Se reseca un ojal de tejido seromuscular y mucoso, y luego el uréter se coloca dentro del intestino de manera que haga protrusión a través de la mucosa. La adventicia proximal inmediata al punto donde el uréter ha sido suturado a sí mismo se sutura con un punto total a la pared intestinal con PDS 5-0 separados. Se coloca un tutor dentro de la anastomosis. En una serie este tipo de anastomosis previno el reflujo en más del 50% de los pacientes; en otras series inmediatas posteriores cerca del 80% de los pacientes era portador de una anastomosis antirreflujo con una incidencia aceptablemente baja de estenosis (véase cuadro 106-4). La tasa de estrechez se aproxima al 8% (DeCarli y col., 1997).

Técnica de LeDuc

La técnica de LeDuc permite realizar una anastomosis antirreflujo dejando el uréter en el interior de la pared intestinal, la que al reepitelizarse termina formando un túnel submucoso (fig. 106-24) (LeDuc y col., 1987). Esta técnica se ha utilizado para evitar el reflujo en las anastomosis del uréter con el intestino delgado. Es necesario que la exposición sea excelente ya que el intestino delgado debe ser abierto unos 5 cm a lo largo de su borde antimesentérico. Se inciden unos 3 cm de mucosa a partir de 2 cm proximal al borde seccionado del intestino. Es importante comenzar el túnel mucoso lejos del borde cortante del intestino para que al cerrar el intestino distal sea suficiente y no se ponga en peligro el punto de entrada del uréter. Luego, se lleva el uréter a través de la serosa, en la parte más distal del canal mucoso, se deja en el túnel, se espatula y se sutura al extremo proximal del canal con PDS 5-0 separados, tomando todo el espesor de la pared ureteral para luego fijarlo a los planos muscular y mucoso del intestino. Luego, la mucosa del canal intestinal se sutura a la adventicia del uréter. La mucosa del intestino no debe suturarse sobre el uréter sino más bien sobre su cara lateral. La idea es que más tarde la mucosa crece sobre el vértice del uréter. La adventicia del uréter se sutura a la serosa del intestino delgado con puntos de hilo de seda 4-0, en el sitio donde entra el uréter. Los tutores deben colocarse en el uréter sin hallar resistencia, para estar seguros de que no existe angulación. El intestino se fija a la pared corporal, cerca del sitio de implantación ureteral, para evitar las angulaciones de los uréteres. La tasa de complicación de esta técnica es relativamente baja, aunque el seguimiento también es relativamente corto. El 87% de los pacientes mantiene la válvula antirreflujo, con un 5% de incidencia de estrechez y un 2% de incidencia de filtración de orina (Schwaibold y col., 1998) (véase cuadro 106-4).

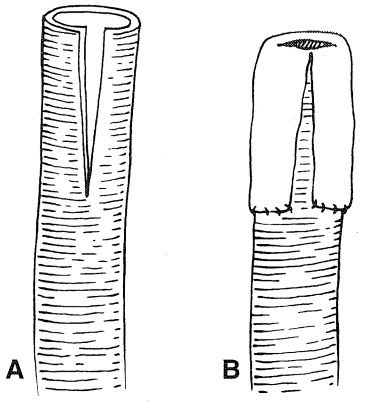


Fig. 106-23. A y **B.** Técnica de la tetilla seccionada. El uréter se corta en forma de espátula y se invierte sobre sí mismo. El extremo del uréter se fija a su adventicia con puntos separados PDS 5-0.

Existen varios tipos de anastomosis entre el intestino delgado y el uréter que consisten sobre todo en dejar el uréter incluido en la serosa del intestino delgado o en la disección de la mucosa en la válvula tuneliforme. Ninguna de ellas ha mostrado permanecer útil durante un tiempo prolongado. Por otra parte, la modificaciones pequeñas realizadas a esas técnicas no han servido de mucho. En realidad lo que se ha utilizado con buen resultado son las superficies yuxtapuestas de dos segmentos del intestino delgado con la incorporación del uréter entre ambas, en particular en las derivaciones continentes en las que se emplea el intestino delgado.

Anastomosis en hamaca

La anastomosis en hamaca implica la unión de ambos uréteres y su implantación en el intestino delgado sin permitir el reflujo. El intestino delgado se cierra en su extremo proximal y se efectúan tres incisiones de 10 cm de longitud con una separación de 1 a 2 cm desde el plano

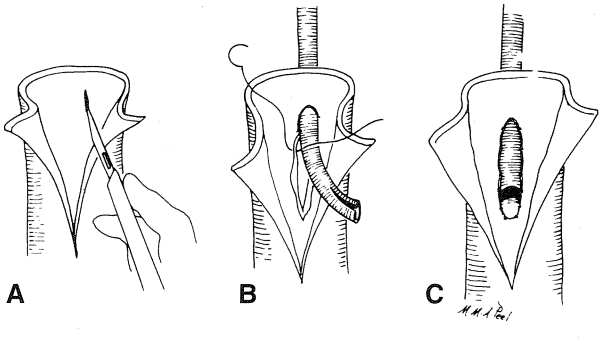


Fig. 106-24. Anastomosis ureterointestinal de LeDuc. **A.** Se abren unos 4 a 5 cm del intestino delgado. Se realiza una incisión longitudinal en la mucosa. **B.** Se crea un orificio en la serosa del extremo distal de la incisión mucosa, por donde luego se introduce el uréter. La entrada del uréter a través de la serosa debe estar al menos 2 cm proximal al borde seccionado del intestino para conseguir una longitud de intestino suficiente que permita el cierre del extremo. **C.** El uréter se secciona en forma de espátula y se sutura a las capas mucosa y muscular. La mucosa no se vuelve a aproximar sobre el vértice del uréter sino que, más bien, se sutura en su cara lateral.

seromuscular hasta la mucosa. Estas incisiones son entrecruzadas y actúan como una hamaca. Los uréteres son unidos entre sí por la técnia de Wallace y suturados a la mucosa intestinal. Éstos se entierran mediante el cierre de la pared intestinal con puntos seromusculares de ácido poliglicólico 3-0 (Hirdes y col., 1988). Con esta técnica la incidencia de estenosis ureteroileal es del 6% y la incidencia de reflujo ronda el 20%. Por otra parte, el seguimiento es relativamente corto.

Válvulas intestinales antirreflujo

Otra técnica para prevenir el reflujo en el uréter consiste en la creación de un mecanismo antirreflujo con intestino distal para la anastomosis ureterointestinal. El uréter se sutura mediante las técnicas de Bricker o de Wallace (como se describió antes) en el extremo del intestino, mientras que el intestino se usa para crear una válvula unidireccional. Existen tres tipos básicos de mecanismos antirreflujo que involucran el empleo del intestino y son de uso frecuente: 1) la intususcepción ileocecal, 2) la intususcepción ileoileal y 3) la válvula de tetilla ileal ubicada dentro del colon.

Válvula con intususcepción ileocecal

Se diseca un tramo de 8 cm del mesenterio ileal a partir del ciego y luego hacia la parte proximal (fig. 106-25). Al menos 5 cm del íleon proximal hasta el mesenterio liberado deben quedar intactos para asegurar la viabilidad intestinal. Por lo tanto, el íleon no debe seccionarse a menos de 13 cm de la unión ileocecal. Se coloca un catéter 22 Fr a través del íleon dentro del ciego. Se escarifica la serosa ileal mediante incisiones cruzadas múltiples, con un bisturí o un electrocauterio. Se realiza la intususcepción del segmento de 8 cm de íleon sobre el catéter introducido en el ciego y se fija a la pared cecal con puntos de hilo de seda 3-0, que se colocan cada 2 mm en toda la circunferencia. Existe una tendencia moderada de la válvula a no funcionar, ya que la posibilidad de que la intususcepción se reduzca es significativa. En una serie el mecanismo antirreflujo permaneció intacto en el 55% de los pacientes controlados durante un tiempo prolongado (Hensle y Burbige, 1985). La intususcepción puede realizarse con mayor seguridad empleando una modificación descrita por King (1987). Se diseca el mesenterio como se describió antes. Se abre el ciego a lo largo de una tenia y el íleon se invagina sobre el catéter, bajo visión directa. En el sitio de la pared cecal donde yace el íleon invaginado, tanto la mucosa del íleon como la mucosa cecal adyacente a él se inciden hasta llegar al músculo. Los músculos se suturan entre sí con puntos separados con hilo cromado 3-0. El seguimiento a largo plazo de ocho pacientes en los que se usó la técnica modificada reveló que siete de ellos conservaban la válvula antirreflujo (Friedman y col., 1992).

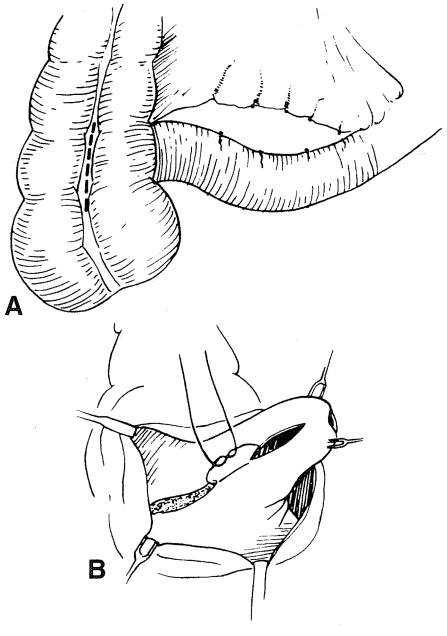


Fig. 106-25. Intususcepción ileocecal. **A.** Se limpia la mucosa de un segmento de 8 cm del mesenterio ileal a partir de la unión ileocecal. Al menos 5 cm de mesenterio permanecen fijos al íleon proximal. Se realiza una incisión a lo largo de la tenia en el nivel de la válvula ileocecal. **B.** Se realiza la intususcepción del íleon sobre un catéter 22 Fr dentro del ciego bajo visión directa. Se incide la mucosa de segmento invaginado así como la mucosa del ciego adyacente. Los planos musculares de ambos segmentos se unen. La serosa del íleon se fija a la serosa del ciego con puntos separados de seda 3-0, circunferenciales (no dibujado).

Válvula con intususcepción ileal

Se limpia la serosa de un segmento de 8 cm de mesenterio ileal (fig. 106-26). Ello debe realizarse a 5 cm del mesenterio ileal proximal y distal hasta el segmento ya preparado para garantizar una irrigación sanguínea apropiada. Los uréteres se suturan al extremo proximal del íleon. Se abre el extremo distal del íleon a lo largo del borde antimesentérico hasta pasar 2 a 3 cm de mesenterio ya limpio, con el fin de obtener una exposición adecuada y

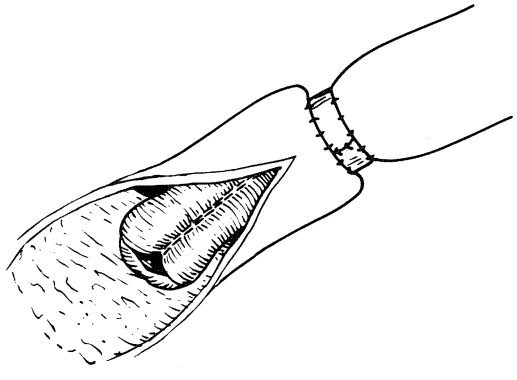


Fig. 106-26. Válvula ileal en tetilla por intususcepción. Se limpia la serosa de ocho centímetros del mesenterio ileal. Se abre el mesenterio de la parte distal del íleon a unos 2 a 3 cm de la apertura. Se efectúa la intususcepción de cinco centímetros del íleon y se fija en el lugar colocando grapas en los cuadrantes. Se incide la mucosa ileal adyacente a una incisión realizada en el segmento invaginado y los dos planos musculares se suturan con puntos separados de hilo cromado 3-0. La serosa del segmento invaginado se sutura circunferencialmente a la base del íleon, dentro del cual se realiza la intususcepción del segmento proximal con puntos separados de seda.

una visualización directa del segmento invaginado. Se coloca una pinza de Babcock en la luz intestinal y se toma una parte de la pared intestinal para invaginarla luego con un dedo dentro de la pinza. Se realiza la intususcepción del segmento ileal empujando con la pinza de Babcock mientras se efectúa una tracción suave en forma constante. En general, si se encuentra resistencia, se debe a que el mesenterio es demasiado voluminoso y debe quitarse la grasa con cuidado antes de tratar nuevamente de efectuar la intususcepción. Deben protruir 5 cm del segmento invaginado. Se utiliza una engrapadora gastrointestinal sin hoja de corte o la engrapadora lineal, retirando de cualquiera de ellas 5 a 8 grapas distales en forma previa; se colocan tres hileras de grapas con la primera y 4 hileras con la última, en cuadrantes, para fijar la intususcepción. El tamaño de las grapas debe ser de 4,8 mm. Las grapas proximales son importantes para fijar la intususcepción y prevenir su reducción mientras que las grapas distales son menos efectivas y más proclives a estar expuestas a la orina y, por lo tanto, a facilitar la formación de cálculos. Es por ello que antes de colocar el cartucho de grapas en la engrapadora y de colocar las grapas en la intususcepción se retiran las ocho últimas grapas. Con el cauterio la mucosa de la intususcepción se incide sobre su eje longitudinal. Adyacente a esta incisión se efectúa otra incisión en la mucosa del íleon. Se expone la muscular de ambas y se suturan entre sí con puntos separados de hilo cromado 3-0. Luego, se sutura toda la circunferencia de la serosa distal a la parte proximal de la serosa del segmento invaginado, con puntos de material no reabsorbible 3-0. Esto se realiza para fijar la intususcepción y evitar su reducción con la falla consecuente del mecanismo antirreflujo. El 90% de las veces la válvula es eficaz para la prevención del reflujo (Kock y col., 1982; Skinner y col., 1989).

Válvula en forma de tetilla

La válvula antirreflujo intestinal más sencilla de realizar es la válvula en tetilla confeccionada con íleon (fig. 106-27) (Stone y MacDermott, 1989). Se limpia el mesenterio de los 8 cm últimos del íleon seccionado. Se escarifican los 6 cm distales de serosa mediante estriaciones cruzadas múltiples y luego se vuelve sobre sí misma para formar una tetilla. La tetilla debe tener al menos 4 a 4,5 cm de longitud. Luego, el extremo del íleon invertido se sutura a sí mismo con PDS separados 4-0. Se efectúa una incisión en la tenia lo suficientemente grande como para acomodar el segmento. Se coloca un catéter 22 Fr a través del segmento y su serosa se sutura a la serosa colónica siguiendo la circunferencia del colon, con puntos de hilo de seda 3-0 separados que se colocan cada 2 mm. La tasa de eficacia a largo plazo de este tipo de válvula se desconoce pero sería inferior a la tasa provista por los dos métodos para la construcción de válvulas intestinales antirreflujo descritos antes.

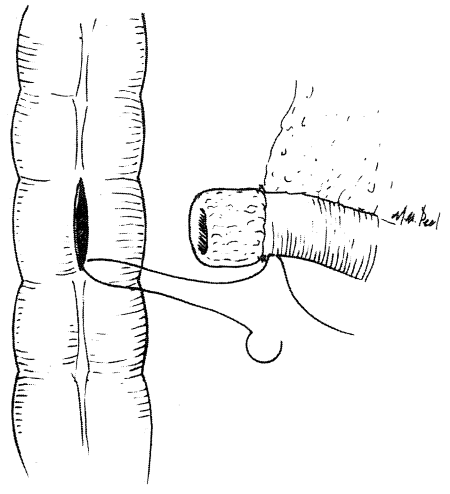


Fig. 106-27. Válvula en tetilla. Se limpian unos 8 cm de mesenterio desde el extremo distal del íleon y se escarifica la serosa; luego se da vuelta sobre sí misma para formar un pezón de aproximadamente 4 cm de longitud. Se sutura el extremo del íleon con puntos separados PDS 4-0. Se crea una apertura en el colon a través de la tenia y se coloca la válvula a través de la abertura y se fija en el lugar con puntos separados circunferenciales, a punto total en el colon y el punto seromuscular del íleon.

Complicaciones de las anastomosis ureterointestinales

Las complicaciones que se producen con las anastomosis ureterointestinales incluyen la filtración del contenido, la estrechez, el reflujo en las anastomosis realizadas para evitar el reflujo y la pielonefritis. Luego de revisar varios tipos de procedimientos se observa que, de los procedimientos colónicos antirreflujo, la técnica de Pagano es la que ofrece una incidencia menor de estrechez, con una tasa de reflujo aceptable. Con respecto a los procedimientos antirreflujo en el intestino delgado el procedimiento de LeDuc y el de la aposición de las serosas intestinal y ureteral parecen ofrecer una incidencia menor de estrechez, acompañada por una tasa de eficacia mayor en la prevención del reflujo. Con respecto a la formación de estrechez y filtración la técnica de Wallace es la que muestra resultados mejores. Sin embargo, en una serie en la que se comparó la técnica de Bricker, una técnia abierta, con la de Wallace y la válvula en tetilla, no se halló diferencia entre las tasas de complicación de esos procedimientos. Todos ellos tenían una incidencia de algún tipo de obstrucción a largo plazo cercana al 29% (Mansson y col., 1979). En un estudio más reciente no se halló diferencia entre las tasas de reflujo y estrechez al comparar la anastomosis de Bricker con una tetilla con capuchón abierto (DeCarli y col., 1997). La incidencia de estrechez fue de 7% en el caso de ambos tipos.

Fístula urinaria

Las fístulas urinarias se producen invariablemente durante los 7 a 10 días primeros del posoperatorio, con una incidencia de 3 a 9% (véase cuadro 106-4) (Beckley y col., 1982; Loening y col., 1982). **La incidencia de pérdida urinaria intestinal se reduce mucho con la utilización de tutores de Silastic blandos** (véase más arriba). Una filtración urinaria intestinal puede causar fibrosis periureteral y cicatrización con la consiguiente formación de estenosis.

Estenosis

En general **las técnicas antirreflujo tienen una incidencia algo mayor de estenosis**. Los pacientes corren riesgo de estenosis ureterointestinal durante toda la vida de la anastomosis y deben ser seguidos en forma periódica. Se ha informado el desarrollo de estenosis 13 años después del procedimiento (Shapiro y col., 1975). **Es importante destacar que la estenosis ureteral también ocurre alejada de la anastomosis ureterointestinal. Esta estenosis es más común en el uréter izquierdo y suele hallarse en el sitio donde el uréter cruza la aorta, por debajo de la arteria mesentérica inferior.** Se ha postulado que esto se debe a una denudación exagerada de la adventicia y a la angulación del uréter en la arteria mesentérica inferior.

Una vez que se ha desarrollado la estenosis pueden usarse varias técnicas para la rectificación. La más eficaz es la reexploración con eliminación del segmento estenótico y reanastomosis del uréter al intestino, siguiendo alguna de las técnicas mencionadas antes. En un estudio en el que se comparó la corrección quirúrgica abierta de las estenosis anastomóticas ureterointestinales con los métodos endourológicos se comprobó que el procedimiento abierto consiguió una tasa de eficacia cercana al 90%, mientras que los métodos endourológicos se acompañaron de una tasa de eficacia inicial del 70%. A medida que el seguimiento se continúa el número de estenosis tratadas por el método endourológico es significativo. Por supuesto, la morbilidad con los procedimientos endourológicos fue menor (Kramolowsky y col., 1988). Los métodos quirúrgicos abiertos pueden ser procedimientos mórbidos y difíciles. Los procedimientos endourológicos en los que se emplean balones dilatadores o la incisión de la estenosis tienen menos morbilidad. Cuando se combinaron varias series en las que se emplearon procedimientos endourológicos, la tasa de resultados buenos en el corto plazo llegó al 50% (Kramolowsky y col., 1987). En varias series se ha comprobado que la electroincisión percutánea de las estenosis ureterointestinales brinda una tasa de permeabilidad de aproximadamente el 71% al año (Cornud y col., 1996). Estos datos deben revisarse con cuidado porque el seguimiento prolongado permite comprobar la aparición de más recurrencias. En casos seleccionados se han empleado tutores metálicos, los que serían un enfoque razonable para algunos pacientes con una expectativa de vida limitada, con la consiguiente evitación de una operación mayor a cielo abierto (Barbalias y col., 1998).

Pielonefritis

La pielonefritis aguda ocurre tanto en el período preoperatorio precoz como en el tardío; su incidencia se aproxima al 12% en los pacientes con derivación por una vejiga ileal y al 13% en aquellos en los que la derivación se hizo mediante una vejiga colónica con procedimiento antirreflujo (véase cuadro 106-3). **Estas complicaciones causan una morbilidad considerable y, en efecto, se asocian con una mortalidad significativa.** En una serie de segmentos intestinales en el tracto urinario 8 de 178 pacientes fallecieron por sepsis (Schmidt y col., 1973). **El hecho de que 2 de 115 niños y 3 de 127 adultos murieron de complicaciones sépticas 5 a 14 años después de la derivación intestinal indica que esas complicaciones pueden dar como resultado una mortalidad retardada** (Pitts y Muecke, 1979). **Cuando la sepsis se asocia con una disminución de la función renal y uremia, la morbilidad y la mortalidad aumentan en forma considerable.**

El cuadro 106-4, que resume las tasas de complicaciones y de resultados buenos de varios tipos de anastomosis, se basa en la combinación de informes de la literatura en los cuales se han dado a conocer anastomosis específicas y cuyos datos pudieron ser analizados con certeza. Debido a esos dos requisitos no es posible comentar por completo la incidencia del reflujo o de la filtración entre tipos anastomóticos distintos. Estas complicaciones pueden minimizarse siguiendo los principios que rigen la cirugía ureterointestinal ya mencionados.

DETERIORO RENAL

La incidencia de deterioro renal luego del conducto de derivación urinaria al intestino ha variado de 10 a 60%. Esta variación quizás se deba a que muchos informes incluyen tanto las unidades renales anormales como las que son normales antes de la derivación. **Cuando las unidades renales anormales son analizadas antes de la derivación con el fin de documentar la progresión de la enfermedad es difícil estar seguro de si la derivación urinaria causó la progresión o si la progresión se debe a la anormalidad intrínseca por la cual fue indicada la realización de la derivación. Cuando la incidencia de deterioro renal se determina mediante la comparación de las unidades renales normales antes de la derivación y que se deterioraron después de la operación, el deterioro progresivo aparece en el 18% de los pacientes con vejigas ileales, mientras que en los pacientes con vejigas colónicas y procedimiento antirreflujo el deterioro se presenta en el 15%** (véase cuadro 106-3). El seguimiento a largo plazo demostró que el 20% de los pacientes con vejigas ileocecales continentes sin reflujo muestran ciertos signos de deterioro en el tracto superior (Benchkroun, 1987). Este deterioro eleva al 10% la incidencia de uremia en los niños con vejigas ileales (Schwarz y Jeffs, 1975) y al 12% (5 de 41 pacientes) la incidencia de insuficiencia renal en los pacientes con vejigas colónicas construidas para enfermedades benignas (Elder y col., 1979). La incidencia tanto de sepsis como de insuficiencia renal es mayor en los pacientes con ureterosigmoideostomía que en aquellos con conductos. La sepsis y la insuficiencia renal pueden ocurrir durante el período posoperatorio inmediato o muchos años más tarde. **La causa más común de deceso en los pacientes portadores de una ureterosigmoideostomía, cuya derivación fue realizada más de 15 años antes, es la insuficiencia renal adquirida (es decir, sepsis o insuficiencia renal).** El 10 al 22% de este grupo de pacientes mueren por esos trastornos (Zabbo y Kay, 1986), algunos tan tardíamente como 4 a 27 años después de la derivación (Mesrobian y col., 1988). **Al fi-**

nal, cerca del 6% de los pacientes con conducto ileal muere por insuficiencia renal (Richie, 1974).

FUNCIÓN RENAL NECESARIA PARA LA DERIVACIÓN INTESTINAL URINARIA

La función renal requerida para que el segmento intestinal disminuya eficazmente la reabsorción de solutos urinarios y evite así los efectos colaterales metabólicos graves depende del tipo de derivación intestinal urinaria creada (es decir, la cantidad de segmento utilizado y el tiempo durante el que la mucosa intestinal queda expuesta a la orina). Por lo tanto, **para las derivaciones continentes se requiere un mayor grado de función renal que para las derivaciones de conducto corto**. Los pacientes que tienen un índice de filtración glomerular (IFG) (promedio superior a 40 mL/minuto) suelen tolerar bastante bien una derivación continente. En efecto, en un estudio de dos grupos de pacientes se analizaron los pacientes con un IFG de alrededor de 100 mL/minuto (límites 91 a 112) y los pacientes con IFG cercano a 55 mL/minuto (límites 36 a 69). Ambos grupos toleraron bastante bien la carga metabólica con un desarrollo mínimo de acidosis metabólica. Como era de esperar, hubo un aumento leve de la incidencia de acidosis metabólica en el grupo con IFG bajo; sin embargo, en este grupo la función tubular distal se mantuvo muy bien, como lo demostró la carga de cloruro de amonio. Esta observación pone en evidencia que el IFG no es el factor determinante único que permite al organismo manejar la derivación intestinal. En efecto, el IFG no es el único factor, ya que la función tubular distal tiene la misma importancia. Este artículo confirma que cuando la función tubular distal es normal y el IFG supera los 40 mL/minuto, los pacientes tienen una tolerancia excelente (Kristjansson y col., 1997).

Existen cinco componentes de la función renal: el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, el transporte tubular, la concentración y la dilución y la permeabilidad glomerular. Los aspectos de la función renal que deben recibir una atención particular son el IFG, el que se mide mejor mediante la determinación del clearance de inulina; la capacidad del túbulo para acidificar, determinada por la carga de cloruro de amonio; la capacidad para concentrar, determinada mediante la privación de agua, y la permeabilidad glomerular, que se ve reflejada en las concentraciones de la proteína urinaria. **En general, los pacientes con un contenido proteico urinario normal que tienen un nivel de creatinina sérica inferior a 2 mg/dL funcionan bien con el intestino interpuesto en el tracto urinario.** Con un nivel de creatinina sérica inferior a 2 mg/dL el flujo sanguíneo renal, el IFG, el transporte tubular y la capacidad de concentración y dilución se encuentran relativamente bien conservados. **En los pacientes cuyo nivel de creatinina sérica excede los 2 mg/dL y se planea realizar una derivación de retención o en quienes se usarán segmentos intestinales largos se requiere un análisis más exhaustivo de la función renal. Si el paciente es capaz de alcanzar un pH urinario de 5,8 o menos después de la carga de cloruro de amonio, tiene una osmolalidad urinaria de 600 mOsm/kg o más en respuesta a la privación de agua, presenta un IFG superior a los 35 mL/minuto y tiene una cantidad mínima de proteínas en la orina, puede someterse a una derivación de retención.**

DERIVACIÓN URINARIA

Esta sección trata acerca de los tipos específicos de conductos usados para la derivación urinaria. Fundamentalmente existen dos tipos de conductos, aquellos en los que se emplea el intestino delgado, incluidos el yeyuno o el íleon, y aquellos en los cuales se utiliza una porción de intestino grueso. Se ha descrito la realización de conductos con estómago pero su indicación es rara y pueden provocar problemas difíciles para el mantenimiento del estoma; su construcción no es tema de esta sección. Cada tipo de conducto tiene complicaciones específicas. Sin embargo, algunas complicaciones son comunes a todos los tipos de conductos. **Las indicaciones de conducto para la derivación urinaria son 1) después de una cistectomía, 2) la necesidad de una vejiga, 3) antes del trasplante en un paciente que tiene la vejiga y no puede recibir el uréter trasplantado en forma adecuada y 4) las vejigas disfuncionales con sangrado persistente, uréteres obstruidos, mal funcionamiento con deterioro del tracto superior y un almacenamiento inadecuado con incontinencia urinaria total.**

Preparación

Sea que el conducto esté realizado con intestino delgado o con intestino grueso **todos los pacientes requieren una preparación intestinal**, como se describió antes. Tanto los tipos específicos de anastomosis ureterointestinal como la construcción del estoma también se han descrito en las secciones anteriores. En esta sección se describen los pasos característicos en la construcción del conducto, con exclusión de los mencionados antes. Las complicaciones citadas de cada conducto también dependen de la duración del seguimiento y del procedimiento simultáneo realizado.

Conducto ileal

Para proceder al conducto ileal se elige una porción del íleon distal. **Es el tipo más sencillo de realizar para el conducto de derivación y se asocia con el menor número de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias inmediatas. No se aconseja usar el íleon en los pacientes con un síndrome del intestino corto o enfermedad inflamatoria del intestino delgado y en los que han sido sometidos a una radiación extensa, a menudo como consecuencia de una radiación previa por un cáncer pelviano.**

Procedimiento

Se selecciona un segmento de 10 a 15 cm de longitud, distante 10 a 15 cm de la válvula ileocecal. Se movilizan el ciego y el apéndice ileal (es decir, la parte del íleon

distal fijada al retroperitoneo). Para identificar la arcada mayor del segmento seleccionado se transilumina el mesenterio ileal. Con una pinza mosquito se atraviesa el mesenterio que está inmediatamente por debajo del intestino, y el intestino es rodeado con un asa vascular. Se toma el tejido con las pinza mosquito, secciona y liga con hilo de seda 4-0. Se limpia una porción del mesenterio tan amplia como sea posible y se crea una ventana mesentérica mediana (unos 5 cm de longitud) para evitar la isquemia del segmento. Se colocan pinzas de Allen de modo que crucen el intestino en forma angulada para que la porción antimesentérica sea más corta que la porción mesentérica. (Algunos cirujanos prefieren el intestino con grapas [es decir sutura mecánica].) Así se reseca y se descarta una pieza triangular de intestino.

El segmento ileal aislado se coloca hacia la zona caudal y se realiza una ileoileoanastomosis como se describió antes (fig. 106-28). La ventana mesentérica de la ileoileoanastomosis se cierra con puntos separados de hilo de seda 3-0. Luego, el segmento aislado se lava con una cantidad copiosa de solución salina hasta que ésta salga clara; en este momento se disecan los uréteres del retroperitoneo y traen hacia el cuadrante inferior derecho. A tal fin el uréter izquierdo debe pasarse sobre los vasos mayores y por debajo de los vasos sigmoides hasta la incisión en el peritoneo posterior. Esto es factible mediante la movilización del ciego en sentido cefálico para identificar el uréter derecho. El uréter izquierdo puede identificarse incidiendo la línea de Toldt del colon descendente (fig. 106-29). Esta disección permite realizar la anastomosis del segmento ileal al uréter tan proximal como sea necesario. En efecto, si es necesario, el íleon puede anastomosarse directamente a la pelvis renal en cualquiera de los dos lados (véase fig. 106-29C). Luego de una cistectomía los uréteres se ubican debajo de los vasos ilíacos y es posible seguirlos adecuadamente desde arriba del mismo modo que en la descripción previa. Las anastomosis ileoureterales se realizan como se describió previamente. Estas anastomosis llevan tutor.

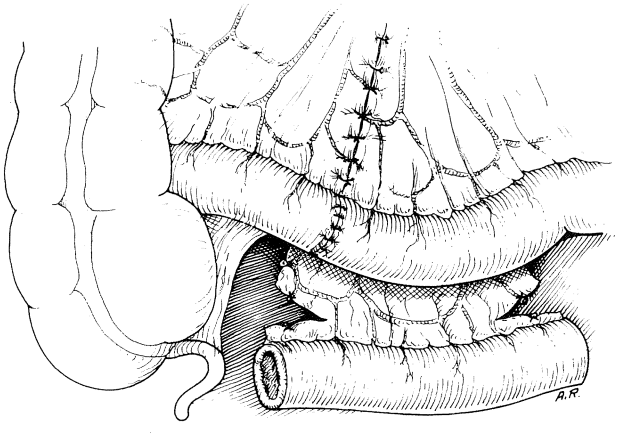


Fig. 106-28. El segmento aislado del íleon se coloca caudal a la ileoileoanastomosis. Una incisión realizada sobre el mesenterio del segmento aislado a 1 cm de la pared intestinal alarga los extremos. En general esto no es necesario a menos que el mesenterio sea excesivamente voluminoso.

En la figura 106-30 se ilustra un método conveniente para la introducción del tutor a través del asa hasta la apertura del intestino. La base del conducto se fija al retroperitoneo en el cuadrante inferior derecho, suturando el peritoneo posterior al conducto de modo que la anastomosis ureterointestinal se acomode bien en el retroperitoneo. La creación del estoma sigue los pasos descritos más arriba. Yo prefiero suturar el asa al peritoneo lateral y obviar de ese modo cualquier posibilidad de que se produzca una herniación del intestino delgado lateral al conducto. Sin embargo, muchos prefieren llevar el segmento directamente a la pared abdominal anterior para permitir así que el intestino descienda en sentido caudal a cada lado del asa.

Complicaciones

Las complicaciones tempranas y tardías se enumeran en el cuadro 106-5 (Stewart y col., 1979). Es difícil atribuir con certeza estas complicaciones solo a la creación del conducto porque muchas de ellas se han producido en pacientes sometidos a cistectomía. Por lo tanto, las incidencias que aparecen en el cuadro 106-5 son esperadas y reflejan el límite mayor del espectro. **El sangrado puede producirse tanto en el estoma como en el conducto mismo. Cerca del 10% de los pacientes sufre el sangrado del estoma; en el 4% de los casos se origina en el asa que se halla debajo de la aponeurosis** (Delgado y Muecke, 1973). El sangrado de manejo difícil se debe a cirrosis y várices. En esta situación el sangrado del conducto puede poner en riesgo la vida del paciente. En ocasiones para detener el sangrado se requiere la descompresión portal (Chávez y col., 1994). Un método menos mórbido es la derivación portal transhepática percutánea o la angiografía transhepática con embolización (Lashley y col., 1997; Medina y col., 1998). En efecto, este método ha sido eficaz en varios casos publicados. **Las complicaciones que no figuran en la lista son hipertensión, insuficiencia renal, disminución de la función renal y muerte.** Estas complicaciones dependen en gran parte del procedimiento concomitante realizado, la duración del seguimiento y el estado de los riñones antes de la derivación. **Al cabo de un período prolongado (20 años) el 7% de los pacientes tiene una insuficiencia renal que requiere diálisis y el 60% muestra deterioro del tracto superior. Luego de la cistectomía de salvataje, las complicaciones aumentan de manera que cerca de un tercio de los pacientes tiene una de las complicaciones tempranas** (Abratt y col., 1993). Además, la tasa de complicación aumenta en los pacientes que requieren un trasplante renal y se ha utilizado un segmento intestinal (Nguyen y col., 1990).

Debe tenerse la precaución de identificar los uréteres dobles. La falta de identificación de un segundo uréter en uno de los lados provoca una filtración urinaria intraperitoneal y puede causar una gran morbilidad (Evans y col., 1994). Los uréteres dobles pueden tratarse implantándolos por separado, si su calibre es suficiente, o pueden ser tratados en forma de espátula, suturados juntos y ser implantados luego dentro del conducto ileal como una unidad única (fig. 106-31).

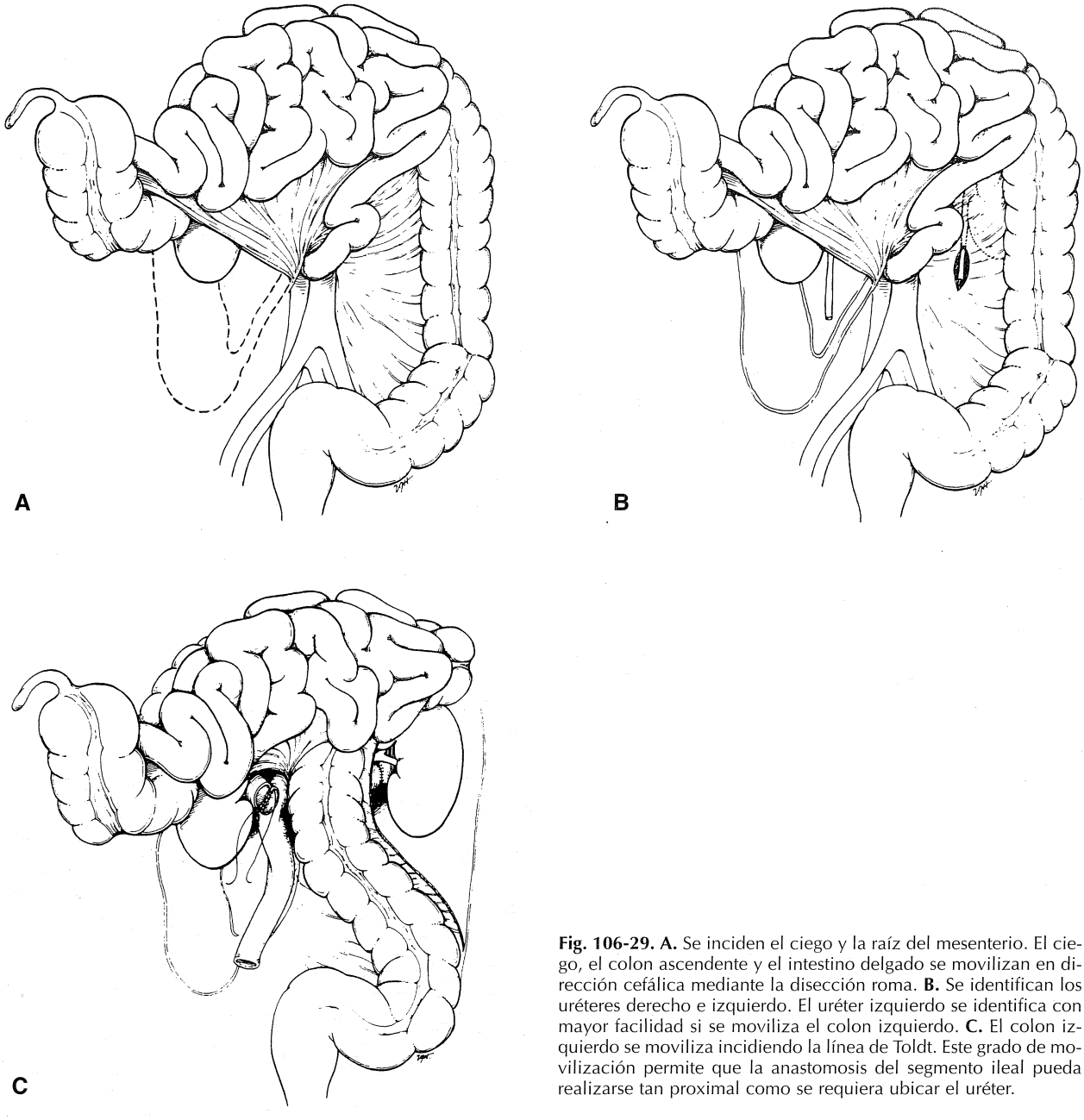


Fig. 106-29. A. Se inciden el ciego y la raíz del mesenterio. El ciego, el colon ascendente y el intestino delgado se movilizan en dirección cefálica mediante la disección roma. **B.** Se identifican los uréteres derecho e izquierdo. El uréter izquierdo se identifica con mayor facilidad si se moviliza el colon izquierdo. **C.** El colon izquierdo se moviliza incidiendo la línea de Toldt. Este grado de movilización permite que la anastomosis del segmento ileal pueda realizarse tan proximal como se requiera ubicar el uréter.

Conducto yeyunal

El yeyuno tiene el diámetro mayor de todo el intestino delgado y el mesenterio más largo. En general el conducto yeyunal no ha tenido una tasa alta de aceptación debido a las anormalidades electrolíticas comprobadas. Un informe más reciente de pacientes, la mayoría de los cuales han sido seguidos durante más de 5 años, ha revelado que la magnitud de los problemas electrolíticos es menor; en esta serie solo alrededor del 4% tuvo acidosis metabólica hiponatrémica grave. La ventaja de usar el yeyuno es que evita el uso del intestino o el uréter irradiados. En mi opinión conviene poco crear un conducto yeyunal excepto en las circunstancias en las cuales no se aconseja el uso del colon o del íleon. Sin embargo, en esta serie se destaca que cuando es necesario, uno puede usar el yeyuno como un conducto con resultados satisfactorios. Esto ocurriría en los pacientes que han recibido irradiación extensa sobre el íleon, los que tienen adherencias importantes del íleon y ausencia de intestino grueso y aquellos que no tienen colon y sufren la enfermedad inflamatoria del intestino delgado distal. **Las contraindicaciones son los trastornos nutricionales graves del intestino en presencia de otro segmento aceptable.**

Procedimiento

El procedimiento es similar al del conducto ileal. Se aísla un segmento del yeyuno de 10 a 15 cm a unos 15 a 20 cm del ligamento de Treitz 2, como fue descrito para el conducto ileal. La creación del estoma debe planificarse en el cuadrante superior, generalmente en el cuadran-

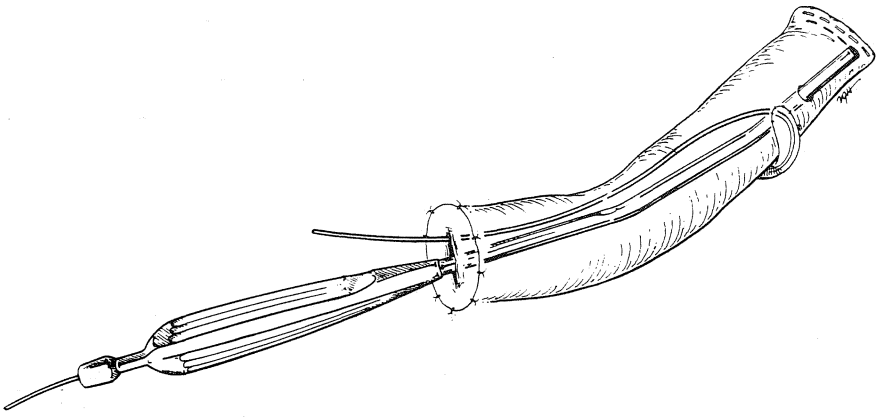


Fig. 106-30. En la anastomosis ureterointestinal se coloca un tutor de Silastic® blando. Estos tutores puede introducirse mejor con la ayuda de un instrumento de aspiración de Yankauer al cual se le ha retirado la punta. El instrumento se introduce por el extremo distal del segmento hasta el sitio deseado para la anastomosis ureteral. Cuando se corta sobre la punta del instrumento de Yankauer, su extremo protruye a través del intestino en el sitio deseado. El tutor se introduce a través de ese instrumento. Una vez hecho esto el instrumento se retira.

te superior izquierdo. El resto de la técnica es como se ha descrito para el conducto ileal.

Complicaciones

Las complicaciones tempranas y tardías son similares a las citadas para el conducto ileal, excepto que las **anormalidades electrolíticas que ocurren son la hiperpotasemia y la acidosis metabólica hiponatrémica en lugar de la acidosis metabólica hiperclorémica** (cuadro 106-6). El tratamiento del síndrome yeyunal consiste en la administración de cloruro de sodio. También pueden usarse las tiazidas, las que ayudan a controlar la hiperpotasemia (Hasan y col. 1994).

Conducto colónico

Los tres tipos de conductos colónicos más comunes son: el transverso, el sigmoide y el ileocecal; cada uno tiene indicaciones específicas, con ventajas y desventajas. **El colon transverso se usa cuando se quiere estar seguro de que el segmento del conducto empleado no ha sido irradiado en los individuos que han recibido irradiación pelviana extensa. También es un segmento excelente cuando se requiere una pielostomía intestinal. El conducto sigmoide es una buena elección en el caso de los pacientes que van a ser sometidos a la exenteración pélvica y a quienes se hará una colostomía.** De este modo, no es necesario realizar una anastomosis intestinal. Ello también permite el reimplante sub-

Cuadro 106-5. *Complicaciones del conducto ileal**

	Precoz	*Tardía*
Pérdida de orina	2% (9/356)	—
Filtración intestinal	2%	—
Sepsis	3% (7/230)	3% (4/142)
Pielonefritis aguda	3% 21/700)	18% (133/726)
Infección de la herida	7% (17/230)	2% (4/178)
Dehiscencia de la herida	3% (11/326)	—
Sangrado gastrointestinal	2% (2/90)	—
Absceso	2% (3/168)	—
Íleo prolongado	6% (14/230)	—
Sangrado del conducto	2% (3/178)	10% (18/178)
Obstrucción intestinal	3% (18/610)	5% (42/878)
Obstrucción ureteral	2% (14/610)	6% (56/878)
Hernia paraestomática	—	2% (9/454)
Estenosis estomática	—	30% (143/486)
Formación de cálculos	—	7% (59/822)
Longitud excesiva del conducto	—	9% (26/276)
Acidosis metabólica	—	13% (27/206)
Infarto del conducto	—	2% (2/90)
Vólvulo	—	7% (2/268)
Estenosis del conducto	—	3% (11/320)
Fístula conducto-entérica	—	<1%

*Incidencia como porcentaje del número total de casos publicados en la literatura. Los números entre paréntesis corresponden al número de casos de los cuales se calculó el porcentaje.

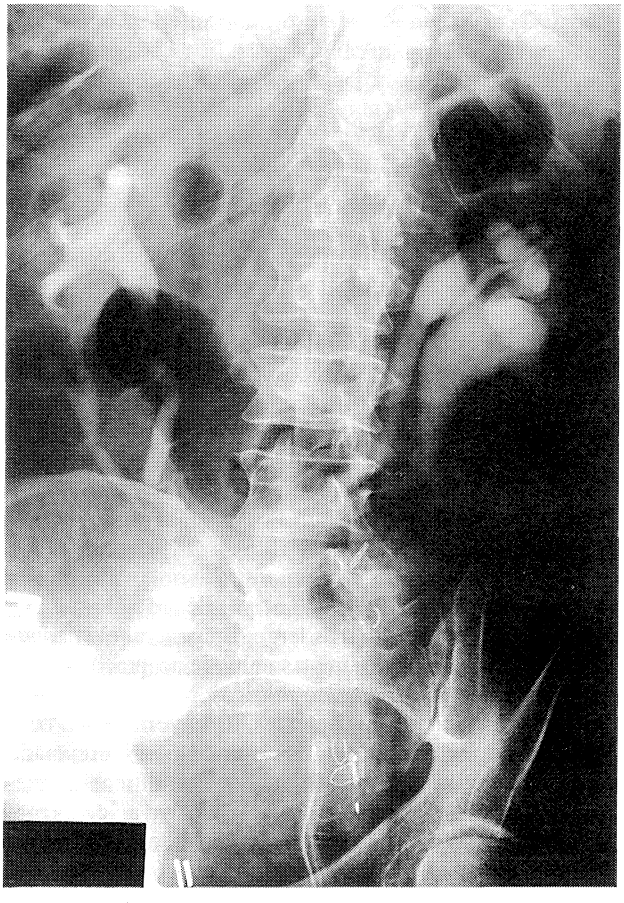


Fig. 106-31. Urograma intravenoso de un paciente con uréteres dobles bilaterales en el sexto día del posoperatorio. Ambos uréteres se seccionaron dándole forma de espátula e unieron y anastomosaron al íleon.

Cuadro 106-6. *Complicaciones del conducto yeyunal**

	Precoz	*Tardía*
Filtración de orina	14% (3/21)	—
Dehiscencia de la herida	5% (1/21)	—
Pielonefritis aguda	—	10% (2/21)
Sangrado gastrointestinal	4% (1/27)	—
Anormalidades electrolíticas	—	27% (17/62)
Estenosis estomática	—	7% (2/27)
Obstrucción intestinal	—	7% (2/27)
Estrechez ureteral	—	12% (5/41)
Fístula entérica	2% (4/140)	—

* Incidencia como porcentaje del número total de casos publicados en la literatura. Los números entre paréntesis corresponden al número de casos de los cuales se calculó el porcentaje.

mucoso antirreflujo y la localización fácil de un estoma del lado izquierdo, cuando así se desea. **Las contraindicaciones para utilizar el colon sigmoide incluyen la enfermedad de este segmento o cuando las arterias hipogástricas han sido ligadas y el recto ha sido dejado en su sitio.** Esta última circunstancia puede provocar una necrosis del recto o de su mucosa debido a que la irrigación sanguínea se encuentra interrumpida. **Tampoco es conveniente usar este segmento en los individuos con irradiación pelviana extensa** porque es posible que haya quedado incluido en los campos de radiación.

El conducto ileocecal tiene la ventaja de brindar un segmento largo del íleon cuando es necesario reemplazar largos segmentos ureterales además de la ventaja de contar con el colon para el estoma; también se usa en situaciones en las cuales se cree que el reflujo sin orina desde el conducto hacia el tracto superior es indeseable. **Las contraindicaciones para el uso de los conductos transverso, sigmoide e ileocecal incluyen la enfermedad inflamatoria del intestino grueso y la diarrea crónica grave.**

Procedimiento

Colon transverso

El segmento puede ser aislado sobre las arterias cólicas derecha o media (a menudo esta última) (fig. 106-32). El ligamento gastrocólico se lleva hacia abajo y se diseca el epiplón desde la porción del colon que se va a aislar. El próximo paso es la movilización de los ángulos esplénico y hepático. La longitud apropiada del segmento se determina teniendo en cuenta la localización elegida para el estoma y la longitud de los uréteres disponibles. En general es suficiente una longitud de 15 cm. Es importante no aislar un segmento que sea demasiado corto y por eso incapaz de alcanzar el retroperitoneo en una posición que permita que la anastomosis ureterocolónica pueda efectuarse sin tensión y ser ubicada en el retroperitoneo. El segmento intestinal se aísla entre dos clamps y se realiza una colocoloanastomosis en dos planos como se explicó antes. El segmento se coloca distal a la anastomosis. Si se efectúa una colopieloanastomosis, el segmento debe colocarse cefálico a la anastomosis intestinal; el segmento aislado se irriga con una cantidad abundante de solución salina hasta que el efluente salga limpio. El extremo proximal se cierra con un punto continuo de Connell con hilo cromado 3-0 y un segundo plano de puntos con hilo de seda 3-0 de tipo Lembert. Luego se realizan las anastomosis ureterocólicas (véase antes), y el extremo se fija al retroperitoneo cerca de la línea media. El estoma suele ubicarse en el cuadrante superior derecho pero, si está indicado, también puede colocarse en cualquier lugar del abdomen.

Colon sigmoide

El colon sigmoide se moviliza incidiendo su fijación peritoneal y la línea de Toldt siguiendo el colon descendente. El segmento se aísla sobre los vasos sigmoides y se ubica lateral al colon sigmoide (fig. 106-33). La anastomosis del colon sigmoide y la anastomosis ureterocólica se realizan en forma similar a la del colon transverso.

Conducto ileocecal

El conducto ileocecal tiene como base las ramas terminales de la arteria mesentérica superior (es decir, la arteria ileocecal). El segmento se coloca caudal, y para la anastomosis del colon ascendente se utiliza el íleon como se describió antes. El estoma se ubica en el cuadrante inferior derecho. La válvula ileocecal puede reforzarse para prevenir mejor el reflujo, como ya se describió (véase fig. 106-25). La anastomosis ureterointestinal también se ha descrito previamente.

Complicaciones

Las complicaciones tempranas y tardías después de un conducto de colon transverso (Beckley y col., 1982; Schmidt y col., 1985; Ravi y col., 1994) sigmoide o ileocecal figuran en los cuadros 106-7 a 106-9. Del mismo modo que en el caso del intestino delgado las complicaciones no listadas son la muerte, la insuficiencia renal y el deterioro renal, de acuerdo con el procedimiento simultáneo realizado y de la duración del seguimiento. Es interesante destacar que en los informes iniciales la incidencia de deterioro renal secundaria al uso de conductos colónicos era menor; sin embargo, algunas series más recientes indican que la incidencia de esas complicaciones es casi la misma. No obstante, algunos cirujanos siguen confeccionando el conducto colónico, con una incidencia de pielonefritis del 7,6%, mientras que la incidencia de preservación de las zonas superiores por períodos prolongados es del 78% (Stein y col., 1996).

En una serie publicada las complicaciones del conducto ileocecal aparecieron en el 21% de los pacientes (Matsuura y col., 1991). En esta serie se compararon las complicaciones del conducto ileal con las del conducto ileocecal y no se halló diferencia en la frecuencia de las complicaciones posoperatorias, tanto tempranas como tardías. Las complicaciones iniciales incluyeron filtración de orina, obstrucción intestinal, neumonía, sangrado y hemorragia gastrointestinales, perforación del íleon, insuficiencia cardíaca y dehiscencia de la herida. Las complicaciones tardías fueron prolapso del estoma, pielone-

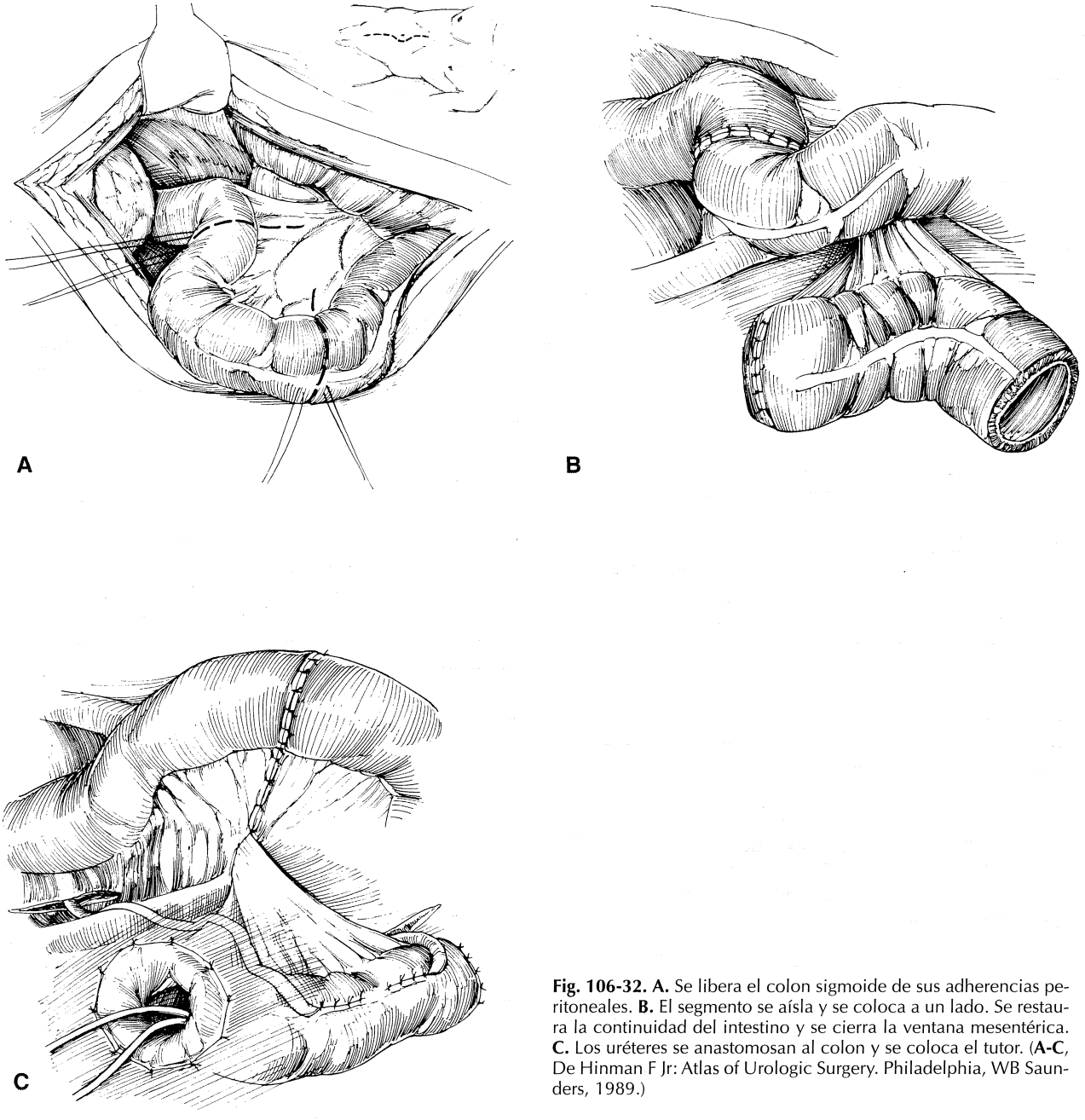


Fig. 106-32. A. Se libera el colon sigmoide de sus adherencias peritoneales. **B.** El segmento se aísla y se coloca a un lado. Se restaura la continuidad del intestino y se cierra la ventana mesentérica. **C.** Los uréteres se anastomosan al colon y se coloca el tutor. (**A-C**, De Hinman F Jr: Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

fritis aguda, obstrucción intestinal, cálculos urinarios y pérdida fecal. No hubo diferencia en la incidencia del deterioro del tracto superior con ninguno de los tipos de derivación. Tiene cierto interés el hecho de que en presencia de presiones altas gran parte de los conductos ileocecales experimentaron reflujo. Sin embargo, con presiones bajas el reflujo fue mínimo o estuvo ausente. Cualquiera sea la porción de colon utilizada para un conducto la consecuencia puede ser la diarrea crónica.

Vesicostomía ileal

Para confeccionar la vesicostomía ileal se usa el íleon seccionado en forma de espátula y una cistotomía transversa amplia cuya finalidad es descomprimir la vejiga y permitir la aplicación de un sistema de recolección sobre el abdomen. Este procedimiento es particularmente apto para los pacientes con lesiones de la médula espinal o para aquellos con enfermedad neurológica importante. El concepto es que a los pacientes con un estoma abdominal y vejiga neurológica les resulta más fácil autoasistirse. Los mejores candidatos son los pacientes que tienen una disinergia del esfínter externo del detrusor. Los pacientes con hiperreflexia del detrusor, sobre todo las mujeres, pueden tener una incidencia mayor de incontinencia. Las complicaciones del procedimiento son incontinencia uretral, lo que requiere el cierre de la uretra en el 20% de los pacientes, estenosis del estoma y cálculos vesicales y renales. El

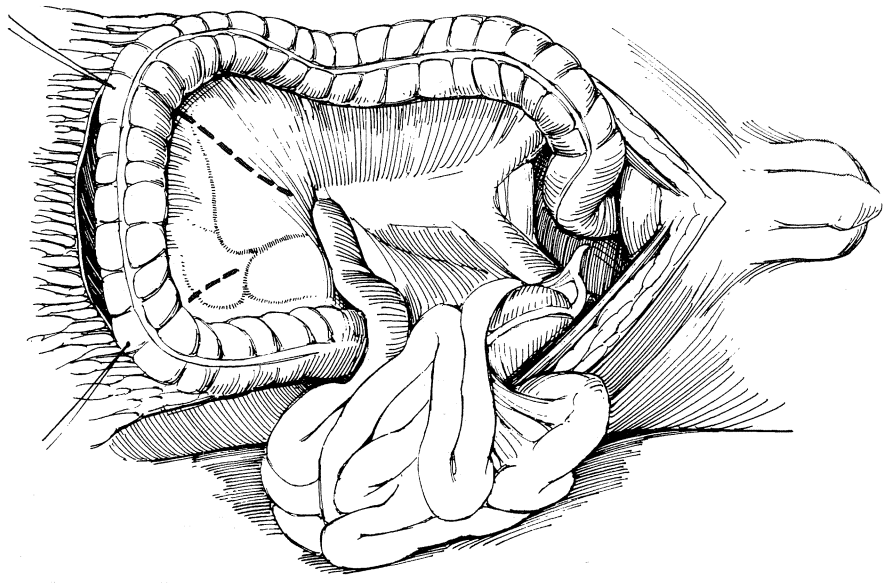


Fig. 106-33. El conducto de colon transverso puede obtener su irrigación de las arterias cólica derecha o cólica media (no dibujadas). (De Hinman F Jr: Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

procedimiento se realiza cortando en forma de espátula un segmento de íleon y realizando una cistotomía transversa amplia. El íleon con borde espatulado se sutura a la vejiga con puntos reabsorbibles y el segmento distal se lleva hasta la pared abdominal, confeccionando un estoma en forma de tetilla. En teoría esto crea un reservorio de presión baja el cual, si está indicado en un momento posterior, puede deshacerse y volver a su anatomía normal (Mutchnik y col., 1997; Atan y col., 1999).

Manejo común a todos los conductos

En todas las anastomosis se colocan tutores de Silastic descartables. Un método conveniente para la introducción de los tutores es a través del conducto y dentro del uréter, como se ilustra en la figura 106-30. Los tutores se retiran por separado a los cinco o seis días del posoperatorio; luego de su extracción siempre realizo una urograma excretor. Si no hay extravasación, se retira el drenaje aspirativo de Jackson-Pratt. **Todos los conductos se peritonizan**, la anastomosis ureterointestinal se ubica en el retroperitoneo. Esto puede lograrse suturando el peritoneo posterior a la serosa del conducto, por encima de la anastomosis ureterointestinal. Luego se puede dejar un drenaje en el retroperitoneo. Yo prefiero drenar la anastomosis ureterointestinal con un drenaje de aspiración cerrada de Jackson-Pratt que se deja en el retroperitoneo a 3 a 4 cm de la anastomosis. La cavidad peritoneal no se drena.

Todos los pacientes deben hallarse en ayunas hasta la recuperación de la función intestinal. Luego de confirmar la actividad intestinal se instituye la dieta en forma progresiva. Mi costumbre es usar una sonda nasogástrica en todos los pacientes portadores de una anastomosis intestinal. En series quirúrgicas publicadas se ha demostrado que existen ventajas y desventajas de la descompresión mediante la sonda nasogástrica luego de la cirugía abdominal. Sin ella los vómitos son más comunes; con su uso las complicaciones pulmonares son más problemáticas.

Cuadro 106-7. *Complicaciones del conducto de colon transverso**

	Precoz	*Tardía*
Filtración de orina	8% (11/137)	8% (2/25)
Pielonefritis aguda	—	11% (8/75)
Infección de la herida	5% (5/92)	—
Dehicencia de la herida	7% (8/109)	—
Absceso	—	5% (3/62)
Íleo prolongado	6% (2/30)	—
Estrechez ureteral	6% (5/84)	17% (37/215)
Obstrucción intestinal	3% (1/30)	2% (2/109)
Hernia paraestomática	—	4% (5/114)
Cálculos	—	11% (11/98)
Fístula enterocutánea	—	2% (1/62)
Estenosis estomática	—	2% (1/62)
Prolapso estomático	—	11% (6/56)
Acidosis metabólica	—	12% (3/26)

* Incidencia como porcentaje del número total de casos publicados en la literatura. Los números entre paréntesis corresponden al número de casos de los cuales se calculó el porcentaje.

Cuadro 106-8. *Complicaciones del conducto sigmoide**

	Precoz	*Tardía*
Filtración de orina	1% (1/70)	—
Infección de la herida	1% (1/70)	—
Dehiscencia de la herida	1% (1/70)	—
Pielonefritis aguda	—	7% (5/70)
Obstrucción intestinal	—	6% (4/70)
Estrechez ureteral	—	9% (6/70)
Cálculos	—	4% (3/70)
Hernia paraestomática	—	3% (2/70)
Estenosis estomática	—	3% (2/70)

*Incidencia como porcentaje del número total de casos publicados en la literatura. Los números entre paréntesis corresponden al número de casos de los cuales se calculó el porcentaje.

Cuadro 106-9. *Complicaciones del conducto ileocecal**

	Precoz	*Tardía*
Filtración de orina	6% (9/147)	—
Filtración intestinal	3% (5/147)	—
Sangrado gastrointestinal	1% (1/147)	—
Dehiscencia de la herida	7% (11/147)	—
Pielonefritis aguda	—	14% (20/147)
Obstrucción intestinal	3% (5/147)	10% (14/147)
Prolapso estomático	—	16% (24/147)
Hernia paraestomática	—	5% (7/147)
Estenosis estomática	—	2% (3/147)
Cálculos	—	5% (8/147)
Fístula fecal	—	2% (3/147)

*Incidencia como porcentaje del número total de casos publicados en la literatura. Los números entre paréntesis corresponden al número de casos de los cuales se calculó el porcentaje.

En el caso de los individuos con enfermedad respiratoria grave debe tenerse en cuenta la gastrostomía. A todos los pacientes se les colocan medias compresivas para la profilaxis de la embolia pulmonar. En este grupo de pacientes no realizo la profilaxis con heparina o warfarina (Coumadin®).

PROBLEMAS METABÓLICOS Y NEUROMECÁNICOS DE LA DERIVACIÓN INTESTINAL URINARIA

A los fines de su análisis los problemas que ocurren como resultado de la interposición del intestino en el tracto urinario pueden dividirse en tres áreas: 1) metabólica, 2) neuromecánica y 3) tecnicoquirúrgica. Las complicaciones metabólicas son resultado de la alteración de la reabsorción intestinal de los solutos de la orina contenida. Los aspectos neuromecánicos comprenden la configuración del tubo digestivo, la que afecta el almacenamiento de volumen y la contracción del intestino, lo que puede provocar dificultades en el almacenamiento. Por último, las complicaciones tecnicoquirúrgicas incluyen los aspectos del procedimiento que provocan morbilidad quirúrgica. Este tipo de complicaciones se debaten después, en cada sección destinada a los aspectos técnicos de la derivación intestinal urinaria. Las secciones siguientes tratan de los problemas metabólicos y neuromecánicos.

Complicaciones metabólicas

Las complicaciones metabólicas incluyen 1) las anormalidades electrolíticas, 2) la alteración del sensorio, 3) el metabolismo anormal de los fármacos, 4) la osteomalacia, 5) el retardo del crecimiento, 6) la persistencia y la recurrencia de las infecciones, 7) la formación de cálculos en el riñón y el reservorio, 8) los problemas provenientes de la resección de partes del intestino y 9) el desarrollo de cáncer urotelial e intestinal. Muchas de estas complicaciones son una consecuencia de la reabsorción alterada de los solutos en el segmento intestinal. **Los factores que influyen en la cantidad de soluto y el tipo de absorción son el segmento de intestino utilizado, el área de superficie intestinal, el tiempo que está la orina expuesta al intestino, la concentración de solutos en la orina, la función renal y el pH del líquido.**

Anormalidades electrolíticas

Las complicaciones electrolíticas en el suero y las anormalidades electrolíticas que ocurren son diferentes de acuerdo con el segmento intestinal utilizado. Si se ha empleado el estómago, puede presentarse una alcalosis metabólica hipoclorémica; si se ha utilizado el yeyuno, pueden producirse hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. Cuando se usan el íleon o el colon sobreviene una acidosis metabólica hiperclorémica. Otras anormalidades electrolíticas descritas son la hipopotasemia, la hipomagnesemia, la hipocalcemia, la hiperamoniemia y la elevación del nitrógeno ureico y de los niveles de creatinina en sangre. Se detallan las anormalidades específicas para cada segmento de intestino.

Cuando se utiliza el estómago puede producirse una alcalosis metabólica hipopotasémica e hipoclorémica; en general no es un problema importante, a menos que el paciente tenga una insuficiencia renal simultánea, caso en el cual existe una alteración significativa de la excreción de bicarbonato. En esta circunstancia el trastorno electrolítico puede ser difícil de tratar; si bien a veces se trata con bloqueantes de la bomba de protones (omeprazol) y la acidificación del suero, cuando esto ocurre a menudo el segmento debe ser desmontado y reemplazado con el íleon o el colon (Gosalbez y col., 1993).

Los trastornos electrolíticos que ocurren cuando se utiliza el yeyuno para la derivación intestinal urinaria, en particular cuando se usa el yeyuno proximal, incluyen **hiponatremia, hipocloremia, hiperpotasemia, uremia y acidosis**. Estos trastornos son resultado de una mayor secreción de sodio y de cloruro, con un aumento de la reabsorción de iones de potasio e hidrógeno. Esta pérdida excesiva de cloruro de sodio se acompaña de agua y, por lo tanto, el paciente se deshidrata. La deshidratación provoca hipovolemia, lo que aumenta la secreción de renina y, como consecuencia, la producción de aldosterona (Golimbu y Morales, 1975). La producción de aldosterona también puede ser estimulada por la hiperpotasemia. Los altos niveles de renina aldosterona facilitan la reabsorción del sodio por el riñón y la pérdida de potasio, lo que produce una orina con un contenido bajo de sodio y alto de potasio. Esto, cuando es presentado al yeyuno, provoca un gradiente de concentración favorable para la pérdida de sodio por el yeyuno y la reabsorción aumentada del potasio perpetúa así las anormalidades.

Las anormalidades electrolíticas provocan letargo, náuseas, vómitos, deshidratación, debilidad muscular y elevación de la temperatura. Si las anormalidades no se combaten, el paciente puede empeorar y finalmente morir. **Este síndrome puede exacerbarse por la administración de soluciones para la hiperalimentación.** El mecanismo por el cual las soluciones para la hiperalimentación exacerban este síndrome en los pacientes con intestino yeyunal interpuesto en el tracto urinario no es claro (Bonnheim y col., 1984). **La gravedad del síndrome depende de la localización del segmento del yeyuno utili-**

zado. El segmento más proximal es el que tiene mayor probabilidad de desarrollar este síndrome; su incidencia varía entre una cifra tan baja como 25% (Klein y col., 1986) hasta una tan alta como el 75% en los pacientes con anormalidades significativas. Cuando se emplean segmentos cortos pueden producirse anormalidades graves en un porcentaje tan bajo como 4% (Fontaine y col., 1997). El tratamiento del trastorno consiste en la rehidratación con cloruro de sodio y la corrección de la acidosis con bicarbonato de sodio. Si la función renal es normal, la hiperpotasemia se corrige con la secreción renal. A veces un diurético puede ayudar a corregir la hiperpotasemia. Luego de restaurar el equilibrio electrolítico normal el tratamiento prolongado comprende los suplementos orales de cloruro de sodio. En casos seleccionados para controlar la hiperpotasemia durante largo tiempo también es útil un diurético tiazídico (Hasan y col. 1994).

La anormalidad electrolítica que ocurre con el íleon y el colon es la acidosis metabólica hiperclorémica. Es posible que se produzca un cierto grado de acidosis en la mayoría de los pacientes que tienen el íleon o el colon interpuestos en la vía urinaria pero, en general, su grado es leve. Hasta el momento se desconoce cuál es la importancia clínica de un grado leve de acidosis. En los pacientes con conductos ileales la acidosis hiperclorémica se ha comunicado en el 68% de los casos (19 de 28 pacientes; 10 de 19 casos eran de una gravedad suficiente como para requerir tratamiento) (Castro y Ram, 1970). En otro estudio el 70% de los pacientes con conductos ileales seguidos durante 4 años o más tuvo un nivel de bicarbonato sérico disminuido (Malek y col., 1971). Los trastornos electrolíticos ocurren en un grado mucho menor; se ha informado su presentación como un problema mayor en el 18% (8 de 45) de los pacientes con cistoplastias intestinales (Whitmore y Gittes, 1983), en el 10% (17 de 178) de los pacientes con conductos ileales (Schmidt y col., 1973) y en el 80% (112 de 141) de los pacientes con ureterosigmoideostomías (Ferris y Odel, 1950). En las derivaciones continentes en las que se utiliza el íleon y el ciego o el ciego solo la mayoría de los pacientes tiene un nivel sérico de cloruro alto y una disminución del nivel de bicarbonato sérico (Ashken, 1987; McDougal, 1992). El 65% de los pacientes con reservorios MAINZ (*m*ixed *a*ugmentation with *i*leum'n *z*ecum: ampliación mixta con íleon y ciego) requiere el tratamiento alcalino con el fin de mantener un equilibrio ácido-base normal (véase cuadro 106-3) (Allen y col., 1985; Boyd y col., 1989). **La sintomatología de los pacientes con ese síndrome es grave e incluye fatigabilidad fácil, anorexia, pérdida de peso, polidipsia y letargo.** Los pacientes con ureterosigmoideostomías también presentan exacerbación de la diarrea.

Si estas anormalidades electrolíticas son significativas y persistentes causan anormalidades metabólicas importantes, las que se debaten a continuación. Estas anormalidades electrolíticas pueden ser letales para el paciente, habiéndose comprobado que las anormalidades graves han contribuido con la muerte de los pacientes (Heidler y col., 1979).

El mecanismo de la acidosis metabólica hiperclorémica es el transporte del amonio ionizado. El amonio sustituye al sodio en el cotransporte bidireccional de Na^+-H^+. El intercambio del ácido débil NH_4^+ por un protón se asocia con el intercambio de bicarbonato por cloruro. **Por lo tanto, el cloruro de amonio es absorbido de la sangre, en la luz vascular, y se intercambia por el ácido carbónico (es decir, CO_2 y agua).** El amonio también puede entrar en la sangre desde la luz intestinal a través de los canales del potasio (Koch y McDougal, 1985d; McDougal y col., 1995).

El tratamiento de la acidosis metabólica hiperclorémica consiste en la administración de agentes alcalinizantes o de bloqueantes del transporte de cloro. La alcalinización con bicarbonato de sodio oral es eficaz para restaurar el equilibrio ácido-base normal. Sin embargo, es posible que la administración oral de bicarbonato no sea bien tolerada debido a que puede producir mucho meteorismo. La solución de citrato de sodio y ácido cítrico (Bicitra® o solución de Shohl) es una alternativa efectiva; no obstante, muchos pacientes la rechazan por el gusto. En su lugar, si el aporte excesivo de sodio es inconveniente debido a una enfermedad cardíaca o renal del paciente y se desea administrar un suplemento de potasio o, simplemente, un tratamiento menos riesgoso, puede utilizarse una solución de citrato de potasio, citrato de sodio y ácido cítrico (Polycitra®). En los pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica persistente y en aquellos en los que se desea evitar una carga excesiva de sodio puede usarse clorpromazina o ácido nicotínico para limitar el grado de acidosis. El uso aislado de estos agentes no corrige la acidosis en los seres humanos pero limita su desarrollo y, por lo tanto, reduce la necesidad de agentes alcalinizantes. La clorpromazina y el ácido nicotínico inhiben el cAMP y de ese modo impiden el transporte del cloro. La clorpromazina puede administrarse en una dosis de 25 mg tres veces por día. En algunos casos se requiere la dosis de 50 mg tres veces por día, no obstante con estas dosis suelen aparecen efectos colaterales. En los adultos la clorpromazina debe usarse con precaución porque tiene muchos efectos colaterales indeseables, entre ellos la discinesia tardía. El ácido nicotínico puede administrarse en una dosis de 400 mg tres a cuatro veces por día (Koch y McDougal, 1985c). El fármaco no debe administrarse a los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica o con insuficiencia hepática significativa. Los efectos colaterales que pueden observarse son la exacerbación de la disfunción hepática, la exacerbación de la enfermedad ulcerosa péptica, las cefaleas y la visión doble. Son frecuentes el enrojecimiento y la dermatitis, los que suelen desaparecer una vez que el paciente se acostumbra al fármaco.

En los pacientes con derivación intestinal urinaria pueden presentarse hipopotasemia y depleción corporal total de potasio. Esto es más común en los pacientes con ureterosigmoideostomías que en los pacientes portadores de otros tipos de derivación intestinal urinaria (Geist y Ansell, 1961). En un estudio los pacientes con derivaciones ureterocolónicas tenían una reducción del potasio del 30%, mientras que el grupo de pacientes con conductos ileales no presentaba alteraciones significativas del potasio corporal total; sin embargo, en forma individual algunos tenían una reducción del potasio corporal total que llegaba al 14% (Williams y col., 1967).

La depleción del potasio se atribuye a la pérdida del potasio renal como consecuencia del daño renal, la diuresis osmótica y la pérdida a través de la secreción intestinal. La secreción intestinal (probablemente cuantitativa) representa un papel relativamente menor. En efecto, se ha demostrado que la exposición a altas concentraciones de potasio urinario de los segmentos ileales facilita cierta reabsorción de potasio, hecho menos posible con el uso de conductos colónicos (Koch y col., 1990). Por lo tanto, **las derivaciones con interposición de íleon en el tracto urinario tienen la posibilidad de atenuar la pérdida de potasio por el riñón mientras que los pacientes con interposición de colon no, lo que explica por qué los pacientes con ureterosigmoideostomías y derivaciones ureterocolónicas tienen mayor posibilidad de presentar una depleción del potasio corporal total.** Cuando la depleción es grave, el paciente puede desarrollar una parálisis fláccida. **Al tratar a estos pacientes uno debe recordar que si la hipopotasemia se asocia con una acidosis metabólica hiperclorémica, el tratamiento debe contemplar el aporte de potasio y la corrección de la acidosis con bicarbonato.** Si la acidosis se corrige sin atender el aporte de potasio, puede ocurrir una hipopotasemia grave y desarrollarse una parálisis fláccida importante, seguidas de una morbilidad significativa (Koff, 1975).

Debido al transporte intestinal de solutos y a que su membrana no es particularmente hermética, en general la osmolalidad se vuelve a equilibrar a través de la pared intestinal. Por lo tanto, **no es conveniente privar al paciente de agua y utilizar la osmolalidad como una expresión de la función renal porque el intestino altera el contenido osmótico. En los pacientes con derivación intestinal urinaria el intestino también determina que el contenido sea más alcalino, por lo que es imposible determinar la capacidad del riñón para acidificar la orina solo mediante la determinación del pH urinario. Por último, debido a que la urea y la creatinina se reabsorben tanto por el íleon como por el colon las concentraciones séricas de urea y creatinina no son confiables para determinar la función renal** (Koch y McDougal, 1985d; McDougal y Koch, 1986).

Luego de que la mucosa ha estado expuesta a la orina en forma crónica, después de un período prolongado pueden ocurrir alteraciones histológicas en el intestino. Puede haber atrofia de las vellosidades y la formación de seudocriptas, en particular en el íleon. Estas alteraciones se presentan en parches porque entre esas anormalidades sigue habiendo mucosa ileal normal. También pueden observarse infiltrados inflamatorios submucosos. Después de un tiempo prolongado las alteraciones que muestra la mucosa colónica son menores. En el colon se ha descrito una disminución del tamaño de las células caliciformes. Después de un tiempo puede aparecer la alteración de ciertos procesos de transporte, con la disminución del transporte activo de algunos solutos, mientras que otros procesos de transporte de solutos permanecen activos (Philipson y col., 1983). **Sin embargo, con el tiempo la mayoría de los segmentos ileales y colónicos siguen conservando la capacidad para desarrollar una acidosis metabólica hiperclorémica.** En un estudio experimental la exposición crónica del intestino a la orina provocó una disminución del número de transportadores, si bien los que quedaron conservaban perfectamente su función (Grocela y McDougal, 1999).

Alteración del sensorio

La alteración del sensorio puede producirse como consecuencia de la deficiencia de magnesio, la intoxicación farmacológica o las anormalidades del metabolismo. Los pacientes pueden sufrir una deficiencia de magnesio por depleción nutricional o por pérdida renal, en forma muy similar a la que se asocia con la pérdida del calcio (véase más adelante). Las alteraciones del sensorio también han ocurrido como consecuencia de la hiperglucemia diabética; sin embargo, esto no se relaciona con la derivación intestinal. En esos pacientes la reabsorción de la glucosa urinaria puede explicar la hiperglucemia en ausencia de glucosuria (Onwubalili, 1982). La causa más común de los trastornos sensoriales es la alteración del metabolismo del amonio. **El coma amoniagénico en los pacientes con derivación intestinal de la orina se ha comprobado en los pacientes con cirrosis** (Silberman, 1958), **alteración de la función hepática sin una enfermedad hepática crónica subyacente** (McDermott, 1957) y una función hepática nomal, determinada por la normalidad de las enzimas séricas (Mounger y Branson, 1972; Kaufman, 1984). El síndrome se asocia con mayor frecuencia con una función hepática disminuida y también se ha hallado con función hepática normal, no obstante los métodos globales, básicos que se han utilizado en esos informes para evaluar la función del hígado no han podido confirmar la ausencia de alteraciones funcionales leves. A menudo el síndrome se presenta en los pacientes con ureterosigmoideostomías pero también se ha hallado en los pacientes con conductos ileales (McDermott, 1957).

El tratamiento del coma amoniagénico comprende el drenaje de la derivación intestinal urinaria, sea mediante un tubo rectal en el caso de la ureterosigmoideostomía o una sonda Foley en los pacientes con derivación continente, de manera que la orina no permanezca expuesta al intestino durante lapsos prolongados. **Para reducir la carga de amonio en el tracto entérico se administra neomicina por vía oral y se restringe el consumo de proteínas,** lo que limita el aporte de nitrógeno al paciente hasta que los niveles séricos de amonio retornen a la normalidad. En los casos graves se pueden administrar 50 g de glutamato de arginina en 1.000 mL de dextrosa al 5% en agua, por vía intravenosa. El glutamato de arginina forma un complejo con el amonio, al cual le provee un sustrato para la formación de glutamina (Silberman, 1958). La lactulosa puede administrarse por vía oral o rectal (Edwards, 1984); ésta forma un complejo con el amonio en el tubo digestivo y evita su absorción.

Absorción anormal de fármacos

Los pacientes con derivaciones intestinales urinarias presentan intoxicaciones farmacológicas. **Los fármacos que tienen una probabilidad mayor de ocasionar pro-**

blemas son los que se absorben en el tracto gastrointestinal y se excretan inalterados por el riñón. Por lo tanto, los fármacos excretados vuelven a estar expuestos en el segmento intestinal donde luego son reabsorbidos y llegan a niveles tóxicos en el suero. Esto se ha comprobado con la fenitoína (Dilantin) (Savarirayan y Dixey, 1969) y se ha observado con ciertos antibióticos que se excretan sin modificación. Aunque la quimioterapia suele ser bien tolerada por los pacientes con conductos, en un paciente con un conducto ileal se ha documentado la toxicidad por metotrexato (Bowyer y Davies, 1986). Un estudio más reciente indica que los pacientes con función renal normal toleran la quimioterapia bastante bien, independientemente de que las derivaciones sean continentes o no. Los autores estudiaron a 23 pacientes con derivaciones continentes y a 19 con conductos ileales, quienes recibieron cisplatino, metotrexato y vinblastina, y concluyeron que no hubo diferencias en la toxicidad en los pacientes sin derivaciones y los que tenían conductos ileales o derivaciones continentes. En efecto, a los pacientes con derivaciones ileales no se les colocó una sonda Foley durante la infusión de la quimioterapia. Sin embargo, si se analizan los datos en detalle, es evidente que existe mayor toxicidad en el grupo con derivaciones continentes, aunque sin importancia estadística (Srinivas y col., 1998). En los pacientes que reciben antimetabolitos es prudente controlar con cuidado la presencia de los productos tóxicos que son excretados por la orina y que son capaces de absorberse por vía intestinal, ya que pueden llegar a niveles séricos de una toxicidad letal. Además, **en los pacientes con derivaciones continentes tratados con quimioterapia se debe prestar atención al drenaje del bolsillo durante el lapso durante el cual se administran los fármacos.**

Osteomalacia

La osteomalacia o los raquitismos renales ocurren cuando disminuye la mineralización del hueso y el componente osteoide se torna excesivo. La osteomalacia se ha comunicado en pacientes con colocistoplastia (Hassain, 1970), uréteres ileales (Salahudeen y col., 1984), conductos colónicos e ileales y, a menudo, ureterosigmoideostomías (Harrison, 1958; Specht, 1967). **La causa de la osteomalacia puede ser multifactorial pero casi siempre participa la acidosis.** Con la persistencia de la acidosis los protones en exceso son contrarrestados por el hueso mediante la liberación del calcio óseo. Con esta liberación el calcio es excretado por el riñón. La explicación de la teoría que sostiene que la acidosis crónica es una causa de osteomalacia proviene de los pacientes en quienes la corrección de la acidosis provoca la mineralización del hueso (Richards y col., 1972; Siklos y col., 1980). Sin embargo, también se ha demostrado que la presencia de alteraciones mayores en los niveles del bicarbonato sérico no tiene importancia para el desarrollo del síndrome (Koch y McDougal, 1988; McDougal y col., 1988). Además, en algunos pacientes con osteomalacia secundaria a la derivación intestinal urinaria la desmineralización ósea no se ha corregido con la restauración del equilibrio ácido-base normal. **En estos pacientes se ha comprobado una resistencia manifiesta a la vitamina D, que es independiente de la acidosis.** Es posible que esta resistencia sea de origen renal. La resistencia puede combatirse administrando 1-α-hidroxicolecalciferol, un metabolito de la vitamina D mucho más potente que la vitamina D_2. Cuando este sustrato es administrado en exceso se produce la remineralización ósea (Perry y col., 1977). Además, se ha demostrado que la reabsorción de los solutos urinarios puede intervenir en la excreción del calcio por el riñón. El sulfato filtrado por el riñón inhibe la reabsorción del calcio y provoca la pérdida del calcio y el magnesio por el riñón. Por lo tanto, si el tubo digestivo aumenta la reabsorción de sulfato y requiere que el riñón aumente la excreción de sulfato, aparecen hipercalciuria e hipermagnesuria (McDougal y Koch, 1989). **La osteomalacia relacionada con la derivación intestinal urinaria puede deberse a la acidosis persistente, la resistencia a la vitamina D y la pérdida excesiva de calcio por el riñón. Es evidente que el grado con el que cada uno de esos factores contribuye con el síndrome puede variar entre paciente y paciente.**

Es obvio que se han evitado una cantidad de problemas metabólicos prestando una atención más cuidadosa sobre la corrección de las anormalidades en un sentido prospectivo. Con la corrección de un déficit de bases superior a 2,5 mEq/L algunos investigadores no han hallado signos de anormalidades en la densidad mineral ósea (Stein y col., 1998). En realidad el tipo de derivación no parece ser responsable de la diferencia cuando se tiene en cuenta el diagnóstico y la corrección de la acidosis (Kawakita y col., 1996). Otros autores sostienen que no existe diferencia entre las derivaciones continentes y los conductos ileales con respecto a la pérdida ósea (Campanello y col., 1996); sin embargo, en esas series seleccionadas la distribución de la acidosis suele ser idéntica en ambos grupos. Es evidente que si los grupos tienen un tamaño suficiente y no son preseleccionados, la incidencia de acidosis es mayor en los pacientes con derivaciones continentes. El contenido del mensaje es que si uno presta mucha atención a la corrección de la acidosis, es probable que las anormalidades de la densidad mineral ósea no representen un problema

Los pacientes que desarrollan osteomalacia se quejan con frecuencia de letargo, artralgias, en especial en las articulaciones que soportan el peso corporal, y miopatía proximal. El análisis bioquímico de la sangre revela que el nivel del calcio es bajo o normal. El nivel de fosfatasa alcalina es alto y el fosfato es bajo o normal (Harrison, 1958). Como se señaló antes el tratamiento comprende la corrección de la acidosis y la provisión de suplementos de calcio en la dieta. Si con estas medidas no se logra la remineralización del hueso, se puede administrar la forma activa de la vitamina D. Si esto tampoco resulta, se debe administrar el metabolito más activo de la vitamina D_3, el 1-α-hidroxicolecalciferol.

Crecimiento y desarrollo

Existen muchos signos que indican que **la desviación intestinal urinaria tiene un efecto negativo sobre el crecimiento y el desarrollo**. En un estudio de 93 pacien-

tes con mielodisplasia seguidos durante 17 a 23 años, al realizarse el análisis de los parámetros morfométricos se tornaron evidentes las aberraciones significativas del crecimiento. Las mediciones antropomórficas en los pacientes con derivación intestinal urinaria mostraron una disminución del crecimiento lineal en todos los índices medidos, con una disminución estadísticamente significativa de la distancia biacromial y la longitud codo-mano (Koch y col., 1992)

Después de los procedimientos ortopédicos los pacientes con derivaciones urinarias a largo plazo son más proclives a las fracturas y las complicaciones. Cuando luego de los procedimientos ortopédicos los pacientes mielodisplásicos con conductos ileales fueron comparados con un grupo similar de pacientes sometidos a una cateterización intermitente, los pacientes con un conducto ileal tenían un número mayor de fracturas así como de consolidación defectuosa y falta de consolidación (Koch y col., 1992). Se comprobó que más pacientes con derivación intestinal urinaria quedaban por debajo del percentil 10 en comparación con los pacientes tratados con cateterización intermitente. En realidad no hubo diferencia en la talla y el peso entre los dos grupos estudiados (McDougal, 1992; Koch y col., 1992).

También existe evidencia obtenida en el nivel experimental acerca de la alteración del crecimiento lineal en los pacientes con derivación intestinal urinaria. El seguimiento prolongado de ratas con ureterosigmoideostomía unilateral reveló una disminución significativa de la longitud del hueso femoral en comparación con los controles sin derivación (Koch y McDougal, 1988). Por lo tanto, es evidente que aunque no ocurren alteraciones obvias en el crecimiento y el desarrollo, cuando los pacientes son estudiados con mayor detalle se comprueba que los portadores de derivaciones intestinales urinarias creadas en la niñez y los pacientes con derivaciones de más de 10 años de antigüedad tienen alteraciones importantes en el crecimiento lineal.

Infección

En los pacientes con interposición intestinal existe una incidencia mayor de bacteriuria, bacteriemia y episodios de sepsis. Un número significativo de pacientes con cistoplastia intestinal desarrolla pielonefritis y el 13% sufre complicaciones sépticas e infecciosas graves (Kuss y col., 1970). Los episodios son más frecuentes después de la colocistoplastia que después de la ileocistoplastia (Kuss y col., 1970). La pielonefritis aguda ocurre en el 10 al 17% de los pacientes con conductos de colon e íleon (Schmidt y col., 1973; Schwarz y Jeffs, 1975; Hagen-Cook y Althausen, 1979). Cerca del 4% (8 de 178) de los pacientes con conductos ileales mueren por un cuadro séptico (Schmidt y col., 1973).

Los pacientes con conductos tienen una alta incidencia de bacteriuria. En realidad **cerca de las tres cuartas partes de las muestras de orina del conducto ileal están infectadas** (Guinan y col., 1972; Middleton y Hendren, 1976; Elder y col., 1979). Es evidente que algunos pacientes solo están colonizados en el extremo distal de su conducto porque la incidencia de cultivos positivos puede hallarse muy disminuida cuando se cultiva la porción proximal del asa mediante la técnica del catéter doble (Smith, 1972). Sin embargo, muchos de esos pacientes no muestran efectos indeseables y parecen tolerar bastante bien la bacteriuria. **Existe mayor posibilidad de deterioro del tracto superior cuando en el cultivo predominan *Proteus* o Pseudomonas. Por lo tanto, los pacientes con cultivos relativamente puros de *Proteus* o *Pseudomonas* deben ser tratados, mientras que aquellos con cultivos mixtos pueden quedar bajo observación, ya que no son sintomáticos. Los pacientes con derivaciones continentes también tienen una incidencia significativa de bacteriuria y episodios sépticos** (McDougal, 1986). En efecto, dos tercios de los pacientes con derivaciones continentes de Kock tienen cultivos positivos (Kock, 1987). Las razones del aumento de la incidencia de bacteriuria y sepsis no son claras pero es posible que se deban a la incapacidad del intestino para inhibir la proliferación bacteriana, en contraste con el urotelio. Por lo tanto, el intestino que en estado normal vive en forma simbiótica con las bacterias, cuando queda interpuesto en la vía urinaria se comporta como un foco de infección ascendente y de complicaciones sépticas. Además, el intestino puede tornar la orina menos bacteriostática y así promover el crecimiento de las bacterias.

Cálculos

Una de las consecuencias de la infección persistente es la formación de cálculos de fosfato amónico magnésico. En realidad, **la gran mayoría de los cálculos formados en los pacientes con derivaciones intestinales urinarias están compuestos por calcio, magnesio y fosfato de amonio. Los más proclives al desarrollo de cálculos renales son los pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica, pielonefritis preexistente e infección del tracto urinario por un microorganismo que fracciona la urea** (Dretler, 1973). La incidencia de cálculos renales en los pacientes con conductos colónicos es de 3 a 4% (Althausen y col., 1978; Hagen-Cook y Althausen, 1979), mientras que en los pacientes con conductos ileales es del 10 al 12% (Schmidt y col., 1973). En los pacientes con reservorios cecales continentes la incidencia de cálculos dentro del reservorio es del 20% (Ashken, 1987). Los cálculos pueden tener su origen en la infección persistente con alcalinización de la orina, la hipercalciuria persistente debido a las razones mencionadas antes y a las alteraciones de los productos de la excreción urinaria por el intestino. En los conductos y las bolsas de reservorio una causa importante de la formación de cálculos es la presencia de un cuerpo extraño, como son las grapas o las suturas no reabsorbibles, sobre los cuales se forman las concreciones. En los reservorios intestinales las alteraciones de la mucosa intestinal también pueden servir como un nido para la formación de cálculos.

Motilidad intestinal, intestino corto y problemas nutricionales

Muchos problemas nutricionales pueden ocurrir como resultado de una pérdida importante de la superficie de

absorción del intestino provocada por la eliminación de partes sustanciales del tubo digestivo utilizadas para la construcción de una derivación intestinal urinaria. **En los pacientes con una pérdida significativa de íleon se ha comprobado la malabsorción de la de vitamina B_{12}, la que provoca anemia y anormalidades neurológicas.** La deficiencia de la vitamina B_{12} se comprobó en 10 de 41 pacientes que fueron sometidos a radioterapia preoperatoria antes de proceder a la cistectomía radical y la ureterostomía ileal (Kinn y Lantz, 1984). **La pérdida de partes importantes del íleon también provoca la malabsorción de sales biliares.** Debido a que el íleon es el sitio principal de la reabsorción de las sales biliares, su falta de reabsorción facilita su entrada en el colon, lo que ocasiona irritación de la mucosa y diarrea. La pérdida del íleon también provoca la pérdida del "freno ileal." El freno ileal es un mecanismo por el cual, cuando los lípidos entran en contacto con la mucosa del íleon, la motilidad del intestino se reduce de manera que puede haber mayor absorción. Con la pérdida del íleon, los lípidos no influyen sobre la motilidad y se presentan al colon sin metabolizar, lo que puede producir una esteatorrea.

La pérdida de la válvula ileocecal puede tener varios efectos indeseables. Debido a la pérdida de la válvula puede existir reflujo de grandes concentraciones bacterianas dentro del íleon, lo que provoca sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado. Esto causa en ocasiones anormalidades nutricionales como alteración de la reabsorción de los ácidos grasos e interacción con las sales biliares. Como consecuencia de la falta de absorción de las grasas y las sales biliares, éstas llegan al colon y producen diarrea. Además, el reflujo bacteriano dentro del intestino delgado puede provocar la deficiencia de sales biliares. Por otro lado, la parte de absorción de las grasas puede producir deficiencia de vitamina A liposoluble, osteomalacia debida a la falta de vitamina D y formación de complejos entre calcio y grasas con formación final de jabones y, en consecuencia, falta de absorción de calcio. La válvula ileocecal también sirve como una brecha, y una válvula intacta prolonga el tránsito del intestino delgado y aumenta la absorción; por lo tanto, su pérdida puede contribuir con anormalidades nutricionales. Cuando se utiliza el segmento ileocecal para la reconstrucción, algunos han aconsejado reconstruir el mecanismo valvular entre el íleon y el colon.

La pérdida de una parte importante del yeyuno puede generar la malabsorción de grasa, calcio y ácido fólico; sin embargo, las porciones importantes del yeyuno raramente son utilizadas en los procedimientos reconstructivos urológicos. La pérdida del colon puede provocar diarrea debido a la falta de absorción de líquidos y electrólitos; la pérdida del bicarbonato debida a su secreción aumentada en el íleon y la falta de reabsorción y la deshidratación por pérdida de líquidos.

El problema que aparece en la reconstrucción urinaria cuando se utilizan segmentos intestinales es el efecto potencial de la eliminación de un segmento intestinal del tracto alimentario sobre la función intrínseca del intestino. En realidad la eliminación de los segmentos importantes del tracto alimentario puede causar movimientos intestinales nocturnos, urgencia fecal, incontinencia fecal y diarrea, como así deficiencias nutricionales. En un estudio de 1998 se comparó a los pacientes con conductos ileales con los que tenían segmentos utilizados para una cistoplastia de ampliación y, en forma inesperada, se comprobó que los portadores de ese tipo de cistoplastia tenían un 40% de incidencia de problemas intestinales significativos (N'Down y col., 1998). Se sabe que existe una asociación entre la inestabilidad del detrusor y el intestino delgado, quizá debido a la incidencia de trastornos de la función intestinal en esta serie. Por lo tanto, existe una necesidad de establecer muy bien la disfunción intestinal en los pacientes con inestabilidad del detrusor en quienes se van a utilizar segmentos de intestino. Además, el paciente debe ser informado de que se van a utilizar porciones importantes del tracto intestinal para la reconstrucción y que pueden aparecer problemas intestinales.

Cáncer

La incidencia del cáncer en los pacientes con ureterosigmoideostomía varía entre 6 y 29%, con una media de 11% (Schipper y Decter, 1981; Stewart y col., 1982; Zabbo y Kay, 1986). En general, pueden pasar entre 10 y 20 años antes de que el cáncer se manifieste. **El examen histológico ha revelado tumores como adenocarcinoma, pólipos adenomatosos, sarcomas y carcinoma de células de transición.** Se han publicado casos de tumores que se desarrollaron en pacientes con conductos ileales, conductos colónicos y ampliación de la vejiga. En pacientes con conductos ileales se han hallado carcinomas anaplásicos y pólipos adenomatosos. El adenocarcinoma se ha desarrollado en pacientes con conductos colónicos; los pacientes con ampliación de la vejiga mediante el uso de íleon y colon han desarrollado adenocarcinomas, carcinomas indiferenciados, sarcomas y carcinoma de células de transición (Filmer, 1986).

El mecanismo etiológico del desarrollo del carcinoma se desconoce. No se sabe si el tumor surge del epitelio transicional o del epitelio colónico. Debido a que la mayoría de los tumores son adenocarcinomas se cree que el tumor se desarrolla en el epitelio intestinal. En los animales de experimentación se ha demostrado que los adenocarcinomas nacen en el epitelio de células transicionales expuestas a la corriente fecal (Aaronson y col., 1989). Además, los estudios muestran que los uréteres utilizados en los pacientes con ureterosigmoideostomía tienen una incidencia demasiado alta de displasia (Aaronson y Sinclair-Smith, 1984). Por otra parte, si el epitelio transicional es eliminado del tracto entérico, los pacientes no desarrollan adenocarcinomas. **Sin embargo, si el urotelio queda en su lugar en contacto con la mucosa intestinal, aun si la derivación es desfuncionalizada y el área no está en contacto con la orina, todavía existe la posibilidad de que el adenocarcinoma se desarrolle.** Esto queda ilustrado por un caso publicado de un paciente que tenía una ureterosigmoideostomía que fue desfuncionalizada con un conducto 9 meses después y desarrolló un cáncer. Los uréteres distales al sigmoides fueron dejados en su lugar. Veintidós años después el paciente desarrolló un cáncer en el sitio de la anastomosis ureterointestinal (Schipper y Decter, 1981). Esto indica que,

cuando las anastomosis ureterointestinales son desfuncionalizadas, deben ser extirpadas y no solo ligadas y dejadas en su lugar. Otra evidencia obtenida mediante técnicas de tinción celular indica que el colon es el órgano primario de origen del cáncer en el sitio de la anastomosis ureterointestinal (Mundy, 1991, comunicación personal). Si el urotelio o el intestino son el sitio primario de origen, es probable que los tumores puedan desarrollarse a partir de ambos tejidos.

La incidencia mayor de cáncer ocurre cuando el epitelio transicional está yuxtapuesto con el epitelio colónico y ambos entran en contacto con las heces (Shands y col., 1989). Si bien en las ratas con ureterosigmoideostomía se producen nitrosaminas, las cuales son mutágenos conocidos (Cohen y col., 1987), al menos en esta unión no hay evidencia convincente que avale que las nitrosaminas desempeñan un papel primario en la génesis de los tumores. Se ha demostrado que los pacientes con ureterosigmoideostomía tienen un patrón anormal de secreción de mucina colónica, pero su importancia se desconoce (Iannoni y col., 1986). Se ha demostrado la inducción de enzimas específicas asociadas con el carcinoma. La ornitina descarboxilasa, una enzima encontrada en mayor cantidad en la mucosa colónica maligna, también está elevada en los animales de experimentación portadores de vesicosigmoideostomía (Weber y col., 1988). En la actualidad se está investigando el papel que desempeñan el factor de crecimiento epidérmico y otros factores de crecimiento. Existe cierta evidencia de que esos factores pueden desempeñar un papel, sino en la inducción del cáncer al menos en su desarrollo. En este momento la causa de la génesis del cáncer en la derivación intestinal urinaria se desconoce. **Debido a que su incidencia es significativa en los pacientes con ureterosigmoideostomías, estos pacientes deben ser sometidos a colonoscopias sistemáticas con una periodicidad frecuente.**

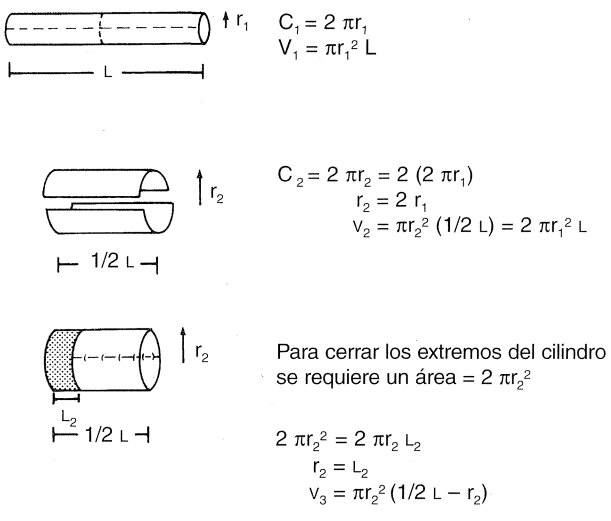


Fig. 106-34. Efecto de "destubulización". El intestino es seccionado por su borde antimesentérico y se divide en dos. Cuando los dos segmentos están colocados juntos, la circunferencia se ha duplicado, por lo que también se duplica el volumen. El cierre de los extremos del cilindro requiere reducir su longitud igual al radio del extremo. Esto limita el aumento del volumen producido por la reconfiguración.

ASPECTOS NEUROMECÁNICOS DE LOS SEGMENTOS INTESTINALES

Tanto el intestino delgado como el colon impulsan el contenido luminal en dirección opuesta a la boca. La capacidad para impulsar el contenido luminal es consecuencia de la actividad muscular así como de la actividad nerviosa coordinada. Ambos segmentos intestinales tienen un plano muscular longitudinal externo y un plano muscular circular interno. También existe una muscular de la mucosa, la cual se halla inmediatamente por debajo de la mucosa y puede extenderse dentro de las vellosidades. Sin embargo, los planos musculares externo e interno desempeñan un papel muy importante en el peristaltismo. En el colon el plano muscular longitudinal externo se condensa para formar las tres tenias colónicas. El intestino recibe su inervación parasimpática del vago. También está inervado por el sistema nervioso simpático. Los nervios se hallan entre los planos musculares circular y longitudinal. El sistema nervioso enteral se comporta en forma autónoma y por lo tanto uno puede desnervar el intestino sin afectar las contracciones coordinadas. Estas contracciones se denominan *frentes de actividad* y pueden estar estimuladas por la alimentación o inhibirse por la exposición a varias sustancias en la luz (es decir, los lípidos en la luz disminuyen la motilidad ileal). Existen dos aspectos de las propiedades neuromecánicas que tienen una importancia particular para la derivación intestinal urinaria: la relación volumen- presión y la actividad motora.

Consideraciones de la relación volumen/presión

La relación volumen/presión depende de la configuración del intestino. Si uno secciona el segmento intestinal y lo dobla sobre sí mismo sin cerrar el extremo, el volumen puede duplicarse (fig. 106-34) (McDougal, 1987). Sin embargo, cuando se realiza la reconstrucción del tracto urinario con segmentos intestinales, los extremos tienen que ser cerrados. Por lo tanto, el límite de la duplicación del volumen nunca se alcanza. En realidad, **cuanto mayor es la relación entre la longitud y el diámetro, mayor es la modificación del volumen cuando se cierran los extremos. Al cerrar los extremos y alcanzar una relación diámetro/longitud de 1:35 la sección del segmento no aumenta más el volumen. De hecho, mediante la sección de la mayoría de los segmentos se logra aumentar el volumen un 50%. El objetivo de la reconfiguración del intestino es conseguir un reservorio de almacenamiento esférico. Esta configuración tiene el volumen mayor con un mínimo de área de superficie.** Se cree que con el aumento del volumen, la relación de la presión dentro de los extremos del intestino se reduce. Eso se basa en la ley de Laplace, la cual establece que la tensión de las partes de una esfera es proporcional al producto del radio por la presión. Por lo tanto, en teoría, dada una tensión determinada de la pared, a mayor radio, menor es la presión generada. Cuan-

do se trata de evitar el deterioro del tracto superior o la incontinencia es preferible una presión baja. **Sin embargo, esta relación (ley de Laplace) no siempre se refleja con precisión en los segmentos intestinales porque no es una esfera perfecta y la pared del intestino no cumple la ley de Hooke sino que más bien muestra propiedades viscoelásticas, las cuales tienden a distorsionar la relación entre la presión aplicada a la pared y la tensión generada en ella.** De cualquier modo, cuando se planea realizar un reservorio es deseable que sea lo más esférico posible.

Con el tiempo, la capacidad volumétrica de los segmentos aumenta. Esto ocurre solo si se llena con frecuencia. Si los segmentos no son funcionantes, su volumen disminuye con el tiempo (Kick y col., 1978). Al final, puede comprobarse que existe una gran acomodación del volumen de los reservorios creados con el intestino. Se ha comprobado que luego de 1 año la capacidad de los reservorios de íleon aumenta siete veces (Berglun y col., 1987). A medida que el reservorio aumenta de volumen se produce un aumento significativo del espesor del músculo liso de la pared intestinal (Philipson y col., 1983).

Actividad motora

Algunos autores sostienen que la sección del intestino sobre su borde antimesentérico produce la incoordinación de la actividad motora y de ese modo crea una presión intraluminal menor. Es evidente que la situación ideal es proveer al paciente de un reservorio esférico que tenga menos contracciones parietales o que éstas sean inefectivas. En los animales de experimentación es posible demostrar que **cuando la pared intestinal se secciona sobre su borde antimesentérico y se reconfigura, enseguida se produce una interrupción importante de los frentes de actividad coordinada, los que retornan a su estado de coordinación normal al cabo de un período de 3 meses** (Concepcion y col., 1988). Esto también se ha demostrado en el terreno clínico, cuando al principio, después de configurar de nuevo el intestino (destubulización), se comprobó la disminución de los frentes de actividad coordinada. No obstante, después de lapsos prolongados reaparecen muchas ondas peristálticas (frentes de actividad), las cuales pueden ser demostradas en la práctica (fig. 106-35).

La literatura es contradictoria respecto del efecto de la destubulización de los segmentos del íleon y del colon utilizados para la construcción de reservorios de almacenamiento en las derivaciones continentes. La presión dentro de la luz del intestino que tiene ambos extremos cerrados puede aumentarse agregando volumen o reduciendo el tamaño del intestino, a través de las contracciones de sus paredes. Debido a que la pared del intestino es totalmente permeable al agua el contenido más osmótico de la orina obliga al pasaje del agua hacia la luz intestinal. La mayoría de los pacientes con derivaciones continentes excretan 2 a 4 L/día (McDougal, 1986). Al evaluar si la actividad motora es el determinante principal de la presición intravesical uno debe tener en cuenta las modificaciones del volumen líquido. Además, como se dijo antes, se esperaría que los primeros informes sobre los

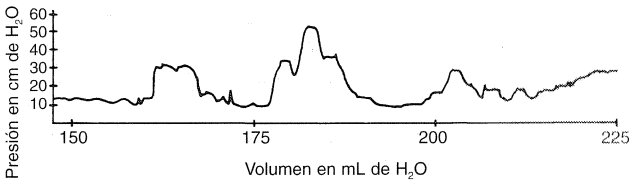


Fig. 106-35. Ondas de presión registradas 1 año después de la operación en un paciente con una derivación continente creada con íleon destubulizado y colon derecho. Nótese que las ondas de presión coordinadas tienen una magnitud y una frecuencia similares a las de los segmentos colónico o ileal normales.

segmentos destubulizados fuesen diferentes de los informes posteriores, al retornar los frentes de actividad coordinada en esos segmentos.

Estos hechos suelen olvidarse y debido a que las mediciones de la presión se usan más para deducir la actividad motora que para realizar una medición directa se ven influidas por los cambios de la tensión de la pared intestinal y es fácil comprender por qué hay tantas contradicciones en la literatura. Algunos autores han informado que la destubulización de los segmentos ileales disminuye la actividad motora un año después en comparación con el posoperatorio inmediato (Berglund y col., 1987), mientras que otros han notado que la actividad motora aumentaba después del mismo lapso. El 25% de los pacientes con reservorios de Kock tiene ondas de presión involuntarias. En esos reservorios las presiones intravesicales máximas promedio son de 41 cm de H_2O (Chen y col., 1989). El íleon también tiene menos frentes de actividad por unidad de tiempo que el ciego (Berglund y col., 1986). Se ha observado que 1 año después de la operación el ciego tiene el mismo número de frentes de actividad pero la amplitud de las ondas de presión disminuye al cabo de un tiempo (Hedlund y col., 1984). Las presiones máximas en el ciego normal oscilan entre 18 y 100 cm de H_2O (Jakobsen y col., 1987), mientras que el ciego destubulizado ha demostrado tener presiones entre 5 y 25 cm de H_2O, un año después del posoperatorio (Hedlund y col., 1984). Comparando el íleon con el ciego, otros no han hallado diferencias en la presión generada al cabo de 1 año (Hedlund y col., 1984). El reservorio MAINZ, el cual emplea íleon y ciego, tiene una presión promedio a una capacidad de 39 cm de H_2O y una presión promedio de 63 cm de H_2O (Thuroff y col., 1987) . Por lo tanto, **si bien la reconfiguración intestinal suele aumentar el volumen, en la actualidad no se sabe con certeza cuál es su efecto sobre la actividad motora y la tensión de la pared después de un lapso prolongado.**

RESUMEN

En este capítulo se comentan tanto las complicaciones que no dependen del tipo específico de derivación intestinal urinaria como las que sí lo hacen. Cada tipo particular de derivación tiene su conjunto propio de complicaciones individuales. Además, el procedimiento que precede a la derivación intestinal urinaria también tiene un

conjunto de complicaciones que deben ser agregadas a las descritas antes. Es evidente que con las modalidades de derivación intestinal urinaria que se usan en la actualidad, las complicaciones a largo plazo contribuyen en forma significativa con la mortalidad y la morbilidad del paciente. Luego de un procedimiento de resección por cáncer, muchos pacientes portadores de una derivación intestinal fallecen más por el cáncer que por las complicaciones a largo plazo mencionadas. Aquellos para quienes la derivación intestinal urinaria ha sido creada por una enfermedad benigna y los que se han curado de un cáncer son los que más posibilidad tienen de tener complicaciones mórbidas a largo plazo. Como fue definido en este capítulo, el conocimiento de la frecuencia de esas complicaciones y el desarrollo correcto de la preparación preoperatoria, la técnica quirúrgica y los cuidados posoperatorios deben brindar la mejor opción, con menos mortalidad y morbilidad para los pacientes que van a ser sometidos a una derivación intestinal urinaria.

BIBLIOGRAFÍA

Aaronson IA, Constantinides CG, Sallie LP, Sinclair-Smith CC: Pathogenesis of adenocarcinoma complicating ureterosigmoidostomy: Experimental observations. Urology 1989;29:538-543.

Aaronson IA, Sinclair-Smith CC: Dysplasia of ureteric epithelium: A source of adenocarcinoma in ureterosigmoidostomy? Z Kinderchir 1984;39:364-367.

Abratt RP, Wilson JA, Pontin AR, Barnes RD: Salvage cystectomy after radical irradiation for bladder cancer: Prognostic factors and complications. Br J Urol 1993;72:756-760.

Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Gastrocystoplasty: An alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. J Urol 1988;140:1152-1156.

Albert DJ, Persky L: Conjoined end-to-end uretero-intestinal anastomosis. J Urol 1971;105:201-204.

Allen T, Peters PC, Sagalowsky A: The Camey procedure: Preliminary results in 11 patients. World J Urol 1985;3:167.

Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren WH III: Nonrefluxing colon conduit: Experience with 70 cases. J Urol 1978;120:35-39.

Arabi Y, Dimock F, Burdon DW, et al: Influence of bowel preparation and antimicrobials on colonic microflora. Br J Surg 1978;65:555-559.

Ashken MH: Urinary cecal reservoir. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 238-251.

Atan A, Konety BR, Nangia A, Chancellor MB: Advantages and risks of ileovesicostomy for the management of neuropathic bladder. Urology 1999;54:636-640.

Barbalias GA, Liatsikos EN, Kamabatidis D, et al: Ureteroileal anastomotic strictures: An innovative approach with metallic stents. J Urol 1998;160:1270-1273.

Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, et al: A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: Evidence against further use of no-treatment controls. N Engl J Med 1981;305:795-799.

Beckley S, Wajsman Z, Pontes JE, Murphy G: Transverse colon conduit: A method of urinary diversion after pelvic irradiation. J Urol 1982;128:464-468.

Beddoe AM, Boyce JG, Remy JC. et al: Stented versus nonstented transverse colon conduits: A comparative report. Gynecol Oncol 1987;27:305-313.

Benchekroun A: The ileocecal continent bladder. In King LR, Stone AF Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 224-237.

Berglund B, Kock NG, Myrvold HE: Volume capacity and pressure characteristics of the continent cecal reservoir. Surg Gynecol Obstet 1986;163:42-48.

Berglund B, Kock NG, Norlen L, Philipson BM: Volume capacity and pressure characteristics of the continent ileal reservoir used for urinary diversion. J Urol 1987;137:29-34.

Bihrle R, Foster RS, Steidle CP, et al: Creation of a transverse colon-gastric composite reservoir: A new technique. J Urol 1989;141:1217-1220.

Bisson JM, Vinson RK, Leadbetter GW: Urolithiasis from stapler anastomosis. Am J Surg 1979;137:280-282.

Bonnheim DC, Petrelli NJ, Steinberg A, Mittelman A: The pathophysiology of the jejunal conduit syndrome and its exacerbation by parenteral hyperalimentation. J Surg Oncol 1984;26:172-175.

Borglund E, Nordstrom G, Nyman CR: Classification of peristomal skin changes in patients with urostomy. J Am Acad Dermatol 1988,19:623-628.

Bowyer GW, Davies TW: Methotrexate toxicity associated with an ileal conduit. Br J Urol 1986;60:592.

Boyd SD, Schiff WM, Skinner DG, et al: Prospective study of metabolic abnormalities in patients with continent Kock pouch urinary diversion. Urology 1989;33:85-88.

Bracken RB, McDonald MW, Johnson DE: Cystectomy for superficial bladder cancer. Urology 1981;18:459-463.

Bricker EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. Surg Clin North Am 1950;30:1511-1521.

Campanello M, Herlitz H, Lindstedt G, et al: Bone mineral and related biochemical variables in patients with Koch ileal reservoir or Bricker conduit for urinary diversion. J Urol 1996,155:1209-1213.

Castro JE, Ram MD: Electrolyte imbalance following ileal urinary diversion. Br J Urol 1970;42:29-32.

Chang TW: Antibiotic-associated injury to the gut. In Berk JE (ed): Gastroenterology. Philadelphia, WB Saunders, 1985, pp 2585-2590.

Chassin JL, Rifkind KM, Sussman B, et al: The stapled gastrointestinal tract anastomosis: Incidence of postoperative complications compared with the sutured anastomoses. Ann Surg 1978;188:689-696.

Chavez DR, Snyder PM, Juravsky LI, Heaney JA: Recurrent ileal conduit hemorrhage in an elderly cirrhotic man. J Urol 1994;152:951-953.

Chen KK, Chang LS, Chen MT: Urodynamic and clinical outcome of Kock pouch continent urinary diversion. J Urol 1989,141:94-97.

Choi HJ, Kim HH, Jung GJ, Kim SS: Intestinal anastomosis by use of the biofragmentable anastomotic ring. Dis Colon Rectum 1998;41:1281-1286.

Christensen PB, Kronborg O: Whole-gut irrigation versus enema in elective colorectal surgery: A prospective, randomized study. Dis Colon Rectum 1981;24:592-595.

Clark PB: End-to-end ureteroileal anastomoses for ileal conduits. Br J Urol 1979;51:105-109

Clarke JS, Condon RE, Banlett JG, et al: Preoperative oral antibiotics reduce septic complication. of colon operations. Ann Surg 1977,186:251-259.

Clayman RV, Reddy P, Nivatvongs S: Acute pseudo-obstruction of the colon: A serious consequence of urologic surgery. J Urol 1981;126:415-417.

Cohen MS, Hilz ME, Davis CP, Anderson MD: Urinary carcinogen (nitrosamine) production in a rat animal model for ureterosigmoidostomy. J Urol 1987;138:449-452.

Concepcion RS, Koch MO, McDougal WS, Richards WO: Detubularized intestinal segments in urinary tract reconstruction: Why do they work? Abstr Am Urol Assoc 1988;592.

Cordonnier JJ: Ureterosigmoid anastomosis. J Urol 1950:63:276-285.

Cornud F, Lefebvre JF, Chretien Y, et al: Percutaneous transrenal electroincision of ureterointestinal anastomotic strictures: Long-term results and comparison of fluoroscopic and endoscopic guidance. J Urol 1996;155:1575-1578.

Costello AJ, Johnson DE: Modified autosuture technique for ileal conduit construction in urinary diversion. Aust N Z J Surg 1984;54:477-482.

DeCarli P, Micali S, O'Sullivan D, et al: Ureteral anastomosis in the orthotopic ileal neobladder: Comparison of two techniques. J Urol 1997;157:469-471.

Delgado GE, Muecke EC: Evaluation of 80 cases of ileal conduits in children: Indications, complications and results. J Urol 1973;109:210.

Didolkar MS, Reed WP, Elias EG, et al: A prospective randomized study of sutured versus stapled bowel anastomoses in patients with cancer. Cancer 1986;57:456-460.

Dion YM, Richards GK, Prentis JJ, Hinchey EJ: The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery. Ann Surg 1980;192:221-226.

Donat SM, Slaton JW, Pisters LL, Swanson DA: Early nasogastric tube removal combined with metoclopramide after radical cystectomy and urinary diversion. J Urol 1999;162:1599-1602.

Dretler SP: The pathogenesis of urinary tract calculi occurring after conduit diversion: I. Clinical study; II. Conduit study; III. Prevention. J Urol 1973;109:204-209.

Edwards RH: Hyperammonemic encephalopathy related to ureterosigmoidostomy. Arch Neurol 1984;41:1211-1212.

Elder DD, Moisey CU, Rees RWM: A long-term follow-up of the colonic conduit operation in children. Br J Urol 1979;51:462-465.

Emmott D, Noble MJ, Mebust WK: A comparison of end versus loop stomas for ileal conduit urinary diversion. J Urol 1985;133:588-590.

Evans AJ, Manhire AR, Bishop MC: Duplex ureters: A pittall during ileal conduit urinary diversion. Br J Urol 1994;73:214-15.

Fazio VW, Jagelman AG, Lavery IC, McGonagle BA: Evaluation of the Proximate-ILS circular stapler: A prospective study. Ann Surg 1985;201:108-114.

Ferris DO, Odel HM: Electrolyte pattern of blood after ureterosigmoidostomy. JAMA 1950;142:634-641.

Filmer RB: Malignant tumors arising in bladder augmentations and ileal and colon conduits. Soc Pediatr Urol Newsletter, December 9, 1986.

Flanigan RC, Kursh ED, Persky L: Thirteen year experience with ileal loop diversion in children with myelodysplasia. Am J Surg 1975,130:535-538.

Fontaine E, Banhelemy Y, Houlgatte A, et al: Twenty-year experience with jejunal conduits. Urology 1997;50:207-213.

Friedman RM, Flashner SC, King LR: Effectiveness of a handsewn nipple valve for reflux prevention in bladder reconstruction. J Urol 1992;147:441-443.

Geist RW, Ansell JS: Total body potassium in patients after ureteroileostomy. Surg Gynecol Obstet 1961;113:585-590.

Golimbu M, Morales P: Jejunal conduits: Technique and complications. J Urol 1975;113:787-795.

Gonzalez R, Reinberg Y: Localization of bacteriuria in patients with enterocystoplasty and nonrefluxing conduits. J Urol 1987;138;1104-1105.

Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM: Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis. Surg Gynecol Obstet 1953;97:295-330.

Gosalbez R Jr, Woodard JR, Broecker BH, Warshaw B: Metabolic complications of the use of stomach for urinary reconstruction. J Urol 1993;150:710-712.

Gottrup F, Diederich P, Sorensen K, et al: Prophylaxis with whole gut irrigation and antimicrobials in colorectal surgery: A prospective randomized double-blind clinical trial. Am J Surg 1985;149:317-322.

Grocela JA, McDougal WS: Armonia transport in the intestine chronically exposed to urine: Is it reduced over time? Urology 1999;54:373-376.

Grundel K, Schwenk W, Bohm B, Muller JM: Improvements in mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Dis Colon Rectum 1997;40:1348-1352.

Guinan PD, Moore RH, Neter E, Murphy GP: The bacteriology of ileal conduit urine in man. Surg Gynecol Obstet 1972;134:78-82.

Hagen-Cook K, Althausen AF: Early observations on 31 adults with nonrefluxing colon conduits. J Urol 1979;121:13-16.

Hardy BE, Lebowitz RL, Baez A, Colodny AA: Strictures of the ileal loop. J Urol 1977;117:358-361.

Hares MM, Alexander-Williams J: The effect of bowel preparation on colonic surgery. World J Surg 1982;6:175-181.

Harrison AR: Clinical and metabolic observations on osteomalacia following ureterosigmoidostomy. Br J Urol 1958;30:455-461.

Hasan ST, Coorsh J, Tapson JS: Use of bendrofluazide in the management of recurrent jejunal conduit syndrome. Br J Urol 1994;73:101-102.

Hassain M: The osteomalacia syndrome after colocystoplasty: A cure with sodium bicarbonate alone. Br J Urol 1970;42:243-245.

Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K: The ileal neobladder. J Urol 1988;139:39-42.

Hayashi T, Ikai K, Kiriyama T, et al: Percutaneous intrapelvic pressure registration in patients with ureterointestinal urinary diversion. Urology 1986;28:176-178.

Hedlund H, Lindstrom K, Mansson W: Dynamics of a continent caecal reservoir for urinary diversion. Br J Urol 1984;56:366-372.

Heidler H, Marberger M, Hohenfellner R: The metabolic situation in ureterosigmoidostomy. Eur Urol 1979;5:39-44.

Hensle TW, Burbige KA: Bladder replacement in children and young adults. J Urol 1985;133:1004-1010.

Hill JT, Ransley PG: The colonic conduit: A better method of urinary diversion? Br J Urol 1983;55:629-631.

Hirdes WH, Hoekstra I, Vlietsra HP: Hammock anastomoses: A nonrefluxing ureteroileal anastomosis. J Urol 1988;139:517-518.

Husmann DA, McLorie CA, Churchill BM: Nonrefluxing colonic conduits: A long-term life-table analysis. J Urol 1989;142:1201-1203.

Iannoni C, Marcheggiano A, Pallone F, et al: Abnormal patterns of colorectal mucin secretion after urinary diversion of different types: Histochemical and lectin binding studies. Hum Pathol 1986;17:834-840.

Irvin TT, Goligher JC: Aetiology of disruption of intestinal anastomosis. Br J Surg 1973;60:461.

Jacobs JA, Young JD Jr: The Strickler technique of ureterosigmoidostomy. J Urol 1980;124:451-454.

Jaffe BM, Bricker EM, Butcher HR Jr: Surgical complications of ileal segment urinary diversion. Ann Surg 1968;167;367-376.

Jakobsen H, Steven K, Stigsby B, et al: Pathogenesis of nocturnal urinary incontinence after ileocaecal bladder replacement: Continuous measurement of urethral closure pressure during sleep. Br J Urol 1987;59:148-152.

Jex RK, van Heerden JA, Wolff BG, et al: Gastrointestinal anastomoses: Factors affecting early complications. Ann Surg 1987;206:138-141.

Kamizaki H, Cass AS: Conduit and renal pelvic pressure after ileal and colonic urinary diversion in dogs. Invest Urol 1978;16:27-32.

Kaufman JJ: Ammoniagenic coma following ureterosigmoidostomy. J Urol 1984;131:743-745.

Kawakita M, Arai Y, Shigeno C, et al: Bone demineralization following urinary intestinal diversion assessed by urinary pyridinium cross-links and dual energy x-ray absorptiometry. J Urol 1996;156:355-359.

King LR: Protection of the upper tracts in undiversion. In King LR, Stone AF, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 127-153.

Kinn A, Lantz B: Vitamin B12 deficiency after irradiation for bladder carcinoma. J Urol 1984;131:888-890.

Klein EA, Montie JE, Montague DK, et al: Jejunal conduit urinary diversion. J Urol 1986;135:244-246.

Koch MO, Gurevitch E, Hill DE, McDougal WS: Urinary solute transport by intestinal segments: A comparative study of ileum and colon in rats. J Urol 1990;143:1275-1279.

Koch MO, McDougal WS: Chlorpromazine: Adjuvant therapy for the metabolic derangements created by urinary diversion through intestinal segments. J Urol 1985a;134:165-169.

Koch MO, McDougal WS: Determination of renal function following urinary diversion through intestinal segments. J Urol 1985b;133:517-520.

Koch MO, McDougal WS: Nicotinic acid: Treatment for the hyperchloremic metabolic acidosis following urinary diversion through intestinal segments. J Urol 1985c;134:162-164.

Koch MO, McDougal WS: The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. Surgery 1985d;98:561-570.

Koch MO, McDougal WS: Bone demineralization following ureterosigmoid anastomosis: An experimental study in rats. J Urol 1988;140:856-859.

Koch MO, McDougal WS, Hall MC, et al: Long-term effects of urinary diversion: A comparison of myelomeningocele patients managed by clean, intermittent catheterization and urinary diversion. J Urol 1992;147:1343-1347.

Kock NG: The development of the continent ileal reservoir (Kock Pouch), an application in patients requiring urinary diversion. In King LR, Stone AF, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago. Year Book Medical, 1987, pp 269-290.

Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. J Urol 1982;128:469-475.

Kock NG, Nilson AE, Norlen L, et al: Changes in renal parenchyma and the upper urinary tract following urinary diversion via a continent ileum reservoir: An experimental study in dogs. Scand J Urol Nephrol 1978;49(Suppl):1 l-22.

Koff SA: Mechanisms of electrolyte imbalance following urointestinal anastomoses. Urology 1975;5:109-114.

Kramolowsky EV, Clayman RV, Weyman PJ: Endourological management of ureteroileal anastomotic strictures: Is it effective? J Urol 1987;137:390-394.

Kramolowsky EV, Cl' ayman RV, Weyman PJ: Management of ureterointestinal anastor notic strictures: Comparison of open surgical and endourological rer pair. J Urol 1988;139:1195-1198.
Kristjansson A, Da' vidsson T, Mansson W: Metabolic alterations at different levels of renal function following continent urinary diversion through colonic segments. J Urol 1997;157:2099-2103.
Kuss R, Bitker M, Camey M, et al: Indications and early and late results of intestino-cystoplasty: A review of 185 cases. J Urol 1970;103:5? -63.
Lashley DB. Saxon RR, Fuchs EF, et al: Bleeding ileal conduit stomal varices: Diagnoses and management using transjugular transhepatic angiography and embolization. Urology 1997;50:612-614.
Leadbetter WF, Clarke BG: Five years' experience with uretero-enterostomy by the "combined" technique. J Urol 1954;73:67-82.
LeDuc A, Camey M, Teillac P: An original antireflux ureteroileal implantation technique: Long-term follow-up. J Urol 1987;137:1156-1158.
Leong CH: Use of stomach for bladder replacement and urinary diversion. Ann R Coll Surg Engl 1978;60:283-289.
Lam STK, Lam SK, Lee NW, et al: Effects of gastrocystoplasty on serum gastrin level and gastric acid secretion. Br J Surg 1983;70:275-277.
Lockhart JL, Bejany DE: Antireflux ureteroileal reimplantation: An alternative for urinary diversion. J Urol 1987;137:867-870.
Loening SA, Navarre RJ, Narayana AS, Culp DA: Transverse colon conduit urinary diversion. J Urol 1982;127:37-39.
Magnus RV: Pressure studies and dynamics of ileal conduits in children. J Urol 1977;118:406-407.
Malek RS, Burke EC, DeWeerd JH: Ileal conduit urinary diversion in children. J Urol 1971;105:892-900.
Mansson W, Colleen S, Forsberg L, et al: Renal function after urinary diversion: A study of continent caecal reservoir, ileal conduit, and colonic conduit. Scand J Urol Nephrol 1984;18:307-315.
Mansson W, Colleen S, Stigsson L: Four methods of uretero-intestinal anastomoses in urinary conduit diversion. Scand J Urol Nephrol 1979;13:191-199.
Matsuura T, Tsujihashi H, Park YC, et al: Assessment of the long-term results of ileocecal conduit urinary diversion. Urol Int 1991;46:154-158.
McDermott WV Jr: Diversion of urine to the intestines as a factor in ammoniagenic coma. N Engl J Med 1957;256:460-462.
McDougal WS: Bladder reconstruction following cystectomy by ureteroileo-colourethrostomy. J Urol 1986;135:698-701.
McDougal WS: Mechanics and neurophysiology of intestinal segments as bowel substitutes. J Urol 1987;138:1438-1439.
McDougal WS: Metabolic complications of urinary intestinal diversion. J Urol 1992;147:1199-1208.
McDougal WS, Koch MO: Accurate determination of renal function in patients with intestinal urinary diversion. J Urol 1986;135:1175-1178.
McDougal WS, Koch MO: Effect of sulfate on calcium and magnesium homeostasis following urinary diversion. Kidney 1989;35:105-115.
McDougal WS, Koch MO, Flora MD: Ammonium metabolism in urinary intestinal diversion. Abstr Am Assoc GU Surg 1989, p 45.
McDougal WS, Koch MO, Shands C III, Price RR: Bony demineralization following urinary intestinal diversion. J Urol 1988;140:853-855.
McDougal WS, Stampfer DS, Kirley S, et al: Intestinal ammonium transport by ammonium hydrogen exchange. J Am Coll Surg 1995,181:241-248.
Medina CA, Caridi JG, Wajsman Z: Massive bleeding from ileal conduit peristomal varices: Successful treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. J Urol 1998:159:200-201.
Menaker GJ, Litvak S, Bendix R, et al: Operations on the colon without preoperative oral antibiotic therapy. Surg Gynecol Obstet 1981;152:36-38.
Menon M, Yu GW, Jeffs RD: Technique for antirefluxing ureterocolonic anastomosis. J Urol 1982;127:236-237.
Mesrobian HJ, Kelalis PP, Kramer SA: Long-term follow-up of 103 pattents with bladder exstrophy. J Urol 1988;139:719-722.
Middleton AW Jr, Hendren WH: Ileal conduits in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. J Urol 1976;115:591-595.
Mounger EJ, Branson AD: Armonia encephalopathy secondary to ureterosigmoidostomy: A case report. J Urol 1972,108:411-412.
Mutchnik SE, Hinson JL, Nickell KG, Boone TB: Ileovesicostomy as an alternative form of bladder management in tetraplegic patients. Urology 1997;49:353-357.
N'Dow J, Leung HY, Marshall C, Neal DE: Bowel dysfunction after bladder reconstruction. J Urol 1998;159:1470-1475.
Nesbit RM: Ureterosigmoid anastomosis by direct elliptical connection: A preliminary report. J Urol 1949;61:728-734.
Nguyen DH, Reinberg Y, González R, et al: Outcome of renal transplantation after urinary diversion and enterocystoplasty: A retrospective controlled study. J Urol 1990;144:1349-1351.
Nichols RL, Condon RE, Gorback SL, Nyhus LM: Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. Ann Surg 1972:176:227-232.
Oliveira L, Wexner SD, Daniel N, et al: Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Dis Colon Rectum 1997,40:585-591.
Onwubalili JK: Overt diabetes mellitus without glycosuria in a patient with cutaneous ureteroileostomy. BMJ 1982;284:1836-1837.
Pagano F: Ureterocolonic anastomoses: Description of a technique. J Urol 1980;123:355-356.
Pagano F, Cosciani-Cunico S, Dal Bianco M, Zattoni F: Five years of experience with a modified technique of ureterocolonic anastomosis. J Urol 1984:132:17-18.
Pahlman L, Ejerblad S, Graf W, et al: Randomized trial of a biofragmentable bowel anastomosis ring in high-risk colonic resection. Br J Surg 1997;84:1291-1294.
Patil U, Glassberg KI, Waterhouse K: Ileal conduit surgery with nippled ureteroileal anastomoses. Urology 1976;7:594-597.
Perry W, Allen LN, Stamp TCB, Walker PG: Vitamin D resistance in osteomalacia after ureterosigmoidostomy. N Engl J Med 1977;297:1110-1112.
Philipson BM, Kock NG, Jagenburg R, et al: Functional and structural studies of ileal reservoir used for continent urostomy and ileostomy. Gut 1983;24:392-398.
Pitts WR Jr, Muecke EC: A 20-year experience with ileal conduits: The fate of the kidneys. J Urol 1979;122:154-157.
Platell C, Hall J: What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? Dis Colon Rectum 1998;41:875-883.
Ravi R, Dewan AK, Pandey KK: Transverse colon conduit urinary diversion in patients treated with very high dose pelvic irradiation. Br J Urol 1994;73:51-54.
Regan JB, Barrett DM: Stented versus nonstented ureteroileal anastomoses: Is there a difference with regard to leak and stricture? J Urol 1985;134:1101-1103.
Richards P, Chamerlain MJ, Wrong OM: Treatment of osteomalacia of renal tubular acidosis by sodium bicarbonate alone. Lancet 1972;2:994-997.
Richie JP: Intestinal loop urinary diversion in children. J Urol 1974,111:687-689.
Richie JP, Skinner DG: Urinary diversion: The physiological rationale for nonrefluxing colonic conduits. Br J Urol 1975;47:269-275.
Salahudeen AK, Elliott RW, Ellis HA: Osteomalacia due to ileal replacement of ureters: Report of 2 cases. J Urol 1984;131:335-337.
Savarirayan F, Dixey GM: Syncope following ureterosigmoidostomy. J Urol 1969;101:844-845.
Scher KS, Scott-Conner C, Jones CW. Leach M: A comparison of stapled and sutured anastomoses in colonic operations. Surg Gynecol Obstet 1982;155:489-493.
Schipper H, Decter A: Carcinoma of the colon arising at ureteral implan sites despite early external diversion: Pathogenetic and clinical implications. Cancer 1981;47:2062-2065.
Schmidt JD, Bucksbaum HJ, Nachtsheim DA: Long-term follow-up, further experience with and modifications of the transverse colon conduit in urinary tract diversion. Br J Urol 1985:57:284-288.
Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH, Culp DA: Complications, results and problems of ileal conduit diversions. J Urol 1973;109:210-216.
Schwaibold H, Friedrich MG, Fernandez S, et al: Improvement of uretero ileal anastomosis in continent urinary diversion with modified LeDuc procedure. J Urol 1998;160:718-720.
Schwarz, GR, Jeffs RD: Ileal conduit urinary diversion in children: Computer analysis of follow-up from 2 to 16 years. J Urol 1975;114:285-288.
Sener SF, Imperato JP, Blum MD, et al: Technique and complications of reconstruction of the pelvic floor with polyglactin mesh. Surg Gynecol Obstet 1989;168:475-480.
Shand C III, McDougal WS, Wright EP: Prevention of cancer at the urothelial enteric anastomotic site. J Urol 1989,141:178-181

Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH: Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversions a decade later: Analysis of complications, pyelography, renal function, and bacteriology. J Urol 1975;114:289-295.

Siklos P, Davie M, Jung RJ, Chalmers TM: Osteomalacia in ureterosigmoidostomy: Healing by correction of the acidosis. Br J Urol 1980;52:61-62.

Silberman R: Ammonia intoxication following ureterosigmoidostomy in a patient with liver disease. Lancet 1958,2:937-939.

Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd S: Continent urinary diversion. J Urol 1989;141:1323-1327.

Smith ED: Follow-up studies on 150 ileal conduits in children. J Pediatr Surg 1972;7:1-10.

Specht EE: Rickets following ureterosigmoidostomy and chronic hyperchloremia. J Bone Joint Surg 1967;49:1422-1430.

Srinivas S, Mahalati K, Freiha FS: Methotrexate tolerance in patients with ileal conduits and continent diversions. Cancer 1998,82:1134-1136.

Starr A, Rose DH, Cooper JF: Antireflux ureteroileal anastomosis in humans. J Urol 1975;113:170-174.

Stein R, Fisch M, Andreas J, et al: Whole-body potassium and bone-mineral density up to 30 years after urinary diversion. Br J Urol 1998;82:798-803.

Stein R, Fisch M, Stockle M, et al: Colonic conduit in children: Protection of the upper urinary tract 16 years later? J Urol 1996;156:1146-1150.

Stewart M, Macrae FA, Williams CB: Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. Br J Surg 1982;69:414-416.

Stewart WW, Cass AS, Matsen JM: Bacteriuria with intestinal loop urinary diversion in children. J Urol 1979;122:528-531.

Stone AR, MacDermott JPA: The split-cuff ureteral nipple reimplantation technique: Reliable reflux prevention from bowel segments. J Urol 1989;142:707-709.

Strickler WL: A modification of the combined uretero-sigmoidostomy. J Urol 1965;93:370-373.

Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF Jr: Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: Review of 336 cases. J Urol 1980;124:797-801.

Tapper D, Folkman J: Lymphoid depletion in ileal loops: Mechanism and clinical implication. J Pediatr Surg 1976,11:871-880.

Thuroff JW, Alken P, Hohenfellner R: The MAINZ pouch (Mixed augmentation with ileum 'n' zecum) for bladder augmentation and continent diversion. In King LR, Stone AF, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, p 252.

Tiffany P, Vaughan ED, Marion D, Amberson J: Hypergastrinemia following antral gastrocystoplasty. J Urol 1986,136:692.

Tuggle DW, Hoelzer DJ, Tunell WP, Smith EI: The safety and cost effectiveness of polyethylene glycol electrolyte solution bowel preparation in infants and children. J Pediatr Surg 1987;22:513-515.

Turner-Warwick RT, Ashken MH: The functional results of partial, subtotal, and total cystoplasty with special reference to ureterocaecocystoplasty, selective sphincterotomy and cystocystoplasty. Br J Urol 1967;39:3-12.

Van den Bogaard AEJM, Weidema W, Hazen MJ, Wesdorp RIC: A bacteriological evaluation of three methods of bowel preparation for elective colorectal surgery. Antonie Van Leeuwenhoek 1981;47:86-88.

Wallace DM: Uretero-ileostomy. Br J Urol 1970;42:529-534.

Washington JA, Dearing WH, Judd ES, Elveback LR: Effect of preoperative antibiotic regimen in development of intection after intestinal surgery: Prospective, randomized double-blind study. Ann Surg 1974;180:567-572.

Weber TR, Westfall SH, Steinhardt GF, et al: Malignancy associated with ureterosigmoidostomy: Detection by ornithine decarboxylase. J Pediatr Surg 1988;23:1091-1094.

Wendel RG, Henning DC, Evans AT: End-to-end ureteroileal anastomosis for iliac conduits: Preliminary report. J Urol 1969;102:42-43.

Whitmore WF III, Gittes RF: Reconstruction of the urinary tract by cecal and ileocecal cystoplasty: Review of a 15 year experience. J Urol 1983;129:494-498.

Williams RE, Davenport TJ, Burkinshaw L, Hughes D: Changes in whole body potassium associated with uretero-intestinal anastomoses. Br J Urol 1967;39:676-680.

Wolff BG, Beart RW Jr, Dozois RR, et al: A new bowel preparation for elective colon and rectal surgery: A prospective, randomized clinical trial. Arch Surg 1988;123:895-900.

Zabbo A, Kay R: Ureterosigmoidostomy and bladder exstrophy: A long-term follow-up. J Urol 1986;136:396-398.

107
DERIVACIÓN URINARIA CONTINENTE CUTÁNEA

Mitchell C. Benson
y Carl A. Olsson

Selección de los pacientes

Preparación de los pacientes

Cistectomía

Cuidados posoperatorios y comentarios

Derivación urinaria continente
- Derivación urinaria rectal vesical
- Ureterosigmoideostomía
- Vejiga rectosigmoide plegada
- Ampliación rectal con válvula
- Procedimientos hemi-Kock y de reservorio ("pouch") en T con recto con válvula
- Reservorio de rectosigma de tipo Mainz II
- Reservorios para cateterismo continente
- Reservorio ileal continente (reservorio de Kock)
- Reservorio en T
- Reservorio de tipo Mainz
- Reservorio de colon derecho con íleon terminal invaginado
- Reservorio de Indiana
- Reservorio de Penn
- Válvula ileal hidráulica de Benchekroun
- Reservorios ("pouch") gástricos

Variaciones en la técnica quirúrgica
- Conversión del conducto en un reservorio continente
- Técnicas de colocación de grapas reabsorbibles para la derivación urinaria continente
- Técnicas quirúrgicas
- Atención posoperatoria y comentarios

Tanto los urólogos como los pacientes han aceptado en forma amplia la derivación continente. Los procedimientos anastomóticos uretrales ortotópicos y los reservorios con estomas cateterizables continentes están pasando la prueba del tiempo y se deben considerar en todos los pacientes apropiados. En el capítulo 108 se analizarán las derivaciones continentes ortotópicas. En este capítulo nos dedicaremos a los procedimientos con estomas cateterizables continentes asociados con las tasas de éxito más elevadas. En el diseño del reservorio no ha cambiado en forma notable desde comienzos de la década de 1980, pero ha habido una evolución en las técnicas empleadas para crear un mecanismo antirreflujo efectivo y un mecanismo eficaz y confiable para lograr la continencia.

A pesar del entusiasmo considerable por las operaciones de derivación urinaria continente, los procedimientos que requieren dispositivos recolectores externos todavía se usan con frecuencia. Si bien la derivación urinaria continente es apropiada para algunos pacientes, estos procedimientos son más complejos desde el punto de vista técnico y tienen tasas más elevadas de complicaciones en el corto plazo y en el largo plazo en comparación con las operaciones en las que se usan dispositivos colectores externos. Sin embargo, el tiempo quirúrgico empleado en estos procedimientos más complejos ha disminuido en forma significativa gracias a la difusión del uso de grapas reabsorbibles y metálicas para construir el reservorio y las asas. Estas técnicas se comentan en detalle. Asimismo, a medida que aumenta la experiencia con las derivaciones urinarias continentes disminuye en forma notable la tasa de complicaciones. Como consecuencia, en algunos centros se efectúan más derivaciones continentes que derivaciones con conductos.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Como la capacidad de autocateterizarse es esencial para el paciente sometido a una derivación continente, deben evaluarse sus posibilidades de autocuidado. Para esto es muy útil la interacción entre un terapeuta especializado en enterostomías, el paciente y el urólogo. Con frecuencia el paciente se siente más cómodo con el terapeuta y está más dispuesto a expresar sus preocupaciones. Algunas categorías de pacientes pueden no ser capaces de aprender a seguir los regímenes después de una derivación urinaria continente o pueden carecer de la destreza motora necesaria para efectuar la autoatención en forma indepen-

diente. **Los pacientes con esclerosis múltiple, los individuos cuadripléjicos y los pacientes muy débiles o con trastornos mentales requerirán en algún momento de su vida la atención de los miembros de su familia o de una enfermera y se consideran malos candidatos a cualquier forma de derivación continente.** De hecho, también podrían requerir asistencia con dispositivos externos, pero esta ayuda es mucho menos molesta para el paciente y para la sociedad. Por lo general se puede emplear un sistema colector que se vacía fácilmente cuando se llena, y el drenaje nocturno se puede ensamblar con el sistema colector para que los pacientes logren períodos prolongados de sueño ininterrumpido. En cambio, la derivación continente cateterizable requiere atención horaria y puede limitar las opciones cuando el enfermo y su familia establecen una atención de enfermería domiciliaria.

PREPARACIÓN DE LOS PACIENTES

Nosotros preparamos a todos los pacientes que van a ser sometidos a una derivación urinaria continente para la posibilidad que deba construirse un conducto ileal. Aunque rara vez se abandona una derivación continente debido a problemas no anticipados, esto es posible. Por lo tanto, antes de la operación se debe elegir con mucho cuidado el sitio para construir un estoma externo. En general el lugar tiene que estar libre de pliegues de grasa tanto cuando el sujeto está de pie como cuando está sentado y no debe estar cerca de cicatrices abdominales anteriores que puedan interferir en la adherencia apropiada de un dispositivo externo. En este sentido también es muy útil la ayuda de un terapeuta especializado en enterostomías. Por lo general el estoma debe exteriorizarse a través del cuadrante inferior derecho (o izquierdo) del abdomen, sobre una línea que se extiende entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior. El estoma debe estar tan alejado hacia afuera de la línea media como sea posible pero siempre se lo debe diseñar de modo que el segmento intestinal que lo incluye atraviese el músculo recto. Si no se puede respetar esta última indicación aumenta la incidencia de eventraciones paraostómicas. El sitio elegido para el estoma debe ser señalado con una *X* marcada sobre la pared abdominal anterior. No hay que marcar el sitio para el estoma con tinta porque ésta puede desaparecer durante la desinfección de la piel con antiséptico.

El cirujano que realiza la derivación urinaria continente debe estar familiarizado con más de un tipo de procedimiento. Todos los pacientes en los que se prevé la construcción de un reservorio colónico deben ser sometidos a una colonoscopia preoperatoria; por lo tanto, si bien rara vez hay que abandonar un segmento intestinal determinado como reservorio, a menudo es preciso modificar el mecanismo antirreflujo o de continencia. En estas circunstancias es prudente que el cirujano pueda elegir una forma alternativa de derivación continente en lugar de la seleccionada en un primer momento.

En el paciente seleccionado para una derivación continente se debe revisar con mucho cuidado la función hepática y renal (Mills y Studer, 1999). **La reabsorción y la recirculación de los componentes de la orina y de otros metabolitos requieren una función hepática normal y niveles de creatinina sérica normales o por debajo de 1,8 mg/dL.** Cuando la función renal es fronteriza se debe medir la depuración de creatinina. Hay que documentar una depuración de creatinina mínima de 60 mL/minuto antes de considerar que el paciente es un candidato apropiado para la derivación continente. En los enfermos con hidronefrosis bilateral, en los que se puede anticipar una mejoría de la función renal al aliviar la obstrucción ureteral, el urólogo puede desviarse de los estándares mencionados para el nivel de creatinina sérica y la depuración de creatinina. En esos casos nosotros tomamos la precaución de drenar el tracto superior (mediante nefrostomía o nefrostomías percutáneas, si es necesario) y luego reevaluar la función renal antes de optar por la derivación continente.

Los procedimientos que requieren un segmento de intestino grueso siempre deben ser precedidos por una evaluación radiológica o colonoscópica de todo el intestino grueso. La realización de una sigmoideoscopia aislada es insuficiente cuando solo se utiliza colon sigmoide porque una enfermedad más proximal puede dejar al paciente con un síndrome de colon corto. Ninguna evaluación garantiza la durabilidad de todo el colon pero nosotros consideramos que se debe hacer todo lo posible para asegurar el buen estado del intestino que se va a usar. Además, no evaluamos el colon en forma sistemática si vamos a emplear intestino delgado.

Los pacientes sin otras enfermedades que van a ser sometidos a una cistectomía radical pueden ingresar al hospital el día de la cirugía. La noche anterior a la operación el paciente ingiere un preparado intestinal consistente en 3,78 litros de GoLYTELY® después de una cena líquida. Se le indica que beba abundante cantidad de agua y que a las 8 y a las 10 de la noche tome 500 mg de metronidazol por vía oral. Una hora antes de la operación debe recibir 1 g de cefoxitina por vía intravenosa.

CISTECTOMÍA

Todas las operaciones descritas requieren una incisión mediana que rodee el ombligo por el lado contrario al sitio en el que se va a construir el estoma. Como alternativa se puede utilizar una incisión paramediana del lado contrario al elegido para el estoma. La incisión para un reservorio ("pouch") de colon derecho suele extenderse desde el pubis hasta un punto medio entre el ombligo y el apéndice xifoides. La extensión cefálica de la incisión depende del ángulo hepático, que debe ser seccionado para obtener una longitud colónica adecuada y lograr que el colon derecho se pliegue sobre sí mismo con facilidad. En algunos casos la incisión se extiende hasta el apéndice xifoides. En procedimientos en los que solo se usa íleon la incisión con frecuencia se puede detener a dos traveses de dedo por encima del ombligo. Los procedimientos de cistectomía se comentan en otra parte de este libro y aquí solo se detallan los aspectos relacionados con la derivación continente.

Después de la exploración abdominal las operaciones de derivación urinaria consisten en el aislamiento, la sec-

ción y la transposición de los uréteres a un sitio apropiado para la derivación posterior. Se abre el retroperitoneo derecho sobre la arteria ilíaca para exponer el uréter derecho. En el caso típico de la derivación con conducto el uréter se secciona un poco por debajo de la arteria ilíaca común. En todas las derivaciones continentes se secciona el uréter tan bajo como sea posible y se acorta hasta lograr la longitud apropiada una vez que se determina la anatomía definitiva. Se libera el colon sigmoide de sus inserciones peritoneales externas mediante la incisión de la línea de Toldt. Después de rebatir el colon hacia el sector interno se puede identificar y disecar el uréter izquierdo tan lejos como sea posible. Se construye un túnel amplio mediante disección roma con el dedo hacia el sector ventral hasta la aorta y las arterias ilíacas comunes y hacia el sector caudal hasta la arteria mesentérica inferior. Esto permite que el uréter izquierdo acceda al sector derecho del retroperitoneo expuesto antes. En casos de neoplasia uroepitelial maligna nosotros enviamos una pequeña porción de la parte más distal del uréter de cada lado para su análisis por congelación con el propósito de descartar una neoplasia urotelial no sospechada.

Todas las suturas empleadas en el tracto urinario deben ser reabsorbibles. La preferencia individual del cirujano determina el diámetro del material de sutura utilizado y si se debe emplear catgut simple o crómico o materiales reabsorbibles sintéticos. En general, cuando llevamos a cabo una cirugía intestinal para construir una derivación urinaria con intestino nosotros preferimos engrapar el segmento intestinal seccionado y reconstruir el intestino con grapas porque consideramos que esto acorta bastante los tiempos quirúrgicos y permite lograr anastomosis seguras y confiables. No se requieren técnicas de sutura excepto uno o dos puntos de tipo Lembert de seda en el vértice de las anastomosis laterolaterales engrapadas. Las reconstrucciones terminoterminales del vértice requieren puntos de refuerzo. Para evitar la formación de cálculos sobre el extremo engrapado de los conductos se aísla la línea de grapas de metal del contacto con la orina por medio de una sutura de material reabsorbible en el extremo engrapado del conducto o de la aplicación de una grapa reabsorbible proximal al borde que presenta las grapas metálicas.

Para construir una derivación urinaria continente no apendicular se corta un botón de piel con el diámetro de la estructura que se va a usar para la derivación. Se separan los tejidos cutáneos hasta el nivel de la aponeurosis anterior del recto y se reseca un círculo de esta aponeurosis con un diámetro similar o se abre la aponeurosis en forma de cruz. Cuando hace esta maniobra el cirujano debe tener cuidado de alinear la aponeurosis y la piel en forma apropiada, de modo que no se produzcan pliegues. Las fibras del músculo recto se separan con maniobras romas y se coloca un instrumento a través del peritoneo posterior (y de la aponeurosis). Para los estomas apendiculares nosotros preferimos realizar una incisión cutánea en forma de Y que permita hacer una incisión plástica de tipo Y-V entre la rama apendicular y la piel (fig. 107-1). Nuestra experiencia indica que esto disminuye la probabilidad de estenosis del estoma. En forma alternativa el apéndice tiende por sí mismo a un estoma umbilical (Bissada, 1993; Gerharz y col., 1997). En 1998 Bissada in-

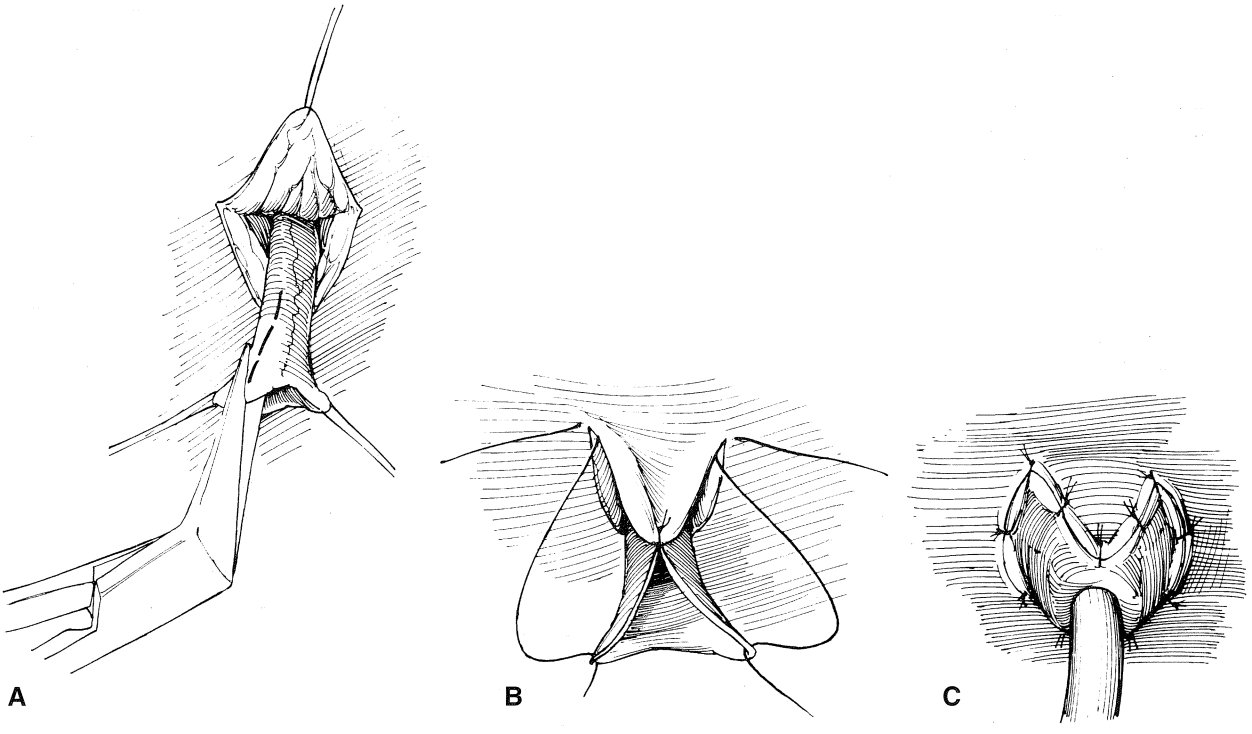


Fig. 107-1. Se crea un colgajo en forma de V en la piel y se efectúa una incisión de longitud similar sobre la superficie apendicular adyacente. Este procedimiento se asemeja a la técnica empleada para abocar una ureterostomía cutánea. No es necesario evertir el apéndice para construir un estoma apendicular. (De Hinman F Jr: Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

formó resultados favorables con nuestra técnica de plastia apendicular en Y-V en el ombligo.

Nosotros preferimos usar tutores para derivación en todos los casos de derivación urinaria, sin importar si se opta por una derivación tradicional o continente. Los tutores drenan la orina hacia el exterior y aseguran que sea eliminada en forma segura lejos de todos los sitios anastomóticos durante el período inmediato de cicatrización. Se puede emplear cualquier número de tutores ureterales de tipo simple J largos con extremos huecos para derivación. Estos tutores pueden ser manipulados o cambiados en caso de necesidad. El extremo hueco también permite el pasaje de un alambre recto a través del tutor antes de retirarlo. Esta maniobra disminuye la probabilidad de generar traumatismos en las anastomosis en el momento en que se retira y permite controlar el drenaje sin el tutor.

Nosotros proponemos que se utilicen drenajes aspiradores cerrados en todos los casos de derivación urinaria en los que aparezcan pérdidas. Es preferible emplear drenajes aspiradores de goma de silicona blanda porque es menos probable que produzcan lesiones en los tejidos o migren dentro de los reservorios. Éstos habitualmente se exteriorizan a través de una incisión en el cuadrante inferior izquierdo, atraviesan la pelvis y se colocan en el área de la anastomosis ureteral.

El cierre abdominal se lleva a cabo de acuerdo con la preferencia del cirujano. Nosotros consideramos que un cierre en un plano con nylon, Surgilene o Prolene N° 2 que atraviesa todas las capas de aponeurosis y músculo permite un cierre rápido y confiable del abdomen en la mayoría de los pacientes. En casos de obesidad de tejidos de mala calidad o de desnutrición, también se pueden usar puntos totales. Los tutores ureterales siempre deben ser exteriorizados a través de una incisión abdominal separada, suturados a la pared abdominal anterior y dirigidos a bolsas colectoras separadas para monitorear la diuresis. Es importante confirmar que el drenaje del reservorio es adecuado para asegurar que no se va a producir la ruptura del reservorio en caso de desplazamiento de los tutores ureterales. En consecuencia, en caso de que el acceso al reservorio sea limitado, como ocurre con el estoma apendicular, siempre se coloca un tubo de Malecot en el reservorio, que se fija a la piel. Se sutura el reservorio a la pared abdominal para evitar la pérdida de orina hacia la cavidad peritoneal después de retirar el tubo. Esta maniobra también previene la migración del reservorio, que puede afectar el mecanismo de continencia y generar incontinencia o dificultades para el cateterismo debido a la presencia de angulaciones.

CUIDADOS POSOPERATORIOS Y COMENTARIOS

Después de todas las formas de derivación urinaria casi siempre se observa íleo paralítico. Por lo tanto, la descompresión gástrica siempre se lleva a cabo por intubación nasogástrica o por medio de una gastrostomía practicada en el momento de la derivación y se mantiene durante 24 a 48 horas. En la mayor parte de los casos alcanza con la sonda nasogástrica. Sin embargo, en ciertos pacientes puede ser mejor utilizar una gastrostomía descompresiva, como por ejemplo en individuos con múltiples procedimientos abdominales previos en los que se puede anticipar un íleo prolongado. Además, en el paciente con enfermedad pulmonar crónica la ausencia de sonda nasogástrica permitirá la mejor limpieza pulmonar. Para crear una gastrostomía formal se punza la pared anterior del estómago y se inserta un catéter de Malecot. Se efectúa una sutura en bolsa de tabaco para evitar la pérdida del contenido gástrico. En el cuadrante superior izquierdo se hace una incisión pequeña a través de la cual se puede dirigir el catéter de Malecot. Se sutura la pared del estómago a la aponeurosis posterior alrededor de los márgenes del orificio por donde sale el tubo para evitar el derrame intraperitoneal de contenido gástrico después de eliminar el tubo. Cuando se usan tubos de gastrostomía se los puede clampear al resolverse el íleo. Si los residuos gástricos son escasos los drenajes se pueden extraer en forma directa y el orificio por donde salía el tubo cicatrizará con rapidez. Si se cree que el íleo paralítico durará más de 4 o 5 días se inicia la hiperalimentación por vía intravenosa al segundo día del posoperatorio. **Se ha sugerido que en los pacientes desnutridos sería útil iniciar la hiperalimentación durante el período preoperatorio** (Hensle, 1983; Askanazi y col., 1985).

Los tutores ureterales suelen extraerse 1 semana después de la cirugía. Antes de cualquier manipulación, se debe enviar una muestra de orina para que se efectúen un urocultivo y un antibiograma. Antes de extraer el tutor hay que obtener radiografías del reservorio para confirmar que esté indemne. Se efectúan estudios radiológicos con contraste para asegurar que no existan pérdidas ni obstrucción en las anastomosis ureterales. Nosotros inyectamos material de contraste en cada tutor y buscamos la extravasación. Si no hallamos nada hacemos avanzar alambres guía en cada riñón y los dejamos en el lugar para retirar los tutores sobre los alambres. Se obtienen placas adicionales para documentar el drenaje adecuado. Si existe alguna sospecha de extravasación los tutores pueden hacerse avanzar sobre los alambres, colocarse bajo guía fluoroscópica y dejarse in situ para revaluar la situación con mayor cicatrización.

Se han informado neoplasias tardías en todos los segmentos intestinales expuestos al flujo de orina, independientemente de su contacto con materia fecal (Filmer y Spencer, 1990; Shokeir y col., 1995). Un estudio realizado por Gitlin y col. en 1999 sugiere que la neoplasia se desarrollaría a partir del componente urotelial y no como consecuencia del compromiso de la mucosa intestinal por la orina. **Por lo tanto, se debe evaluar la citología urinaria en todos los pacientes sometidos a una derivación urinaria continente y la evaluación debe comenzar no más de 10 años después del procedimiento, sin importar si se construyó como consecuencia de una neoplasia o no. Cuando los uréteres se dirigen al flujo de materia fecal también se deben realizar colonoscopias sistemáticas. Se han publicado informes aislados sobre neoplasias que se desarrollaron más tempranamente y todos los pacientes que presentan hematuria macroscópica o microscópica deben ser evaluados en forma meticulosa** (Golomb y col., 1989). Si se descubre un cáncer de células

transicionales en la anastomosis se debe estudiar con imágenes todo el tracto superior y se debe efectuar una ureteroscopia si es posible. Se puede emplear la ureteropieloscopia anterógrada si es necesario. En caso de recurrencia aislada en la anastomosis es apropiado realizar una ureterectomía distal y un reimplante. Si los segmentos afectados son más grandes se puede emplear un uréter ileal. Si es necesario realizar una nefroureterectomía algunos pacientes pueden requerir la eliminación de su derivación continente debido a que la función renal residual es inadecuada.

DERIVACIÓN URINARIA CONTINENTE

La derivación urinaria continente no ortotópica puede dividirse en dos categorías principales. En primer lugar comentaremos la ureterosigmoideostomía y sus variantes, como la sigmoideostomía ileocecal, la vejiga rectal y la operación de colon sigmoide de tipo hemi-Kock con invaginación colónica proximal. Estas técnicas permiten eliminar la orina por medio de la evacuación. En segundo lugar nos referiremos a la gran categoría de derivaciones continentes que requieren cateterismo intermitente limpio para vaciar la orina del reservorio a intervalos determinados.

Desde comienzos de la década de 1980 se ha acelerado el interés por la derivación continente del tracto urinario superior. En la actualidad se acepta en forma universal el concepto de remodelación del intestino para que sirva como reservorio urinario en lugar de como conducto. Este concepto se basa en las observaciones pioneras originales de Goodwin y col. para desarrollar el procedimiento de cistoplastia de ampliación (Goodwin y col., 1958). La destrucción de la integridad peristáltica y la adaptación del intestino han conducido al desarrollo de muchos reservorios urinarios innovadores construidos con intestino, a la utilización de procedimientos antirreflujo para evitar lesiones del tracto urinario superior debido a sepsis o a reflujo y a técnicas quirúrgicas adicionales para lograr la continencia urinaria.

Como se emplean numerosas variantes de la derivación urinaria continente en todo el mundo, la revisión completa de todas las técnicas quirúrgicas está más allá del alcance de un capítulo. De todos modos, muchos de los procedimientos son simples modificaciones de las operaciones originales; en este capítulo describiremos en detalle todos los procedimientos originales así como las modificaciones principales. El hecho de que se hayan descrito tantos procedimientos de derivación urinaria continente revela que aún se debe inventar la "mejor" derivación continente. Hasta la fecha no hay una opinión unánime que indique que una derivación continente es superior a otra pero se comienza a evidenciar que ciertos procedimientos se asocian con menores tasas de complicaciones inmediatas y tardías. Los puntos de controversia incluyen qué segmento intestinal es más apropiado para desarrollar el reservorio, las mejores técnicas que se deben emplear para lograr la continencia y la mejor técnica para evitar el reflujo de orina en el tracto urinario superior. En la actualidad hay varios mecanismos de continencia que parecen confiables y se comentan en detalle. Nuestra experiencia indica que los procedimientos en los que se emplea un reservorio de colon derecho con alguna forma de mecanismo de continencia apendicular son los más rápidos y los más fáciles de realizar.

Se debe volver a destacar que todas las derivaciones continentes permiten la reabsorción de una gran cantidad de componentes de la orina y generan una sobrecarga de los riñones (Mills y Studer, 1999). Los pacientes con alteraciones renales importantes no deben ser considerados candidatos a estos procedimientos. Como ya se mencionó nosotros requerimos un nivel sérico de creatinina preoperatoria menor de 1,8 mg/dL; los pacientes con niveles superiores tienen más probabilidades de experimentar desequilibrios ácido-base significativos y podrían presentar un deterioro más rápido de la función renal.

Es bien sabido que las derivaciones urinarias con conductos generan secuelas en el largo plazo y que desafortunadamente éstas implican un grado considerable de daño de riñones. Se ha sugerido que la ausencia de reflujo en los reservorios cateterizables hacia el tracto urinario superior podría reducir mucho el impacto de largo plazo de los procedimientos de derivación continente más nuevos sobre la función renal (Kristjansson, 1995). Sin embargo, es preciso advertir que están empezando a aparecer los datos de largo plazo (10 a 15 años) y en ciertos casos los procedimientos antirreflujo se asocian con un riesgo más elevado de obstrucción.

Muchos estudios de todo el mundo sugieren una mejor adaptación psicosocial de los pacientes sometidos a derivaciones urinarias y fecales continentes en comparación con los sometidos a derivaciones con dispositivos recolectores (Gerber, 1980; McLeod y Fazio, 1984; Boyd y col., 1987; Salter MJ, 1992a, 1992b; Filipas y col., 1997; Hart y col., 1999; McGuire y col., 2000). Si bien esto es cierto y resulta ejemplificado por los individuos con conductos que desean convertirlos en procedimientos continentes, también es cierto que muchos individuos parecen adaptarse bastante bien a los dispositivos. La imagen corporal es un parámetro muy personal y subjetivo que varía mucho de un paciente a otro. De hecho, la mayoría de los enfermos están bastante conformes con la elección de la derivación urinaria, sea continente o no. Nosotros pensamos que todos los pacientes que van a ser sometidos a una derivación urinaria deben tener una entrevista individual con el urólogo y el terapeuta especializado en enterostomías para que estos profesionales los asesoren sobre el impacto de llevar un colector urinario y los costos de una forma alternativa de derivación.

El proceso de asesoramiento que empleamos nosotros se basa en que la derivación urinaria con conducto es el estándar de referencia contra el cual se comparan las operaciones más nuevas. Se le explica bien al paciente que solo hay datos limitados de largo plazo acerca de las derivaciones continentes y que en general estas técnicas se asocian con mayor tiempo de internación, mayor tasa de complicaciones y mayor probabilidad de reoperación, con las demás consideraciones equiparables. No obstante, se debe destacar que una revisión amplia de nuestra institución no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en las tasas de reopera-

ción y mortalidad ni en el tiempo de internación en pacientes con derivación continente en comparación con los sometidos a derivaciones con conductos realizadas por los mismos tres cirujanos durante un período de 3 años (Benson y col., 1992). Por otra parte, el análisis de los dos grupos demostró que en general los enfermos seleccionados para las derivaciones continentes tenían 12 años menos y una probabilidad cuatro veces menor de presentar enfermedades intercurrentes significativas. Esta revisión indica que si los pacientes se seleccionan en forma apropiada, las operaciones de derivación continente generan el mismo costo para la sociedad y para el paciente que las derivaciones con conductos. Para determinar la posibilidad de desarrollar una derivación continente segura en sujetos de edad avanzada Navon y col. (1995) analizaron la evolución clínica de 25 enfermos mayores de 75 años en los que se construyeron reservorios de Indiana modificados y la compararon con las evoluciones de 25 pacientes menores de 75 años seleccionados al azar. La edad media de los pacientes del primer grupo era de 78,5 años y la edad media de las del segundo grupo de 59,3 años. Las tasas de complicaciones de ambos grupos fueron aceptablemente bajas y muy similares. Navon y col. llegaron a la conclusión de que la edad como único parámetro no debe contraindicar la realización de una derivación continente y que el reservorio de Indiana puede construirse con éxito con una morbilidad aceptable.

Derivación urinaria rectal vesical

Se han propuesto varias técnicas innovadoras para separar las corrientes fecal y urinaria, pero con el mantenimiento de los principios de la ureterosigmoideostomía. Por lo general estas operaciones pueden ser comentadas en forma conjunta como derivaciones urinarias rectales vesicales. En cada una de ellas, se trasplantan los uréteres al muñón rectal y en el extremo proximal del colon sigmoide se construye una colostomía sigmoide terminal o, con mayor frecuencia, se conduce el colon sigmoide hasta el periné y se emplea el esfínter anal para lograr tanto el control intestinal como el urinario.

Si bien estas operaciones mantienen cierta popularidad en el exterior, en los Estados Unidos nunca fueron aceptadas. La razón principal es la gravísima complicación de la incontinencia urinaria y fecal combinada, es probable que debido a la lesión del mecanismo del esfínter anal durante el proceso de disección (Culp, 1984).

Si el urólogo elige uno de estos procedimientos la evaluación preoperatoria debe incluir todos los criterios de selección empleados para determinar si el paciente es candidato a la ureterosigmoideostomía. Los uréteres dilatados no son aceptables. El paciente sometido a una radioterapia pelviana extensa con anterioridad no es aceptable como candidato, y tampoco los que presentan insuficiencia renal. Se debe confirmar la competencia del esfínter anal antes de optar por estas operaciones y, por último, debe efectuarse una colonoscopia antes del procedimiento para confirmar la ausencia de enfermedad colorrectal preexistente y después del procedimiento para determinar el potencial desarrollo de cáncer de colon después de la cirugía. Ya se han descrito en otra parte del libro los procedimientos que separan la materia fecal de la orina pero que determinan la eliminación de ambas sustancias a través del esfínter rectal. Aquí describiremos la técnica de la ureterosigmoideostomía y los procedimientos quirúrgicos más modernos que emplean el esfínter anal intacto para lograr continencia urinaria y fecal.

Ureterosigmoideostomía

Bases

La ureterosigmoideostomía puede ser considerada la derivación urinaria continente original; en la literatura médica es posible hallar informes sobre este procedimiento desde la década de 1850 (Simon, 1852; Smith, 1879). Los cirujanos urólogos han dejado de sentirse atraídos por esta operación debido a las considerables complicaciones asociadas con el trasplante directo de los uréteres hacia el flujo normal de materia fecal. Esas complicaciones incluyen acidosis hiperclorémica, hipopotasemia con nefropatía, pielonefritis y el desarrollo de neoplasias colónicas.

Sin embargo, algunos autores consideran que a pesar de sus desventajas, la ureterosigmoideostomía sigue ofreciendo una forma de derivación continente bastante simple en comparación con las técnicas quirúrgicas más modernas que crean reservorios continentes por medio de la remodelación compleja de segmentos intestinales (Allen, 1995; Bissada y col., 1995).

Es muy importante elegir al paciente indicado para la derivación urinaria por ureterosigmoideostomía. Como las potenciales secuelas adversas de esta operación en el largo plazo son tan graves, la mayoría de los urólogos solo usarían el procedimiento en individuos de edades más avanzadas. La operación no es adecuada para pacientes con vejiga neurogénica porque en estos casos puede haber una disfunción intestinal o del esfínter anal. Los individuos con uréteres dilatados no son candidatos a ureterosigmoideostomía debido al mayor riesgo de obstrucción o reflujo. Los pacientes que ya presentan trastornos renales son malos candidatos a la ureterosigmoideostomía o a cualquier derivación continente. El paciente que ha sido sometido a una radioterapia pelviana extensa no debe ser tratado con ureterosigmoideostomía debido al estado del intestino irradiado y de la parte distal de los uréteres irradiados (Ambrose, 1983; Spirnak y Caldamone, 1986). Por último, los pacientes con disfunción hepática no deben ser sometidos a este procedimiento (o tal vez a ninguna derivación continente) debido a la posibilidad de intoxicación con amoníaco (Silberman, 1958).

La evaluación preoperatoria del paciente seleccionado para la ureterosigmoideostomía debe incluir estudios que puedan detectar enfermedades intestinales que contraindiquen la operación. Se puede investigar la presencia de diverticulitis o de pólipos en el colon por medio de estudios con bario, de colonoscopia o de ambas modalidades. Ningún paciente debe ser sometido a una ureterosigmoideostomía sin una evaluación preoperatoria adecuada de la integridad del esfínter anal. La incontinencia de orina

y materia fecal combinadas es una complicación terrible que se puede evitar por medio de una evaluación simple. Hay varias pruebas que permiten determinar la integridad del esfínter; las más útiles son las que requieren que el paciente retenga una solución de material líquido y sólido en forma de enema durante un tiempo determinado en posición de pie y mientras deambula sin sufrir pérdidas. Bissada y col. (1995) usan un enema de retención de solución fisiológica que los pacientes deben retener durante 1 hora. Nosotros preferimos usar una mezcla de entre 400 y 500 mL de avena de trigo y agua que el paciente debe retener durante 1 hora en posición de pie (Spirnak y Caldamone, 1986).

Procedimiento

Inmediatamente antes de la cirugía se inserta una sonda rectal multiperforada de 28 Fr en el ano y se sutura a la piel perianal. Esta sonda debe introducirse hasta una profundidad suficiente como para poder alcanzarla durante la cirugía.

Se hace una incisión longitudinal en la parte posterior del peritoneo que cubre el uréter derecho, de modo de poder obtener la parte más distal del uréter (fig. 107-2A). El cirujano debe recordar que un túnel submucoso requiere una longitud ureteral adicional. Se incide la línea blanca de Toldt a lo largo de su trayectoria en la profundidad de la pelvis y se rebate el colon sigmoide hacia el sector interno. Se identifica el uréter izquierdo y se lo secciona en la parte inferior de manera similar (véase fig. 107-2B).

Como nosotros consideramos que todos los procedimientos de derivación urinaria deben ser protegidos por medio de tutores ureterales bilaterales, para la ureterosigmoideostomía preferimos utilizar el abordaje de colotomía a cielo abierto (véase fig. 107-2C). Estos tutores se pueden exteriorizar a través de la luz de la sonda rectal (véase fig. 107-2D). El abordaje de colotomía a cielo abierto permite realizar esta maniobra con mayor facilidad, si bien la canalización de los uréteres y la dirección del tutor a través de la sonda rectal resultan un tanto difíciles con la técnica de implante de Leadbetter.

Las diversas técnicas de ureterocolostomía se describen en otra parte de este libro. Si se emplea la técnica de colon abierto se efectúa una colotomía anterior en la región apropiada de la tenia elegida para el trasplante ureteral. Después de completar la anastomosis y la intubación se puede cerrar el colon con una técnica simple en dos planos (véase fig. 107-2E). El plano interno debe cerrarse con una sutura continua de material reabsorbible que atraviese todas las capas del intestino mientras que el plano externo se cierra con puntos seromusculares de material no reabsorbible.

De acuerdo con la preferencia del cirujano se intenta peritonizar las anastomosis ureterocolónicas. Del lado derecho esto es un poco más fácil de lograr porque se puede cerrar la incisión peritoneal en forma simple. Del lado izquierdo se puede rotar el colon hacia la izquierda para poder suturar la incisión peritoneal lateral empleada para exponer el uréter a la pared anterior del sigmoide (véase fig. 107-2F).

Vejiga rectosigmoide plegada

Un grupo de Mansoura, en Egipto, describió una modificación de la anastomosis ureterointestinal (Hafez y col., 1995; El-Mekresh y col., 1997). Este procedimiento, que consiste en construir una vejiga de rectosigma plegado con los uréteres anastomosados con túneles de serosa en lugar de con la tenia, tiene la ventaja de que permite obtener un reservorio de colon sigmoide más grande y el uso de un túnel tapizado por serosa para evitar el reflujo. Esta técnica de reimplante fue descrita por primera vez por Abol-Enein y Ghoneim en 1993 y parece tener una tasa de complicaciones más baja que el implante directo en la tenia (Hafez y col., 1995).

Procedimiento

Se libera un segmento de rectosigma de entre 20 y 25 cm para permitir que se pliegue en forma de S (fig. 107-3). Se unen las dos ramas adyacentes con una sutura continua de seda 3-0 para construir la pared posterior de los túneles para el implante ureteral de serosa (véase fig. 107-3B). Luego se abre el rectosigma a la altura de una tenia anterior y se introducen los uréteres a través de aberturas grandes en el mesocolon y dentro de los túneles (véase fig. 107-3C). Se construye una anastomosis mucosomucosa entre los uréteres y el colon y se implantan los uréteres con puntos separados de material reabsorbible 4-0. En los uréteres se colocan tutores que se exteriorizan a través de la sonda rectal. Se cierra el túnel con puntos seromusculares separados de ácido poliglicólico (PGA) 3-0 y luego se cierra el reservorio con una sutura continua de PGA 2-0 o 3-0 (fig. 107-4).

Atención posoperatoria y comentarios

Los tutores ureterales se colocan dentro de la luz de un dispositivo para drenaje de orina que se puede adaptar a la sonda rectal en forma directa. En esta operación, la derivación total de la orina también disminuye la preocupación por los desequilibrios electrolíticos posoperatorios.

Se efectúan estudios radiológicos de los tutores entre seis y siete días después de la operación. Antes de efectuar esos estudios se puede administrar un enema de Gastrografin a través de la sonda rectal para confirmar que la región de la anastomosis ureterocolónica está intacta. Se obtienen placas de control para asegurar que existe un drenaje adecuado del tracto urinario superior en la región rectosigmoide. En este momento se puede retirar la sonda rectal pero algunos autores consideran que es aconsejable reinsertarla para efectuar un drenaje nocturno durante la semana siguiente. Se le puede enseñar esta tarea al paciente para que pueda ser dado de alta en forma temprana. También se le indica que vacíe el colon a intervalos de no más de 2 horas, en particular durante el período posoperatorio inmediato.

Cuando se retira la sonda rectal el paciente debe ser monitoreado de cerca en busca del posible desarrollo de acidosis hiperclorémica. Esta complicación ocurre en la mayoría de los casos y es conveniente iniciar un programa de reposición de bicarbonato desde el comienzo.

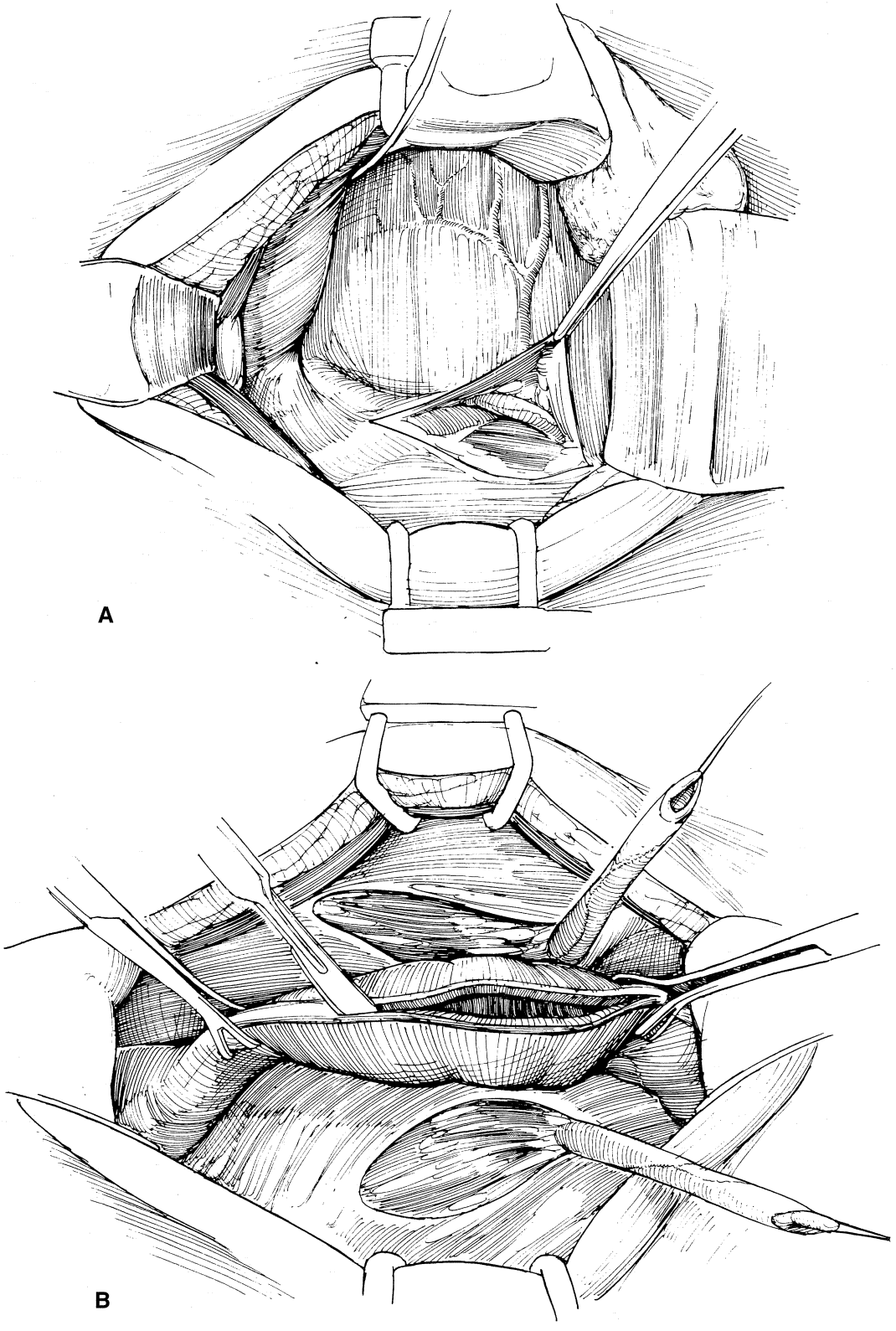


Fig. 107-2. A. Se efectúa una incisión longitudinal en el peritoneo posterior que cubre el uréter derecho. **B.** Se rebate el colon sigmoide hacia adentro y se identifica y secciona el uréter izquierdo.

La ilustración continúa en la próxima página

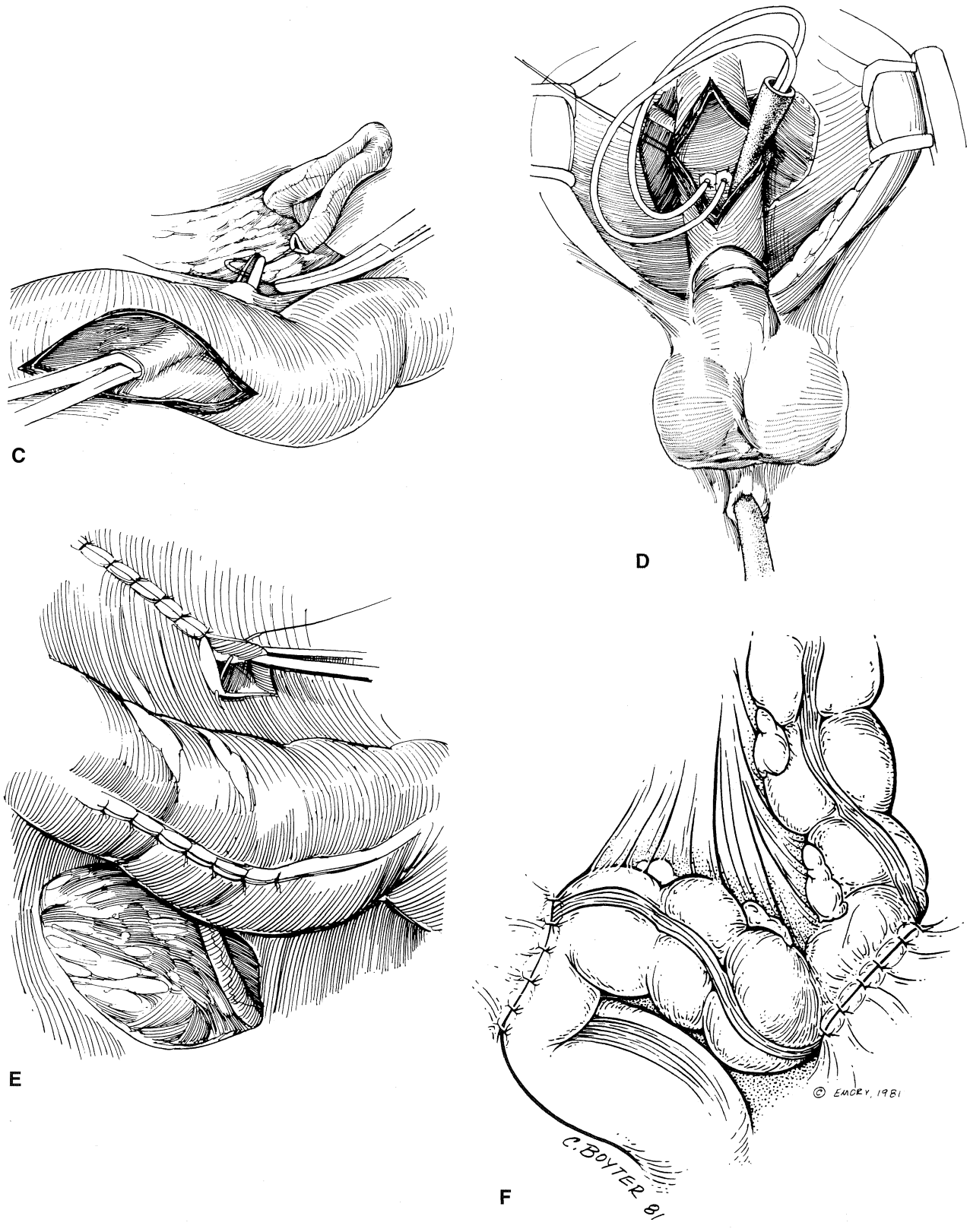


Fig. 107-2. *(cont.)* **C.** Se prefiere la colotomía a cielo abierto porque permite colocar tutores ureterales bilaterales. **D.** Los tutores se exteriorizan a través de la luz de la sonda rectal. **E.** Se cierra el colon mediante una técnica simple en dos planos. Se cierran las ventanas retroperitoneales con sutura continua. **F.** Si es posible se retroperitonizan las anastomosis ureterocolónicas. (**A-F**, de Hinman F Jr: Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989.)

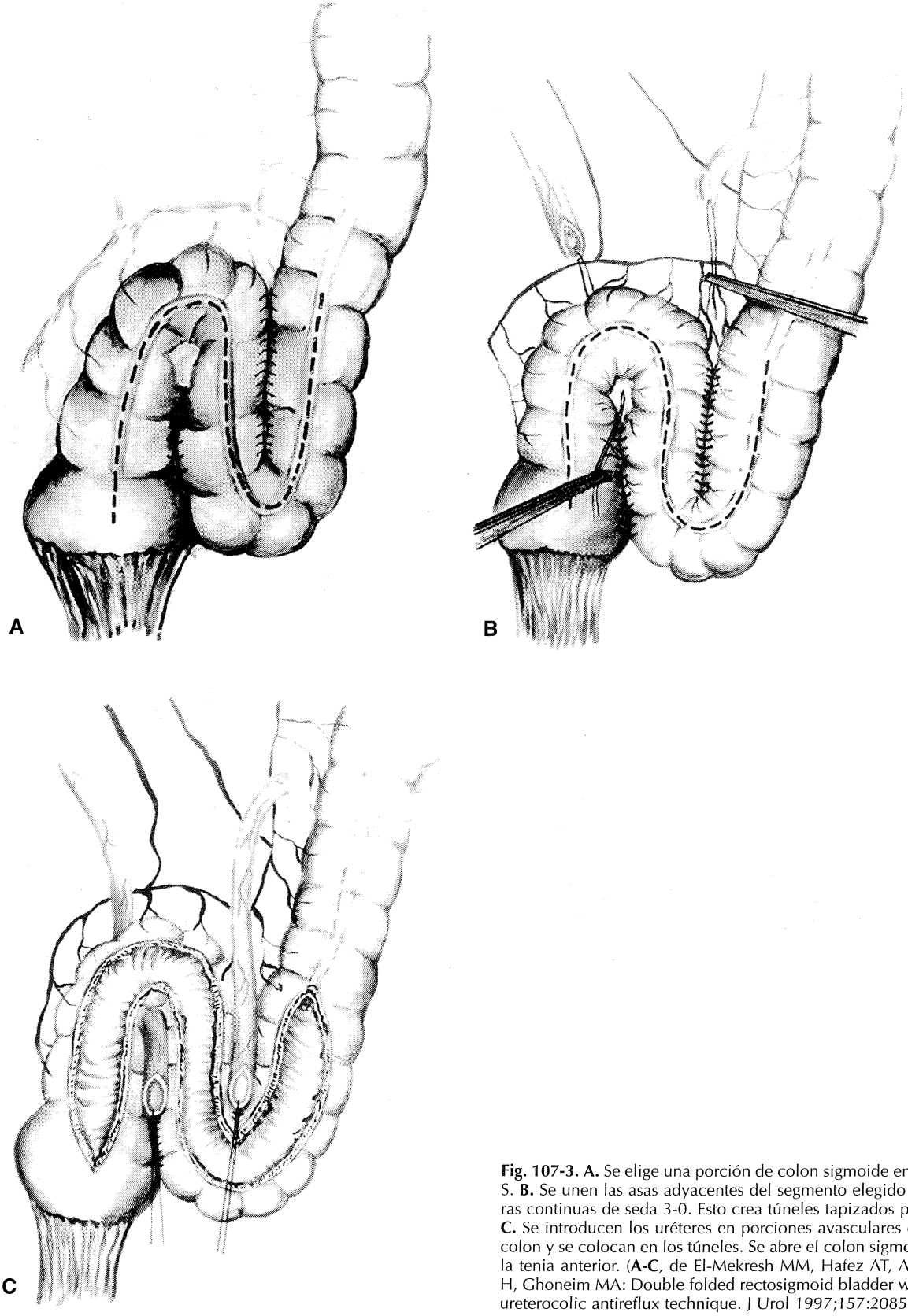


Fig. 107-3. A. Se elige una porción de colon sigmoide en forma de S. **B.** Se unen las asas adyacentes del segmento elegido con suturas continuas de seda 3-0. Esto crea túneles tapizados por serosa. **C.** Se introducen los uréteres en porciones avasculares del mesocolon y se colocan en los túneles. Se abre el colon sigmoide sobre la tenia anterior. (**A-C**, de El-Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA: Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. J Urol 1997;157:2085-2089).

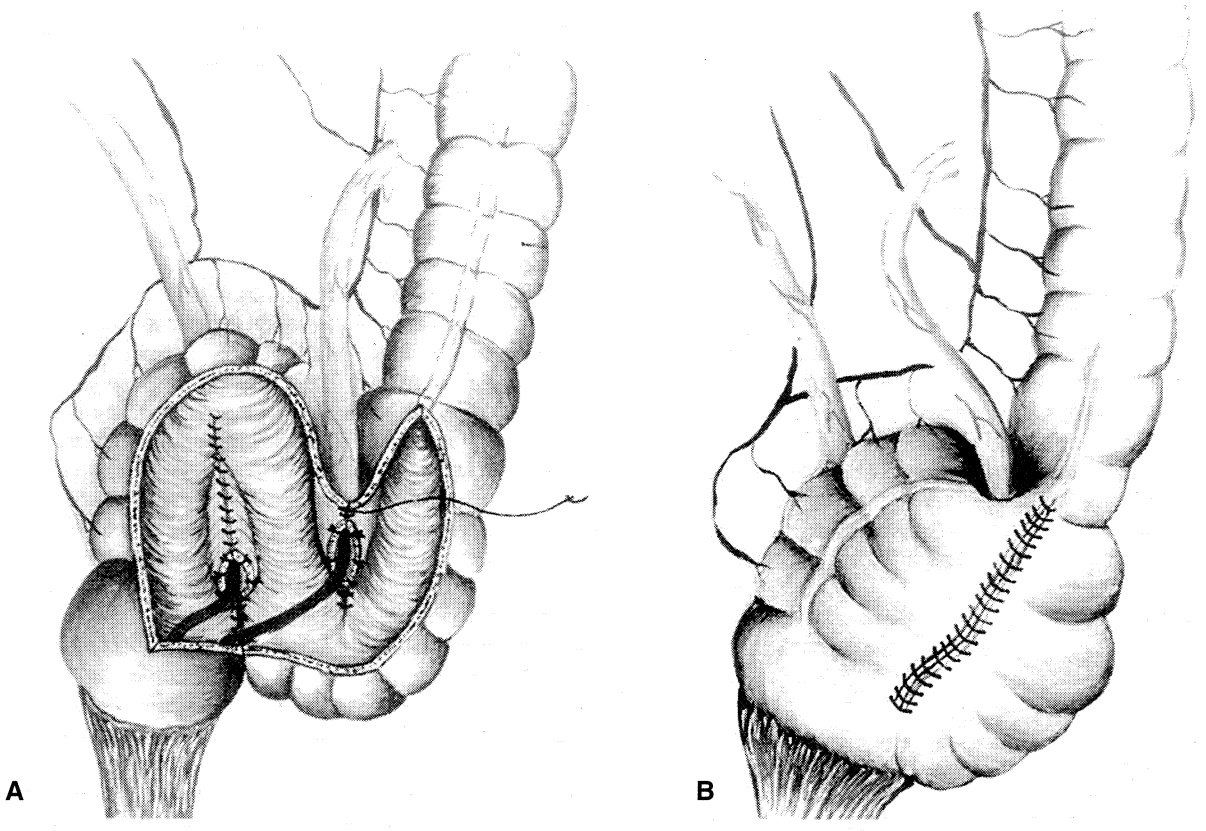


Fig. 107-4. A. Se anastomosan los uréteres a la pared colónica sobre tutores con puntos separados de ácido poliglicólico (PGA) 4-0. Dentro de los túneles de serosa los uréteres se cubren con la pared colónica por medio de una sutura continua de PGA 3-0. **B.** Luego se cierra la pared anterior del colon sigmoide en un solo plano con una sutura continua de PGA 3-0. Se usan puntos separados adicionales de PGA 3-0 para reforzar el cierre. (**A** y **B**, de El-Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA: Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. J Urol 1997;157:2085-2089).

Como la hipopotasemia también es una característica de la ureterosigmoideostomía, se puede lograr la reposición de bases junto con potasio si se administra citrato de potasio. Se sugiere la inserción nocturna de una sonda rectal en el largo plazo. Sin embargo, muchos pacientes rechazan esta práctica porque es incómoda y poco aceptada. En cambio, en todos los que no puedan mantener una homeostasis electrolítica con medicación oral es obligatorio el drenaje nocturno de la orina. Bissada y col. (1995) informaron que 30 de 61 pacientes no presentaban pérdidas nocturnas de orina, sin necesidad de despertarse. Los otros 31 debían despertarse dos o tres veces para evitar las pérdidas nocturnas. Se informó acidosis hiperclorémica en 4 de 61 pacientes que no cumplieron las indicaciones.

En 1997 El-Mekresh y col. informaron acerca de 64 pacientes (32 mujeres, 20 hombres y 12 niños) sometidos al procedimiento de construcción de una vejiga con rectosigma entre 1992 y 1995. El seguimiento osciló entre 6 y 36 meses. Se obtuvieron resultados funcionales en 57 casos, 1 paciente murió debido a una embolia pulmonar posoperatoria y 6 murieron debido a su enfermedad de base. Todos los enfermos lograron la continencia durante el día mediante dos a cuatro procedimientos de vaciado y todos excepto cuatro se mantenían secos durante la noche y vaciaban el recipiente entre 0 y 2 veces. Cuatro niños experimentaron enuresis que respondió a 25 mg de HCl de imipramina al acostarse. Es importante destacar que la función del tracto urinario superior se mantuvo o mejoró en el 95% de los pacientes. Sin embargo, seis unidades renales (5,3%) desarrollaron hidronefrosis obstructiva secundaria a estenosis de la anastomosis ureterocólica. Dos estenosis se resolvieron con dilatación anterógrada, una fue reparada durante una revisión a cielo abierto y una unidad renal no funcionante se resecó. No se especificó el destino de las dos unidades remanentes. En esta serie ningún paciente desarrolló acidosis metabólica posoperatoria. Sin embargo, todos recibieron alcalinización profiláctica por vía oral.

Es obvio que en todos los casos se expone el tracto urinario a la flora fecal y la mayoría de los autores aconsejan la administración crónica de antibióticos (Duckett y Gazak, 1983; Spirnak y Caldamone, 1986). Las estenosis ureterales requieren una nueva operación y aparecen en el 26 al 35% de los casos a medida que pasa el tiempo (Williams y col., 1969; Duckett y Gazak, 1983).

Debido a la preocupación concreta que genera la aparición de un cáncer de recto entre 5 y 50 años (promedio, 21 años) después de la ureterosigmoideostomía (Ambrose, 1983) se sugiere que en los pacientes con ureterosigmoideostomías de larga data, se evalúe el colon en forma anual por medio de una colonoscopia (Filmer y Spencer,

1990). Los enemas de bario están relativamente contraindicados porque el reflujo de este material dentro de los riñones (si fracasa el procedimiento antirreflujo) puede tener consecuencias lamentables (Williams, 1984). Otra sugerencia que puede ser puesta en práctica para detectar la aparición de un carcinoma de colon es la búsqueda de sangre en materia fecal y el examen citológico de la muestra de orina mezclada con materia fecal (Filmer y Spencer, 1990).

Ampliación rectal con válvula

Kock y col. (1988) desarrollaron la técnica de ampliación rectal con válvula para usar en lugares en los que resultaba difícil conseguir dispositivos para el estoma. Esta operación es similar a la ureterosigmoideostomía tradicional excepto que una invaginaciónn proximal de colon sigmoide limita la orina a una superficie menor y disminuye al mínimo la aparición de desequilibrios electrolíticos. También se coloca un parche de íleon en el recto

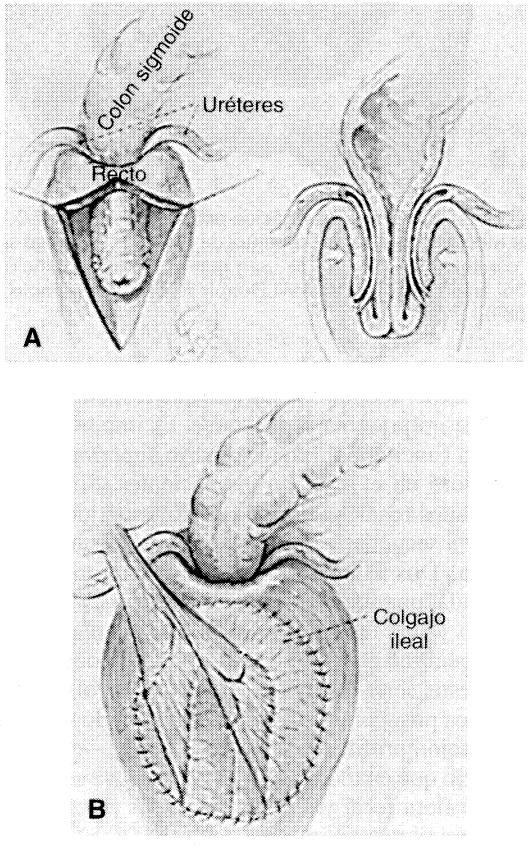


Fig. 107-5. A. Se abre la pared anterior del recto desde la unión rectosigmoide en la parte inferior por una distancia de 10 cm. Se liberan las inserciones mesentéricas de una porción de 6 a 8 cm del colon sigmoide distal, que se introduce en la luz del sigmoide a través de la abertura en el recto y se fija con una engrapadora TA-55. Se anastomosan los uréteres al recto. **B.** Se abre un segmento de íleon de 20 cm sobre el borde antimesentérico, que se pliega en forma de U invertida. Esta placa de íleon se usa para cerrar la incisión rectal. (**A** y **B**, de Kock NG, Ghoneim MA, Lycke KG, Mahran MR: Urinary diversion to the augmented and valved rectum: Preliminary results with a novel surgical procedure. J Urol 1988;140:1375-1379.)

para mejorar sus propiedades urodinámicas como reservorio urinario. La evaluación preoperatoria es similar a la empleada para la ureterosigmoideostomía. Se debe examinar el intestino grueso en busca de enfermedades preexistentes y se debe comprobar la integridad del esfínter anal antes de la cirugía.

Procedimiento

Inmediatamente antes de la cirugía se inserta una sonda rectal multiperforada de 28 Fr a través del ano y se sutura a la piel perianal. Esta sonda debe introducirse a una profundidad suficiente como para poder alcanzarla en el momento de la cirugía.

Se liberan el colon izquierdo y el sigmoide de sus inserciones en la línea de Toldt. Se abre un espacio de 10 cm en la pared anterior del recto desde la unión rectosigmoide en la parte inferior. Una porción distal de colon sigmoide de entre 6 y 8 cm se libera de sus inserciones mesentéricas y apéndices epiploicos con el electrobisturí. Se dirige una pinza de Babcock hacia la luz del colon sigmoide a través de la abertura rectal y se toma todo el espesor de la pared del sigmoide. Éste se tracciona dentro del recto como en una invaginación, que luego se fija con grapas mediante cuatro aplicaciones de la engrapadora TA-55 (fig. 107-5A). Se retiran las cuatro o cinco grapas distales del cartucho de la engrapadora antes de disparar para asegurar que no se alojen grapas en la punta de la válvula en pezón. Si se usa el alfiler estabilizador para lograr una alineación apropiada de las grapas y el yunque, se cierran los orificios resultantes con puntos en ocho de material reabsorbible. Se coagulan las caras opuestas de la válvula en pezón y del recto para eliminar la mucosa y se coloca una quinta línea de grapas desde el exterior para fijar el segmento invaginado a la pared del recto. Esto se lleva a cabo mediante el deslizamiento del yunque de la engrapadora entre las hojas del segmento invaginado, desde el exterior del intestino.

Luego se anastomosan los uréteres al recto, tras introducirlos entre las dos hojas de la pared rectal invaginada, en ojales creados con maniobras romas en el vértice de la válvula en pezón. Se los sutura a los ojales con material de sutura reabsorbible. La fijación del recto al sigmoide invaginado con puntos separados seromusculares estabiliza aún más la válvula en pezón.

Se aísla un segmento de íleon de 20 cm y se crea una ileoileostomía para reconstruir el intestino. Después de cerrar la entrada mesentérica se abre el segmento ileal sobre su borde antimesentérico y se pliega en forma de U invertida, para luego unir los bordes adyacentes con puntos de material reabsorbible. Esta placa ileal amplia se usa para cerrar la incisión rectal por medio de la técnica del injerto de parches (véase fig. 107-5B).

Atención posoperatoria y comentarios

La atención posoperatoria de estos pacientes no difiere mucho de la de los pacientes sometidos a una ureterosigmoideostomía tradicional. Kock y col. (1988) evaluaron con estudios urodinámicos la bolsa rectal con parche y hallaron que el volumen se había expandido de 200 mL

antes de la operación a 700 mL a los 6 meses de la cirugía. Las presiones basales aumentaron en forma gradual hasta solo 30 cm H_2O con capacidad máxima. Todos los pacientes informaron controles diurno y nocturno excelentes.

Debido a la limitada superficie en contacto con la orina no se informaron desequilibrios metabólicos y ningún paciente requirió bicarbonato de sodio ni citrato de potasio. No se comunicaron episodios de obstrucción del intestino grueso a pesar de la presencia de la invaginación sigmoide. Se informó que 1 de 19 pacientes volvió a ser operado debido a obstrucción intestinal.

Procedimientos hemi-Kock y de reservorio ("pouch") en T con recto con válvula

En su descripción del procedimiento para construir la ampliación rectal con válvula, Kock y col. describieron el uso de un reservorio de tipo hemi-Kock acortado que se empleaba como parche rectal cuando los uréteres estaban demasiado dilatados para pasar entre las hojas del colon sigmoide invaginado (Kock y col., 1988). A posteriori Skinner y col. (1989) modificaron este procedimiento al usar un segmento completo de tipo hemi-Kock para ampliar el recto después de la invaginación del sigmoide. A pesar de su gran experiencia con el reservorio ileal de Kock el grupo de la University of Southern California pareció desilusionarse un poco del mecanismo de continencia con invaginación de Kock. Como consecuencia, este grupo también modificó el reservorio en T para que sirviera como reservorio ileoanal (Stein y col., 1999a). Aquí describiremos el reservorio en T.

La cirugía consiste en la construcción de un reservorio en T o hemi-Kock con un íleon marsupializado y plegado dos veces y un mecanismo de continencia proximal para evitar el reflujo reservorio-ureteral. Luego este reservorio se anastomosa directamente con el recto como si fuera un parche. El contacto de la orina con el segmento proximal del colon se puede evitar por medio de la invaginación del colon sigmoide proximal al sitio de la anastomosis.

Muchas de las advertencias que se aplican a este procedimiento son aplicables también a otras derivaciones colónicas. Es preciso asegurar que la integridad del esfínter anal esté intacta antes de elegir esta operación; el paciente debe tener una función renal adecuada para ser sometido a esta forma de derivación urinaria. Por último, antes de la cirugía se debe confirmar que el intestino grueso esté libre de patologías por medio de una colonoscopia, de estudios con bario o de ambas cosas. No obstante, a diferencia de los procedimientos anastomóticos ureterocolónicos directos, los uréteres dilatados pueden ser empleados en esta operación.

Procedimiento

Después de la incisión abdominal se seccionan los uréteres y se los conduce hacia el sector derecho o izquierdo del retroperitoneo. Se elige un segmento de íleon de 30 cm; los 10 cm más proximales se emplean para el mecanismo antirreflujo y los 20 cm más distales para el parche. Se deja un segmento de íleon distal de entre 10 y 20 cm unido al colon derecho. El límite de la resección del segmento de 30 cm de íleon distal se debe hallar en el plano avascular de Treves, que separa la porción del íleon irrigada por la arteria ileocólica del segmento que depende de una irrigación vascular más proximal. La construcción formal del mecanismo del reservorio en T se describe en la sección titulada "Reservorio en T". Se pliega el segmento de íleon distal de 20 cm en forma de V; cada rama debe medir 10 cm. Se crea un mecanismo antirreflujo mediante el anclaje de entre 3 y 4 cm distales del asa aferente a un túnel tapizado por serosa. Este túnel se fabrica mediante el mantenimiento de las ventanas de Deaver y la fijación permanente del asa aferente a la serosa de las porciones internas del parche en V plegado (véase fig. 107-6A y B). Se anastomosan los uréteres a la porción proximal del asa aferente en forma terminolateral para crear un típico conducto ileal.

Se construye una enterotomía lineal de 15 cm sobre la superficie rectal anterior después de liberar todo el colon sigmoide de la línea de Toldt. Se libera un segmento de colon sigmoide distal de entre 6 y 8 cm de su irrigación sanguínea mesentérica y se crea una invaginación con el colon sigmoide como en el procedimiento del recto amplificado con válvula.

Una vez finalizado esto la enterotomía rectal recibe el borde del reservorio de hemi-Kock y se efectúa la anastomosis de estas dos estructuras con varias suturas continuas de material reabsorbible separadas entre sí (véase fig. 107-6C). Justo antes de cerrar toda la anastomosis se conducen los tutores ureterales hacia una sonda rectal colocada al comienzo del procedimiento.

Atención posoperatoria y comentarios

La atención posoperatoria y las complicaciones asociadas con esta operación son muy similares a las que se observan tras una ampliación rectal con válvula. El procedimiento de hemi-T con recto con válvula tiene una ventaja teórica sobre la operación del recto con válvula. Como el epitelio transicional del uréter no entra en contacto con el epitelio colónico puede haber menos oportunidades de que se desarrolle una neoplasia colónica. Al igual que en la ampliación rectal con válvula, es menos probable que se produzca acidosis hiperclorémica con este procedimiento porque se impide el contacto de la orina con grandes porciones de epitelio colónico gracias a la invaginación del segmento proximal de colon. Aun así, se debe prestar atención a los niveles de electrólitos después de retirar los tutores y la sonda rectal.

Simoneau y Skinner (1995) informaron los resultados del procedimiento hemi-Kock en 15 pacientes operados entre 1987 y 1991. Cuatro pacientes tenían antecedentes de extrofia vesical y en ellos se construyó un reservorio ileoanal; 11 pacientes fueron sometidos al procedimiento como forma de derivación primaria después de la cistectomía. En el momento del informe de estos investigadores 10 pacientes seguían con vida y eran evaluables. Se produjeron complicaciones posoperatorias inmediatas en 3 enfermos, es decir en el 20% de los casos, y estas complicaciones incluyeron fístulas colocutáneas en 2 pacien-

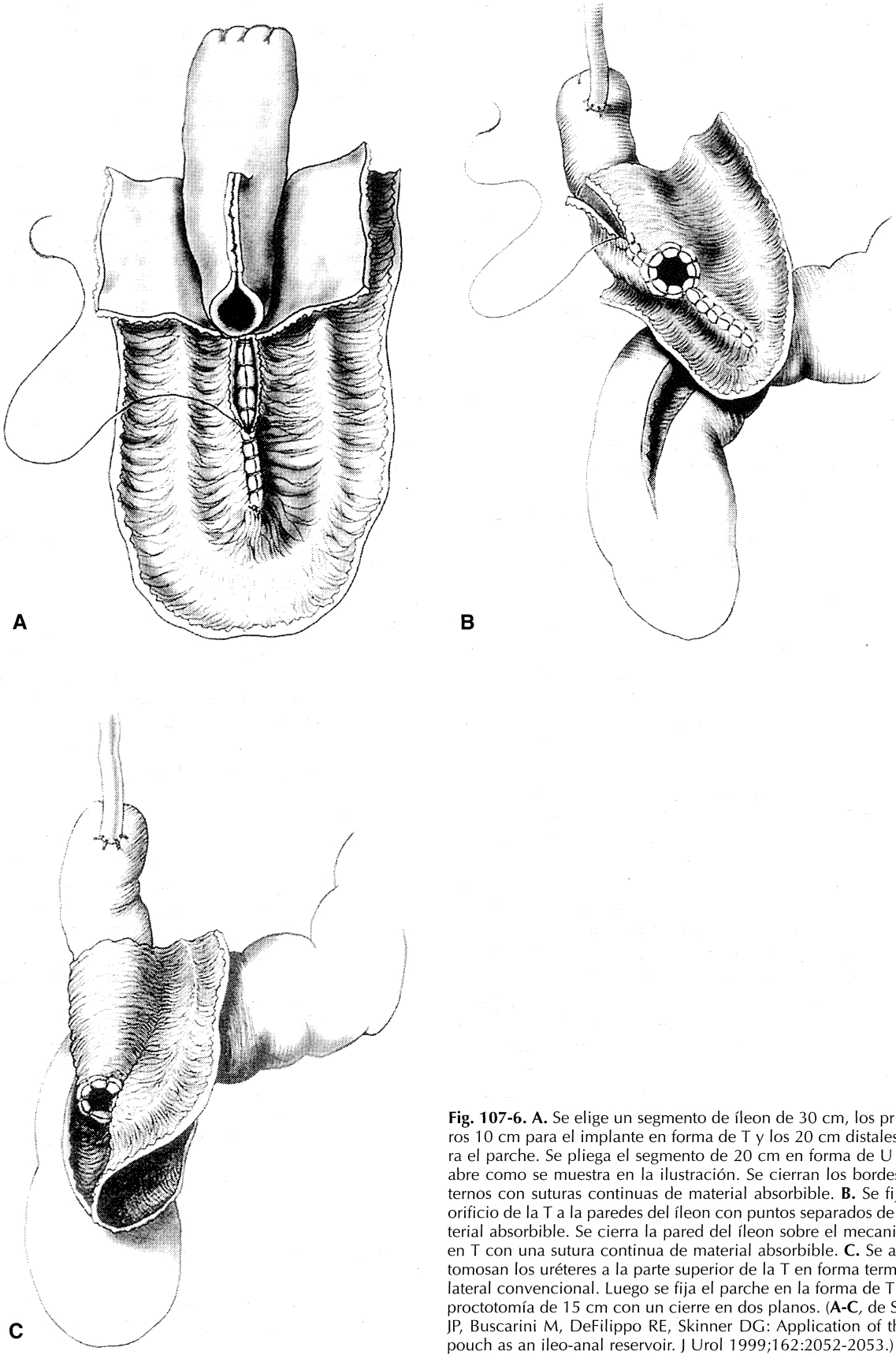


Fig. 107-6. A. Se elige un segmento de íleon de 30 cm, los primeros 10 cm para el implante en forma de T y los 20 cm distales para el parche. Se pliega el segmento de 20 cm en forma de U y se abre como se muestra en la ilustración. Se cierran los bordes internos con suturas continuas de material absorbible. **B.** Se fija el orificio de la T a la paredes del íleon con puntos separados de material absorbible. Se cierra la pared del íleon sobre el mecanismo en T con una sutura continua de material absorbible. **C.** Se anastomosan los uréteres a la parte superior de la T en forma terminolateral convencional. Luego se fija el parche en la forma de T a la proctotomía de 15 cm con un cierre en dos planos. (**A-C**, de Stein JP, Buscarini M, DeFilippo RE, Skinner DG: Application of the T pouch as an ileo-anal reservoir. J Urol 1999;162:2052-2053.)

tes, pérdida de orina en 1 paciente y trombosis venosa profunda en 1 paciente. Las complicaciones tardías consistieron en obstrucción parcial del intestino delgado en 4 casos (2 de los cuales requirieron cirugía), retención urinaria que requirió cirugía en 2 pacientes y acidosis metabólica en 5 pacientes. De los 11 enfermos sometidos a construcción primaria hubo dos que nunca lograron la continencia; ambos eran mayores de 68 años. Los autores resumieron su experiencia con la conclusión que la operación es mejor para el joven con extrofia y que es esencial evitar la redundancia colónica distal al reservorio. El uso del reservorio en T como reservorio ileoanal solo se ha comunicado en un paciente con extrofia previa (Stein y col., 1999a). El paciente no tuvo complicaciones posoperatorias.

Reservorio de rectosigma de tipo Mainz II

En 1991 Fisch y Hohenfellner describieron una variación de la ureterosigmoideostomía que fue actualizada por Fisch y col. en 1996. En esta operación, que sus creadores denominaron reservorio de rectosigma o de Mainz II, se construye un reservorio de rectosigmoide que tiene baja presión y mayor capacidad. Los autores consideraban que las ventajas principales de este procedimiento eran su simplicidad y su resproducibilidad.

La evaluación preoperatoria incluye imágenes radiológicas del colon para descartar diverticulosis o pólipos. Los pacientes reciben un enema de 300 mL de agua que deben contener durante 2 a 3 horas. Además, se evalúa el desempeño del esfínter anal para determinar la integridad del esfínter rectal (Fisch y col., 1992a).

Procedimiento

Se abren entre 10 y 12 cm de colon sigmoide en sentido proximal a la altura de la unión rectosigmoide a través de la línea de una tenia. Se colocan puntos provisorios en la porción media de la incisión sobre la tenia y en el colon sigmoide plegado sobre sí mismo en forma de U (fig. 107-7A). Se cierra la placa interna con dos planos de suturas continuas de PGA 4-0. Luego se implantan los uréteres en túneles submucosos de entre 4 y 5 cm, que se intuban con tutores ureterales N° 8, exteriorizados a través de una sonda rectal insertada con anterioridad (véase fig. 107-7B). Para evitar el desplazamiento del reservorio y el estrangulamiento del uréter se fija la placa posterior al promontorio sacro con dos puntos separados de material reabsorbible que toman todo el espesor y que se colocan después del implante ureteral. Entonces se cierra la pared anterior del reservorio en dos planos con puntos separados de PGA 4-0.

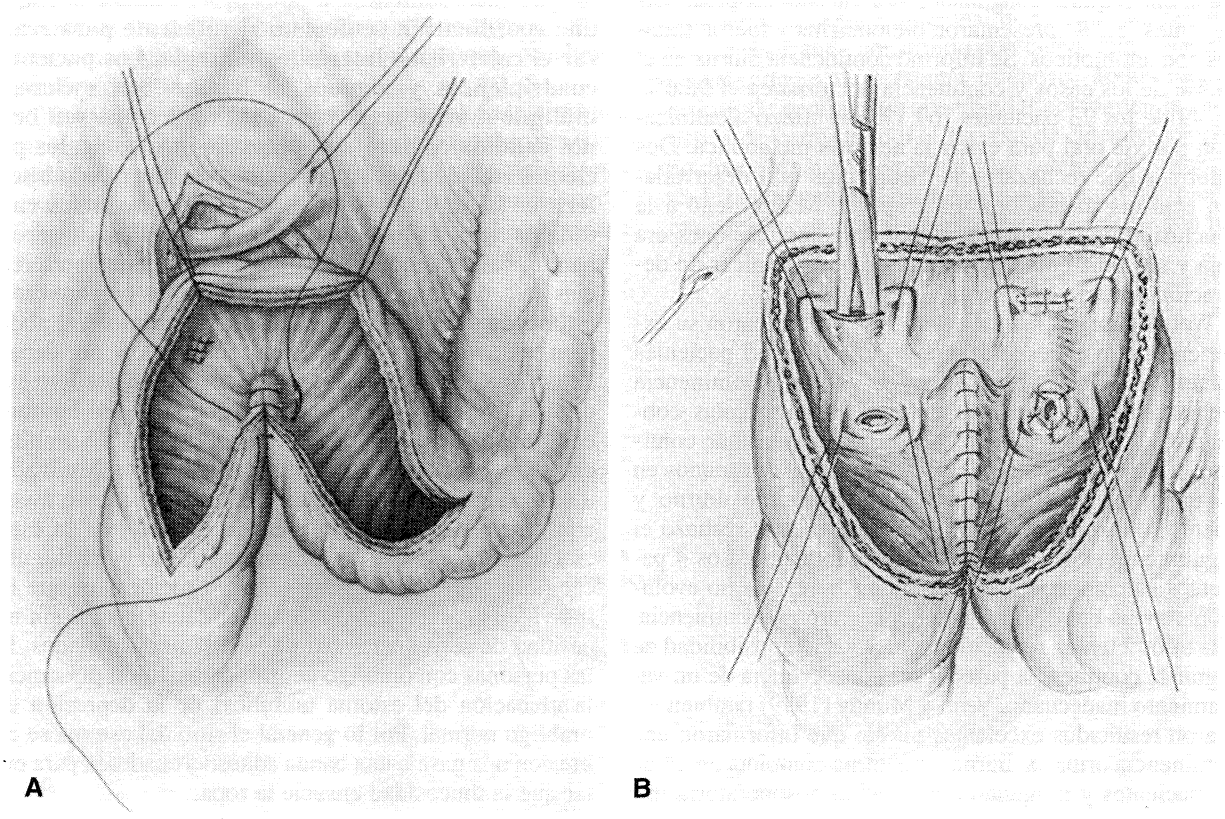


Fig. 107-7. A. Se identifica la unión rectosigmoide y se abren 6 cm a cada lado del intestino a lo largo de la tenia del borde antimesentérico (incisión de 12 cm). Se pliega el segmento sobre sí mismo y se cierra la placa posterior en dos planos. **B.** Se reimplantan los uréteres en la placa posterior por medio de una técnica de Goodwin y se cierra el reservorio en dos planos. (**A** y **B**, de Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: The sigma-rectum pouch (Mainz pouch II). En Hohenfellner R, Wammack R [eds.]: Continent Urinary Diversion. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992, págs. 165, 166.)

Atención posoperatoria y comentarios

La sonda rectal se retira entre el tercero y el quinto día del posoperatorio y los tutores ureterales alrededor del octavo día. Quince días después de la operación el grupo de Mainz realiza una pielografía intravenosa para evaluar el tracto superior y la construcción del reservorio de rectosigma. A los 17 días se obtiene una radiografía del reservorio. Nosotros preferimos cerrar el reservorio con un material de sutura más resistente y usamos PGA 3-0 para la mucosa y PGA 2-0 para la pared del intestino. Si bien no se ha comunicado que la pérdida de orina sea un problema significativo, el uso de PGA 4-0 nos causaría ciertas dudas.

En 1996 Fisch y col. comunicaron los resultados obtenidos con el reservorio de Mainz II. Entre 1990 y 1993 73 pacientes (59 adultos y 14 niños) fueron operados con esta técnica. Aparecieron complicaciones inmediatas en 5 de 73 pacientes, es decir en el 6,8%, que incluyeron ejemplos aislados de un tutor ureteral desplazado, neumonía, embolia pulmonar, dehiscencia de la herida y un íleo que exigió cirugía. Hubo 8 (10,9%) complicaciones tardías que requirieron intervención quirúrgica. Se produjeron estenosis ureterales en 5 casos (6,8%), 1 caso de nefrolitiasis fue tratado con litotricia con ondas de choque extracorpórea, 1 ruptura de la línea de puntos anterior requirió colostomía temporaria y, después de la quimioterapia, 1 paciente experimentó una hemorragia perianal que requirió coagulación por vía endoscópica. Seis pacientes (8,2%) presentaron pielonefritis y fueron tratados con antibióticos. Se informó continencia diurna en el 94,5% de los casos y continencia nocturna en el 98,6%. En 49 de los 73 pacientes (67,1%) se utilizó alcalinización por vía oral para evitar la acidosis metabólica. Dos enfermos que rechazaron la medicación oral desarrollaron acidosis metabólica. El grupo de Mainz llegó a la conclusión de que la tasa global de complicaciones era baja y se podía comparar con la de otras técnicas de derivación urinaria continente.

Woodhouse y Christofides (1998) comunicaron su experiencia con el reservorio de Mainz II en 15 pacientes sometidos a cistectomías primarias y 4 con incontinencia previamente sometidos a ureterosigmoidostomías convencionales. Estos autores informaron una tasa de continencia excelente dado que 14 de los 15 casos tratados en forma primaria lograron un control urinario diurno y nocturno documentado y el paciente restante rechazó el seguimiento pero comentó que era continente. Los 4 pacientes sometidos a procedimientos de rescate no evolucionaron tan bien. Solo 2 de ellos lograron la continencia. Los otros 2 tenían retención crónica y su imposibilidad de lograr la continencia pareció ser consecuencia de un vaciamiento inadecuado. Venn y Mundy (1999) también lograron resultados excelentes puesto que informaron una continencia urinaria diurna y nocturna completa en 14 de 14 pacientes y ninguna complicación posoperatoria importante.

La frecuencia con la que se necesita recurrir a la alcalinización por vía oral en esta operación no es diferente de la observada en la ureterosigmoideostomía convencional, por lo cual no se obtiene una ventaja metabólica con este procedimiento. De hecho, la única diferencia entre esta operación y la ureterosigmoideostomía convencional es la reconfiguración parcial de la unión rectosigmoide. Parece que la disminución de la presión intracolónica secundaria a la reconfiguración parcial aumenta la capacidad del sigmoide y da como resultado una mayor continencia diurna y nocturna. El seguimiento más prolongado permitirá determinar si el aumento de la capacidad y la disminución de la presión reducirán la incidencia de problemas en el tracto superior.

Reservorios para cateterismo continente

Se han desarrollado varias técnicas quirúrgicas de derivación continente en las cuales el paciente vacía la orina a intervalos determinados mediante autocateterismo con una técnica limpia. La mayor parte de estas operaciones se describen en este capítulo pero ciertos procedimientos pioneros como los de Gilchrist y col. (1950), Mansson y col. (1984, 1987), Ashken (1987), Benchenkroun (1987) y otros no se describen porque se empleaba intestino intacto. Esta omisión no se hace para desacreditar a los pioneros en este campo sino para permitir que el capítulo se centre en los reservorios que incorporan principios modernos que intentan obtener una configuración esférica y la ruptura de la integridad peristáltica.

Es apropiado comenzar con algunos comentarios sobre el autocateterismo. **En primer lugar es esencial que los pacientes sometidos a estos procedimientos tengan una coordinación oculomanual suficiente para realizar el cateterismo intermitente limpio. Los pacientes cuadripléjicos y algunos individuos con esclerosis múltiple u otros trastornos neurológicos no son buenos candidatos para esta operación. Además, los pacientes con algún grado de demencia que pueda interferir en la comprensión del cateterismo no serían candidatos apropiados.** La ubicación del orificio de acceso para el cateterismo difiere de acuerdo con las preferencias de cada autor. Los dos sitios favoritos para ubicar el estoma son el ombligo y el cuadrante inferior del abdomen, a través del relieve del músculo recto y por debajo de la "línea de la bikini". Con frecuencia se prefiere esta última ubicación porque permite que tanto los hombres como las mujeres puedan ocultar el estoma. El ombligo es la ubicación preferida para los individuos confinados a una silla de ruedas y se ha comunicado que se asocia con menor incidencia de estenosis del estoma, en especial cuando se construye un estoma apendicular. La ubicación umbilical también es mucho mejor para que los individuos parapléjicos puedan ser cateterizados sin necesidad de ser transferidos de la silla ni desnudados. En las personas con ombligo deprimido es difícil diferenciar la ubicación del estoma umbilical de la depresión del ombligo normal. Por lo general el sitio del estoma se cubre con una gasa o una banda adhesiva cuadrada para evitar que la mucosidad ensucie la ropa.

Es conveniente que los pacientes sometidos a derivación urinaria en el ombligo lleven un brazalete que informe al examinador acerca del estoma umbilical. En cierta ocasión nosotros fuimos consultados por una paciente "N.N." que en el pasado había sido sometida a

una ampliación vesical continente umbilical con cierre del cuello de la vejiga debido a la presencia de una vejiga neurogénica. La paciente llegó inconsciente a la sala de emergencias y el personal de la sala no pudo cateterizarla a través de su uretra ciega. El diagnóstico inicial fue contractura del cuello vesical. El examen del abdomen finalmente condujo al diagnóstico correcto y se cateterizó el reservorio. Sin embargo, es posible imaginar otras circunstancias en las que un retraso en el descubrimiento del antecedente quirúrgico podría generar consecuencias graves.

Antes de la adaptación de la neovejiga ortotópica a las mujeres había cierto entusiasmo por la ubicación ortotópica de un orificio cateterizable. Este procedimiento se ha desarrollado con éxito en algunas pacientes. La construcción de una neouretra en el introito es atractiva, siempre que no haya grandes dificultades con el proceso de cateterismo. Como un catéter puede ser tan difícil de dirigir a través de la "chimenea" de una válvula en pezón invaginada, las derivaciones continentes basadas en el empleo de válvulas en pezón no son particularmente adaptables a las ubicaciones ortotópicas, si bien han sido desarrolladas con éxito en una pequeña cantidad de pacientes (Olsson, 1987). En cambio, el segmento ileal imbricado y adelgazado que forma un reservorio de Indiana es relativamente más fácil de cateterizar y puede ser empleado para una derivación cateterizable ortotópica (Rowland y col., 1987). No obstante, en algunos casos, puede ser difícil obtener una longitud mesentérica suficiente. Se ha empleado apéndice como neouretra y en ese caso la longitud mesentérica crea menos problemas (Hubner y Pfluger, 1995).

Es preciso recordar la relativa complejidad quirúrgica necesaria para la construcción de algunos reservorios cateterizables. Es posible que la característica técnica más exigente de cada reservorio sea la construcción del mecanismo de continencia. Además, la integridad o el fracaso del mecanismo es lo que asegura el éxito o el fracaso de la derivación.

Se han empleado cuatro técnicas generales para crear una zona de continencia cateterizable en posición declive. Para los reservorios de colon derecho se pueden adaptar técnicas apendiculares, tubos seudoapendiculares construidos con íleon o colon derecho y la plicatura de la válvula ileocecal. Las técnicas de tunelización apendicular son las más simples de todas porque se basan en el empleo de técnicas quirúrgicas establecidas que el urólogo ya conoce. En estos procedimientos el apéndice transpuesto o in situ se tuneliza dentro de la tenia cecal de una manera similar a la empleada en las anastomosis ureterocolónicas. Los mecanismos de continencia apendicular han sido criticados por tres razones generales. En primer lugar, en algunos pacientes puede no haber apéndice debido a una apendicectomía previa. Para estos individuos se han desarrollado técnicas que permiten construir un tubo similar de íleon (Woodhouse y MacNeily, 1994) o de la pared del colon derecho (Lampel y col., 1995a). En segundo lugar, el muñón apendicular puede ser demasiado corto para llegar a la pared abdominal anterior o al ombligo pero conservar una longitud suficiente para ser tunelizado. Este problema ha sido solucionado mediante una variación quirúrgica descrita por Burns y Mitchell (1990), en la cual se puede elongar el muñón apendicular por medio de la inclusión de una porción tubular de la parte proximal del ciego (fig. 107-8). Este procedimiento de elongación tiene la ventaja adicional de permitir un estoma un poco más grande construido con ciego, que tiene menos probabilidades de presentar estenosis. Todos los mecanismos de continencia apendicular comparten la característica de permitir solo el ingreso de catéteres de pequeño diámetro que se emplean para cateterismo intermitente. La gran cantidad de moco que produce un reservorio intestinal es más fácil de eliminar o de irrigar con un ca-

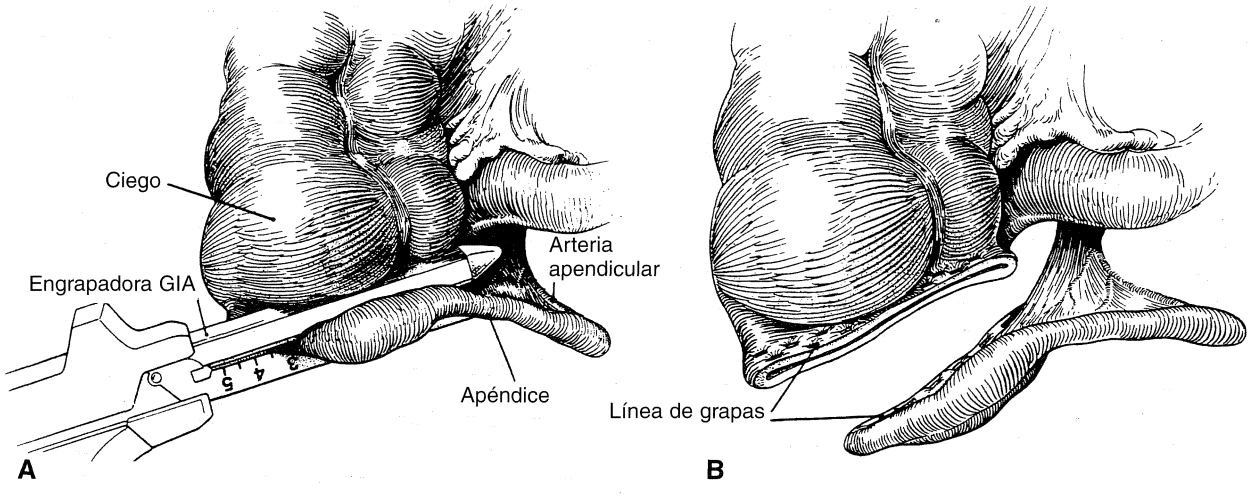


Fig. 107-8. A. Se alarga el muñón apendicular mediante la inclusión de una porción tubular de la parte proximal del ciego con una engrapadora GIA que se coloca en la parte terminal del ciego. Se crea una ventana en el mesoapéndice y se hace avanzar la hoja de la engrapadora GIA a través de la ventana. Esta maniobra asegura que la irrigación no se interrumpa en forma inadvertida. **B.** Se muestra la longitud adicional. Se rota el apéndice y se implanta en la tenia; el tubo cecal sirve como estoma. (**A** y **B**, de Burns MW, Mitchell ME: Tips on constructing the Mitrofanoff appendiceal stoma. Contemp Urol May 1990, págs. 10-12.)

téter de 20 a 22 Fr que con el catéter típico que se insertaría a través de un muñón apendicular (de 14 a 16 Fr). Según nuestra opinión estas desventajas son más teóricas que reales y el mecanismo de continencia apendicular o seudoapendicular se mantiene como un mecanismo de continencia muy atractivo y confiable.

El segundo tipo importante de mecanismo de continencia usado en los reservorios de colon derecho consiste en el íleon terminal y la válvula ileocecal afinados, imbricados o ambas cosas. La tecnología para la imbricación o la plicatura de la válvula ileocecal junto con el afinamiento de la parte más proximal del íleon para formar una neouretra también es bastante simple (Rowland y col., 1985; Lockhart, 1987; Bejany y Politano, 1988). Estas técnicas ofrecen un mecanismo de continencia confiable.

Una característica de los reservorios de colon derecho que se ha criticado es la pérdida de la válvula ileocecal. Aunque esto genera movimientos intestinales frecuentes en algunos pacientes, al menos en el corto plazo, la mayoría experimenta la regularización intestinal debido a la adaptación del intestino o gracias a la farmacoterapia. Sin embargo, algunos enfermos desarrollan cuadros de diarrea y esteatorrea bastante problemáticos después de perder la válvula ileocecal. Esto puede suceder con particular frecuencia en los niños con disfunción intestinal neurogénica (pacientes con mielomeningocele) (Mitchell, comunicación personal).

El tercer principio quirúrgico usado en la construcción del mecanismo de continencia es el empleo de una válvula en pezón invaginada o, más recientemente, de la válvula unidireccional por colgajo, que evita la necesidad de la invaginación. La creación de las válvulas en pezón es el mecanismo de continencia más demandante desde el punto de vista técnico y se asocia con las tasas más elevadas de complicaciones y reoperaciones. Antes de lograr resultados reproducibles y confiables el cirujano debe superar una curva de aprendizaje significativa. Por ende, es probable que los cirujanos que efectúan construcciones ocasionales de reservorios continentes no deban elegir la válvula en pezón. Además, es preciso destacar que la década de 1990 fue testigo de la introducción de numerosas modificaciones de la técnica original de Kock para la construcción de una válvula en pezón estable. La única razón de estas modificaciones es la decepcionante estabilidad de la válvula en el largo plazo en algunos pacientes. Como consecuencia, el grupo de la University of Southern California desarrolló un procedimiento nuevo, el reservorio en T, que se basa en el empleo de una válvula unidireccional por colgajo (flap valve) (Stein y col., 1998). Este procedimiento, que parece mucho más simple que la válvula en pezón invaginada, se ha empleado para construir tanto un mecanismo de continencia como un mecanismos antirreflujo.

Uno de los principales avances en la construcción de la válvula en pezón ha consistido en la eliminación de las inserciones mesentéricas de entre 6 y 8 cm de la parte media del intestino que se usará para la construcción de la válvula (Hendren, 1976). Esto reduce el efecto de la adhesión del mesenterio que, de lo contrario, induce la eversión y la inversión de la invaginación. El segundo avance importante ha sido la inserción de la válvula en pezón en la pared del reservorio. Esto se pudo lograr por medio de dos o tres técnicas de engrapado diferentes, además de mediante la técnica de sutura descrita por Hendren (1976) y King (1987) (Skinner y col., 1984). No obstante, se puede anticipar el fracaso de la válvula en pezón en el 10 al 15% de los casos aun cuando se cuente con los mejores cirujanos con experiencia. Además de estar sujetas a deslizamiento, estas válvulas pueden sufrir atrofia isquémica. Cuando esto ocurre se debe construir una nueva válvula a partir de un segmento intestinal nuevo.

Una característica final de las válvulas engrapadas es la probabilidad de que se formen cálculos sobre las grapas expuestas, problema que según Skinner y col. (1984) disminuye en gran medida si se eliminan las grapas en la punta de la válvula en pezón. Sin embargo, en ocasiones las grapas más proximales erosionan el reservorio y sirven como nido para la formación de cálculos. Estos cálculos en general pueden extraerse con pinzas por vía endoscópica junto con la grapa o mediante la desintegración electrohidráulica o ultrasónica del cálculo seguida de la extracción posterior de la grapa con una pinza. Aunque las grapas expuestas pueden servir como nido para la formación de cálculos, la derivación urinaria continente genera mayor excreción urinaria de calcio, magnesio y fosfato que la derivación con conducto ileal (Terai y col., 1995). Por lo tanto, en todos los pacientes sometidos a derivaciones continentes existe un mayor riesgo de que se formen cálculos en el reservorio.

La cuarta técnica importante para la construcción del mecanismo de continencia es la provisión de una válvula hidráulica como en el acople de Benchekroun (1987). En este procedimiento se aísla un segmento de intestino delgado y se construye una intususcepción invertida mediante la unión de las superficies mucosas del intestino delgado. Se colocan puntos en una porción de la circunferencia de la intususcepción para estabilizar la válvula de acople a la vez que se permite que la orina fluya con libertad entre las hojas de la mucosa ileal unida. A medida que se llena el reservorio la presión hidráulica cierra las hojas y asegura la continencia. Si bien nosotros no hemos tenido experiencias personales con este tipo de válvulas hidráulicas, algunos informes clínicos sobre su utilización sugieren buenos resultados en el largo plazo. No obstante, aún preocupan las estenosis del estoma, en especial en niños, y la desestabilización del acople en general (Sanda y col., 1996). Las preocupaciones acerca de la durabilidad de este mecanismo en el largo plazo han conducido a su abandono hace bastante tiempo y por ende no se lo describe en detalle.

Metodología general

Durante la construcción quirúrgica del reservorio siempre se evalúa la integridad de éste y después de completar la construcción del reservorio también se examinan el mecanismo de continencia para comprobar si es fácil de cateterizar y la continencia propiamente dicha. Se llena el reservorio con solución fisiológica, se retira el catéter del mecanismo de continencia y se comprime el reservorio en forma leve para buscar si-

tios con pérdidas, además de evaluar el mecanismo de continencia con el objetivo de conocer su capacidad de contener orina. **Después se cateteriza el mecanismo de continencia para confirmar que el catéter pase con facilidad. Esta maniobra es esencial porque la imposibilidad de cateterizarlo es una complicación grave que con frecuencia determina la necesidad de una reoperación.** En general se debe resecar toda redundancia del mecanismo de continencia. A menudo es útil fijar el reservorio a la pared abdominal anterior de una manera que permita que rodee el aditus (entrada). Esto puede evitar el desarrollo de una falsa vía o de una estrangulación y por lo tanto facilitará el cateterismo.

Luego de la operación, en todos los reservorios cateterizables se deben respetar ciertos principios. El catéter con diámetro más grande empleado para drenar el reservorio debe ser irrigado en forma frecuente para evitar su obstrucción con moco. Esto puede ser llevado a cabo cada 4 horas mediante la simple instilación de 45 a 50 mL de solución fisiológica. Los intervalos se pueden espaciar cuando la orina es totalmente derivada de los riñones por medio de tutores permanentes largos. Tan pronto como sea posible se le enseña al paciente a dirigir su propio programa de irrigación. Esto sirve para que los pacientes se familiaricen con el proceso de cateterismo, para reducir las tareas del equipo de enfermería y para permitir el alta más temprana.

Durante el séptimo día del posoperatorio se realiza un estudio con contraste para confirmar la integridad del reservorio. Luego se pueden extraer los tutores ureterales, otra vez bajo control radiológico. Después de confirmar que las anastomosis ureterales y el reservorio están intactos se retira el drenaje aspirador. La sonda suprapubiana (si se la insertó) también puede ser retirada en este momento o se la puede dejar en su sitio hasta que el paciente haya aprendido la técnica del cateterismo. El paciente debe aprender a irrigar la sonda que atraviesa el mecanismo de continencia cada 4 horas y cada vez que ocurra un episodio de aumento de la presión intraabdominal o de molestias. Una vez que domine estos procedimientos y tolere la dieta general podrá egresar del hospital. Esto suele ocurrir entre el octavo y el décimo día de internación.

El aprendizaje del autocateterismo limpio y del cuidado del estoma con el mecanismo de continencia puede comenzar 1 semana después del alta en forma ambulatoria. Nosotros confiamos mucho en las valiosas instrucciones del terapeuta especializado en enterostomías no solo durante las consultas sino también durante los períodos preoperatorio y posoperatorio. Las numerosas incertidumbres y preguntas siempre son mejor resueltas por un individuo con amplia experiencia en la evaluación de temas de todos los días, que parecen menores pero que desde el punto de vista del paciente son muy importantes.

A continuación se presenta un resumen de las preguntas frecuentes y de las soluciones diarias:

"¿Qué clase de catéter uso?" Para las válvulas en pezón un catéter con extremo recto de 22 a 24 Fr, para la plicatura ileocecal un catéter con punta "coudé" de 20 a 22 Fr y para los esfínteres apendiculares un catéter con punta "coudé" de 14 a 16 Fr.

"¿Cómo llevo mi catéter?" En una bolsa de plástico cerrada, que puede ser colocada en la cartera de la mujer o en el bolsillo del saco del hombre.

"¿Cómo limpio el estoma antes de cateterizarme en un baño público?" Con un paño con cloruro de benzalconio; estos paños se pueden conseguir en sobres individuales envueltos en papel metálico.

"¿Cómo lubrico el catéter?" Mediante la apertura de un sobre individual envuelto en papel metálico con lubricante hidrosoluble en su interior y la inserción de la punta del catéter en el sobre.

"¿Qué hago con el estoma después del cateterismo?" Cubrirlo con un vendaje adhesivo.

"¿Cómo limpio mi catéter después de drenar el reservorio?" Mediante el enjuague con agua de la canilla a través del canal interno y sobre la superficie externa antes de volver a colocarlo en la bolsa de plástico.

En el caso de las bolsas ileocecales la capacidad inicial de la bolsa es escasa (150 mL). Por lo tanto, la frecuencia del cateterismo debe ser muy diferente en estos individuos en comparación con la frecuencia de los que usan bolsas de colon derecho, que presentan capacidades iniciales bastante superiores a 300 mL. Para asegurar varias horas de descanso los reservorios de menor capacidad se pueden manejar mejor con cateterismo permanente durante las horas de sueño. Se le indica al paciente que irrigue los detritos mucosos dos o tres veces por día al principio y luego en forma cada vez más espaciada a medida que disminuye la producción de moco con el tiempo.

Atención general

Como todos los pacientes con bolsas cateterizables presentan bacteriuria crónica se debe comentar el problema del tratamiento antibiótico. **La mayoría de los autores sugiere que la bacteriuria en ausencia de síntomas no justificaría un tratamiento antibiótico** (Skinner, 1987). En todos estos reservorios la construcción de un mecanismo antirreflujo efectivo previene la aparición de episodios clínicos de pielonefritis, a diferencia de lo que sucede con los pacientes que tienen conductos con reflujo libre. Es evidente que si se desarrolla una pielonefritis clínica se debe instituir un tratamiento antibiótico. Los episodios de pielonefritis recurrente deben ser evaluados por medio de una radiografía del reservorio para buscar una falla del mecanismo antirreflujo o cálculos en el tracto superior.

Se ha descrito un problema que se manifiesta con dolor en la región del reservorio, junto con un aumento de la contractilidad (*"pouchitis"*). Este trastorno es infrecuente pero puede generar un fracaso temporario del mecanismo de continencia debido a la hipercontractilidad del segmento intestinal empleado para construir el reservorio. El paciente típico se presenta con antecedentes de excreción de orina súbita y explosiva a través del mecanismo de continencia (en lugar de incontinencia de tipo

goteo) junto con molestias en la región del reservorio. La antibioticoterapia apropiada suele determinar la resolución de los síntomas. Nosotros hemos observado que los tratamientos cortos con antibióticos no suelen tener éxito en las infecciones del reservorio intestinal, lo que tal vez se deba a la mayor cantidad de material extraño (moco y sedimento), a diferencia de lo que ocurre en la vejiga. Las criptas intestinales también pueden albergar bacterias. Por lo tanto, toda vez que se trate una infección del reservorio la antibioticoterapia debe durar 10 días como mínimo. Por supuesto, la pielonefritis puede requerir tratamientos más prolongados.

La retención urinaria es un problema infrecuente pero grave que ocurre en los reservorios cateterizables. Su incidencia es mayor en los reservorios con mecanismos de continencia que consisten en válvulas en pezón.

En estas circunstancias, si la "chimenea" de la válvula no está cerca de la superficie abdominal se puede dirigir el catéter dentro de los pliegues de la vejiga en lugar de dentro de la válvula, que puede producir retención urinaria. **La retención urinaria del reservorio representa una verdadera emergencia y el paciente debe buscar atención inmediata para que personal con experiencia efectúe el cateterismo y el drenaje en forma urgente.** En ocasiones el uso de un catéter con punta "coudé" es útil en estos casos. Rara vez es necesario un cistoscopio flexible. Después de resolver el problema inmediato con el vaciado del reservorio se debe dejar una sonda permanente durante 2 a 3 días para permitir que desaparezcan el edema y el traumatismo en el orificio para el cateterismo. Luego, se debe controlar la capacidad del paciente para cateterizarse con éxito varias veces y se le debe explicar cuál es el ángulo de ingreso apropiado hasta que se sienta cómodo con el nuevo catéter. De hecho, nosotros preferimos usar catéteres de tipo "coudé" con reservorios sin válvula en pezón.

Se ha informado la ruptura intraperitoneal de reservorios cateterizables (Kristiansen y col., 1991; Thompson y Kursh, 1992; Watanabe y col., 1994). En general, estos episodios son más frecuentes en los pacientes con alteraciones neurológicas que no distingue bien la sensación de reservorio lleno (Hensle, comunicación personal; Mitchell, comunicación personal). Con frecuencia hay antecedentes de traumatismo abdominal leve asociado, como una caída, antes de la ruptura. Estos pacientes suelen requerir la descompresión inmediata del reservorio y estudios radiológicos del dispositivo. Los pacientes que presentan grandes soluciones de continuidad deben ser sometidos a una exploración quirúrgica y a la reparación del reservorio. Si la cantidad de orina extravasada es pequeña y el paciente no tiene un abdomen quirúrgico el drenaje del catéter y la administración de antibióticos pueden bastar para tratar la ruptura intraperitoneal del reservorio. Los pacientes tratados con este abordaje conservador deben ser monitoreados en forma estrecha. Si aparece algún signo de peritonitis progresiva se debe proceder de inmediato a la exploración quirúrgica y la reparación. Nosotros hemos empleado este abordaje no quirúrgico en forma exitosa en pacientes con ruptura de reservorios de colon derecho.

Reservorio ileal continente (reservorio de Kock)

Antecedentes

Kock y col. informaron por primera vez el uso de esta operación para derivación urinaria en 1982. Este informe fue responsable de la renovación del interés por los procedimientos de derivación continente. El reservorio de Kock, una derivación del procedimiento de Kock (1971) para la ileostomía continente, combinaba técnicas confiables para asegurar la continencia de la orina y evitar el reflujo hacia las vías urinarias altas (válvulas en pezón) con la remodelación cuidadosa del intestino para obtener un reservorio urinario con baja presión. Este procedimiento y el reservorio en T construido en forma similar son las únicas derivaciones continentes cateterizables que preservan la válvula ileocecal. **Skinner y col.** (1989, 1992) **evaluaron bien el tema y mejoraron la técnica a lo largo de los años a la vez que acumulaban una vasta experiencia con la operación y sus variantes. Si bien algunos individuos todavía realizan este procedimiento, la tasa de complicaciones elevada y las dificultades técnicas para construir el reservorio determinaron que la mayoría de los cirujanos lo abandonaran.** El procedimiento se describe en otra sección y no se detallará aquí.

Sin embargo, la construcción de un asa de Kock sigue siendo un procedimiento importante para reparar los mecanismos fallidos de continencia o de reflujo y se describe en la próxima sección. La descripción de la operación corresponde a Skinner y es respetada en forma estricta en este capítulo.

Procedimiento

Se elige un segmento ileal de 15 a 20 cm de largo para construir una válvula en pezón invaginada. Los 10 cm proximales sirven como válvula y los 5 a 10 cm distales sirven como parche (fig. 107-9A). La longitud distal se elige de acuerdo con el volumen perdido cuando se reseca el mecanismo fallido. Solo se requieren 5 cm para el parche, pero a veces el reservorio debe ser ampliado. Los 6 a 8 cm de la mitad del segmento de 10 cm se liberan del mesenterio por electrocoagulación. Se inserta una pinza de Allis o de Babcock en el íleon terminal. El cirujano toma todo el espesor invaginado e invierte el íleon dentro del reservorio (véase fig. 107-9B). Con una engrapadora TA-55 se aplican tres hileras de grapas de 4,8 mm sobre la válvula (véase fig. 107-9C). Se retiran las seis grapas distales de cada cartucho antes de aplicar las grapas para asegurar que la punta de la válvula quede libre de grapas. Según la mayoría de los autores siempre se debe dejar el alfiler de la engrapadora en su sitio para que no se pierda la alineación correcta de las grapas. Esto produce un orificio en la base de la válvula que debe ser suturado con material reabsorbible para evitar la formación de una fístula después de terminar la aplicación de las grapas. Luego se fija la válvula a la pared posterior del parche con una o dos grapas (Skinner y col., 1984). Se puede crear un pequeño ojal en la pared posterior de la placa ileal para poder pasar el yunque de la engrapadora a través del

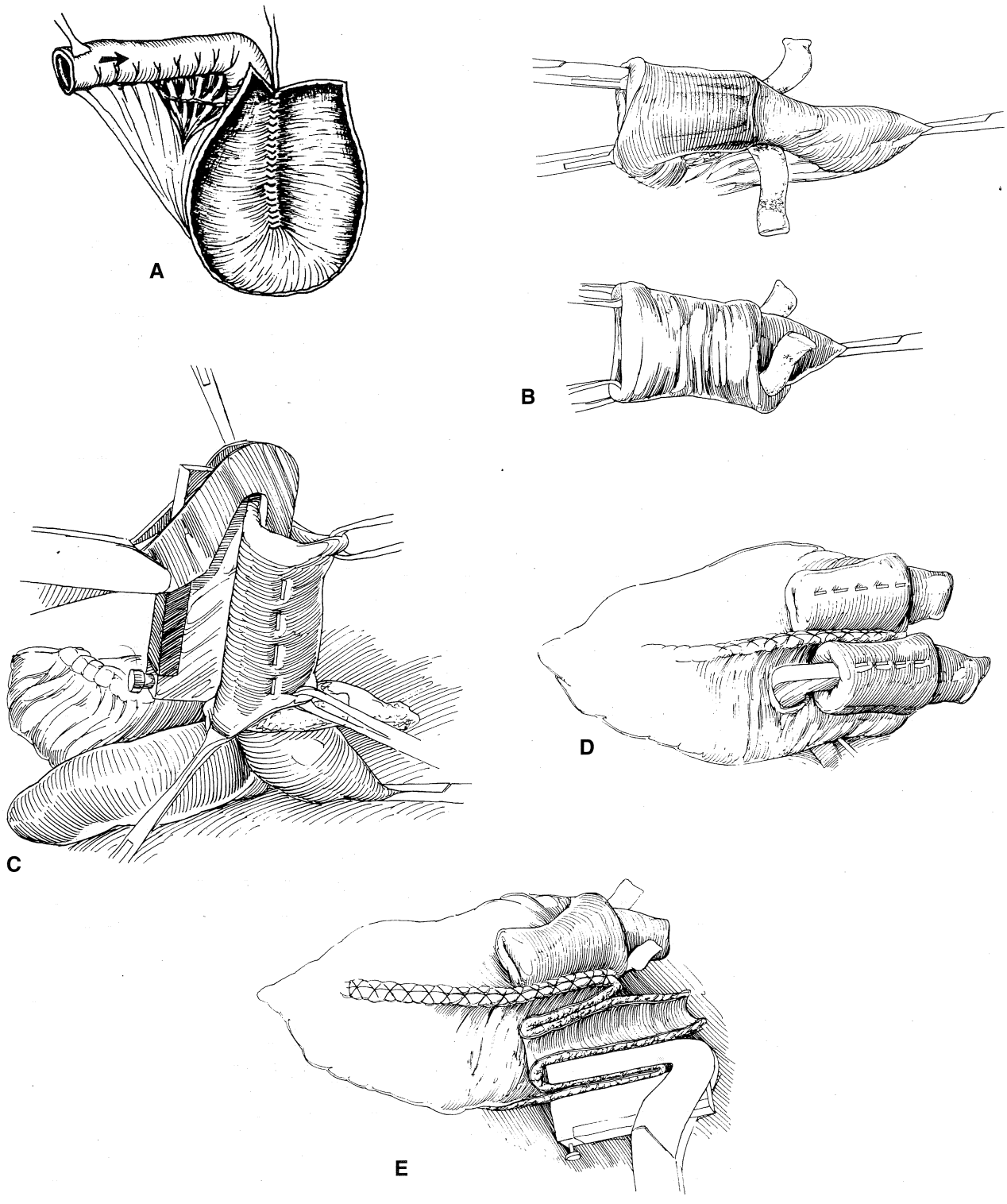


Fig. 107-9. A. Se aísla un segmento de 15 cm de íleon terminal y se abre a lo largo de su pared antimesentérica. Los 10 cm proximales servirán como invaginación continente y los 5 a 10 cm distales como parche. El tamaño del parche varía de acuerdo con el tamaño del segmento resecado. **B.** Se introduce una pinza de Allis o de Babcock en el extremo del íleon, se toma todo el espesor del segmento invaginante y se lo prolapsa dentro del reservorio. **C.** Se aplican tres hileras de grapas de 4,8 mm sobre la válvula de acople en intususcepción con una engrapadora TA-55. **D.** Se construye un pequeño ojal en la pared posterior de la placa ileal para poder insertar el yunque de la engrapadora TA-55 y hacerlo avanzar dentro de la válvula en pezón. Se aplica una cuarta hilera de grapas. La figura muestra dos mecanismos valvulares. En este caso solo habría uno. **E.** Se puede dirigir el yunque de la engrapadora entre las dos hojas del segmento invaginante, para aplicar la cuarta hilera de grapas de esta manera. La figura muestra dos mecanismos valvulares. En este caso solo habría uno.

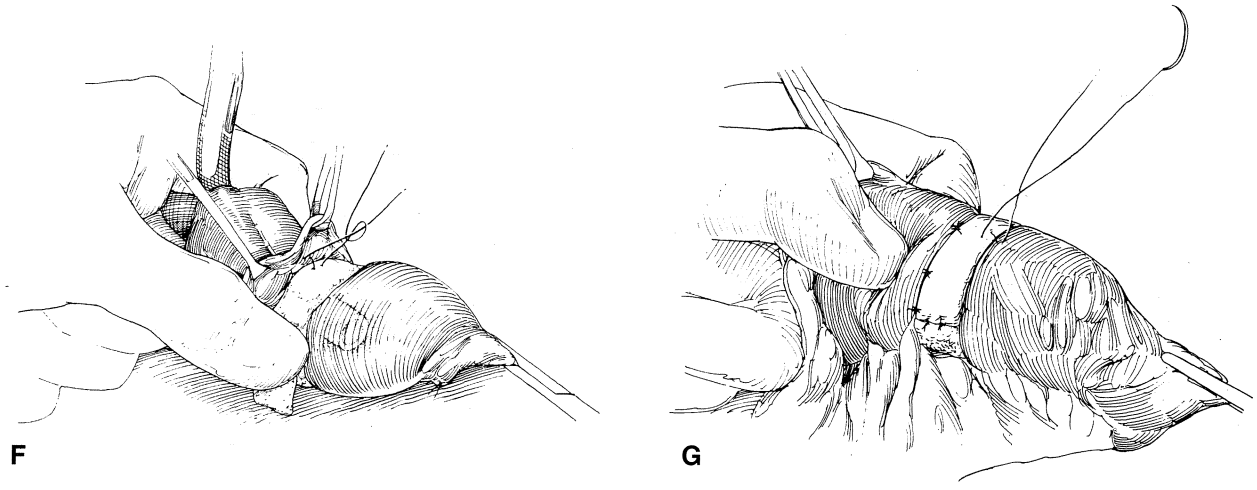


Fig. 107-9. *(Cont.)* **F.** Se coloca una franja de malla absorbible de 2,5 cm de ancho en las ventanas de Deaver adicionales sobre el nivel de la base de cada válvula en pezón. Los trozos de malla se moldean en forma de collares. **G.** Se suturan los collares a la base del reservorio y al extremo del íleon con puntos seromusculares. (A, de Ghoneim MA, Kock NG, Lycke G, El-Din AB: An appliance-free, sphincter-controlled bladder substitute. J Urol 1987; 138:1150-1154. B-G, de Hinman F Jr: Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, págs. 688-699.)

ojal y hacerlo avanzar dentro de la válvula antes de aplicar la cuarta hilera de grapas (véase fig. 107-9D). Si esto se lleva a cabo el ojal se cierra con material de sutura reabsorbible en un momento posterior. Como alternativa se puede dirigir el yunque de la engrapadora entre las dos hojas del segmento invaginado y emplear la cuarta hilera de grapas para fijar la hoja interna de la válvula a la pared del reservorio (véase fig. 107-9E). Otra vez se suturan los orificios de punción.

Algunos autores, incluidos Skinner y col. (1989), sugieren el uso de una malla reabsorbible en forma de collar para anclar la base de la válvula. Si se emplea un collar se coloca una franja de malla reabsorbible de 2,5 cm de ancho a través de ventanas de Deaver adicionales creadas en la base de la válvula. La franja de malla se construye dentro de un collar y se sutura a la base del parche con puntos seromusculares de material reabsorbible (véase fig. 107-9F y G). Luego se sutura el parche al reservorio.

Reservorio en T

Como ya se comentó, muchos autores abandonaron el reservorio de Kock debido a las dificultades técnicas para construirlo, en especial los mecanismos de continencia y antirreflujo, y a la tasa elevada de complicaciones asociada con estos mecanismos. Esto no debe ser considerado una condena al trabajo pionero de Kock y col. Sin sus esfuerzos muchos de los procedimientos descritos en este capítulo nunca hubieran surgido. En cambio, esto representa la evolución natural de las técnicas quirúrgicas.

El grupo de la University of Southern California modificó una técnica descrita por Abol-Enein y Ghoneim (1993, 1994) para idear un mecanismo de continencia original construido con íleon (Bochner y col., 1998). Abol-Enein y Ghoneim describieron una técnica para la construcción de un túnel de serosa extramural dentro del cual se implantan los uréteres. Este túnel extramural corresponde a un seudotúnel que impide el reflujo y en teoría se asocia con menor riesgo de obstrucción que las técnicas de Goodwin, Leadbetter o LeDuc (1987) de implante ureteral transmural directo. Stein y col. (1998) fueron los primeros en informar el uso de un segmento ileal afinado implantado en un túnel de serosa como mecanismo antirreflujo para una neovejiga. Al año siguiente estos autores comunicaron una adaptación de la técnica para el reservorio ileoanal (Stein y col., 1999a) y presentaron su experiencia inicial con un reservorio en T doble como reemplazo del reservorio de Kock en la reunión de la American Urological Association (Stein y col., 1999b). Su informe inicial detalla la técnica en nueve pacientes (2 hombres y 7 mujeres) que fueron controlados durante un tiempo medio de 12 meses. La técnica se presenta en la próxima sección.

Procedimiento

Se aísla un segmento de íleon terminal de 70 cm y se lo separa de la válvula ileocecal por una distancia aproximada de 15 a 20 cm en la línea de Treves. Se aísla el segmento isoperistáltico proximal de 10 a 12 cm, que servirá como mecanismo antirreflujo. Se aísla y se rota el segmento distal de 12 a 15 cm en sentido antiperistáltico para construir un mecanismo continente cutáneo (fig. 107-10A y B). Se efectúa una incisión pequeña (de 2 a 3 cm) en el mesenterio para aislar el asa proximal y una incisión de 4 cm para el asa distal, que permiten preservar los arcos vasculares principales. Los segmentos proximal y distal pueden tener longitudes variables según la longitud del uréter y el espesor de la pared abdominal anterior. Se pliegan los 44 cm centrales del íleon en forma de W; cada rama debe medir 11 cm.

Se construye el mecanismo antirreflujo aferente mediante la apertura de las ventanas de Deaver entre las ar-

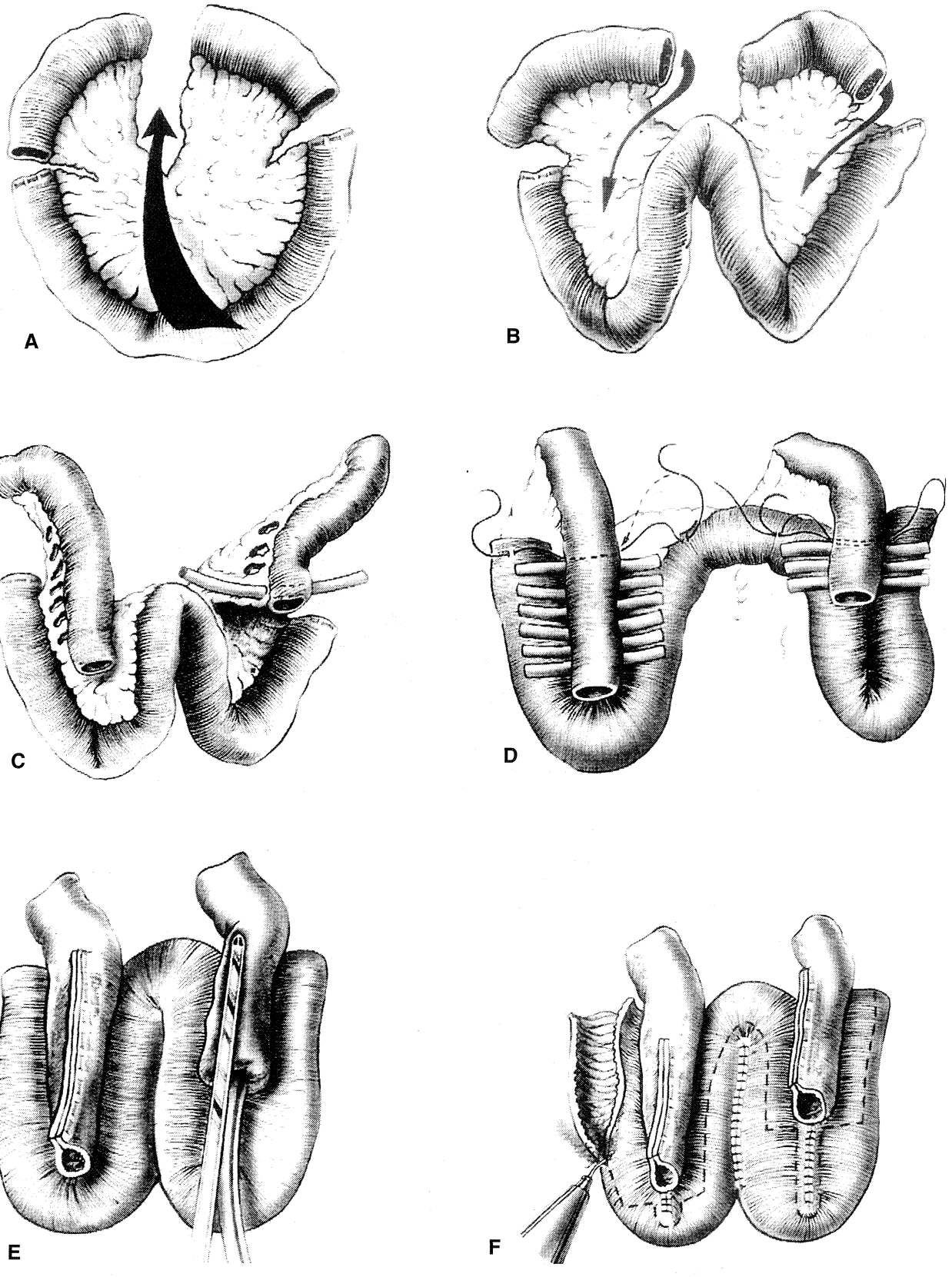


Fig. 107-10. *Véase leyenda en la próxima página.*

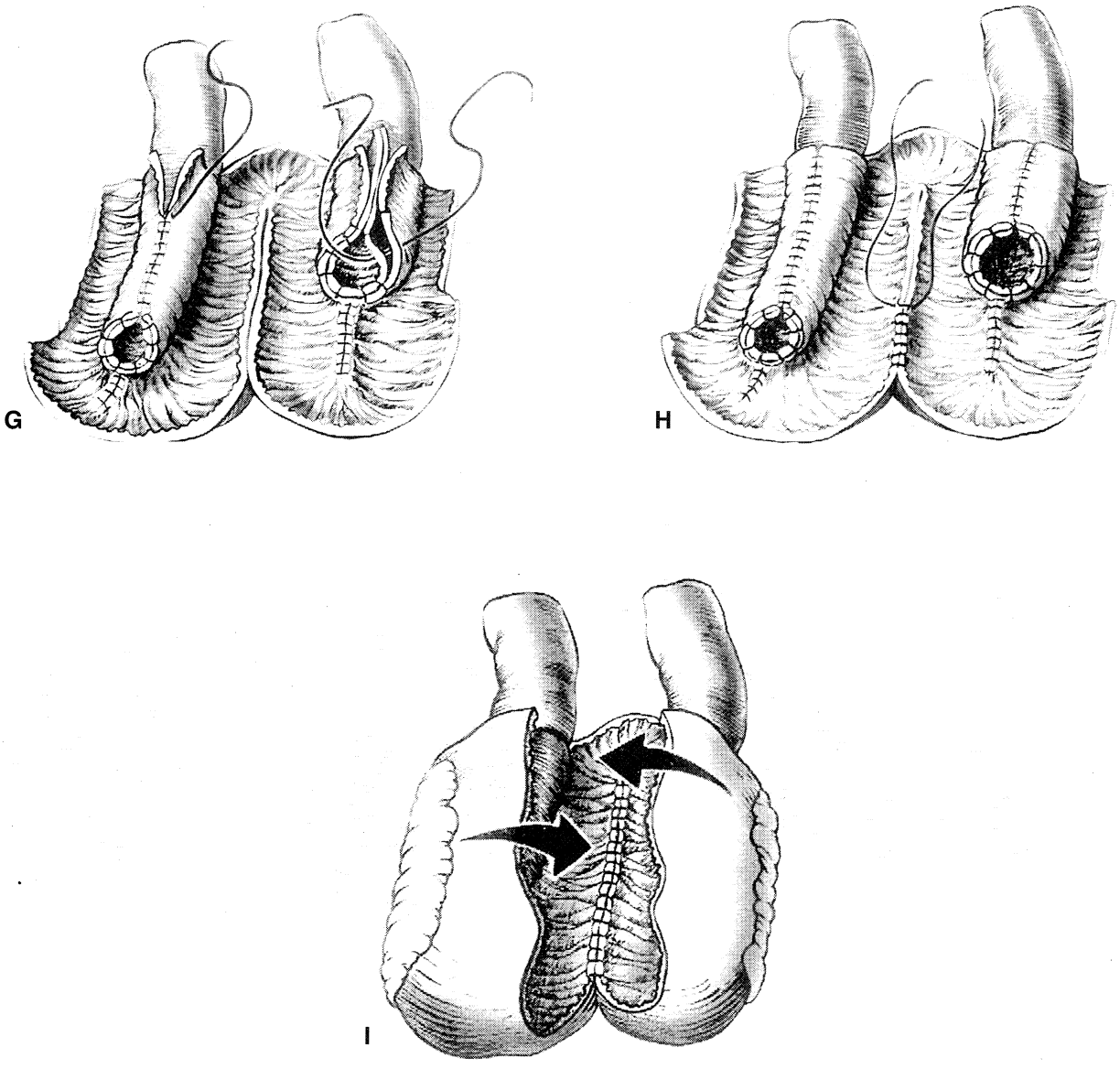


Fig. 107-10. A. Se aísla un segmento de 70 cm del extremo del íleon y se lo separa entre 15 y 20 cm de la válvula ileocecal. **B.** Se aísla un segmento proximal de 10 cm, que se rota hacia lo que se convertirá en el reservorio en dirección isoperistáltica. Los 12 a 15 cm distales se rotan hacia el reservorio en dirección antiperistáltica. **C.** Se abren las ventanas de Deaver para permitir la unión de las paredes del reservorio en forma de W por detrás de los mecanismos valvulares. Se introducen drenajes de Penrose para guiar el pasaje de los puntos. **D.** Se colocan algunos puntos de colchonero horizontales de seda 3-0 a través de cada ventana. El mecanismo de continencia distal es más largo que el mecanismo antirreflujo proximal. **E.** Se adelgazan los mecanismos proximal y distal con una engrapadora GIA con grapas metálicas. **F.** Se incide el intestino a lo largo de su borde antimesentérico donde cubrirá las dos T. En sentido distal a las T el intestino se incide cerca del sitio en el que se aproximaron las ramas del reservorio. **G.** Se fijan los orificios de las válvulas a la pared intestinal con puntos separados de material absorbible. Se cierran los dos colgajos de íleon sobre las T con suturas continuas de material absorbible. **H.** Se cierra la pared posterior del reservorio con suturas continuas de material absorbible. **I.** Se pliegan las paredes laterales hacia adentro y se completa la construcción con suturas continuas de material absorbible. (**A-I**, de Stein y col.)

cadas vasculares a lo largo de los 3 a 4 cm distales. Se construye el mecanismo de continencia eferente mediante la apertura de los 7 a 8 cm proximales de las arcadas vasculares (en sentido antiperistáltico) (véase fig. 107-10C). Luego se colocan drenajes de Penrose de 0,635 cm en cada ventana de Deaver para facilitar el pasaje de los puntos de colchonero horizontales de seda 3-0 que se emplean para aproximar la serosa de las correspondientes ramas de 11 cm de la W (véase fig. 107-10D). La porción anclada de 3 a 4 cm del asa proximal se afina sobre un catéter de 30 Fr y la porción anclada de 7 a 8 cm del asa eferente se afina sobre un catéter de 16 Fr. En ambos casos el moldeado se efectúa con una engrapadora GIA (las grapas no entrarán en contacto con la orina). En el asa aferente se debe tener cuidado de que el afinamiento sea gradual para que el catéter no impacte contra un fondo de saco falso (véase fig. 107-10E). Las porciones de las ramas de 11 cm de la W que no forman los túneles se unen entre sí por medio de una sutura continua de PGA 3-0. Luego se incide el intestino a lo largo de su borde

antimesentérico en la porción donde se encuentra el túnel seroso e inmediatamente al lado de las líneas de sutura internas de PGA cuando se supera la altura de las dos asas (véase fig. 107-10F). Después se cierra la mucosa incidida en dos planos con una sutura continua de PGA 3-0. Los colgajos intestinales incididos (incisión antimesentérica) se suturan a cada orificio de entrada con puntos separados de PGA 3-0 y los dos colgajos ileales se suturan sobre cada segmento con una sutura continua de PGA 3-0 (véase fig. 107-10G). Luego se cierra el reservorio en forma laterolateral en dos planos con PGA 3-0 para completar la construcción (véase fig. 107-10H e I). Se anastomosan los uréteres al asa proximal en forma terminolateral sobre los tutores, previo cierre del asa proximal con una sutura continua de tipo Parker-Kerr de material reabsorbible. Entonces se conduce el asa eferente al sitio con el estoma en la pared abdominal y se reseca el íleon redundante. Se abre el estoma. El reservorio se ubica junto a la pared abdominal anterior.

Atención posoperatoria y comentarios

La atención posoperatoria es similar a la de cualquier paciente con un reservorio continente. Stein y col. (1999b) informaron acerca de nueve pacientes en siete de los cuales pudieron evaluar la continencia y las complicaciones en el largo plazo; dos murieron debido a la enfermedad durante el seguimiento. Los siete enfermos lograron la continencia al retirar el catéter pero dos desarrollaron incontinencia luego de un tiempo y uno ha sido sometido a una revisión quirúrgica. Ninguno de los nueve experimentó complicaciones posoperatorias inmediatas. Nueve meses después de la cirugía un paciente desarrolló un cálculo en el reservorio que fue retirado por vía endoscópica sin secuelas. La capacidad del reservorio fue excelente, de entre 400 y 700 mL, con un promedio de 500 mL. No se observaron evidencias radiológicas de reflujo en ningún caso y no se produjo deterioro del tracto superior.

Este procedimiento quirúrgico parece tener muchas ventajas con respecto al reservorio de Kock pero la tasa de continencia en el largo plazo no puede ser evaluada en forma adecuada en esta serie limitada, en la que dos de los siete pacientes desarrollaron algún tipo de pérdida. Nosotros recomendamos un cierre del reservorio en un plano con PGA 2-0 en lugar del cierre en dos planos con PGA 3-0 informado por los autores de la serie. Este tipo de cierre es muy confiable para los reservorios de intestino delgado y reduciría el tiempo quirúrgico en forma significativa. También estamos a favor de la realización de anastomosis ureterointestinales antes de completar el cierre del reservorio. Esto permite exteriorizar los tutores a través de la pared del reservorio para efectuar un drenaje externo y obtener imágenes durante la cicatrización. Por último, solemos fijar todos los reservorios cateterizables a la pared abdominal para evitar la migración del reservorio y la angulación del orificio de entrada.

Reservorio de tipo Mainz

El reservorio cateterizable de Mainz ha sufrido modificaciones considerables a través de los años (Thuroff y col., 1985; Stein y col., 1995; Lampel y col., 1996; Gerharz y col., 1997). **Los problemas con la válvula en pezón fueron la razón principal de la modificación.** En la actualidad se ha modificado la técnica quirúrgica para usar la válvula ileocecal intacta como medio para estabilizar la invaginación (Thuroff y col., 1988). Aquí se describe este procedimiento sin ofrecer grandes referencias acerca de los prototipos anteriores.

Procedimiento

El reservorio de Mainz cateterizable es algo diferente del reservorio miccional ortotópico de Mainz. En primer lugar, se emplea un segmento de intestino más largo. Se aísla una porción de entre 10 y 15 cm de ciego y colon ascendente junto con dos asas de íleon distal de tamaño equivalente y separadas entre sí y una porción adicional de íleon de 20 cm (fig. 107-11A). Se dilatan todo el segmento colónico y el segmento distal de íleon, con cuidado para preservar la válvula ileocecal. Estos tres segmentos intestinales se pliegan en forma de W incompleta y sus caras posteriores se suturan entre sí para formar una placa posterior ancha (véase fig. 107-11B). Se libera de su mesenterio una porción de 6 a 8 cm del extremo proximal del íleon intacto y se produce la invaginación del segmento, sobre el cual se aplican dos hileras de grapas (véase fig. 107-11C). A partir de entonces se conduce el segmento invaginado a través de la válvula ileocecal intacta y se aplica una tercera hilera de grapas para estabilizar la válvula en pezón sobre la válvula ileocecal (véase fig. 107-11D). Por último se aplica una cuarta hilera de grapas en la parte inferior, que fija la hoja interna de la invaginación a la pared ileal (véase fig. 107-11E).

Las anastomosis ureterocolónicas se construyen en el vértice del reservorio, que luego se pliega sobre sí mismo en forma laterolateral para completar la construcción del reservorio. Se rota todo el reservorio en sentido cefálico para llevar el íleon terminal hacia la región del ombligo. Se reseca un pequeño botón de piel de la profundidad del embudo umbilical y se introduce el extremo del íleon a través de este ojal (véase fig. 107-11F). Se fija el reservorio a la aponeurosis posterior con puntos separados de material reabsorbible y se sutura el extremo del íleon a la aponeurosis anterior en forma similar. Se reseca el exceso de íleon y se sutura el íleon a la parte profunda del embudo umbilical con puntos separados de material reabsorbible.

Atención posoperatoria y comentarios

No hay diferencias específicas en la atención posoperatoria ni en las complicaciones asociadas con el reservorio de Mainz. Las capacidades iniciales del reservorio son mayores que las del reservorio de Kock y en T. Se ha comunicado una capacidad media definitiva de más de 600 mL. Las presiones del reservorio son de 23 cm H_2O con la mitad de la capacidad y de 31 cm H_2O cuando el reservorio está lleno. Se pueden registrar ondas contráctiles, que comienzan cuando el reservorio está lleno en un 50%, con una amplitud de 12 cm H_2O. En consecuencia, este reservorio parece producir una presión razona-

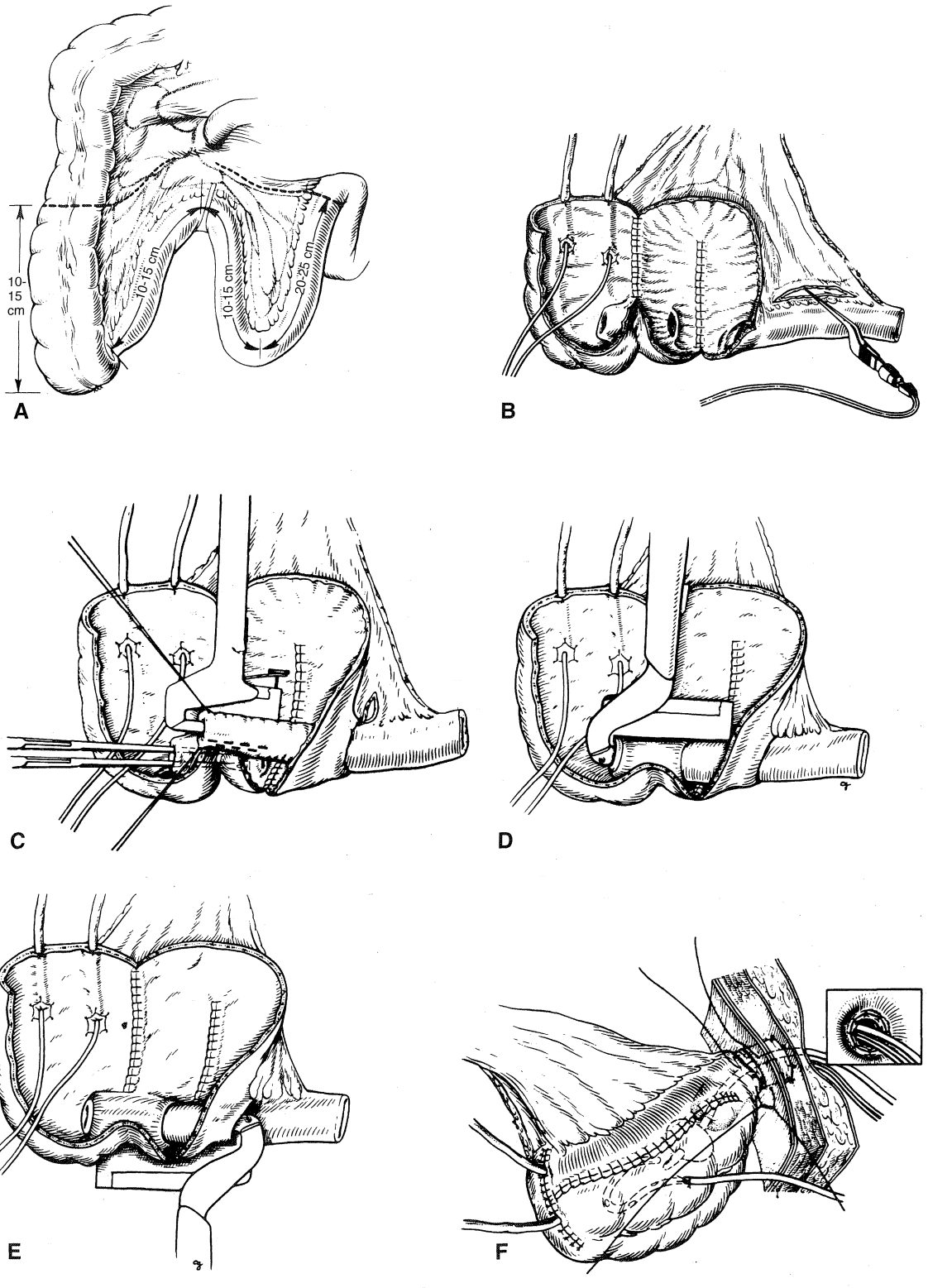


Fig. 107-11. A. Se aísla una porción de ciego de entre 10 y 15 cm junto con dos asas de la parte distal del íleon de tamaño similar y una porción adicional de íleon de 20 cm. **B**. Se libera el mesenterio de una porción del extremo de la parte proximal del íleon intacto en una distancia de entre 6 y 8 cm. **C**. Se efectúa la invaginación del íleon intacto y se colocan dos hileras de grapas en el segmento invaginante. **D.** Se introduce el segmento invaginante en la válvula ileocecal intacta y se coloca una tercera hilera de grapas para estabilizar la válvula de acople en la válvula ileocecal. **E**. Se coloca una cuarta hilera de grapas en la parte inferior para fijar la hoja interna de la invaginación a la pared del íleon. **F.** Se reseca un botón de piel de la profundidad del embudo umbilical y se introduce el extremo del íleon en este ojal. Se reseca el exceso de íleon y se sutura el íleon a la profundidad del embudo umbilical. (**A**, de Thuroff JW, Alken P, Hohenfellner R: The MAINZ pouch [mixed augmentation with ileum 'n' zecum] for bladder augmentation and continent diversion. En King LR, Stone AR, Webster GD [eds.]: Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pág. 252. **B-F**, de Thuroff JW, Alken P, Riedmiller H y col.: 100 cases of MAINZ pouch: Continuing experience and evolution. J Urol 1988;140:283-288.)

blemente baja, si bien las presiones no son tan bajas como las obtenidas con el intestino delgado aislado.

A mediados de la década de 1990 los creadores de este reservorio presentaron la experiencia de 10 y 12 años con el reservorio de Mainz y sus variedades (Stein y col., 1995; Lampel y col., 1996). Entre 1983 y julio de 1994 440 pacientes fueron sometidos a operaciones de Mainz I en dos departamentos de urología, en Mainz y Wuppertal, Alemania. En 146 casos se usó el apéndice como mecanismo de continencia, en 270 pacientes se usó la válvula en pezón como estoma continente, en 14 pacientes se empleó un colgajo seromuscular submucoso de intestino y en 10 pacientes se usó un colgajo submucoso formado por todo el espesor del intestino (los mecanismos de continencia apendiculares se describen más adelante en este capítulo). La tasa de complicaciones inmediatas fue del 12%; las complicaciones incluyeron íleo mecánico que requirió revisión a cielo abierto en nueve pacientes (1,6%), pérdidas en el reservorio que requirieron revisión a cielo abierto en cinco pacientes (0,9%), dehiscencia de la herida en cuatro casos (0,7%) y embolia pulmonar fatal en otros cuatro (0,7%).

La tasa de complicaciones tardías que fueron atribuidas en forma predominante al reservorio fue del 37%. En 45 pacientes (8%) se produjo un fracaso del estoma que requirió revisión a cielo abierto y ésta se relacionó en forma directa con el mecanismo de continencia. Solo 2 de 46 enfermos, es decir el 1,4%, con mecanismo de continencia apendicular presentaron incontinencia, pero la estenosis del estoma ocurrió en el 21% de los casos. Los autores de este procedimiento fueron muy innovadores en sus intentos de disminuir la tasa de incontinencia hasta un nivel aceptable. Para ello probaron estomas aloplásticos (4 de 4 fueron incontinentes), invaginaciones suturadas (8 de 8 fueron incontinentes), invaginaciones engrapadas (5 de 22 [23%] fueron incontinentes) e invaginaciones ileocecales engrapadas (10 de 204 [4,9%] fueron incontinentes). La invaginación ileocecal engrapada descrita con anterioridad es la recomendada actualmente y la tasa de incontinencia en el largo plazo entre los pacientes sometidos a la construcción de válvulas en pezón engrapadas se redujo al 10%. Otras complicaciones tardías incluyen reimplantes ureterales en 28 pacientes (4,9%), estenosis del estoma en 29 pacientes con acople ileal (11,7%) y estoma apendicular en 17 pacientes (14,7%).

En 38 enfermos (6,8%) se formaron cálculos en el reservorio. Estos pacientes fueron sometidos a 36 procedimientos percutáneos. A pesar de la pérdida del íleon terminal, los autores no observaron disminuciones significativas de los niveles séricos de vitamina B_{12} y ninguno desarrolló anemia macrocítica ni síntomas neurológicos. Sin embargo, el 25% de los pacientes recibían fármacos alcalinizantes por vía oral para evitar la acidosis metabólica.

La tasa global de complicaciones de este procedimiento fue elevada desde su creación (31%). No obstante, Stein y col. (1995) **destacaron que era posible manejar el 50% de las complicaciones con técnicas percutáneas. Además, desde 1988 la tasa de incontinencia solo ha sido del 3,2% y menos del 2% de los casos con mecanismos de continencia apendiculares presenta incontinencia.**

Gerharz y col. (1997), de Marburg, Alemania, informaron su experiencia institucional con el reservorio ileocecal de Mainz I. Desde 1990 hasta 1996 202 pacientes consecutivos fueron sometidos a derivaciones continentes, 96 con apéndice incorporado in situ en forma submucosa y 106 con una válvula en pezón invaginada. Todos los pacientes tenían un estoma umbilical. En 172 de 200 pacientes (85%) no ocurrieron complicaciones en el estoma. En 17 de 96 enfermos (18%) con estomas apendiculares se efectuaron 23 revisiones debido a estenosis del estoma. En cambio, solo 13 de 106 pacientes (12%) con válvula ileal en pezón desarrollaron problemas en los estomas, aunque en estos pacientes se requirieron procedimientos mayores más invasivos para corregir los problemas y los estomas apendiculares con estenosis por lo general pudieron repararse con procedimientos menores. Tres pacientes con válvula ileal (3%) desarrollaron cálculos en el reservorio mientras que ninguno de los pacientes con mecanismos de continencia apendiculares desarrollaron cálculos. Como consecuencia, los autores llegaron a la conclusión de que el apéndice debe ser el mecanismo de continencia intestinal de elección cuando está disponible.

Nosotros compartimos el entusiasmo por el uso del apéndice como mecanismo de continencia. Nuestra experiencia indica que este procedimiento también ha sido confiable y fácil de realizar. Cuando construimos reservorios de colon derecho con mecanismos de continencia apendiculares nosotros usamos todo el colon derecho, incluido el ángulo hepático, para formar el reservorio y de esta manera preservamos más íleon terminal. Esto tiene la ventaja teórica de generar menos complicaciones metabólicas, si bien el grupo de Mainz no ha comunicado problemas metabólicos.

La introducción del mecanismo de continencia apendicular más confiable ha aumentado bastante la aceptación del procedimiento de Mainz I. El grupo de Mainz desarrolló dos técnicas nuevas para construir un tipo de tubo de Mitrofanoff (apendicular) para pacientes con apéndice no utilizable o ausente (Lampel y col., 1995a, 1995b, 1998). En ambas técnicas se emplea un conducto de pequeño diámetro de intestino grueso en la región del ciego. En una técnica se usa un tubo con todo el espesor de la pared tapizado por mucosa (fig. 107-12) y en la otra se utiliza un tubo seromuscular tapizado por serosa (fig. 107-13). Las dos técnicas parecen tener éxito, si bien el tubo con todo el espesor tuvo una tasa menor de complicaciones y mayor tasa de éxito en el primer informe publicado (Lampel y col., 1995b). Con un seguimiento más prolongado los autores observaron tasas de éxito similares con ambos tubos; el 93% de los pacientes (25 de 27) con tubos seromusculares y el 92% (22 de 24) con tubos de pared intestinal eran continentes de día y de noche (Lampel y col., 1998). Los autores consideraron que ambos tubos eran confiables y que cada uno tenía sus ventajas y desventajas. En general el tubo formado por todo el espesor de la pared intestinal se adaptó mejor debido a la posibilidad de construir un tubo más largo. No obstante, esto se logró a expensas de una irrigación sanguínea más débil. La menor irrigación sanguínea distal podría mejorar si se construyera una base más ancha para el tubo. Sin embargo, esto podría dificultar el implante en la tenia. El tubo seromuscu-

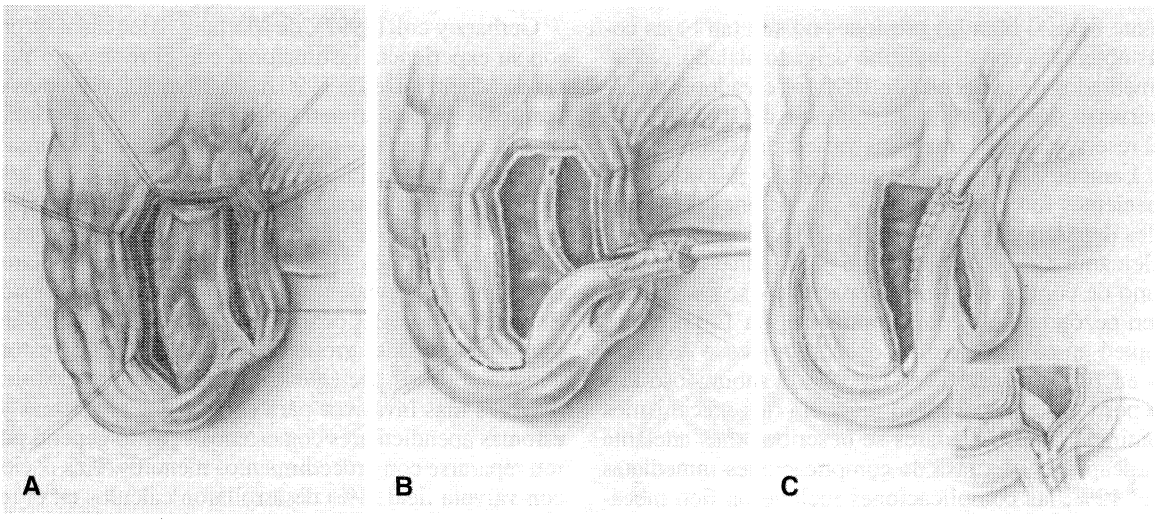


Fig. 107-12. A-C. Se moldea un tubo con todo el espesor de la pared y tapizado por mucosa sobre una sonda Foley Nº 18 para la reimplantación tunelizada. Se cierra el tubo con una sutura continua de material absorbible 3-0. Para los tubos más largos aconsejamos la construcción de una base más ancha para evitar la isquemia distal. Se crea el mecanismo de continencia mediante la colocación del tubo dentro del túnel adyacente formado por la tenia. (**A-C**, de Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Thuroff JW: In situ tunneled bowel flap tubes: 2 new techniques of a continente outlet for Mainz pouch cutaneous diversion. J Urol 1995;153:308-315.)

lar fue igualmente de confiable pero solo pudo ser anastomosado al ombligo debido a la existencia de un tubo de salida corto. Ambos tubos parecieron adecuados como mecanismos de continencia para los reservorios de Mainz I cuando no se podía disponer del apéndice o como mecanismo de continencia para los reservorios construidos con otros segmentos de intestino grueso. Ambas técnicas pueden ser empleadas como procedimiento de rescate cuando fracasa otro mecanismo de continencia primario.

Monti y col. (1997) describieron otro mecanismo de continencia de Mitrofanoff original consistente en el aislamiento de un segmento de íleon terminal de 2 a 3 cm con su irrigación sanguínea (fig. 107-14A). Se elige el ancho del segmento que se adapte a la circunferencia del tubo que se va a construir. Una vez aislado el segmento se lo abre cerca de una de sus uniones mesentéricas para lograr una reconfiguración longitudinal (véase fig. 107-14B y C). Luego se cierra el tubo con una sutura continua de material reabsorbible 3-0 (véase fig. 107-14D) para poder usarlo para un implante de Mitrofanoff. Cuando se necesitan tubos más largos se pueden aislar dos segmentos adyacentes para reconfigurarlos y unirlos (fig. 107-14E y F). Aunque fue descrita originalmente en perros, los autores usaron esta técnica en seres humanos sin complicaciones. Monti y col. (1997) informaron una tasa elevada de estenosis del estoma en los perros pero esto pudo haber sido secundario a la escasa frecuencia de los cateterismos. En la limitada cantidad de pacientes de nuestra serie no se produjeron estenosis del estoma.

Otros grupos han usado íleon afinado para construir un acceso tunelizado dentro del colon derecho (fig. 107-15) (Woodhouse y MacNeily, 1994; Hampel y col., 1995). El uso de íleon afinado para este propósito tiene dos ventajas, a saber, irrigación sanguínea independiente para el reservorio y ausencia de restricciones en la longitud; la desventaja es la limitación aun mayor de la superficie intestinal absortiva.

Reservorio de colon derecho con íleon terminal invaginado

Otros reservorios en los que se utiliza la tecnología de la válvula en pezón como mecanismo de continencia son los reservorios de colon derecho en los que se emplea una invaginación de íleon terminal y la válvula ileocecal. Son variantes del reservorio cecal continente descrito por primera vez por Mansson (1987), que usaba un segmento de ciego intacto. Estos tres reservorios son el reservorio de la UCLA (Raz, comunicación personal), el reservorio de Duke (Webster y King, 1987) y LeBag (Light y Scardino, 1986). Estas operaciones solo difieren por algunas características que se relacionan en forma predominante con la técnica empleada para estabilizar la válvula en pezón. En todos los casos, salvo que se utilice el apéndice como mecanismo de continencia, se debe efectuar la apendicectomía porque el apéndice in situ serviría como nido de infecciones y formación de abscesos.

Procedimientos

El reservorio de la UCLA se construye mediante el aislamiento de todo el colon derecho junto con 15 cm de la parte distal del íleon (fig. 107-16A). Se incide todo el segmento colónico a lo largo de la tenia anterior (véase fig. 107-16B). (Los autores prefieren incidirlo a lo largo del borde antimesentérico para preservar todas las tenias posibles para el reimplante ureteral.) Tras calcular la distancia existente desde la punta de la invaginación que va a efectuar el cirujano elimina las inserciones mesentéricas en 6 a 8 cm de íleon y lleva a cabo la invaginación del íleon a través de la válvula ileocecal y dentro del ciego. Se usan grapas para estabilizar la válvula. Dos hileras de grapas se colocan con el dispositivo GIA sin filo. Luego se dirige el yunque del dispositivo entre las hojas del segmento invaginado para poder engrapar la hoja interna de la válvula a

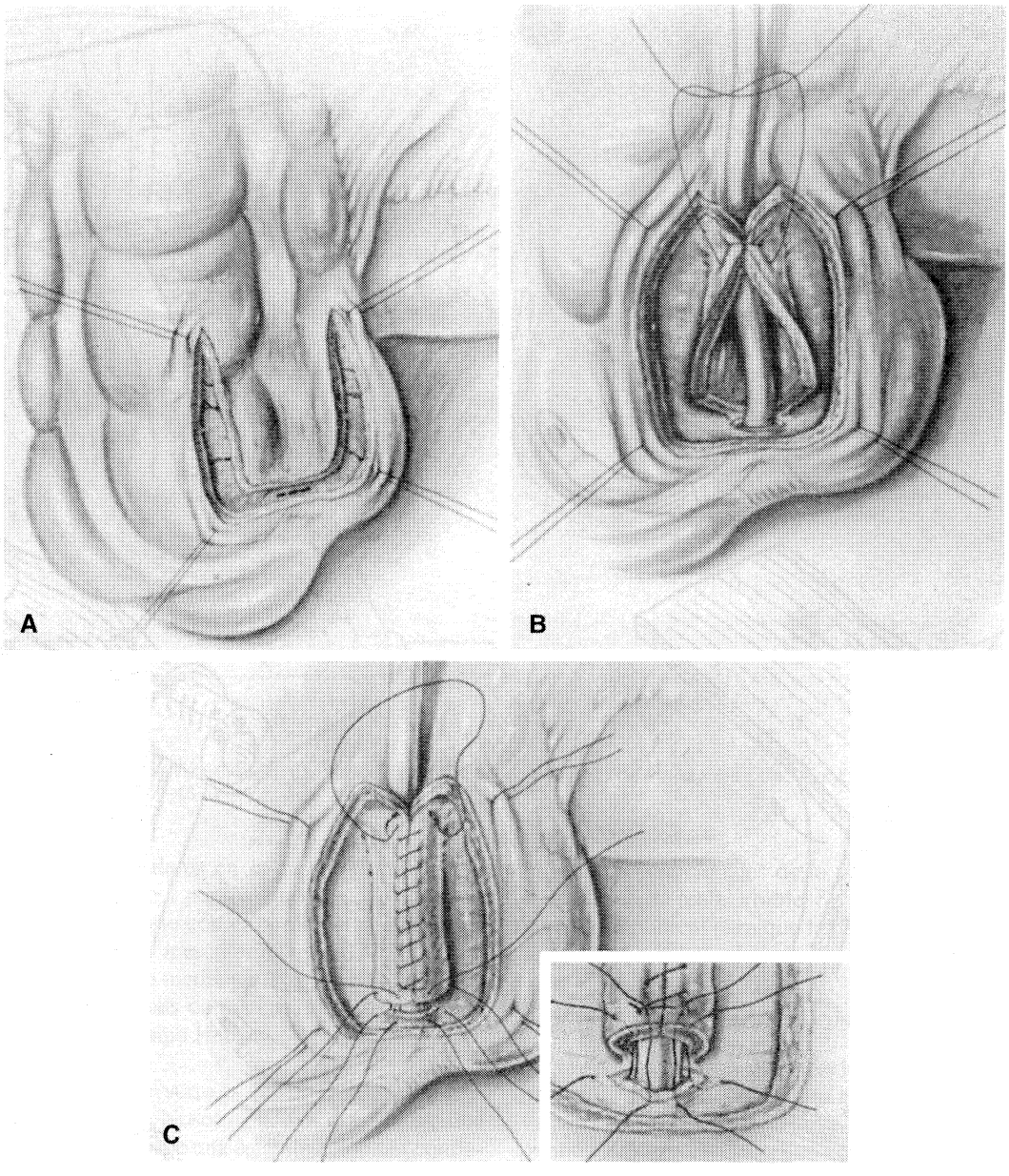


Fig. 107-13. A-C. Se emplea un tubo seromuscular de entre 3 y 5 cm desprovisto de la mucosa y tapizado con serosa para construir el reimplante tunelizado. El tubo se forma sobre una sonda Foley de 18 Fr. Se abre una ventana mucosa en la base de la U y se sutura el tubo a la mucosa con puntos separados. (De Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Thuroff JW: In situ tunneled bowel flap tubes: 2 new techniques of a continente outlet for Mainz pouch cutaneous diversion. J Urol 1995;153:308-315.)

las paredes anterior e inferior del reservorio cecal marsupializado (véase fig. 107-16C). Se logra un mayor anclaje del acople a la pared lateral del reservorio si se colocan múltiples suturas continuas de material reabsorbible que unan el acople al reservorio (véase fig. 107-16D). Se aconseja que se coloque una malla reabsorbible en forma de collar en la base de la válvula en pezón.

Se construye una anastomosis ureterocolónica con la técnica típica de tunelización y se cierra el reservorio mediante el plegamiento del colon con la configuración de Heineke-Mikulicz, para lo que se emplean múltiples suturas continuas de material reabsorbible (véase fig. 107-16E). El estoma se construye en forma similar al reservorio de Kock.

El reservorio de Duke consiste en el aislamiento de un segmento similar de la parte distal del íleon y del ciego junto con el colon ascendente. El ciego y el colon ascendente se destubularizan por medio de la incisión del borde antimesentérico (fig. 107-17A). Se construyen anastomosis ureterocolónicas de la manera tunelizada habitual.

Se elimina el mesenterio de una porción de 6 a 8 cm de la mitad de la zona donde se va a efectuar la invaginación a través de la válvula ileocecal (véase fig. 107-17B). La invaginación se estabiliza con puntos en lugar de con grapas. Se reseca un parche amplio de mucosa de la región posterior del ciego. En el segmento invaginante se efectúa una incisión que abarque todo el espesor de la pared para exponer la serosa de la hoja interna del segmento. Se co-

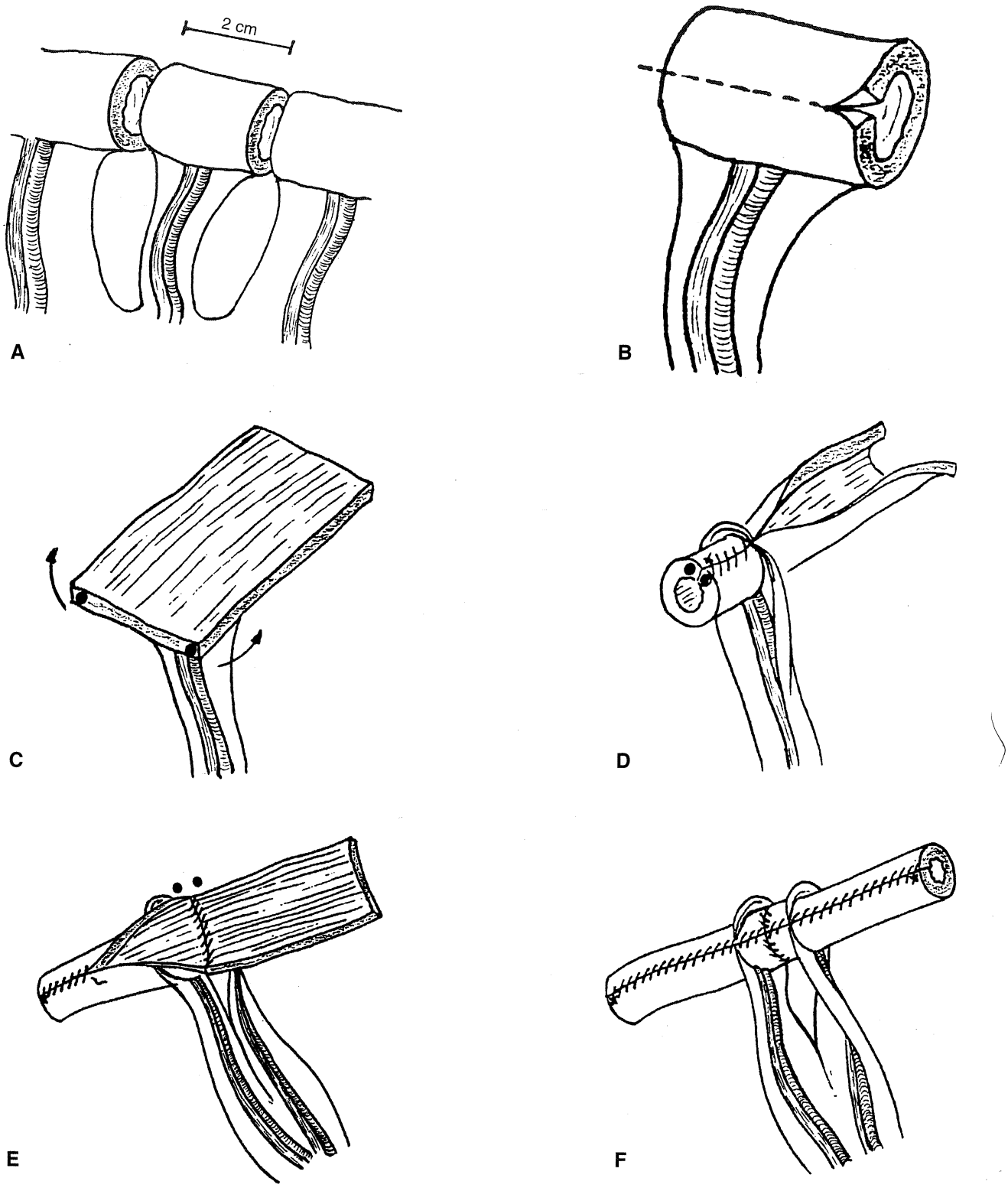


Fig. 107-14. A. Se aísla un segmento de íleon terminal de entre 2 y 3 cm con irrigación sanguínea. **B** y **C**. Se abre el segmento tubular a aproximadamente un cuarto de la distancia hacia uno de los lados. Esto crea una placa rectangular bien vascularizada. **D**. Se cierra el tubo rectangular sobre un catéter por medio de una sutura continua de material absorbible. **E** y **F.** Se pueden unir dos segmentos adyacentes para formar un tubo largo. (**A-F**, de Monti PR, Lara RC, Dutra MA y col.: New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology 1997;49:112-115.)

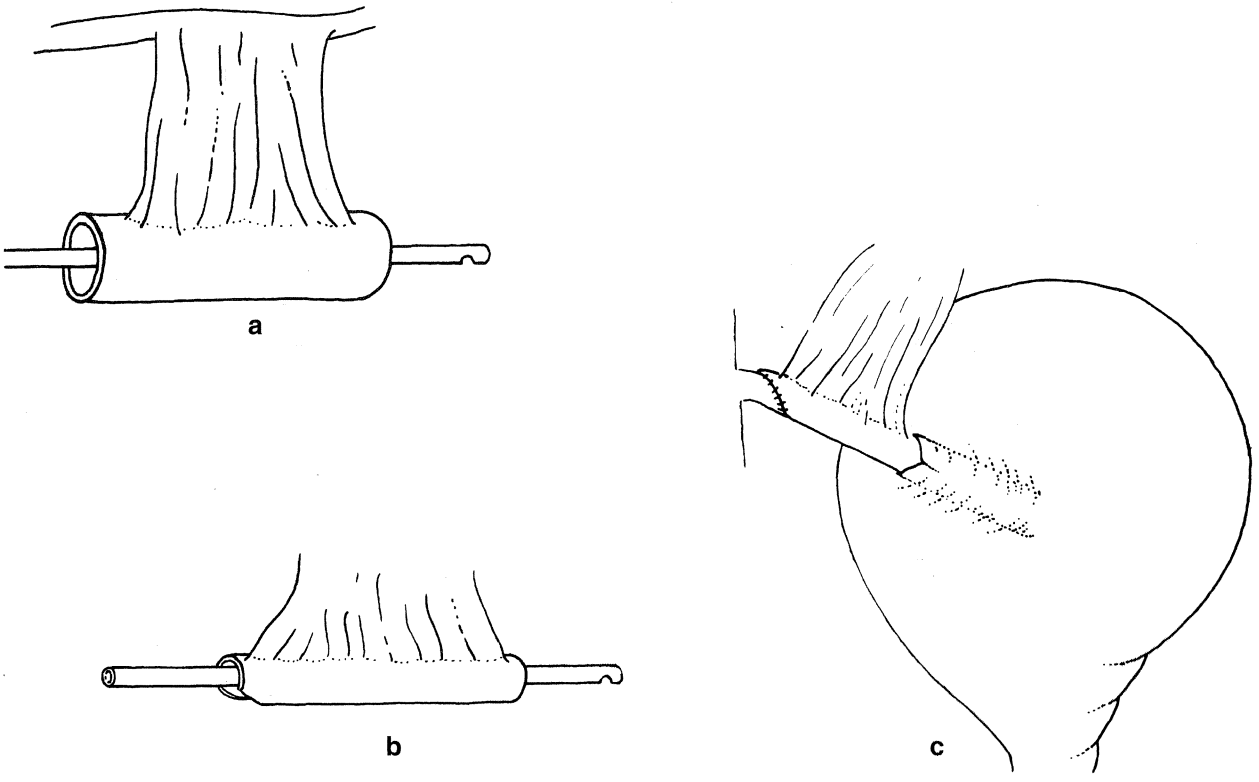


Fig. 107-15. Íleon afinado de Woodhouse. (De Woodhouse CR, MacNeily AE: The Mitrofanoff principle: Expanding on a versatile technique. Br J Urol 1994;74:447-453.)

locan puntos seromusculares en la capa muscular de la pared posterior del ciego y puntos mucosos que conecten el borde de la hoja externa con el borde del segmento de ciego del que se retiró el mesenterio (fig. 107-17C). Luego se cierra el reservorio mediante la aplicación de varias series de suturas continuas de material reabsorbible para formar un reservorio de tipo Heinecke-Mikulicz anguloso (fig. 107-17D y E).

La ventaja de este reservorio es que no se requieren grapas para su construcción. Nosotros hemos descubierto que esta técnica de sutura ofrece una estabilización tan confiable como la que brindan las grapas que fijan la válvula en pezón a la pared lateral. De hecho, preferimos combinar las dos técnicas y por ende fijamos la válvula a la pared lateral del reservorio tanto con grapas como con puntos (que es una variedad del concepto de Hendren [1976]).

La variante de LeBag es una adaptación final que emplea un segmento intestinal ileocecal con una válvula en pezón invaginada que ya se describió en la sección sobre derivaciones miccionales ortotópicas. En esta variante, se obtiene un segmento distal de íleon un poco más largo, que se conserva intacto para construir la válvula de acople en la forma habitual, después de eliminar el mesenterio de la porción media del segmento invaginante. Se engrapa la válvula de acople sobre sí misma en tres cuadrantes y la línea de grapas en el cuarto cuadrante une la válvula de acople a la pared posterior del reservorio. Se une el segmento colónico completamente marsupializado con el íleon por medio de una sutura continua de material reabsorbible (fig. 107-18). Parece que en el reservorio cateterizable de LeBag no es necesario efectuar estabilizaciones adicionales de la válvula de acople con collares de malla reabsorbible. Se introduce el estoma en el embudo umbilical para que la pared del reservorio quede justo debajo del nivel cutáneo.

Atención posoperatoria y comentarios

No hay diferencias importantes en el manejo de estos pacientes en comparación con los sometidos a una derivación con reservorio de Mainz. El grupo de la UCLA no publicó datos sobre estudios urodinámicos. Las capacidades de los reservorios varían entre 600 y 700 mL. Trece de 34 pacientes lograron continencia diurna y nocturna y fue necesaria por lo menos una operación debido a una fístula en la base de la válvula en pezón. No se conoce la evolución de largo plazo de los reservorios de Duke y LeBag. No se han publicado otros informes acerca de estas variantes desde la edición anterior de este libro.

Reservorio de Indiana

Rowland y col. (1987), **de la Indiana University, informaron por primera vez el concepto de emplear la válvula ileocecal reforzada como un mecanismo de continencia confiable que pueda soportar el traumatismo del cateterismo intermitente.** Esta operación, que implica la dilatación parcial del segmento cecal y la adhesión de un parche ileal, representó un aporte importante al concepto original del reservorio ileocecal descrito por Gilchrist y col. (1950), en el cual se empleaba un reservorio de intestino intacto y no se intentaba reforzar la

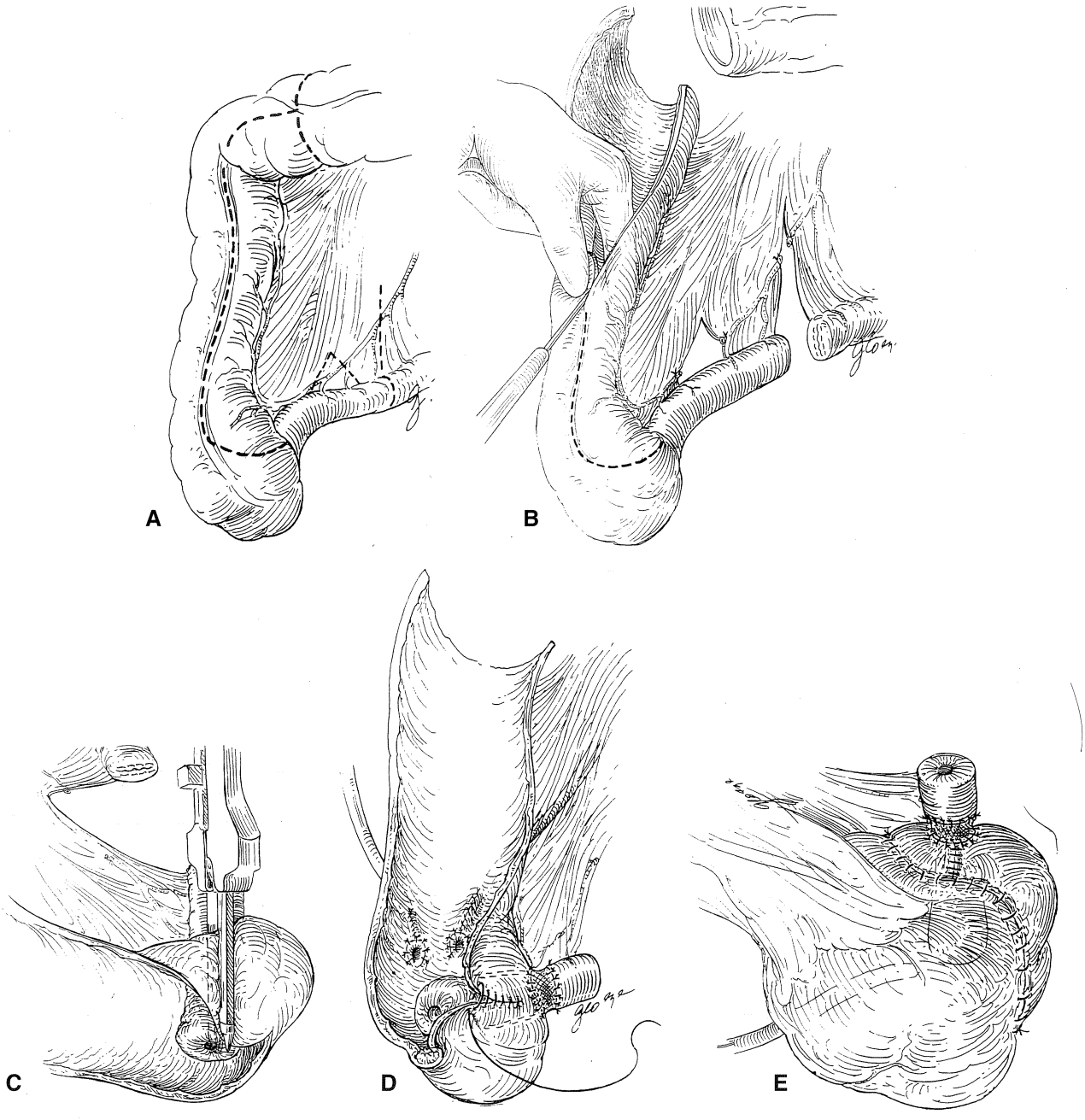


Fig. 107-16. A. Se aísla todo el colon derecho con un segmento de 15 cm de la parte distal del íleon. **B.** Se incide el segmento colónico a lo largo de la tenia anterior y se eliminan las inserciones mesentéricas de un segmento de íleon de entre 6 y 8 cm. **C.** Se construye una invaginación de íleon a través de la válvula ileocecal y se usan grapas para estabilizar la válvula en pezón. **D.** El pezón también se ancla a la pared lateral del reservorio con suturas continuas de material absorbible. Se coloca un collar de malla absorbible en la base de la válvula. **E.** Se cierra el reservorio mediante el plegamiento del colon con la configuración de Heineke-Mikulicz.

válvula ileocecal. En un principio, el refuerzo de la válvula ileocecal consistía en una hilera doble de puntos imbricados en el segmento ileal completo (Rowland y col., 1985, 1987). Muy pronto se comprobó que esto solo era necesario en la región de la válvula ileocecal. Los perfiles de presión de la "neouretra" demostraron que la zona de continencia se limitaba a la región de la válvula ileocecal reconfigurada (Bejany y Politano, 1988). El resto de la "neouretra"se podía afinar y exteriorizar a través de un estoma abdominal o perineal. En Indiana, así como en otras instituciones, se descubrió que el concepto de marsupializar solo una porción del segmento de colon ascendente dejaba en la región ceca una integridad peristáltica suficiente para generar presiones lo bastante elevadas como para superar el mecanismo de continencia en algunos pacientes. Varios grupos contribuyeron al concepto de emplear todo el colon derecho o más y marsupializar la estructura completa para remodelarla a la manera de la configuración de Heineke-Mikulicz (Lockhart, 1987; Bejany y Politano, 1988; Benson y col., 1988; Rowland RG,

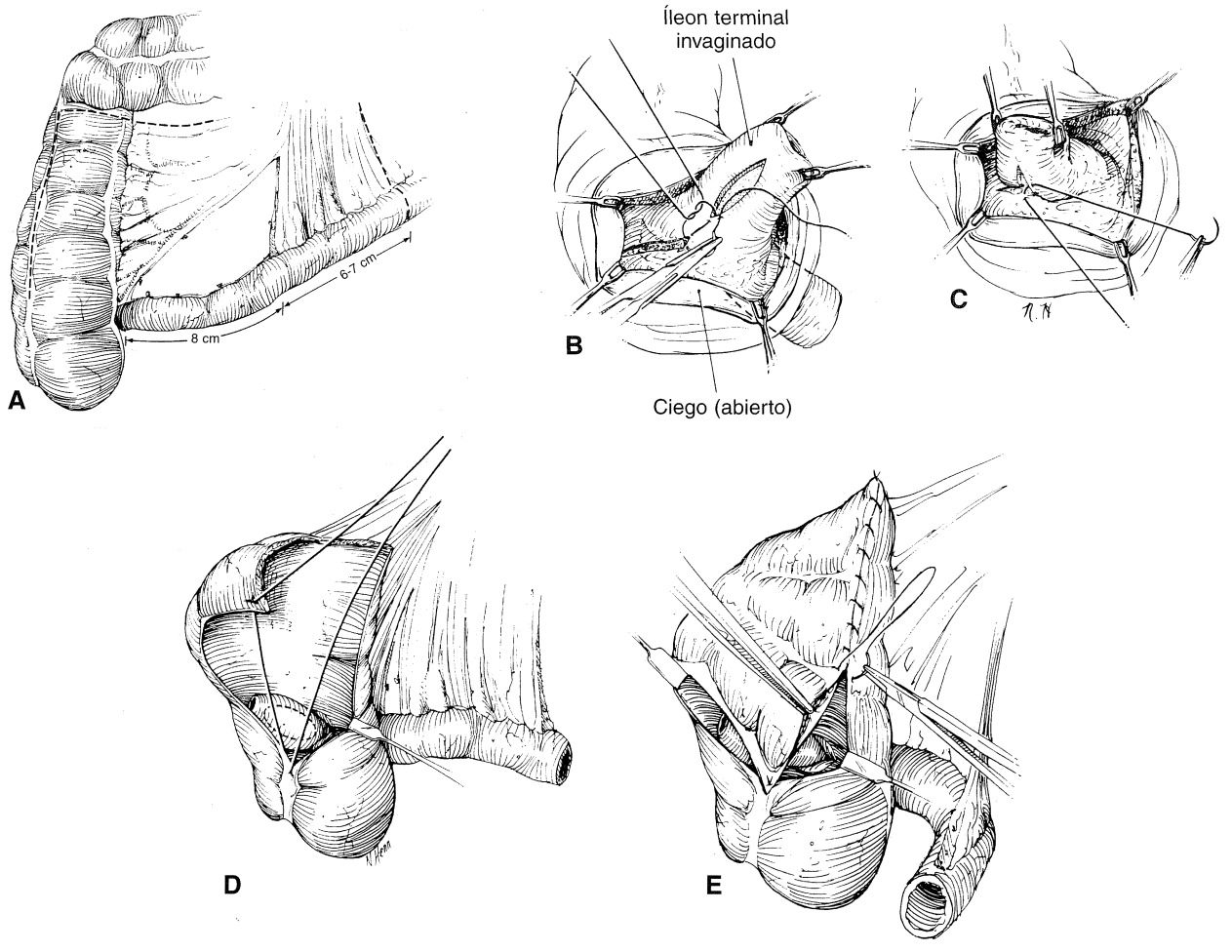


Fig. 107-17. A. Se aíslan segmentos de la parte distal del íleon de 15 cm junto con el ciego y el colon ascendente. **B**. Se construye una invaginación con el íleon a través de la válvula ileocecal, que se estabiliza con puntos. Se reseca un parche de mucosa de la placa posterior del ciego y se incide todo el espesor del segmento invaginante para revelar la serosa de la hoja interna de ese segmento. Se colocan puntos seromusculares en esta estructura y en la capa muscular de la pared posterior del ciego. **C**. Los puntos en la mucosa conectan el borde de la hoja externa con el borde mucoso del ciego, denudado. **D** y **E**. Se cierra el reservorio con suturas continuas para formar la configuración de Heineke-Mikulicz. (**A**, **D** y **E**, de Webster GD, King LR: Further commentary: Cecal bladder. En King LR, Stone AR, Webster GD [eds.]: Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, págs. 206-208. **B** y **C**, de Robertson CM, King LL: Bladder substitution in children. Urol Clin North Am 1986;13:333-334.)

comunicación personal). Estas variantes se conocen como reservorio de Florida (Tampa) (Lockhart, 1987) y reservorio de la University of Miami (Bejany y Politano, 1988). Sin embargo, estos reservorios representan variaciones relativamente menores del reservorio de Indiana.

Procedimiento

En su forma actual el reservorio de Indiana se construye por medio del aislamiento de un segmento de la parte terminal del íleon de alrededor de 10 cm de longitud junto con todo el colon derecho hasta la unión de las zonas irrigadas por las cólicas derecha y media (fig. 107-19A). Después de restablecer la continuidad del intestino se efectúa una apendicectomía y se reseca con electrobisturí el tejido adiposo apendicular que oculta el borde inferior de la unión ileocecal (véase fig. 107-19B). Se abre todo el colon a lo largo del borde antimesentérico y se efectúa el implante de los uréteres en la tenia (fig. 107-19C). La unión ileocecal se refuerza con alguna de las diversas técnicas existentes, de acuerdo con las preferencias del autor. Se aplican puntos separados de Lembert en un espacio corto (de 3 a 4 cm); se los coloca en dos hileras para lograr la imbricación doble de la válvula ileocecal descrita en la Indiana University (fig. 107-19D). Se emplea material de sutura no reabsorbible para esta tarea y la segunda hilera de puntos debe intentar la unión de los bordes mesentéricos opuestos del íleon, por lo general sobre un catéter de 12 a 14 Fr. Estas dos hileras de puntos deben estar separadas entre sí por una distancia de alrededor de 8 mm y el primer punto de cada hilera puede ser de tipo jareta también alrededor del borde del ciego. Como alternativa el grupo de la University of Miami sugiere que se utilicen puntos de tipo jareta en la misma región del íleon (Bejany y Politano, 1988). Por último, el grupo de Tampa ha propuesto la aplicación de puntos de Lembert a cada lado del segmento de íleon terminal (fig. 107-19E). El resto del íleon puede ser afinado sobre el catéter y el ex-

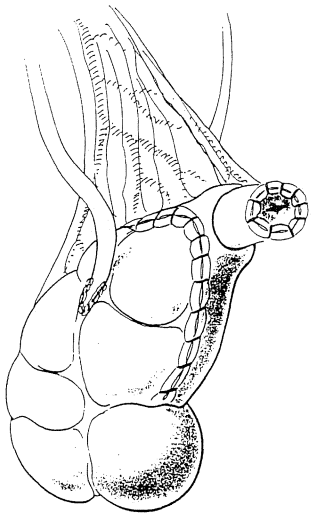


Fig. 107-18. El colon y el íleon totalmente marsupializados se unen con suturas continuas de material absorbible.

ceso de íleon se puede resecar con la engrapadora (fig. 107-19F).

Es importante llevar a cabo la imbricación del reservorio cecal mientras aún está abierto (Rowland RG, comunicación personal). De esta manera se puede observar con facilidad el cierre gradual de la válvula ileocecal. Luego se cierra el reservorio con una sutura continua de material reabsorbible a la manera de la configuración de Heineke-Mikulicz. Los tutores ureterales y la sonda suprapubiana se conducen a través de una incisión en el reservorio y se exteriorizan a través del cuadrante inferior derecho del abdomen. Se rota el reservorio para llevar la neouretra ileal tan cerca del sitio elegido para el estoma como sea posible. Se secciona un botón de piel del ancho de un través de dedo junto con un botón similar de aponeurosis anterior y posterior. Se hace avanzar la neouretra ileal entre los fascículos del músculo recto y a través del estoma y se secciona el exceso de íleon. Se suturan los bordes del íleon a la piel con puntos separados para crear un estoma nivelado.

Además de las diferencias en la técnica de imbricación de la válvula ileocecal, tanto el reservorio de la University of Miami como el de Florida difieren en la cantidad de colon utilizado. Se aíslan todo el colon ascendente y el tercio o la mitad derecha del colon transverso junto con 10 a 12 cm de íleon. Toda la rama superior de intestino grueso se traslada hacia afuera en forma de U invertida (fig. 107-20A). Se suturan entre sí las ramas internas de la U después de espatular el intestino (véase fig. 107-20B). Luego se cierra el intestino en forma laterolateral (véase fig. 107-20C). No obstante, este cierre en U invertida es exactamente igual a la reconfiguración de Heineke-Mikulicz.

Se han efectuado modificaciones en el reservorio de Indiana que permiten que la construcción sea más rápida y que disminuya la tasa de complicaciones (Rowland,

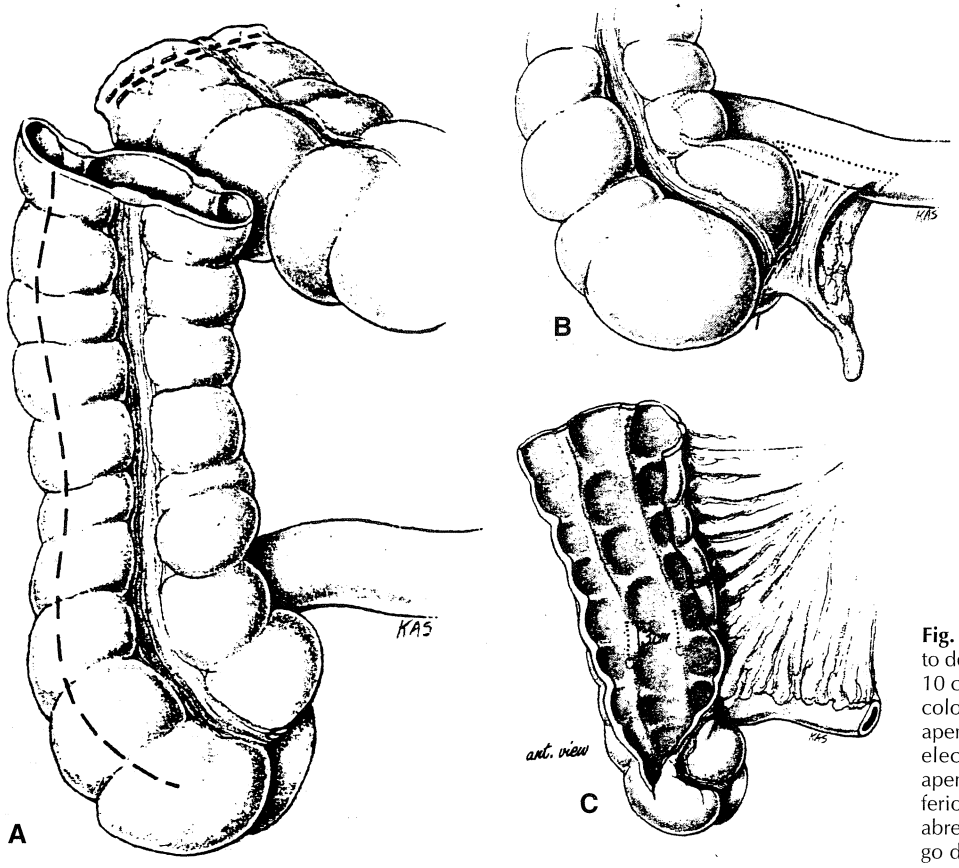


Fig. 107-19. A. Se aísla un segmento de íleon terminal de alrededor de 10 cm de longitud junto con todo el colon derecho. **B.** Se efectúa una apendicectomía y se reseca con electrobisturí el tejido adiposo apendicular que oculta el borde inferior de la unión ileocecal. **C.** Se abre todo el colon derecho a lo largo de su borde antimesentérico.

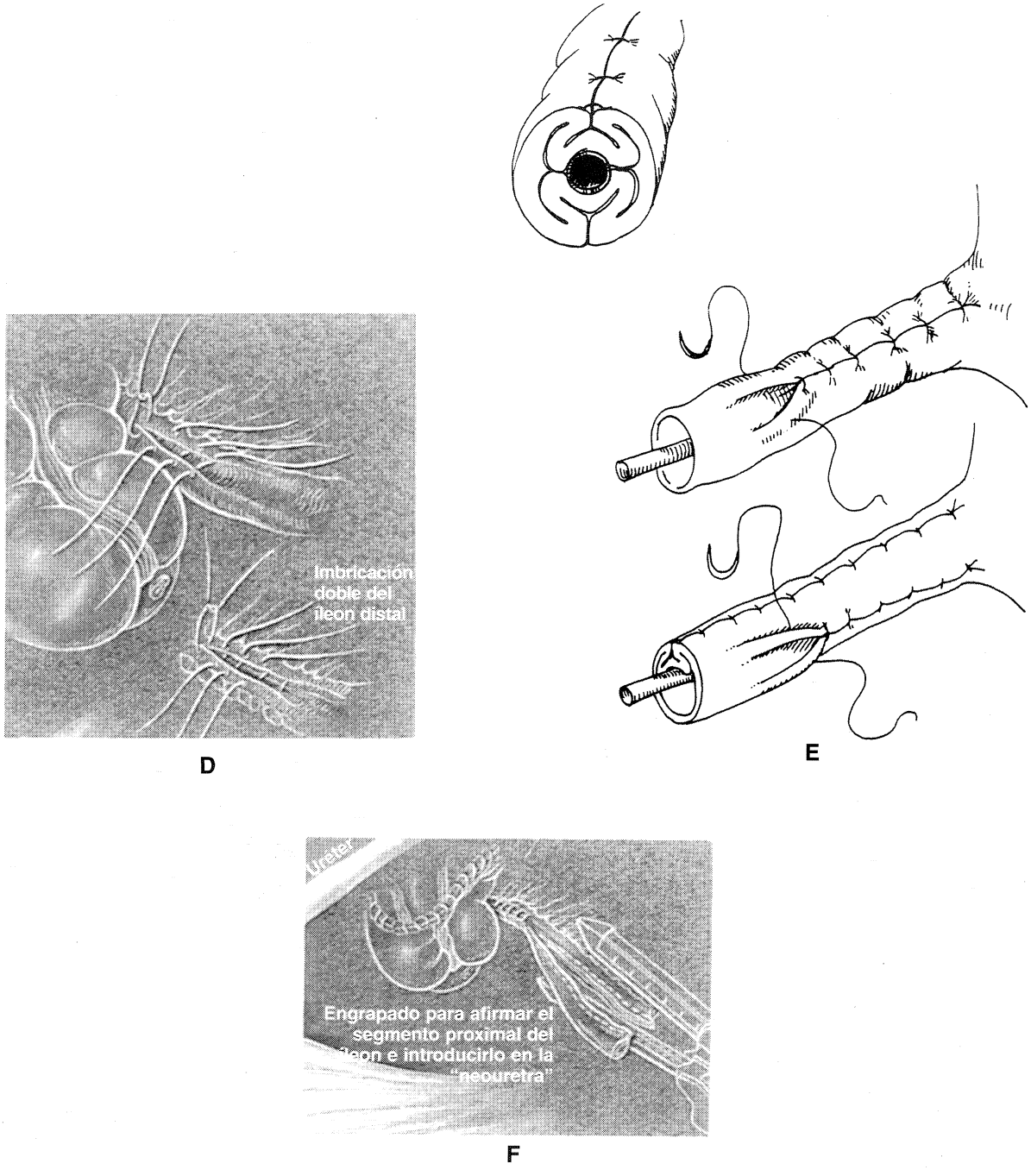


Fig. 107-19. (*Cont.*) **D.** En un sector corto (3 a 4 cm) se colocan dos hileras de puntos separados de Lembert para efectuar la imbricación doble de la válvula ileocecal, descrita en la Indiana University. **E.** Aplicación de los puntos de Lembert opuestos a cada lado del íleon terminal. **F.** Se puede afinar el exceso de íleon con una técnica de engrapado. (**A-C**, de Benson MC, Sawczuk IS, Hensle TW: Modified Indiana University continent diversion. Curr Surg Tech Urol 1988;1:1-8. **D** y **F**, de Olsson CA: Continent urinary Diversion. Contemp Urol September 1989;62-68. **E**, de Lockhart J, comunicación personal.)

1996). Las modificaciones incorporan el uso de grapas metálicas para construir el asa eferente y grapas reabsorbibles para el reservorio. Bejany y Politano (1988) usaron por primera vez la engrapadora GIA con grapas metálicas para construir el asa eferente. Carroll y Presti (1992) informaron las características urodinámicas del segmento de íleon terminal engrapado y plicado y hallaron que el asa engrapada funcionaba igualmente de bien y que era más fácil de construir. El empleo de grapas reabsorbibles para construir este reservorio y otros tipos de reservorio se describirá en una sección posterior de este capítulo.

Atención posoperatoria y comentarios

La atención posoperatoria del paciente con un reservorio de Indiana o alguna de sus variantes no es muy dife-

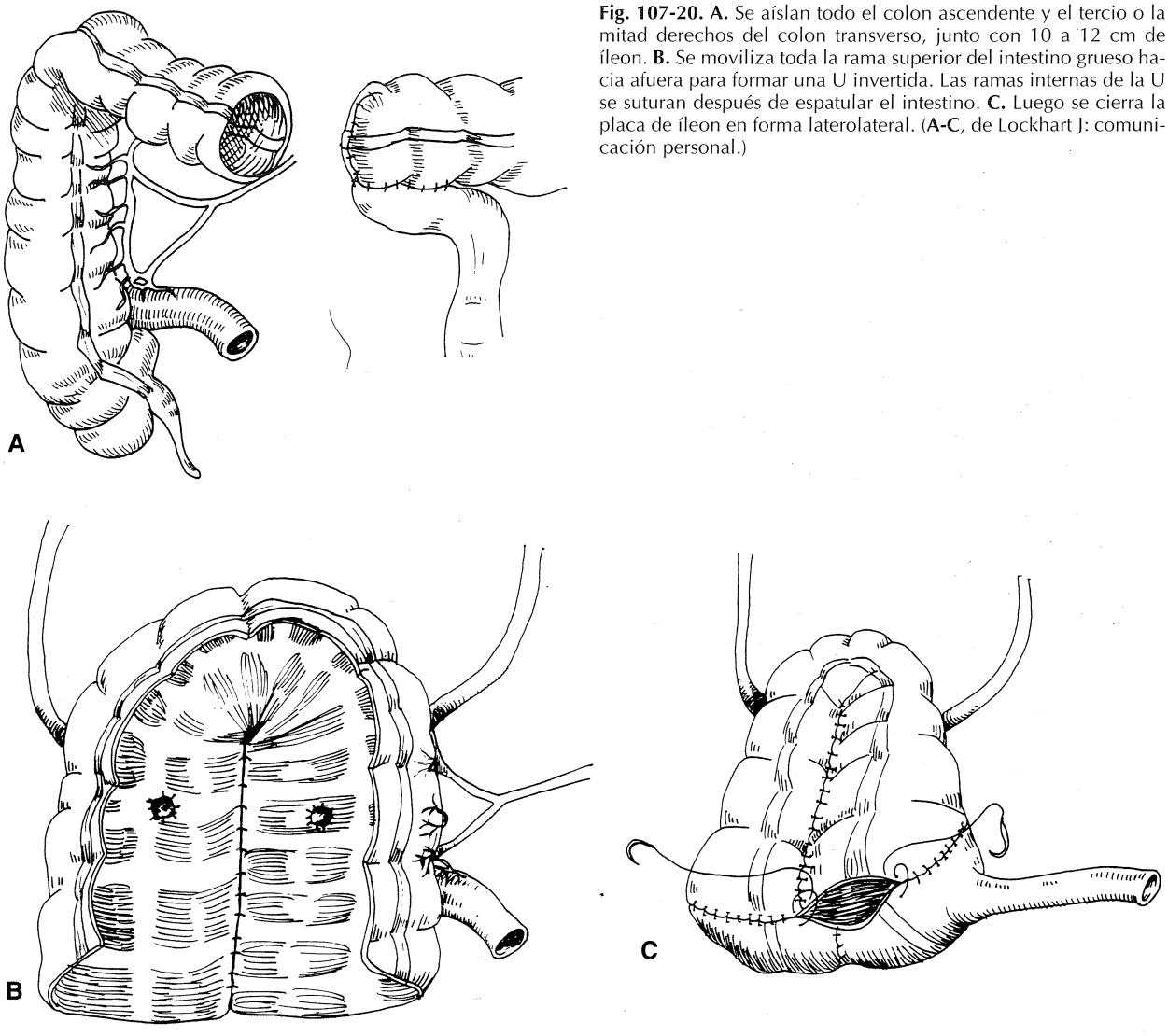


Fig. 107-20. A. Se aíslan todo el colon ascendente y el tercio o la mitad derechos del colon transverso, junto con 10 a 12 cm de íleon. **B.** Se moviliza toda la rama superior del intestino grueso hacia afuera para formar una U invertida. Las ramas internas de la U se suturan después de espatular el intestino. **C.** Luego se cierra la placa de íleon en forma laterolateral. (**A-C**, de Lockhart J: comunicación personal.)

rente de la que se les brinda a los pacientes con otras derivaciones cateterizables de colon derecho. En sus primeros informes Rowland y col. (1987) recomendaban que el paciente se fuera del hospital con la sonda suprapubiana colocada y que volviera a ingresar 3 semanas después para retirarla y aprender el autocateterismo. En la situación médica actual se prefiere la atención ambulatoria de modo que el retiro de la sonda y la enseñanza del cateterismo son procedimientos ambulatorios en la mayor parte de las instituciones, incluida la de Indiana (Bihrle, 1997).

El grupo de Indiana comunicó capacidades promedio en los reservorios de entre 400 y 500 mL (Rowland y col., 1987). Con la combinación de los procedimientos en los que se espatula el intestino en forma parcial y total este grupo informa una tasa de reoperación del 26%. Se han logrado tasas de continencia global del 93% (Scheidler y col., 1989). Carroll y col. (1989), que efectuaron estudios urodinámicos muy prolijos sobre las variantes de los reservorios de Indiana, hallaron que en una pequeña serie solo el 86% de los pacientes tenían continencia total. Sin embargo, las capacidades de sus reservorios excedían los 650 mL. Se registraron contracciones pico de 47 cm H_2O con capacidad máxima.

Los últimos 81 casos operados por Rowland fueron sometidos a la construcción de un asa eferente engrapada y en los últimos 20 se creó un reservorio con grapas reabsorbibles (Rowland, 1996). **Los resultados obtenidos en este grupo fueron muy favorables. Solo 3 pacientes (3,7%) presentaron complicaciones tempranas relacionadas con el reservorio.** Dos experimentaron una filtración en el reservorio que fue manejada en forma conservadora y 1 paciente requirió una revisión del asa eferente a cielo abierto debido a que tenía dificultades con el cateterismo. Siete pacientes (8,6%) presentaron complicaciones tempranas no atribuibles en forma directa al reservorio. La obstrucción transitoria del intestino delgado fue la complicación más frecuente y ocurrió en 4 casos (4,9%). Un paciente desarrolló una infección superficial de la herida y otro presentó un absceso abdominal que requirió cirugía (1,2%). Se observaron complicaciones tardías relacionadas con el reservorio en 23 enfermos (28,4%). Seis pacientes (7,4%) presentaron incontinen-

cia, que fue secundaria a presiones elevadas en el reservorio en 5 y a la falla del asa eferente en 1. El último paciente y 1 de los anteriores debieron ser sometidos a una nueva reoperación. Tres pacientes (3,7%) desarrollaron estenosis del estoma y 3 presentaron hernias paraestomáticas; los seis fueron sometidos a cirugía. Se formaron cálculos en el reservorio en 3 pacientes; en 1 caso los cálculos fueron eliminados a cielo abierto y en los dos casos restantes se los extrajo por vía endoscópica. Se observó pielonefritis aguda en 4 enfermos (4,9%). La complicación tardía más frecuente no relacionada con el reservorio fue la obstrucción del intestino delgado, que apareció en 6 pacientes y se manejó en forma conservadora en 5. En síntesis, la tasa de reoperación temprana fue del 2,5% y la tasa de reoperación tardía del 14,8%. **Al año el 98% había logrado continencia diurna y nocturna durante intervalos de 4 horas o más.** El 84% de los enfermos afirmó que dormía toda la noche sin necesidad de levantarse para cateterizarse. También se obtuvieron resultados excelentes en los últimos 150 casos, 50 de los cuales habían sido controlados durante por lo menos 2 años y medio por Bihrle (1997).

El reservorio de Florida ha sido empleado en más de 190 pacientes (Helal y col., 1993). En 165 pacientes con 326 uréteres no se intentó la construcción de un implante tunelizado. Se adoptó este enfoque debido a la incidencia elevada de obstrucción ureteral que se observó en los primeros 30 casos con tunelización dentro de un reservorio de Florida (4 de 30 o 13,3%). En los 165 mencionados 16 de los 326 uréteres (4,9%) desarrollaron una obstrucción primaria y fueron tratados mediante dilatación con balón por vía percutánea, nefrectomía u observación. Si bien no se trató de crear una anastomosis antirreflujo, solo el 7,1% de los uréteres implantados presentó reflujo. Todos fueron controlados en forma conservadora y no se demostró deterioro renal. En los primeros 100 casos se informó una tasa de reoperación del 7,2% (Lockhart, 1987). Aunque se halló hipercloremia en el 70% de los pacientes, solo cuatro (incluidos los que tenían enfermedad renal preexistente) requirieron tratamiento. La capacidad del reservorio osciló entre 400 y 1.200 mL y la presión máxima del reservorio con capacidad total varió de 18 a 55 cm H_2O (Lockhart, 1987). No se sabe por qué hubo una incidencia tan elevada de obstrucción ureteral tanto con las anastomosis colónicas ureterales no tunelizadas como con las tunelizadas. También es sorprendente que solo 23 de los 326 uréteres anastomosados en forma terminolateral presentaran reflujo.

El grupo de la University of Miami informó sus resultados en 75 pacientes. Se produjeron complicaciones tempranas en 19 casos (25%). Dieciséis (21%) experimentaron complicaciones tardías. La tasa de éxito de la anastomosis ureterocolónica fue del 90%. Se logró continencia total en el 98,6% de los casos. La capacidad promedio del reservorio fue de 750 mL o más. Se comunicaron presiones de fin de llenado de 20 cm H_2O. Ningún paciente requirió tratamiento con sustancias alcalinas.

El reservorio de Indiana sigue siendo uno de los reservorios cateterizables más confiables, es uno de los más fáciles de construir y tiene una tasa de complicaciones muy baja en el corto y en el largo plazo.

Reservorio de Penn

El reservorio de Penn fue la primera derivación continente en la que se empleó el principio de Mitrofanoff (1980) **según el cual el apéndice actúa como mecanismo de continencia. Como ya se mencionó, esta operación se caracteriza por ofrecer una derivación continente cateterizable que puede ser construida con técnicas ya conocidas en cirugía urológica.**

Procedimiento

Se han comunicado dos técnicas para construir mecanismos de continencia apendiculares. Mitrofanoff (1980) comunicó la exéresis del apéndice con un botón de ciego y su inversión sobre sí mismo antes del reimplante tunelizado (Duckett y Snyder, 1986). Por su parte, Riedmiller y col. (1990) dejaron el apéndice unido al ciego y lo sumergieron en la tenia adyacente tras volverlo a invertir sobre sí mismo. Se construye un túnel amplio en la tenia, que se extiende de entre 5 y 6 cm desde la base del apéndice (fig. 107-21). Se crean ventanas en el mesoapéndice, entre los vasos sanguíneos. Se pliega el apéndice en sentido cefálico dentro del túnel y se colocan puntos seromusculares a través de las ventanas del mesoapéndice para completar la tunelización. Se secciona el extremo del apéndice y se exterioriza a través del sitio elegido para el estoma.

Según lo descrito por Duckett y Snyder (1986) se construye un reservorio ileocecal mediante el aislamiento de un segmento de ciego, que se extiende hasta la unión de las zonas irrigadas por las arterias ileocólica y cólica media, junto con un segmento de íleon terminal de longitud similar. Se marsupializan estas dos estructuras sobre sus bordes antimesentéricos y se suturan entre sí para formar un reservorio neotubularizado. Se sutura el borde superior del reservorio en sentido transversal (todos los puntos deben ser de material reabsorbible). Se reseca un botón de ciego alrededor del origen del apéndice y se cierra el orificio cecal resultante con una sutura continua de material reabsorbible. Se diseca con cuidado el mesenterio del apéndice desde la base del ciego, a la vez que se preserva su irrigación. Luego se invierte el apéndice sobre sí mismo, de modo que el botón cecal pueda alcanzar la pared abdominal anterior y la cola del apéndice pueda ser dirigida hacia la tenia del colon (fig. 107-22). Se secciona la punta del apéndice en forma oblicua y éste puede espatularse. Se realiza el implante del apéndice-tenia tunelizado. Si se requiere una longitud apendicular adicional se puede emplear la variante propuesta por Burns y Mitchell (1990), que consiste en construir un tubo con la base del ciego (véase fig. 107-8A y B). En lugar de resecar solo el apéndice con un botón de ciego antes de prepararlo para la tunelización se puede resecar toda la base del ciego que da origen al apéndice junto con el apéndice con la engrapadora GIA. Los autores hallaron que ésta era útil para espatular la punta distal del apéndice hasta poder introducir un catéter de por lo menos 12 a 14 Fr.

Atención posoperatoria y comentarios

Aunque no se observa en las ilustraciones quirúrgicas de Duckett, los autores sugieren el uso de una sonda su-

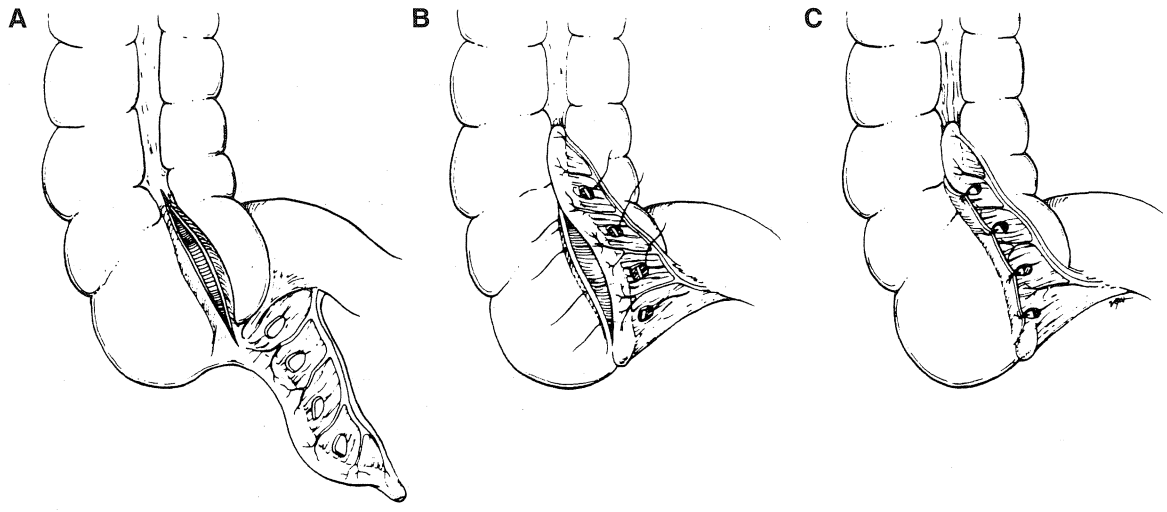


Fig. 107-21. A-C. El apéndice se deja unido al ciego y se incluye en la tenia cecal adyacente enrollándolo sobre sí mismo. Se construye un túnel ancho que se extienda entre 5 y 6 cm desde la base del apéndice. Se crean ventanas en el mesoapéndice entre los vasos sanguíneos. Se pliega el apéndice dentro del túnel en sentido cefálico y se colocan puntos seromusculares a través del mesoapéndice.

prapubiana de gran diámetro para drenar el reservorio en el período posoperatorio inmediato. El tamaño de la sonda que puede ingresar en el muñón apendicular no es suficiente para permitir el pasaje de los tutores ureterales junto con el catéter de 12 a 14 Fr. Además, un catéter de mayor diámetro posibilita una mejor eliminación de los detritos mucosos.

Muchos grupos han usado el principio de Mitrofanoff debido a su simplicidad y a la confiabilidad de su mecanismo de continencia (Burger y col., 1992; Bissada, 1993; Sumfest y col., 1993; Woodhouse y MacNeily, 1994; Hampel y col., 1995). Woodhouse y MacNeily (1994) comunicaron una serie de 100 pacientes operados desde 1985 hasta 1993 en los que emplearon siete tubos cateterizables diferentes con el principio de Mitrofanoff en seis tipos distintos de reservorio. Aunque los autores hallaron que el principio de Mitrofanoff era adaptable y se asociaba con una tasa de éxito elevada (tasa de continencia del 91%), la tasa de reoperaciones debidas a complicaciones del tubo fue del 33%. Sumfest y col. (1993) usaron el apéndice como segmento de elección para el principio de Mitrofanoff y comunicaron una tasa de continencia del 96%. En sus manos las complicaciones tardías consistieron en dificultades con el cateterismo en el 10,6% de los casos y estenosis del estoma en el 19,1%. Las propiedades urodinámicas y las capacidades del reservorio dependen del reservorio construido. Con mayor frecuencia se usa el apéndice in situ (Burger y col., 1992) y el colon derecho solo o asociado con íleon terminal (Mainz) sirve como reservorio. Nosotros hemos utilizado un reservorio de apéndice in situ con colon derecho destubularizado y la válvula ileocecal nativa como mecanismo antirreflujo (los uréteres que mostraban reflujo se reimplantaron en el íleon terminal en forma terminolateral) con resultados excelentes y sin problemas en las vías urinarias altas. Alcini y col. (1994) también informaron que la válvula ileocecal era un mecanismo antirreflujo adecuado. No obstante, en sus series no siempre se destubularizó el reservorio y, como era de esperar, se produjeron complicaciones altas debido a las elevadas presiones en el reservorio. Solo este procedimiento permite lograr una derivación cutánea continente en pacientes con uréteres cortos porque se puede dejar el íleon terminal bastante largo para cubrir una larga distancia en el retroperitoneo.

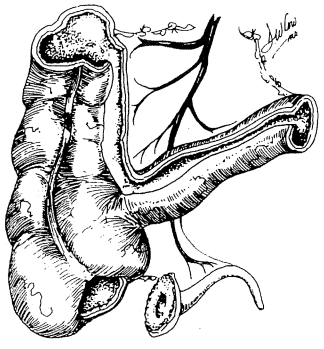


Fig. 107-22. Se aísla un segmento de ciego hasta la unión de las zonas irrigadas por las arterias ileocólica y cólica media, junto con un segmento de íleon terminal de longitud similar, y se marsupializan sobre los bordes antimesentéricos. Se reseca un botón de ciego alrededor del origen del apéndice. Se diseca con cuidado el mesenterio del apéndice desde la base del ciego, preservando su irrigación. (De Duckett JW, Snyder HM III: The Mitrofanoff principle in continent urinary reservoirs. Semin Urol 1987;5-55-62.)

Válvula ileal hidráulica de Benchekroun

Antecedentes

Benchekroun (1987) describió el concepto de crear una válvula ileal hidráulica que se ubicara en la parte superior de un reservorio ileal o ileocecal. La premisa era que a medida que se llenara el reservorio la presión dentro de la válvula también aumentaría y se produciría la continencia. Benchekroun (1992) todavía utiliza este procedimiento y Leonard y Quinlan (1991) informaron sobre su uso, pero la mayoría de los demás autores lo

abandonó debido a los malos resultados a largo plazo (Sanda y col., 1996). Como el reservorio de Kock, este procedimiento no se describe en esta sección.

Atención posoperatoria y comentarios

Benchekroun (1992) tiene la mayor experiencia con esta técnica. Este autor empleó la válvula hidráulica para crear más de 210 urostomías continentes. De acuerdo con su informe de 1992, se colocaron válvulas hidráulicas en la parte superior de 184 reservorios ileocecales (8 destubulizados), 15 reservorios ileales, 3 reservorios sigmoides, 1 de recto, 1 de colon transverso y 6 de vejiga. Se obtuvo continencia inmediata en 155 de 210 pacientes (73,8%). La tasa de continencia aumentó hasta el 91,5% después de la reparación de la válvula.

Leonard y Quinlan (1991) afirmaron que la válvula ileal hidráulica de Benchekroun era su mecanismo de continencia de elección. Esta conclusión se basó en que solo debieron revisar a 5 de los 15 pacientes con cirugía, mientras que su tasa de revisión era del 58% cuando los pacientes eran sometidos a una plicatura del íleon terminal. Esta tasa de fracaso del mecanismo de Indiana del 58% es mayor que la informada en otras series.

La válvula hidráulica ileal de Benchekroun se usó en forma amplia en el Servicio de Pediatría del Johns Hopkins Hospital entre 1989 y 1991 (Leonard y Quinlan, 1991). Aunque los resultados iniciales fueron prometedores (con una tasa de revisión quirúrgica de solo el 13% a los 18 meses) los datos sobre la evolución en el largo plazo (por lo menos 40 meses) no son tan favorables (Sanda y col., 1996). A los 5 años la tasa de revisión quirúrgica era del 91%. Las complicaciones tardías frecuentes que requirieron revisiones quirúrgicas fueron la estenosis del estoma en el 73% de los casos y el desenvaginamiento en el 36% de los pacientes. Si bien los autores informan que en ocasiones las estenosis de los estomas se manejaron mediante revisión superficial con colgajos e injertos cutáneos, en la mayor parte de los casos se debió reemplazar todo el mecanismo valvular. Se logró una reparación exitosa mediante la conversión de la válvula hidráulica en un tubo implantado de Mitrofanoff.

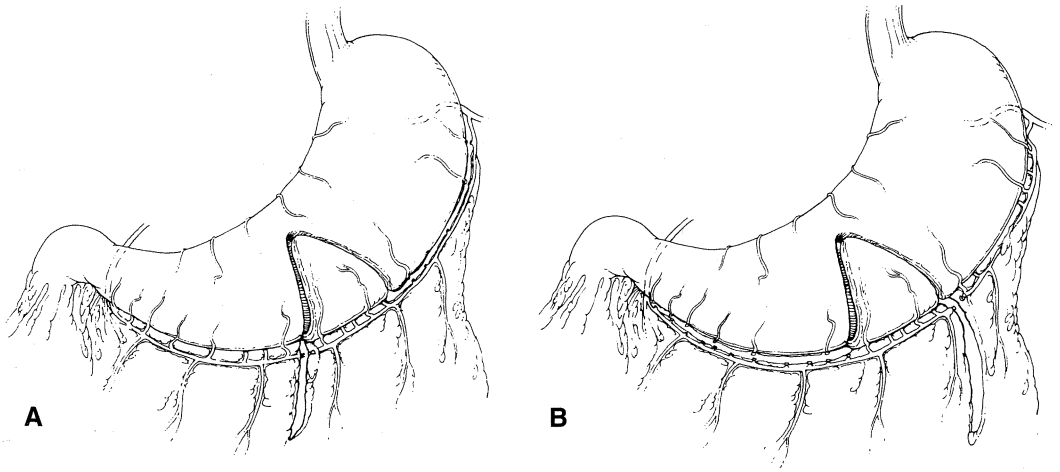
Es posible que la válvula hidráulica ileal de Benchekroun sea la única derivación en la cual la destubulización del reservorio afecta realmente la tasa de continencia porque el mecanismo valvular depende de la presión del reservorio para la continencia. Si no aumentan las presiones del reservorio no se produce la aposición forzada de las hojas serosas de la válvula y por ende cabe esperar incontinencia con baja presión y bajo volumen o con baja presión y gran volumen. Además, la tasa de éxito inicial (antes de la revisión quirúrgica a cielo abierto) del 75% es menor que la observada con otros mecanismos de continencia. Nosotros no tenemos experiencia personal con este procedimiento.

Reservorios ("pouch") gástricos

La investigación pionera en animales demostró la posibilidad de emplear estómago como parche vesical o reservorio urinario (Sinaiko, 1956; Rudick y col., 1977; Leong, 1978). **El uso del estómago para crear un reservorio de orina tiene ventajas teóricas y reales** (Adams y col., 1988). **En primer lugar, la reabsorción de electrólitos disminuiría bastante si se empleara este segmento del tubo digestivo como reservorio. Es probable que debido a ello el estómago sea el reservorio de elección en individuos con acidosis metabólica preexistente o con insuficiencia renal. No se produciría acidosis hiperclorémica; de hecho, además de ser una barrera contra la absorción de cloruro y de amoníaco, la mucosa gástrica secreta iones cloruro** (Piser y col., 1987). **Además, en los pacientes con acortamiento del intestino se prevén grados variables de malabsorción, por lo que el uso de estómago es una alternativa atractiva. El pH ácido de la orina también podría reducir el riesgo de colonización bacteriana. Por último, cuando se ha irradiado toda la parte inferior del intestino el estómago puede ofrecer un tejido sano no irradiado para construir una derivación continente.** Debido a estas ventajas teóricas varios grupos han iniciado ensayos con reservorios gástricos y compuestos tanto en poblaciones pediátricas (Adams y col., 1988) como adultas (Lockhart y col., 1993; Austin y col., 1997).

Procedimiento

Se moldea un segmento de la curvatura mayor del estómago en forma de cuña cuyo ancho máximo sea de entre 7 y 10 cm. No se debe extender la cuña hacia la curvatura menor para preservar la inervación vagal y el vaciado gástrico normal. La arteria gastroepiploica izquierda se usa como irrigación preferencial para la cuña gástrica aislada y para esto se seccionan los vasos gástricos cortos de la arteria más proximal hasta el fondo gástrico. Si hay un problema con la arteria izquierda se puede emplear el vaso gastroepiploico derecho y para esto se seccionan los vasos gástricos cortos a la altura del píloro (fig. 107-23A y B). Luego se cierra el estómago de acuerdo con la preferencia del cirujano. No es obligatorio realizar una gastroduodenostomía ni una gastroyeyunostomía, salvo que se haya empleado el antro gástrico. Se remodela la cuña aislada para formar casi una esfera mediante su plegamiento sobre sí misma y la unión de los bordes con una sutura continua de material reabsorbible. Antes de cerrar el reservorio se tuneliza un uréter en él de acuerdo con la técnica de antirreflujo preferida por el cirujano. En el lado contrario se efectúa una transureteroureterostomía proximal. Se usa la parte distal del uréter contralateral para crear el mecanismo de continencia. Se tuneliza la parte distal del uréter dentro del reservorio en forma similar al implante apendicular. Luego se puede exteriorizar la porción libre del uréter hacia la piel o el introito (o el muñón uretral en los hombres) para que sirva como orificio para el cateterismo (véase fig. 107-23C). Como alternativa se puede incorporar la cuña de estómago a un reservorio compuesto por íleon destubulizado (Lockhart y col., 1993). Para este procedimiento se aísla un segmento gástrico de 11 cm con la irrigación de la arteria gastroepiploica derecha (fig. 107-24A). Después se aísla un segmento de íleon de 22 cm, que se abre sobre su borde antimesentérico y se reconfigura en forma de U



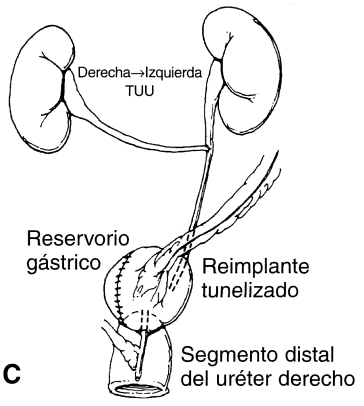


Fig. 107-23. A y **B.** Se moldea un segmento de estómago en forma de cuña con el ancho máximo de entre 7 y 10 cm a partir de la curvatura mayor. Se usa la arteria gastroepiploica izquierda en forma preferencial como irrigación de la cuña gástrica aislada mediante la sección de los vasos gástricos cortos hasta el fondo gástrico. Si hay un problema con la arteria izquierda se puede emplear el vaso gastroepiploico derecho. **C.** Se reconfigura la cuña aislada para formar casi una esfera mediante su plegamiento sobre su eje y la unión de los bordes entre sí con una sutura continua de material absorbible. Se tuneliza un uréter dentro del reservorio. Se construye una transureteroureterostomía proximal. Se tuneliza la parte distal del uréter homolateral dentro del reservorio, con su extensión distal exteriorizada a través del introito para que sirva como orificio para el cateterismo. (**A** y **B**, de Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Gastrocystoplasty: An alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. J Urol 1988;140:1152-1156. **C**. De Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Gastrocystoplasty: An alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. J Urol 1988;140:1152-1156.)

(véase fig. 107-24B). Entonces se unen los bordes del estómago a los bordes del íleon con una sutura continua de material reabsorbible PGA 2-0. Esto completa el reservorio. Se tunelizan los uréteres dentro del estómago y se construye un mecanismo de continencia de Mitrofanoff de acuerdo con la preferencia del cirujano; el grupo de la University of South Florida empleó un segmento afinado de íleon (véase fig. 107-24C).

Atención posoperatoria y comentarios

Adams y col. (1988) informan capacidades medias del reservorio de 245 mL y presiones de fin de llenado que promedian los 35 cm H_2O en una muestra pequeña de pacientes. Al combinar su experiencia con derivaciones gástricas continentes y gastrocistoplastias, estos autores observan una producción mínima de moco; solo 3 de 13 pacientes requirieron irrigación y la mayoría mantuvo estéril la orina. El pH urinario osciló entre 4 y 7 pero no se informó ulceración del introito debido a la acidez de la orina. Tres pacientes presentaron elevaciones menores de los niveles séricos de gastrina y ninguna de las derivaciones continentes requirió reoperación. Leong (1978) usó conceptos similares para construir un reservorio gástrico y habló de la creación de un reservorio miccional también compuesto por estómago.

La construcción de reservorios compuestos exclusivamente por estómago no ha sido aceptada en forma amplia. En cambio, cada vez se usan más los segmentos gástricos para ampliar la vejiga o como parte del reservorio (compuesto) tanto en forma aislada como con un tubo cateterizable in situ construido a partir de una porción de estómago (Gosalbez y col., 1994; Carr y Mitchell, 1996).

Gosalbez y col. (1994) informaron acerca de 15 pacientes con tubos gástricos como parte de un parche gástrico compuesto. Se observaron complicaciones asociadas con el parche gástrico y con el tubo in situ, como un caso de perforación del tubo, un caso de estenosis de la parte distal del tubo y un caso de redundancia de la mucosa. Dos de estos pacientes requirieron reoperación. En dos casos la secreción de ácido irritó la piel que rodeaba el estoma pero no se consideró grave. En otros trabajos esta complicación fue más frecuente y en algunos casos ocasionó lesiones de la piel.

Durante el período comprendido entre enero de 1985 y junio de 1995 Carr y Mitchell (1996) informaron sobre el uso de estómago en 12 pacientes. Siete de estos pacientes tenían reservorios urinarios construidos solo con estómago y en cinco los reservorios eran compuestos. Los autores informaron continencia en todos los pacientes pero los mecanismos de continencia debieron ser revisados con frecuencia. La capacidad vesical promedio fue

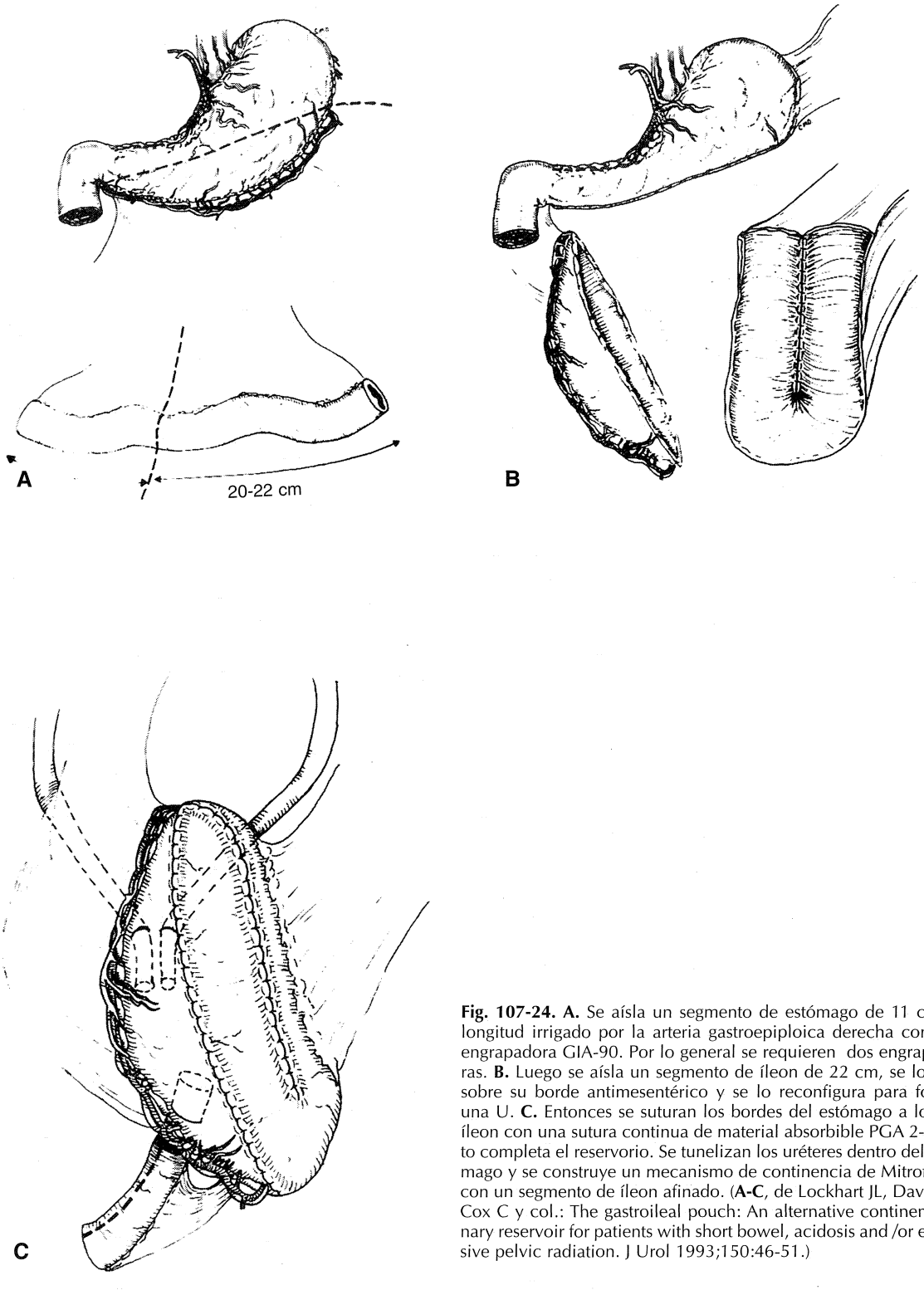


Fig. 107-24. A. Se aísla un segmento de estómago de 11 cm de longitud irrigado por la arteria gastroepiploica derecha con una engrapadora GIA-90. Por lo general se requieren dos engrapadoras. **B.** Luego se aísla un segmento de íleon de 22 cm, se lo abre sobre su borde antimesentérico y se lo reconfigura para formar una U. **C.** Entonces se suturan los bordes del estómago a los del íleon con una sutura continua de material absorbible PGA 2-0. Esto completa el reservorio. Se tunelizan los uréteres dentro del estómago y se construye un mecanismo de continencia de Mitrofanoff con un segmento de íleon afinado. (**A-C**, de Lockhart JL, Davies R, Cox C y col.: The gastroileal pouch: An alternative continent urinary reservoir for patients with short bowel, acidosis and /or extensive pelvic radiation. J Urol 1993;150:46-51.)

de 309 mL y la distensibilidad promedio fue de 12,9 mL/cm H_2O. Cuando se empleó estómago para ampliar la vejiga o como parte de una neovejiga se informó el síndrome de disuria y hematuria (Nguyen y col., 1993).

Austin y col. (1997) informaron acerca de nueve pacientes adultos sometidos a la construcción de un reservorio continente compuesto, gastroileal en siete casos y gastrocolónico en dos, que fueron controlados durante una media de 54 meses. Los nueve pacientes tenían acidosis metabólica preexistente o síndrome del intestino corto. En todos se logró la neutralidad electrolítica y el pH sérico posoperatorio mejoró en forma significativa, ($P < 0,01$).

En el corto plazo tres de los nueve pacientes presentaron una elevación de los niveles séricos de gastrina, que retornaron a la normalidad durante el seguimiento. Un paciente desarrolló úlceras en la piel del estoma.

El uso de estómago tiene una atracción particular en la población pediátrica, en la cual las propiedades únicas del equilibrio ácido-base pueden ser empleadas no solo para reconstruir sino también para ayudar a corregir los problemas metabólicos que con frecuencia se asocian con la necesidad de reconstruir el tracto urinario (Carr y Mitchell, 1996). **Si bien la experiencia con el estómago aún es pequeña, las propiedades intrínsecas únicas de este órgano como reservorio sugieren que su uso continuará en situaciones clínicas específicas.**

VARIACIONES EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Conversión del conducto en un reservorio continente

La indicación principal para convertir un conducto funcionante en un reservorio urinario continente es el deseo del paciente de mejorar la calidad de vida. Pow-Sang y col. (1992) informaron conversiones en 20 pacientes. Quince conversiones provinieron de conductos ileales, 1 provino de un conducto cecal, 1 de una ureterosigmoidostomía, 1 de una ureterostomía cutánea, 1 de un conducto sigmoide y 1 de una sonda suprapubiana. En 14 de los 20 pacientes se descartó el conducto o solo se lo empleó como parche para un reservorio colónico. Se observó que las unidades renales que estaban obstruidas antes de la operación se asociaban con una tasa de fracaso del 71%. Se halló acidosis metabólica en 15 de los 20 pacientes (75%) pero se la consideró leve. Las complicaciones relacionadas con el reservorio por lo general se vinculan con el tipo de reconstrucción elegida y no son necesariamente más frecuentes. Sin embargo, la selección de los pacientes es muy importante cuando se determinan los candidatos apropiados para la conversión.

Nosotros preferimos usar alguna forma de conducto siempre que sea posible. Esta estrategia fue respaldada por un informe de dos pacientes comunicado por Oesterling y Gearhart (1990). El empleo de un segmento intestinal existente podría disminuir las secuelas metabólicas y lograr menor tasa de complicaciones. La forma de reconstrucción continente elegida dependerá de los hallazgos intraoperatorios y ningún procedimiento es más fácil de realizar que otro. Antes de llevar a cabo la conversión se debe evaluar muy bien al paciente para detectar recurrencias de la enfermedad y determinar el estado funcional renal, la anatomía urinaria, la presencia de hidronefrosis, la longitud intestinal y el estado del intestino.

Técnicas de colocación de grapas reabsorbibles para la derivación urinaria continente

El principio de destubulización intestinal para aumentar la capacidad del reservorio y disminuir los efectos del peristaltismo es un principio fundamental en todas las derivaciones urinarias continentes contemporáneas. El proceso de destubulización y remodelación del segmento intestinal dilatado tarda alrededor de 1 hora y es la parte más larga y más tediosa de la construcción del reservorio. **El uso de grapas reabsorbibles redujo mucho el tiempo necesario para construir los reservorios de intestino y resultó confiable en el corto y el largo plazo con respecto a la integridad y al volumen del reservorio.**

Bonney y Robinson (1990) fueron los primeros en demostrar el uso potencial de las grapas reabsorbibles para sustituir las suturas convencionales en los reservorios intestinales. Estos autores emplearon una engrapadora voluminosa (grapas de Polysorb en una engrapadora TA-55 Premium: U.S. Surgical Corporation, Norwalk, Connecticut) para construir un reservorio en S en un modelo canino de reservorio urinario ileal. Si bien los autores en 1992 y Cummings (comunicación personal, 1995) emplearon la misma engrapadora en seres humanos, su uso clínico nunca fue adoptado en forma amplia debido a que las voluminosas grapas disminuían significativamente el diámetro intestinal, en particular, cuando se aplicaban en el intestino delgado. El hecho de que se requirieran hasta 20 cartuchos de grapas, que son muy costosas, para completar el cierre de un reservorio intestinal disminuyó aun más los beneficios potenciales de la construcción de reservorios con material reabsorbible.

En 1992 apareció un instrumento GIA de 75 mm (PolyGIA: U.S. Surgical Corporation) que incorporó grapas reabsorbibles mucho más pequeñas. La engrapadora aplica cuatro hileras de grapas compuestas por una mezcla de copolímero (reabsorbible) de ácido poliláctico y PGA que secciona el intestino entre la segunda y la tercera hilera. Por lo tanto, cada línea engrapada del reservorio cuenta con un cierre engrapado doble escalonado. Este dispositivo ha permitido tanto remodelar como cerrar los reservorios intestinales con menos grapas y con mayor fortaleza e impermeabilidad. Por último, el ancho de intestino sacrificado con el nuevo instrumento es mucho menor que con la engrapadora antigua. Luego varios investigadores usaron la nueva engrapadora GIA con grapas "reabsorbibles" para construir reservorios cateterizables y neovejigas (Olsson y col., 1993; Montie y col., 1994, 1995; Olsson y Kirsch, 1995). **Sin embargo, es muy importante destacar que las grapas reabsorbibles PolyGIA no deben superponerse porque si así fuera no se podrían trabar. Sucede lo contrario con las grapas metálicas que están hechas para superponerse y lograr la integridad de la anastomosis.** Como resultado de la imposibilidad de superponer las grapas reabsorbibles los procedimientos para construir reservorios pueden ser modificados, como se describirá más adelante.

Técnicas quirúrgicas

Reservorio de colon derecho

En 1993 Olsson y col. describieron una técnica basada en el empleo de engrapadoras GIA con grapas reabsorbibles para destubulizar por completo y remodelar el intestino grueso. La técnica para construir el reservorio de colon que se describe aquí incorpora los principios de la

destubulización y la remodelación intestinal con grapas reabsorbibles por medio de un proceso simple "en un solo paso".

Se movilizan el colon derecho y 10 cm de íleon terminal mediante la incisión del peritoneo a lo largo de la línea blanca de Toldt y de la base del mesenterio y se aíslan con una engrapadora GIA con grapas metálicas (fig. 107-25A). Después de restablecer la continuidad del intestino con engrapadoras GIA y TA con grapas metálicas convencionales se retira la línea distal de grapas del colon derecho y se irriga la luz del intestino para eliminar el contenido entérico residual. Con electrobisturí se construye un orificio pequeño (2 cm) sobre el borde antimesentérico del ciego de modo que se adapte a la engrapadora. Se alinea el extremo abierto distal del colon con la cecostomía mediante el plegamiento del colon derecho sobre sí mismo como se ilustra en la figura 107-25B. Se insertan las ramas de la engrapadora GIA en el extremo abierto distal y en la cecostomía y se dispara la engrapadora a lo largo de la línea antimesentérica del intestino plegado y unido (fig. 107-25C). Es necesario evertir el intestino para continuar con la aplicación de las grapas. Esto puede ser llevado a cabo mediante la colocación de pinzas de Babcock a cada lado de la línea de grapas distales (fig. 107-25D). Se efectúa una incisión pequeña en la unión de cada línea de grapas para evitar la superposición de las hileras de grapas reabsorbibles y permitir la siguiente aplicación de grapas. Debido a esta incisión con frecuencia queda una pequeña área sin grapas en la unión entre cada aplicación de la engrapadora; se deben colocar uno o dos puntos simples en ocho de material reabsorbible 2-0 en cada uno de estos sitios. La última aplicación de las grapas atraviesa el vértice del pliegue del intestino. En los adultos se requieren entre tres y cuatro aplicaciones de la engrapadora para construir el reservorio de colon derecho mientras que en los niños basta con dos o tres grapas. En la figura 107-25E se ilustra el aspecto del reservorio casi terminado.

Una vez construido el reservorio derecho genérico hay varias opciones para la anastomosis ureteral y para la creación del mecanismo esfinteriano. Estas maniobras pueden ser realizadas a través del orificio en el colon distal unido y de la cecostomía, para ingresar en el interior del reservorio (véase fig. 107-25E). El orificio permite colocar el tutor en forma apropiada o examinar una válvula ileocecal reforzada. Se puede emplear cualquiera de las técnicas de Mitrofanoff descritas junto con el procedimiento de Mainz I. Asimismo, el íleon terminal se puede engrapar o plicar para construir un mecanismo de continencia. Luego de crear el mecanismo de continencia y la anastomosis ureteral se puede cerrar el orificio con una sutura continua de material reabsorbible 2-0 o con una engrapadora TA con grapas reabsorbibles y la longitud apropiada.

En los procedimientos de derivación continente con frecuencia se emplean colon derecho o ciego e íleon terminal. Entre los reservorios de colon derecho cuya construcción se puede facilitar con esta técnica figuran todos los reservorios descritos con anterioridad. Los reservorios para los que se usan íleon terminal y ciego, como el reservorio de Penn y el de Mainz, también pueden ser construidos de este modo.

Reservorio sigmoide engrapado

Se pueden aplicar las mismas maniobras de engrapado para construir un reservorio a partir del colon sigmoide (Olsson y Kirsch, 1995). Se moviliza una porción de colon sigmoide y descendente de alrededor de 35 cm mediante la incisión del peritoneo a lo largo de la línea blanca de Toldt. Después de construir ventanas mesentéricas se aísla el segmento de colon con una engrapadora GIA con grapas de metal (fig. 107-26A). El restablecimiento de la continuidad del intestino se logra con engrapadoras GIA, TA o EEA.

Se resecan los extremos del colon aislado con grapas metálicas y se irriga la luz del intestino. Se pliega el colon sigmoide aislado sobre sí mismo en forma de U para alinear ambos extremos abiertos (véase fig. 107-26B). Se inserta la engrapadora GIA con grapas absorbibles en los extremos intestinales abiertos y se la dispara a lo largo de la línea antimesentérica del inestino plegado (véase fig. 107-26C). Luego del procedimiento de eversión del intestino descrito antes se completa el reservorio. Habitualmente se requieren dos o tres aplicaciones de la engrapadora para completar el reservorio y se debe cortar la punta de cada línea de grapas para evitar la superposición de las grapas.

Después de volver a invertir el intestino se pueden implantar los uréteres en las tenias y se puede usar el orificio en el colon residual para facilitar el pasaje de los tutores. Estos tutores y una sonda suprapubiana se introducen a través de incisiones separadas en el reservorio y se exteriorizan a través de una incisión en la parte inferior de la pared abdominal. Luego se crea un mecanismo de continencia basado en el empleo de una de las variantes de Mitrofanoff.

Reservorio engrapado en W

Montie y col. (1994) usaron la engrapadora GIA con grapas reabsorbibles para construir neovejigas ileales en pacientes sometidos a cistoprostatectomías. Se secciona un segmento ileal de 50 cm con una engrapadora GIA con grapas metálicas convencionales a 20 cm de la válvula ileocecal. Se cierran los extremos de cada rama del segmento ileal aislado con una engrapadora TA-55 y grapas reabsorbibles y se reseca la línea de grapas metálicas. Se alinea el intestino en forma de W y se crea una enterotomía a 10 cm de cada extremo (fig. 107-27A). Para facilitar el cierre de la enterotomía con un instrumento TA (véase fig. 107-27A, círculo) la enterotomía debe construirse a mitad de camino entre el mesenterio y el borde antimesentérico. Se inserta el dispositivo GIA con grapas reabsorbibles a través de la enterotomía y se activa. Esta maniobra une los dos segmentos intestinales adyacentes. La enterotomía se puede cerrar con el instrumento TA-55 con grapas reabsorbibles o con una sutura continua de material reabsorbible, para completar el segmento distal de la W. Los segmentos medio y proximal se construyen en forma similar (véase fig. 107-27B). Montie y col. destacan que los segmentos de la W deben equipararse para evitar que las líneas de grapas se superpongan entre sí. Si se excede una superposición de 3 a 6 cm se puede producir isquemia intestinal.

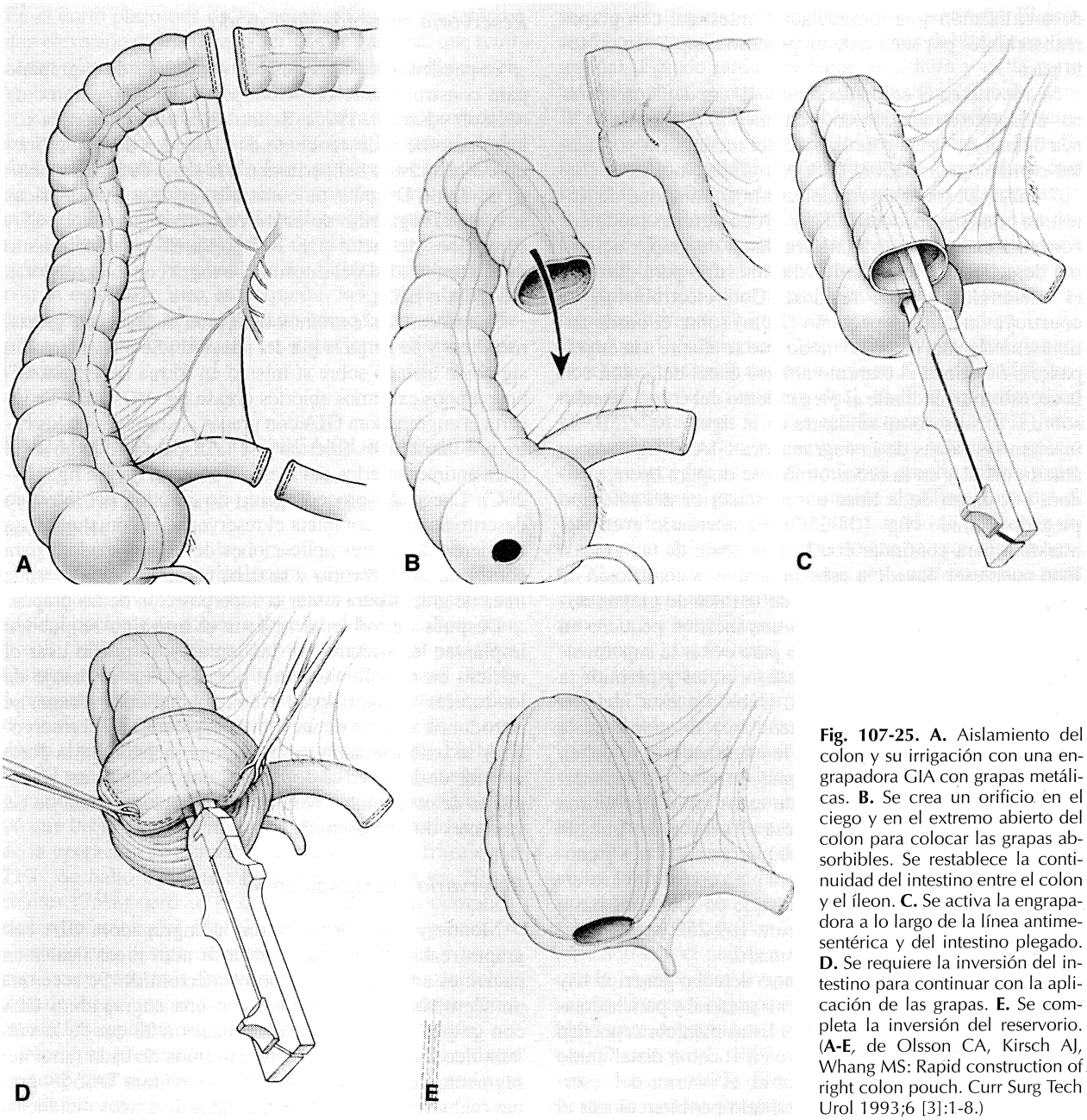


Fig. 107-25. A. Aislamiento del colon y su irrigación con una engrapadora GIA con grapas metálicas. **B.** Se crea un orificio en el ciego y en el extremo abierto del colon para colocar las grapas absorbibles. Se restablece la continuidad del intestino entre el colon y el íleon. **C.** Se activa la engrapadora a lo largo de la línea antimesentérica y del intestino plegado. **D.** Se requiere la inversión del intestino para continuar con la aplicación de las grapas. **E.** Se completa la inversión del reservorio. (**A-E**, de Olsson CA, Kirsch AJ, Whang MS: Rapid construction of right colon pouch. Curr Surg Tech Urol 1993;6 [3]:1-8.)

No se sabe si es posible adjuntar un reservorio ileal engrapado en forma de W al reservorio en T. El volumen de las grapas podría generar demasiada tensión sobre los colgajos y producir isquemia en la pared del intestino. Habría que investigar más sobre este tema antes de intentar este procedimiento.

Atención posoperatoria y comentarios

La construcción rápida de reservorios intestinales para derivaciones continentes con grapas reabsorbibles tiene varias ventajas en comparación con la sutura convencional. Como no es necesario espatular el intestino ni remodelar el reservorio con estas técnicas modificadas, se ahorra un tiempo considerable en su construcción. El tiempo empleado para crear el reservorio genérico (entre el momento en que se moviliza el segmento intestinal hasta el momento previo a la anastomosis ureteral o a la construcción de un mecanismo esfinteriano) es de alrededor de 15 a 20 minutos con práctica. Esto representa un ahorro de alrededor de 1 hora de tiempo quirúrgico por caso, así como una reducción de la pérdida de sangre global.

En los primeros 50 pacientes adultos sometidos a nuestra técnica de engrapado con grapas reabsorbibles para construir un reservorio de colon derecho no se observaron complicaciones atribuibles a la grapas reabsorbibles tras por lo menos 4 años de seguimiento. Rowland (1996) comunicó resultados similares. En la población pediátrica, hemos aplicado grapas reabsorbibles en deri-

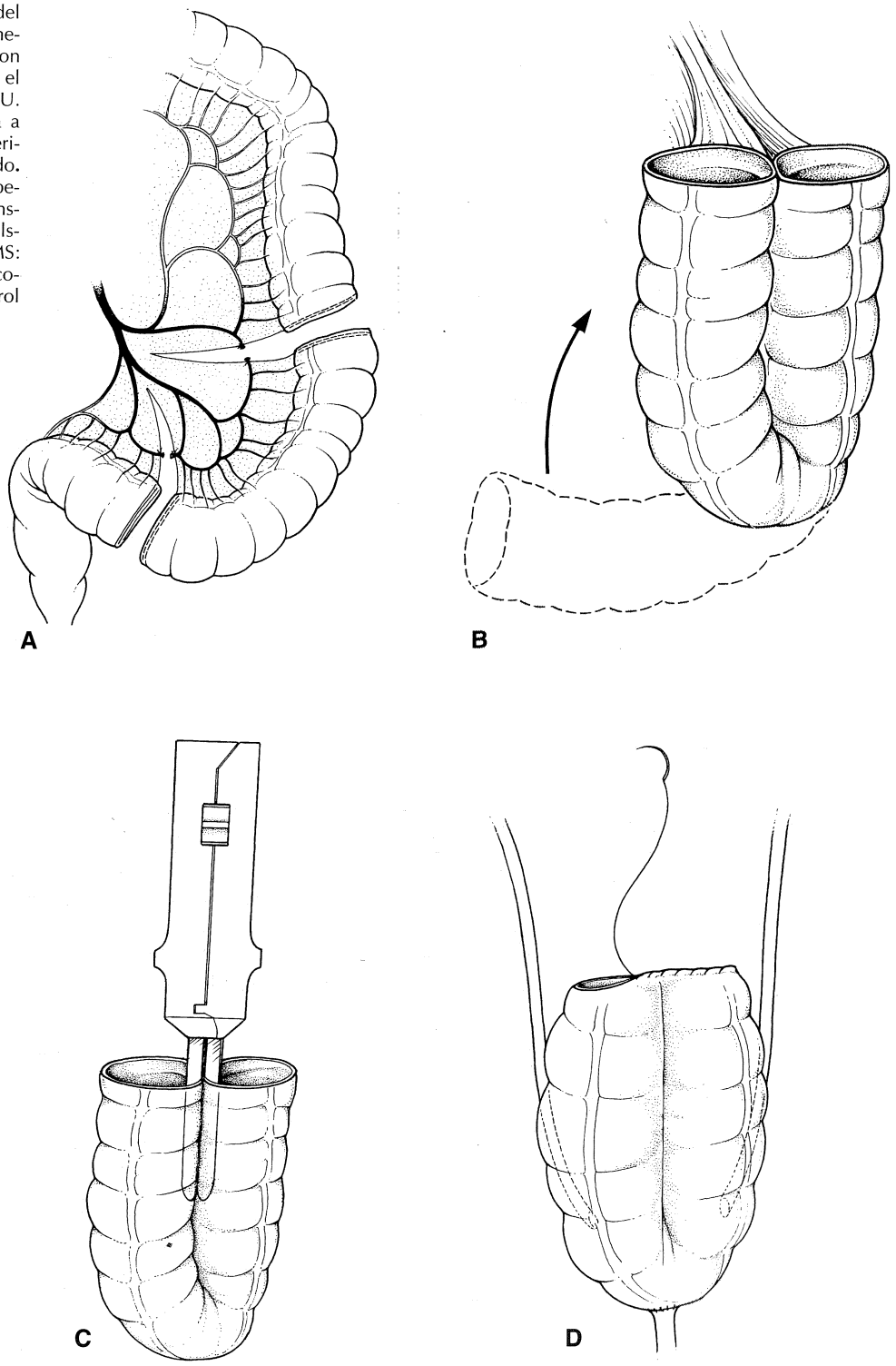


Fig. 107-26. A. Aislamiento del colon y de su irrigación por medio de la engrapadora GIA con grapas metálicas. **B.** Se pliega el colon sigmoide en forma de U. **C.** Se dispara la engrapadora a lo largo del borde antimesentérico del colon sigmoide plegado. **D.** La sutura del extremo superior abierto completa la construcción del reservorio. (De Olsson CA, Kirsch AJ, Whang MS: Rapid construction of right colon pouch. Curr Surg Tech Urol 1993;6 [3]:1-8.)

vaciones urinarias continentes y también en ampliaciones vesicales (Hensle y col., 1995). En los primeros 18 niños controlados durante hasta 3 años no se observaron casos de perforación ni de falta de capacidad del reservorio y hasta la fecha solo uno de los pacientes desarrolló un cálculo en el reservorio.

Montie y col. (1994) usaron grapas reabsorbibles para construir neovejigas ileales engrapadas en forma de W en 25 pacientes. La construcción del reservorio ileal insumió alrededor de 20 minutos y los aspectos funcionales fueron comparables con los de los reservorios intestinales construidos con suturas tradicionales. Sin embargo, el estudio urodinámico realizado a los 6 meses documentó un reservorio de escasa capacidad que requirió enterocistoplastia de ampliación en 3 de 25 pacientes (12%). Montie y col. atribuyeron esta complicación al tamaño de

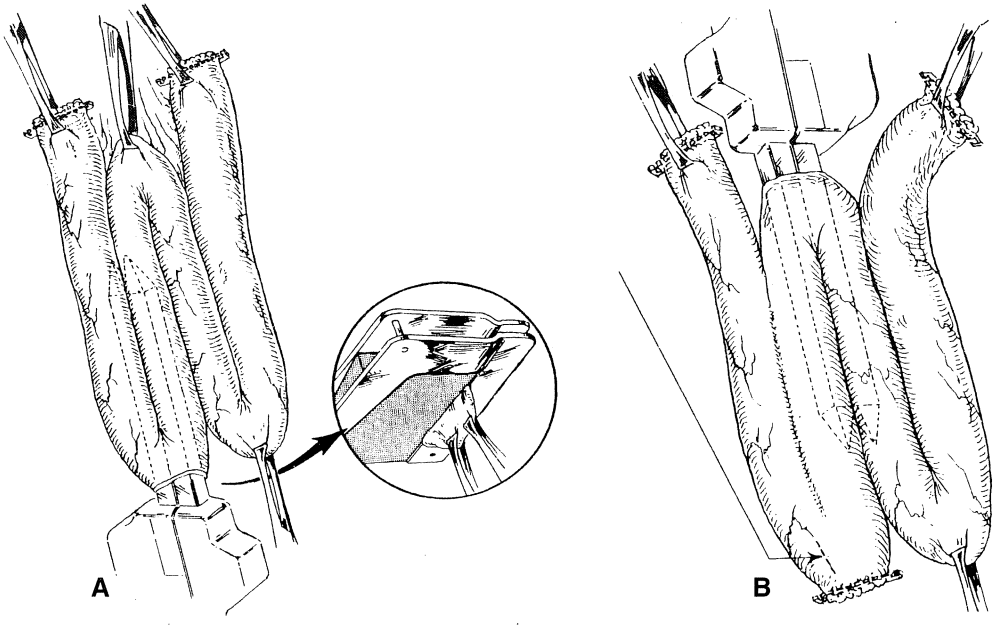


Fig. 107-27. A. Después de cerrar los extremos del reservorio con una engrapadora TA-55 se crea una enterotomía en la porción en declive de la primera rama de la W. Se inserta una engrapadora con grapas absorbibles en la enterotomía y se la dispara para crear una luz compartida entre las dos ramas adyacentes. La *flecha* indica una vista más cercana del cierre de la enterotomía con la engrapadora TA-55. **B.** Se coloca la engrapadora en la rama media de la W y a través de la enterotomía a la altura del vértice y se vuelve a crear una luz compartida. Las líneas de grapas no se enfrentan en forma directa en toda su longitud para evitar la isquemia entre las líneas de grapas adyacentes. La *flecha* indica el sitio de la enterotomía, donde se realizará la anastomosis uretroileal. (**A** y **B**, de Pontes JE: Genitourinary Oncology Pelvic Surgery. Nueva York, John Wiley, 1993. Este material se emplea con la autorización de Wiley-Liss, Inc., una subsidiaria de John Wiley & Sons., Inc.)

las grapas o a una fibrosis del reservorio secundaria a una reacción de cuerpo extraño. Se cree que surgiría una situación similar con el reservorio en T engrapado en forma de W.

Nosotros hemos usado grapas reabsorbibles tanto para la construcción de reservorios de intestino grueso como para la de reservorios de intestino delgado. Nuestra experiencia indica que los reservorios colónicos parecen adaptarse mejor si se construyen con grapas reabsorbibles debido a su luz relativamente más grande. **La introducción de engrapadoras que apliquen grapas a un más pequeñas podría evitar los problemas que aparecen hoy cuando se construyen reservorios ileales con la tecnología actual.**

BIBLIOGRAFÍA

Abol-Enein HC, Ghoneim MA: Optimization of uretero-intestinal anastomosis in urinary diversion: An experimental study in dogs. III. A new antireflux technique for ureteroileal anastomosis: A serous lined extramural tunnel. Urol Res 1993;21:135-140.

Abol-Enein HC, Ghoneim MA: A novel uretero-ileal reimplantation technique: The serous lined extramural tunnel. A preliminary report. J Urol 1994,151:1193-1197.

Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Gastrocystoplasty: An alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. J Urol 1988;140:1152-1156.

Alcini E, Racioppi M, D'Addessi A, et al: Refluxes in orthotopic neobladders: Can the ileocecal sphincter be considered an adequate antireflux mechanism? Urology 1994;44:38-45.

Allen TD: Editorial comment. J Urol 1995;153:1431.

Ambrose SS: Ureterosigmoidostomy. In Glenn JF (ed): Urologic Surgery. Philadelphia, JB Lippincott, 1983, pp 511-520.

Ashken MH: Urinary cecal reservour. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 238-251.

Askanazi J, Hensle TW, Starker P, et al: Effect of immediate postoperative nutritional support on length of hospitalization. J Urol 1985;134:1032-1036.

Austin PF, DeLeary G, Homsy YL, et al: Long-term metabolic advantages of a gastrointestinal composite urinary reservoir. J Urol 1997;158:1704-1708.

Bejany DE, Politano VA: Stapled and nonstapled tapered distal ileum for construction of a continent colonic urinary reservoir. J Urol 1988;140:491-494.

Benchekroun A: The ileocecal continent bladder. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 224-237.

Benchekroun A: Hydraulic valve for continence and antireflux: A 17 year experience of 210 cases. Scand J Urol Nephrol Suppl 1992;142:70-72.

Benson MC, Sawczuk IS, Hensle TW, et al: Modified Indiana University continent diversion. Curr Surg Tech Urol 1988;1:1-8.

Benson MC, Slawin KM, Wechsler MH, Olsson CA: Analysis of continent versus standard urinary diversion. Br J Urol 1992,69:156-162.

Bihrle R: The Indiana pouch continent urinary reservoir. Urol Clin North Am 1997;24:773-779.

Bissada NK: Characteristics of the in-situ appendix as a continent catheterization stoma for continent urinary diversion in adults. J Urol 1993;150:151-152.

Bissada NK, Morcos RR, Morgan WM, Hanash KA: Ureterosigmoidostomy: Is it a viable procedure in the age of continent urinary diversion and bladder substitution? J Urol 1995;153:1429-1431.

Bissada NK: Favorable experience with a simple technique to create a concealed umbilical stoma. J Urol 1998;159:1174-1175.

Bjerre BD, Johansen C, Steven K: Health-related quality of life after cystectomy: Bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. Br J Urol 1995;75:200-205.

Bochner BH, Stein JP, Ginsberg DA, et al: A serous lined anti reflux valve: In vivo fluorourodynamic evaluation of antireflux continence mechanism. J Urol 1998;160:112-115.
Bonney WW, Robinson RA: Absorbable staples in continent ileal urinary pouch. Urology 1990;3:57-62.
Boyd SD, Feinberg SM, Skinner DG, et al: Quality of life survey of urinary diversion patients: Comparison of ileal conduits versus continent Kock ileal reservoirs. J Urol 1987;138:1386-1389.
Burger R, Wammack R, Fisch M, et al: The appendix as a continence mechanism. Eur Urol 1992;22:255-262.
Burns MW, Mitchell ME: Tips on constructing the Mitrofanoff appendiceal stoma. Contemp Urol May 1990:10-12.
Carr MC, Mitchell ME: Continent gastric pouch. World J Urol 1996;14:112-116.
Carroll PR, Presti JC Jr: Comparison of plicated and stapled continent ileocecal stoma. Urology 1992;40:107-109.
Carroll PR, Presti JC Jr, McAninch JW, Tanagho EA: Functional characteristics of the continent ileocecal urinary reservoir: Mechanisms of urinary continence. J Urol 1989;142:1032-1036.
Culp DA: Commentary: Heitz-Boyer-Havelacque procedure: Not the procedure of choice. In Whitehead ED, Leiter E (eds): Current Operative Urology, 2nd ed. Philadelphia, Harper Row, 1984, pp 782-783.
DaPozzo LF, Colombo R, Pompa P, et al: Detubularized sigmoid colon for bladder replacement after radical cystectomy. J Urol 1994;152:1409-1412.
DeKernion JB, Den Besten L, Kaufman J, Ehrlich R: The Kock pouch as a urinary reservoir: pitfalls and perspectives. Am J Surg 1985;150:83.
DePaepe ME, Andre R, Mahadevia P: Urethral involvement in female patients with bladder cancer. A study of 22 cystectomy specimens. Cancer 1990;65:1237-1241.
Duckett JW, Gazak JM: Complications of ureterosigmoidostomy. Urol Clin North Am 1983;10:473-481.
Duckett JW, Snyder HM III: Use of the Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. Urol Clin North Am 1986;13:271-274.
Duckett JW, Snyder HM III: The Mitrofanoff principle in continent urinary reservoirs. Semin Urol 1987;5:55-62.
El-Mekresh MM, Hafez AT, Abol-Enein H, Ghoneim MA: Double folded rectosigmoid bladder with a new ureterocolic antireflux technique. J Urol 1997;157:2085-2089.
Filipas D, Egle UT, Budenbender C, et al: Quality of life and health in patients with urinary diversion: A comparison of incontinent versus continent urinary diversion. Eur Urol 1997;32:23-29.
Filmer RB, Spencer JR: Malignancies in bladder augmentations and intestinal conduits. J Urol 1990;143:671-678.
Fisch M, Hohenfellner R: Der sigma rectum pouch: Eine Modifikation der hamleiterdarn Implantation. Aktuelle Urol 1991;22:Operative Techniken.
Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: The sigma-rectum pouch (Mainz pouch II). In Hohenfellner R, Wammack R (eds): Continent Urinary Diversion. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992a, pp 163-182.
Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: Seven years experience with the Mainz pouch procedure. Archivos Esp Urol 1992b;45:175-185.
Fisch M, Wammack R, Hohenfellner R: The sigma-rectum pouch (Mainz pouch II). World J Urol 1996;14:68-72.
Gerber A: Improved quality of life following a Kock continent ileostomy. West J Med 1080;133:95.
Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K, et al: Complications related to different continence mechanisms in ileocecal reservoirs. J Urol 1997;158:1709-1713.
Ghoneim MA, Kock NG, Lycke G, El-Din AB: An appliance-free, sphincter-controlled bladder substitute. J Urol 1987;138:1150-1154.
Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT: Construction of a substitute bladder and urethra. Surg Gynecol Obstet 1950;90:752-760.
Gitlin JS, Wu X-R, Sun T-T, et al: New concepts of histological changes in experimental augmentation cystoplasty: Insights into the development of neoplastic transformation at the enterovesical and gastrovesical anastomosis. J Urol 1999;162:1096-1100.
Golomb J, Klutke CG. Lewin KJ, et al: Bladder neoplasms associated with augmentation cystoplasty: Report of 2 cases and literature review. J Urol 1989;142:377-380.
Goodwin WE, Turner RD, Winter CC: Results of ileocystoplasty. J Urol 1958;80:461-466.
Gosalbez R, Padron OF, Singla AK, et al: The gastric augment single pedicle tube catheterizable stoma: A useful adjunct to reconstruction of the urinary tract. J Urol 1994;152:2005-2007.
Hafez AT, El-Mekresh MM, Abol-Enein H, Ghoneim MA: Double folded rectosigmoid pouch with a novel uretero-colic reimplantation technique. (Abstract 118.) In Continent Urinary Reconstruction, Second International Meeting, Mainz, Germany, June 28-30, 1995, p 151.
Hampel N, Hasan ST, Marshall C, Neal DE: Continent urinary diversion using the Mitrofanoff principle. Br J Urol 1995;74:454-459.
Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, et al: Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, or cutaneous or urethral Kock pouch. J Urol 1999;162:77-81.
Helal M, Poew-Sang J, Sanford E, et al: Direct (non-tunneled) ureterocolonic reimplantation in association with continent reservoirs. J Urol 1993;150:835-837.
Hendren WH: Urinary diversion and undiversion in children. Surg Clin North Am 1976;56:425.
Hensle TW: Nutritional support of the surgical patient. Urol Clin North Am 1983;10:109.
Hensle TW, Kirsch AJ, Olsson CA: Bowel reservoirs created with absorbable staples in a pediatric population. Presented at the annual meeting of the American Academy of Pediatrics, San Francisco, Calif, October 1995.
Hubner WA, Pfluger H: Functional replacement of bladder and urethra after cystectomy for bladder cancer in a female patient. J Urol 1995;153:1043-1046.
King LR: Protection of the upper tracts in undiversion. In King LR, Stone AR, Webster CD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 127-153.
Kirsch AJ, Hensle TW, Olsson CA: Rapid right colon pouch construction with absorbable stapler: Initial clinical experience. Urology 1994;43:228-231.
Kirsch AJ, Hensle TW, Olsson CA: Absorbable stapling techniques in bowel reservoirs. Atlas Urol Clin North Am 1995;3:69-80.
Kock NG: Ileostomy without external appliance: A survey of 25 patients provided with intestinal reservoir. Ann Surg 1971;173:545.
Kock NG, Ghoneim MA, Lycke KG, Mahran MR: Urinary diversion to the augmented and valved rectum: Preliminary results with a novel surgical procedure. JUrol 1988;140:1375-1379.
Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. J Urol 1982;128:469.
Kristiansen P, Mansson W, Tyger J: Perforation of continent caecal reservoir for urine twice in one patient. Scand J Urol Nephrol 1991;25:279-281.
Kristjansson A, Bajc M, Wallin L, et al: Renal function up to 16 years after conduit or continent urinary diversion. Renal scarring and location of bacteriuria. Br J Urol 1995;76:546-550.
Lampel A, Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Thuroff JW: In situ tunneled bowel flap tubes: 2 new techniques of a continent outlet for Mainz pouch cutaneous diversion. J Urol 1995;153:308-315.
Lampel A, Hohenfellner M, Schultz D, Thuroff JW: Submucosal seromuscular tube and submucosal bowel flap tube: Two new stoma techniques for Mainz pouch continent cutaneous urinary diversion. J Urol 1995a;153:305A.
Lampel A, Fisch M, Stein R, et al: Continent diversion with the Mainz pouch. World J Urol 1996;14:85-91.
Lampel A, Thuroff JW: Bowel-flap tubes for continent urinary diversion. World J Urol 1998;16:235-241.
LeDuc A, Camey M, Teillac P: An original antireflux ureteroileal implantation technique: Long-term follow-up. J Urol 1987;137:1156-1158.
Leonard MP, Quinlan DM: The Benchekroun ileal valve. Urol Clin North Am 1991;18:717-724.
Leong CH: Use of stomach for bladder replacement and urinary diversion. Ann R Col Surg Engl 1978;60:283-289.
Light JK, Scardino PT: Radical cystectomy with preservation of sexual and urinary function: Use of the ileocolonic pouch ("Le Bag"). Urol Clin North Am 1986;13:261-270.
Lockhart IL: Remodeled right colon: An alternative urinary reservoir. J Urol 1987;138:730-734.
Lockhart JL, Davies R, Cox C, et al: The gastroileal pouch: An alternative continent urinary reservoir for patients with short bowel, acidosis and/or extensive pelvic radiation. J Urol 1993;150:46-51.

Mansson W: The continent cecal urinary reservoir. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, p 209.

Mansson W, Colleen S, Forsberg L, et al: Renal function after urinary diversion. A study of continent caecal reservoir, ileal conduit, and colonic conduit. Scand J Urol Nephrol 1984;18:307-315.

McGuire MS, Rimaldi G, Grotas J, Russo P: The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. Ann Surg Oncol 2000;7:4-8.

McLeod RS, Fazio VW: Quality of life with the continent ileostomy. World J Surg 1984;8:90.

Mills RD, Studer UE: Metabolic consequences of continent urinary diversion. J Urol 1999;161:1057-1066.

Mitrofanoff P: Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. Chir Pediatr 1980;21:297-305.

Monti PR, Lara RC, Dutra MA, et al: New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. Urology 1997;49:112.

Montie JE, Pontes JE, Parulkar BG, Selby T: W-stapled ileal neo-bladder formed entirely with absorbable staples. J Urol 1994;151:1188-1192.

Montie JE, Pontes JE, Powell IJ: Orthotopic ileal neobladder after cystectomy: Comparison of hand-sewn vs absorbable staples for reservoir formation. J Urol 1995;153:305A.

Navon JD, Wong AK, Weinberg AC, Ahlering TE: A comparative study of postoperative complications associated with the modified Indiana pouch in elderly versus younger patients. J Urol 1995;154:1325-1328.

Nguyen DH, Bain MA, Salmonson KL, et al: The syndrome of dysuria and hematuria in pediatric urinary reconstruction with stomach. J Urol 1993;150:707-709.

Oesterling JE, Gearhart JP: Utilization of ileal conduit in construction of continent urinary reservoir. Urology 1990;36:15-19.

Olsson CA: Continent urinary diversion. J Urol 1984;132:1157-1158.

Olsson CA: Kock continent ileal reservoir for urinary diversion. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 291-310.

Olsson CA, Kirsch AJ, Whang M: Rapid construction of right colon pouch. Curr Surg Tech Urol 1993;6:1-8.

Olsson CA, Kirsch AJ: Stapled sigmoid neo-bladder. Curr Surg Tech Urol 1995;8:1-8.

Piser JA, Mitchell ME, Kulb TB, et al: Gastrocystoplasty and colocystoplasty in canines: The metabolic consequences of acute saline and acid loading. J Urol 1987;138:1009.

Pow-Sang JM, Helal M, Figueroa E, et al: Conversion from external appliance wearing or internal urinary diversion to a continent urinary reservoir (Florida Pouch I and II): Surgical technique, indications and complications. J Urol 1992;147:356-360.

Riedmiller H, Steinbach F, Thuroff J, Hohenfellner R: Continent appendix stoma—A modification of the Mainz pouch technique. Presented at EAU Congress, Amsterdam, June 1990.

Rowland RG, Mitchell ME, Bihrle R: The cecoileal continent urinary reservoir. World J Urol 1985;3:185-190.

Rowland RG, Mitchell ME, Bihrle R, et al: Indiana continent urinary reservoir. J Urol 1987;137:1136-1139.

Rowland RG: Present experience with the Indiana pouch. World J Urol 1996;14:92-98.

Rudick J, Schonholz S, Weber HN: The gastric bladder: A continent reservoir for urinary diversion. Surgery 1977;82:1.

Salter MJ: What are the differences in body image between patients with a conventional stoma compared with those who have had a conventional stoma followed by a continent pouch? J Adv Nurs 1992a;17:841-848.

Salter MJ: Aspects of sexuality for patients with stomas and continent pouches. J Adv Nurs 1992b;19:126-130.

Sanda MG, Jeffs RD, Gearhart JP: Evolution of outcomes with the ileal hydraulic valve continent diversion: Re-evaluation of the Benchekroun catheterizable stoma. World J Urol 1996;14:108-111.

Scheidler DM, Klee LW, Rowland RG, et al: Update on the Indiana continent urinary reservoir. J Urol 1989;141;302A.

Shokeir AA, Shamaa M, El-Mekresh MM, et al: Late malignancy in bowel segments exposed to urine without fecal stream. Urology 1995;46:657-661.

Silberman R: Ammonia intoxication following ureterosigmoidostomy in a patient with liver disease. Lancet 1958;2:937-939.

Simon J: Ectopia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. Lancet 1852;2:568-571.

Simoneau AR, Skinner DG: Ileo-anal reservoir. J Urol 1995;153:305A.

Sinaiko E: Artificial bladder segment of stomach and study of effect of urine on gastric secretion. Surg Gynecol Obstet 1956;102:433.

Skinner DG: The Kock pouch for continent urinary reconstruction focusing on the afferent segment and the reservoir. Scand J Urol Nephrol 1992;142:77-78.

Skinner DG, Boyd S, Lieskovsky G: Clinical experience with the Kock continent ileal reservoir for urinary diversion. J Urol 1984;132:1101-1107.

Skinner DG, Lieskovsky G, Skinner E, Boyd S: Urinary diversion. Curr Probl Surg 1987a;24:401-471.

Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd S: Continent urinary diversion. J Urol 1989;141:1323-1327.

Smith T: An account of an unsuccessful attempt to treat extroversion of the bladder by a new operation. St Barth Hosp Rep 1879;15:29-35.

Spirnak JP, Caldamone AA: Ureterosigmoidostomy. Urol Clin North Am 1986;13:285-294.

Stein JP, Lieskovsky G, Ginsberg DA, et al: The T pouch: An orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. J Urol 1998;159:1836-1842.

Stein JP, Buscarini M, DeFilippo RE, Skinner DG: Application of the T pouch as an ileo-anal reservoir. J Urol 1999a;162:2052-2053.

Stein JP, Lieskovsky G, Skinner DG: The Double T Pouch: A novel continent cutaneous ileal reservoir. J Urol 1999b;161(Suppl 253A):67.

Stein R, Matani Y, Doi Y, et al: Continent urinary diversion using the Mainz Pouch I technique—ten years later. J Urol 1995;153:251A.

Sumfest JM, Burns MW, Mitchell ME: The Mitrofanoff principle in urinary reconstruction. J Urol 1993;150:1875-1878.

Terai A, Arai Y, Kawakita M, et al: Effect of urinary intestinal diversion urinary risk factors for urolithiasis. J Urol 1995;153:37-41.

Thompson ST, Kursh ED: Delayed spontaneous rupture of an ileocolonic neobladder. J Urol 1992;148:1890-1891.

Thuroff JW, Alken P, Riedmiller H, et al: The MAINZ pouch (mixed augmentation ileum 'n zecum) for bladder augmentation and continent diversion. World J Urol 1985;3:179-184.

Thuroff JW, Alken P, Riedmiller H, et al: 100 cases of MAINZ pouch: Continuing experience and evolution. J Urol 1988;140:283-288.

Venn SN, Mundy AR: Continent urinary diversion using the Mainz-type ureterosigmoidostomy—a valuable salvage procedure. Eur Urol 1999;36:247-251.

Watanabe K, Kato H, Misawa K, Ogawa A: Spontaneous perforation of an ileal neobladder. Br J Urol 1994;73:460-461.

Webster GD, King LR: Further commentary: Cecal bladder. In King LR, Stone AR, Webster GD (eds): Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Chicago, Year Book Medical, 1987, pp 206-208.

Williams DF, Burknolder GV, Goodwin WE: Ureterosigmoidostomy: A 15-year experience. J Urol 1969;101:168-170.

Williams DF: Commentary: The value of ureterosigmoidostomy. In Whithead ED, Leiter E (eds): Current Operative Urology, 2nd ed. Philadelphia, Harper & Row, 1984, pp 742-744.

Woodhouse CR, MacNeily AE: The Mitrofanoff principle: Expanding upon a versatile technique. Br J Urol 1994;74:447-453.

Woodhouse CRJ, Christofides M: Modified ureterosigmoidostomy (Mainz II)—Technique and early results. Br J Urol 1998;81:247-252.

108
DERIVACIÓN URINARIA ORTOTÓPICA

John P. Stein
y Donald G. Skinner

Evolución de las derivaciones urinarias

Principios de la derivación urinaria continente

Selección de los pacientes

Mecanismo de continencia en pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas

Preservación de la continencia
Técnica quirúrgica para preservar la continencia

Recurrencia uretral y pelviana en pacientes con cáncer de vejiga después de la cistectomía
Recurrencia uretral
Recurrencia pelviana

Antecedentes de radioterapia pelviana

Derivación ortotópica y la necesidad de prevenir el reflujo

Técnicas para construir sustitutos vesicales ortotópicos
Camey II
Reservorio ("pouch") vesical ileal
Vejiga en S
Neovejiga ileal (Hautmann)
Sustituto vesical ileal de Studer
Reservorio ileal ortotópico de Kock
Conducto extramural tapizado por serosa
Neovejiga ileal tipo reservorio en T
Reservorio ortotópico de MAINZ
Reservorio ileocolónico (Le Bag)
Reservorio de colon derecho
Reservorio sigmoide

Resultados de los sustitutos ortotópicos

Uso de técnicas mediante suturas mecánicas reabsorbibles en sustitutos ortotópicos

Calidad de vida después de la derivación urinaria

Conclusión

EVOLUCIÓN DE LAS DERIVACIONES URINARIAS

Desde principios de la década de 1900, cirujanos innovadores han investigado cómo reemplazar mejor la vejiga original cuando ésta es resecada debido a enfermedades benignas o malignas. En el nuevo milenio, las reconstrucciones del tracto urinario inferior evolucionan para lograr dispositivos que sean más que simples medios para derivar la orina y proteger el tracto urinario superior. Los objetivos contemporáneos de la reconstrucción del tracto urinario inferior deben tener en cuenta los aspectos relacionados con la calidad de vida, tales como la eliminación del estoma cutáneo de la urostomía, el dispositivo para la urostomía y el cateterismo intermitente, al tiempo de mantener un patrón miccional más natural, que permita micciones voluntarias a través de la uretra nativa intacta. Estos avances en las derivaciones urinarias provinieron del esfuerzo por ofrecer a los pacientes un estilo de vida más normal y mejor calidad de vida e imagen corporal después de resecar la vejiga. El progreso constante en el campo de las derivaciones urinarias, solo será alcanzado por medio de la comprensión y conocimiento amplios de las técnicas antes mencionadas y las nuevas adquisiciones.

Simon informó la primera derivación urinaria hacia un segmento de intestino en 1852. Este autor intentó construir la denominada ureterosigmoidostomía en un paciente con extrofia mediante el traslado de los uréteres hacia el recto a través de fístulas creadas con agujas y con grandes suturas. Aunque el paciente murió de sepsis 12 meses después, éste fue el primer intento comunicado para crear alguna forma de derivación urinaria. Poco tiempo después, Lloyd (1851) intentó aplicar una técnica similar en un paciente con extrofia; este individuo murió de peritonitis 7 días después de la operación. Los siguientes 100 años en la evolución de las derivaciones urinarias testimonian la búsqueda continua de mejores métodos y técnicas para reconstruir el tracto urinario inferior.

La ureterosigmoideostomía es la forma de derivación urinaria más antigua. Las primeras experiencias con esta derivación urinaria se caracterizaron por tasas significativas de mortalidad posoperatoria y complicaciones. Esta situación condujo a numerosas modificaciones,

Cuadro 108-1. *Complicaciones a largo plazo del conducto ileal*

Referencia	*Cantidad de pacientes*	*Pielonefritis*	*Estenosis ureteroileal*	*Cálculos*	*Estenosis del estoma*
Butcher y col.	307	42 (13%)	7 (2%)	10 (3%)	20 (6%)
Johnson y Lamy	214	33 (15%)	39 (18%)	5 (2%)	11(5%)
Sullivan y col.	336	65 (19%)	49 (14%)	13 (4%)	17 (5%)
Middleton y Hendren	90	18 (20%)	9 (10%)	8 (9%)	17 (5%)
Shapiro y col.	90	15 (16%)	20 (22%)	8 (9%)	38 (42%)
Pitts y Muecke	242	26 (10%)	10 (4%)	14 (5%)	34 (14%)
Totales	**1.279**	**199 (16%)**	**134 (10%)**	**58 (4,5%)**	**137 (11%)**

en particular relacionadas con la técnica de implante ureteral (Hinman y Weyrauch, 1936). Las tasas de obstrucción y de pielonefritis ascendente disminuyeron en forma significativa en los pacientes con ureterosigmoideostomías cuando se empezó a emplear la anastomosis directa del uréter y el colon sigmoide con incorporación de un túnel submucoso antirreflujo (Leadbetter, 1951; Goodwin y col., 1953). **La ureterosigmoideostomía permaneció como la derivación de elección hasta fines de la década de 1950, cuando se describieron desequilibrios electrolíticos, problemas renales y neoplasias secundarias que se generaban en los sitios de implantación ureteral** (Leadbetter y Clarke, 1954; Clarke y Leadbetter, 1955; Ridlon, 1963; Wear y Barquin, 1973). Estas complicaciones significativas desviaron los esfuerzos reconstructivos hacia formas diferentes y mejores de derivación urinaria.

Desde la década de 1950, la evolución de la reconstrucción del tracto urinario inferior transita por tres vías diferentes: una forma de derivación urinaria cutánea no continente (conducto ileal o colónico); una forma de derivación urinaria cutánea continente que se abocaba a la piel (cutánea continente) y, la más reciente, una forma de derivación ortotópica hacia la uretra nativa intacta (neovejiga).

En 1911, Zaayer informó los resultados de conductos ileales en dos pacientes, que murieron dentro de las 2 semanas posoperatorias. **No fue sino hasta 1950 que Bricker refinó y popularizó esta forma de derivación urinaria. El conducto ileal es una derivación urinaria simple desde el punto de vista técnico. Esta forma de reconstrucción se convirtió en un tipo de derivación urinaria establecido y confiable, y continuaba como tratamiento de referencia incluso en la década de 1990,** contra la que se comparaban otros tipos de derivaciones urinarias. Junto con la introducción del conducto ileal de Bricker, Gilchrist y col. (1950) comunicaron en forma independiente el concepto original de derivación urinaria cutánea continente. Esta forma de reconstrucción urinaria incorporó la válvula ileocecal como mecanismo de continencia y la parte distal del íleon como estoma cateterizable. Desafortunadamente, el ingenioso reservorio ileocecal continente de Gilchrist y col. recibió escaso respaldo, mientras que el conducto ileal de Bricker se convirtió en la técnica de derivación urinaria más simple elegida durante varias décadas siguientes.

El seguimiento inicial a corto plazo de los pacientes con conductos ileales fue notablemente bueno; la aparición de acidosis metabólica hiperclorémica y de pielonefritis fue mucho menos problemática que en los sometidos a ureterosigmoidestomía. **Sin embargo, con el seguimiento más prolongado quedó claro que también aparecían problemas significativos asociados con la derivación hacia el conducto ileal** (Butcher y col., 1962; Shapiro y col., 1975; Middleton y Hendren, 1976; Johnson y Lamy, 1977; Pitts y Muecke, 1979; Sullivan y col., 1980). **De este modo, se dispuso de evidencia creciente de más problemas de estenosis del estoma, pielonefritis, formación de cálculos, obstrucción ureteral y deterioro renal (cuadro 108-1). Se consideró que estas secuelas estaban relacionadas con el reflujo de los componentes de la orina infectada hacia el tracto urinario superior.** Se supuso que el agregado de una técnica antirreflujo al conducto de derivación (que provenía de los desarrollos técnicos durante la era de la ureterosigmoideostomía) podía ayudar a disminuir los problemas de reflujo y de deterioro renal en estos pacientes. De hecho, evidencia experimental bien obtenida respaldó la ventaja de los conductos colónicos sin reflujo sobre los conductos ileales (Richie y col., 1974; Richie y Skinner, 1975; Claesson y col., 1985). **Desafortunadamente, el seguimiento más prolongado permitió observar complicaciones similares en los conductos colónicos, como la lesión del tracto urinario superior, que otra vez redujo el entusiasmo por esta forma de derivación urinaria (cuadro 108-2)** (Morales y Golimbu, 1975; Althausen y col., 1978).

Cuadro 108-2. *Complicaciones a largo plazo de la derivación colónica*

Referencia	*Cantidad de pacientes*	*Pielonefritis*	*Estenosis ureterocolónica*	*Cálculos*	*Estenosis del estoma*
Morales y Golimbu	46	8 (17%)	6 (13%)	2 (4%)	6 (13%)
Althausen y col.	70	5 (7%)	6 (8%)	3 (4%)	2 (2%)
Totales	**116**	**13 (11%)**	**12 (10%)**	**5 (4%)**	**8 (7%)**

El concepto de derivación urinaria continente, introducido por Gilchrist, fue reintroducido en 1982 por Kock y col. Este concepto reformó la reconstrucción del tracto urinario inferior para crear un tipo de derivación cutánea continente. Si bien esta forma de derivación urinaria requería el cateterismo de un estoma abdominal, eliminaba la necesidad de un dispositivo de urostomía externa y los problemas asociados con él. Luego se describieron muchas derivaciones urinarias cutáneas continentes con diversas porciones de intestino delgado y grueso y que incorporaban diversos mecanismos antirreflujo y continentes cateterizables. **El "talón de Aquiles" discutible pero constante de estos reservorios cutáneos continentes es la provisión de un mecanismo de continencia eferente, adecuado y durable.** La necesidad de lograr un mecanismo de continencia confiable, junto con la eliminación del estoma cutáneo o de la necesidad de cateterismo intermitente, condujeron al desarrollo y a la transición hacia una forma de derivación urinaria ortotópica.

Tizzoni y Poggi (1888) fueron los primeros en experimentar y trasplantar uréteres en un asa de íleon aislada e interpuesta entre los uréteres y la uretra. Este procedimiento consistió en una técnica en dos fases que empleó intestino delgado en una perra. Ésta mantuvo la continencia y soportó tres embarazos exitosos antes de morir 30 meses después de la operación. Se atribuye a Lemoine (1913) haber realizado la primera reconstrucción ortotópica en un ser humano. En un primer momento, a este paciente se le practicó cistectomía y reimplante de los uréteres en el recto. Las complicaciones relacionadas con pielonefritis recurrente llevaron a la reversión de la derivación; el segmento rectal se aisló, seccionó y anastomosó a la uretra, y el colon sigmoide se trasladó y anastomosó con el ano.

En 1979, Camey y col. informaron acerca de su extensa experiencia pionera con sustituciones ortotópicas hacia la uretra nativa. Éste fue un logro importante que demostró la posibilidad de reconstruir el tracto urinario inferior con uretra nativa. **Aunque controvertido, el sustituto ortotópico de vejiga ha evolucionado hacia la mejor forma de derivación urinaria disponible en la actualidad y puede ser considerado el tratamiento de referencia contra el cual comparar otras formas de derivación.** De hecho, en la Cuarta Conferencia de Consenso Internacional sobre Cáncer de Vejiga de Amberes, Bélgica, de 1993, se estableció un consenso que indicaba que en el hombre con cáncer de vejiga seleccionado en forma apropiada, la reconstrucción urinaria hacia la uretra era el procedimiento de elección en la mayor parte de los centros del mundo (Skinner y col., 1995).

Los resultados alentadores que se observaron en el primer momento en hombres sometidos a derivaciones ortotópicas estimularon un interés similar en la aplicación de esta derivación en mujeres. Sin embargo, antes de 1990, la reconstrucción ortotópica se reservaba para hombres y se consideraba contraindicada en mujeres debido a que durante la cistectomía femenina se realizaba la exéresis sistemática de toda la uretra porque parecía necesaria para proveer márgenes quirúrgicos adecuados para el cáncer. También se consideraba que la mujer no sería capaz de mantener un mecanismo de continencia apropiado si se efectuaba una derivación ortotópica después de la cistectomía. No obstante, sobre la base de la cantidad creciente de evidencia anatomopatológica, se demostró que, en la mayoría de las mujeres sometidas a cistectomía por cáncer de vejiga la uretra podía ser preservada de manera segura, sin comprometer la calidad de la operación (Stein y col., 1995, 1998a; Stenzl y col., 1995b; Maralani y col., 1997). Asimismo, las disecciones anatómicas de la pelvis femenina permitieron comprender mejor el mecanismo de continencia y sugirieron que las mujeres podían mantener la continencia miccional después del reemplazo ortotópico (Borirakchanyavat y col., 1997; Colleselli y col., 1998). Estos descubrimientos importantes aportaron un fundamento para ofrecer la reconstrucción del tracto urinario inferior con desembocadura en la uretra. La experiencia clínica inicial en mujeres demostró que la reconstrucción ortotópica es posible con resultados funcionales sorprendentes (Stein y col., 1995). Este logro señaló otro paso significativo hacia adelante en la evolución de la reconstrucción del tracto urinario inferior.

Aunque aún no se ha desarrollado el sustituto vesical ideal, la neovejiga ortotópica se asemeja más a la vejiga original, tanto por su ubicación como por su funcionamiento. La neovejiga ortotópica es una extensión natural de la derivación urinaria cutánea continente, que se anastomosa en forma directa con la uretra nativa intacta. La neovejiga ortotópica elimina la necesidad de un estoma cutáneo y de un dispositivo recolector cutáneo. Esta forma de reconstrucción del tracto urinario inferior depende de un mecanismo de continencia rabdoesfinteriano intacto que haga innecesarios el cateterismo intermitente y el mecanismo de continencia eferente, frecuente generador de problemas en la mayor parte de los reservorios continentes cutáneos. La micción se logra por medio del aumento concomitante de la presión intraabdominal (maniobra de Valsalva) con la relajación del piso pelviano. La mayor parte de los pacientes sometidos a reconstrucciones ortotópicas logra la continencia y la micción sin necesitar cateterismo intermitente. El trabajo pionero de Camey y col. (1979) sobre reconstrucciones ortotópicas en hombres cuidadosamente seleccionados evolucionó hacia la modalidad más común de reconstrucción del tracto urinario inferior para todos los pacientes que requerían derivación urinaria.

En muchas instituciones de todo el mundo, la reconstrucción ortotópica ha reemplazado al conducto ileal como forma tradicional de reconstrucción. La experiencia con derivaciones urinarias en la University of Southern California ejemplifica esta evolución (fig. 108-1). A partir de 1986, la cantidad de sustitutos vesicales ortotópicos realizados aumentó en forma notable, mientras que la cantidad de conductos disminuyó bastante. Se cree que esta tendencia continuará en la comunidad en general. Sin embargo, el cirujano que se compromete en forma activa con las reconstrucciones del tracto urinario inferior debe comprender las indicaciones y las contraindicaciones de la derivación ortotópica, además de estar familiarizado con las diversas opciones reconstructivas. Esto ayudará a asegurar una evolución clínica óptima y a garantizar la satisfacción del paciente.

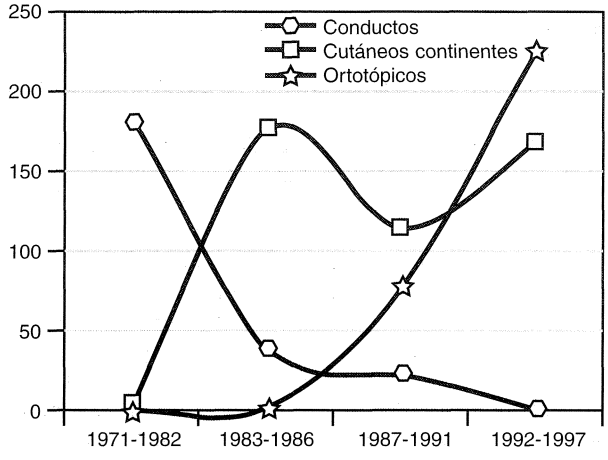


Fig. 108-1. Evolución de la derivación urinaria en la University of Southern California desde 1971 a 1997. La reconstrucción ortotópica se aplicó en hombres por primera vez en 1986 y en mujeres en 1990, con un aumento constante en la cantidad de sustitutos vesicales desde ese momento. Se debe destacar la disminución de la cantidad de formas de conductos durante el mismo período.

PRINCIPIOS DE LA DERIVACIÓN URINARIA CONTINENTE

En general, los pacientes que se consideran candidatos quirúrgicos apropiados para la cistectomía también deben ser candidatos potenciales para la reconstrucción del tracto urinario inferior. **Las contraindicaciones relativas incluyen alteraciones físicas o mentales que impiden la capacidad de autocateterizarse o la comprensión de cómo y cuándo autocateterizarse, si esto es necesario.** Si bien la necesidad de cateterismo intermitente suele ser infrecuente en pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas, se ha informado, en pacientes controlados en forma adecuada, que por lo menos el 43% de los hombres a los 5 años en un estudio (Steven y Poulsen, 2000) y hasta el 30% de las mujeres en otro (Stein y col., 1997) requerían alguna forma de cateterismo intermitente para vaciar por completo sus neovejigas. **Por lo tanto, es importante que todos los pacientes posean las destrezas motrices e intelectuales necesarias y que aprendan cómo cateterizarse en forma apropiada a través de la uretra, si esto es necesario después de la derivación ortotópica.**

Es esencial efectuar una evaluación de la función renal en todos los enfermos en los que se piensa reconstruir el tracto urinario inferior (McDougal y Koch, 1986; Koch y col., 1991). Entre las complicaciones asociadas con la incorporación de íleon, colon o ambos están los desequilibrios metabólicos secundarios a acidosis metabólica hiperclorémica (Koch y McDougal, 1985). Esto puede ser particularmente importante en pacientes con compromiso de la función renal y contacto de la mucosa intestinal con la orina durante un tiempo prolongado. **El compromiso permanente de la función renal (nivel sérico de creatinina mayor de 2 ng/dL) debe ser considerado una contraindicación de la derivación urinaria continente. En pacientes con función renal fronteriza, se debe evaluar la depuración de creatinina y documentar un mínimo de 60 mL/minuto antes de efectuar la derivación ortotópica. Los pacientes con niveles elevados de creatinina sérica debidos a obstrucción ureteral deben ser sometidos a descompresión del tracto urinario superior (a través de nefrostomía percutánea), para permitir la recuperación y la nueva determinación de la función renal basal antes de decidir la realización de una derivación urinaria en particular.**

Los pacientes con función renal fronteriza, que de otro modo hubieran sido candidatos a reconstrucción del tracto urinario inferior, pueden ser candidatos más apropiados a neovejiga de estómago. Esta evolución hacia la reconstrucción ortotópica con un segmento gástrico se basó en la experiencia creciente con segmentos gástricos usados en la población pediátrica para construir gastrocistoplastias (Nguyen, 1991). Se ha empleado estómago como alternativa al intestino porque tiene varias ventajas en situaciones clínicas determinadas. **El estómago excreta iones cloruro e hidrógeno, lo cual es beneficioso en pacientes con insuficiencia renal o compromiso de la función renal.** Por lo tanto, en teoría, las alteraciones metabólicas son menos graves con los segmentos gástricos y no producen acidosis metabólica hiperclorémica. En pacientes con insuficiencia renal sometidos a la construcción de un sustituto gástrico ortotópico se comunicaron alcalosis hiponatrémicas e hipoclorémicas clínicamente significativas (Adams y col., 1988).

El segmento gástrico tiene otras ventajas informadas, como la menor producción de moco, que puede reducir la necesidad de cateterismo e irrigación de la neovejiga. La secreción de ácido también puede reducir la probabilidad de infecciones urinarias (Adams y col., 1988; Lockhart y col., 1994). Las neovejigas gástricas pueden ser la forma ideal de derivación en pacientes con síndrome del intestino corto. **Por último, el tejido gástrico tiene un sostén muscular excelente, que permite realizar una anastomosis ureteral antirreflujo sencilla desde el punto de vista técnico. A pesar de estas ventajas de las neovejigas gástricas, hay algunas desventajas evidentes, como el síndrome de hematuria y disuria, que ocurre (en forma infrecuente) como consecuencia de la acidez de la orina en pacientes con sensibilidad uretral indemne. Este puede ser tratado con bloqueantes H_2.**

Varias series comunicaron resultados de neovejigas gástricas ortotópicas (Hauri, 1998; Shamsa, 1998; Lin y col., 2000). Lin y col. (2000) informaron su experiencia clínica y los hallazgos urodinámicos en 8 hombres sometidos a neovejigas gástricas (seguimiento promedio, 43 meses) y compararon estos resultados con los de un grupo de pacientes sometidos a la construcción de una neovejiga con un segmento de intestino delgado o ileocecal. Los autores hallaron que el grupo con neovejigas gástricas presentaba reducción significativa de la capacidad vesical media y de la distensibilidad, y tasas de incontinencia más elevadas, en comparación con otras formas de neovejiga, y llegaron a la conclusión de que las neovejigas gástricas se asocian con peores parámetros urodinámicos y que no se debe recomendar el uso sistemático de esta derivación ortotópica. Sin embargo, los segmentos

gástricos pueden ser apropiados para derivaciones ortotópicas compuestas (con otra porción de intestino) en pacientes con insuficiencia renal o longitud intestinal inadecuada, seleccionados con cuidado (Lockhart y col., 1993).

Si bien el tema es controvertido, la edad del paciente en forma aislada no debería considerarse una contraindicación necesaria de la derivación ortotópica. Por lo general, se cree que las mejores tasas de continencia aparecen en pacientes menores de 70 años sometidos a derivaciones ortotópicas; no obstante, la edad fisiológica podría ser más importante que la edad cronológica para la continencia. **En consecuencia, se debe diferenciar la edad fisiológica de la cronológica.** Es evidente que algunos pacientes de 80 años y mayores pueden evolucionar muy bien desde el punto de vista clínico con una forma ortotópica de derivación urinaria si están sanos y tienen suficientes motivaciones. En una revisión de 295 hombres sometidos a derivaciones ortotópicas, el porcentaje global de pacientes con continencia buena o satisfactoria fue estadísticamente similar entre los pacientes mayores de 70 años y los grupos etarios más jóvenes (Elmajian y col., 1996). Steven y Poulsen (2000) hallaron resultados similares y no observaron diferencias significativas entre las tasas de continencia diurna y nocturna en hombres mayores de 70 años sometidos a derivaciones ortotópicas. **Por lo tanto, la edad avanzada no debe ser una contraindicación necesaria de la derivación continente.**

La obesidad es otro factor que no debe impedir la realización de derivaciones ortotópicas. De hecho, en individuos obesos, puede ser preferible la derivación ortotópica debido a la potencial dificultad de mantener un dispositivo de urostomía, además del inconveniente de superar una pared abdominal gruesa para autocateterizar un reservorio cutáneo continente. En pacientes obesos, puede ser preferible usar una porción de intestino delgado (íleon) para la reconstrucción ortotópica, que, si se construye en forma apropiada, debe alcanzar la uretra en todos los casos. Con frecuencia los pacientes obesos tienen adherencias mesentéricas gruesas y voluminosas que pueden limitar la movilidad y la capacidad de manipular el intestino. **Los autores también hallaron que la "eliminación de la grasa" del mesenterio en los individuos obesos aportaba movilidad adicional al reservorio, y facilitaba la destubulización y el plegamiento de la neovejiga así como la construcción de una anastomosis uretroentérica libre de tensión.**

La expectativa de vida es un factor importante cuando se determina la forma de reconstrucción del tracto urinario inferior. El objetivo principal de la cistectomía debe ser el control del cáncer después de la exenteración. En pacientes con expectativa de vida limitada, los procedimientos reconstructivos complejos pueden no ser apropiados. **Sin embargo, en los pacientes con cáncer de vejiga que revela extensión extravesical y ganglios linfáticos positivos, no se debe contraindicar en forma obligatoria la reconstrucción ortotópica porque una cantidad significativa de ellos tendrá expectativa de vida prolongada** (Stein y col., 1998b). Los pacientes con expectativa de vida limitada pueden preferir una forma de derivación más simple, que no necesitará rehabilitación tan extensa ni tantos requisitos para el entrenamiento que afectarán el tiempo de vida restante.

Para que cualquier derivación urinaria continente tenga éxito, se debe construir un reservorio que pueda acumular un volumen importante con bajas presiones y sin reflujo ni absorción de los componentes de la orina. Algunos principios importantes para la construcción del reservorio son su configuración, que determina la capacidad geométrica (volumen = altura $\times$ π radio^2); la acomodación, que relaciona la presión y el volumen con la presión de la pared (ley de Laplace, T = P $\times$ radio^3) y la distensibilidad, que incluye características físicas de la pared intestinal (Goodwin y col., 1959). **Asimismo, el concepto de destubulización y plegamiento del intestino, descrito por Goodwin y col. en 1959, permitió comprender mejor el concepto de reservorios esféricos con mayor diámetro (radio) y mayor capacidad (volumen), y presiones internas significativamente menores durante el llenado, sin contracciones coordinadas de la pared** (Hinman, 1988). **El aumento de la capacidad de volumen logrado en el segmento intestinal depende de su forma; el volumen es casi el doble en los reservorios en forma de U y aún es más grande en los reservorios en forma de S o de W o en el reservorio de Kock, que se asemeja bastante a una esfera.** Las presiones intraluminales más bajas dentro del reservorio deberían, por tanto, generar mayor grado de resistencia en la zona de continencia, mejorándola.

Gran parte de la bibliografía estudia qué segmento intestinal o reservorio es óptimo para construir un reservorio continente (Skinner y col., 1995). Se ha empleado intestino delgado, íleon terminal y ciego, intestino grueso o una combinación de éstos para construir reservorios urinarios. Los autores creen que el intestino delgado (reservorio ileal) puede ofrecer algunas ventajas únicas sobre otras porciones del intestino. El íleon parece tener menor contractilidad y mayor distensibilidad, que permiten lograr tasas de continencia más elevadas en comparación con las neovejigas de intestino grueso. La evidencia sugiere que el colon con pared muscular es menos distensible y que puede almacenar orina con presiones más elevadas que el íleon (Hinman, 1988). Asimismo, varios estudios clínicos han comprobado que las características urodinámicas del íleon parecen ser superiores a las del colon. Berglund y col. (1987) demostraron la ventaja de los reservorios ileales sobre los cecales. Lytton y Green (1989) comprobaron que los reservorios ileales parecían acumular mayores volúmenes con presiones más bajas que los reservorios de colon derecho. Davidsson y col. (1992) evaluaron los perfiles urodinámicos de las neovejigas construidas con íleon y colon derecho y hallaron que aunque el volumen era similar, la presión a la máxima capacidad era mucho menor en el reservorio ileal. Además, la atrofia de la mucosa, con menor reabsorción de los componentes de la orina, parecía más confiable que en los reservorios de intestino grueso (Norlen y Trasti, 1978). Debido a estas razones, además de la facilidad con la que se puede manipular el intestino delgado du-

rante la cirugía, se prefiere el uso de íleon en lugar de un segmento de intestino grueso para construir el reservorio continente.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

El tipo de derivación urinaria que se va a construir depende de una combinación de factores clínicos y de las preferencias del paciente, que deben ser comentados con detalles antes de la operación. **Se debe ofrecer una explicación honesta y bien informada sobre las diversas opciones y sobre los riesgos y beneficios a corto y largo plazo de cada forma de derivación urinaria. También puede ser útil hacer que el enfermo hable con otros pacientes que se sometieron a las diversas formas de reconstrucción.** Se les puede ofrecer derivaciones urinarias no continentes a través de conductos (colon o íleon), derivaciones cutáneas continentes que requieren cateterismo intermitente o reconstrucciones del tracto urinario inferior por medio de neovejigas ortotópicas hacia la uretra. **Los interesados en derivaciones ortotópicas deben comprender que la decisión definitiva solo se toma en el momento de la cirugía por medio del análisis intraoperatorio por congelación de los márgenes quirúrgicos distales para asegurar un tratamiento adecuado del cáncer. Si hay tumor en el margen quirúrgico distal, el paciente es un candidato inapropiado para el sustituto ortotópico de la vejiga y se debe construir la derivación por medio de un reservorio cutáneo continente o de un conducto, de acuerdo con la preferencia del paciente comentada en forma previa. En consecuencia, en todos los casos, el terapeuta especializado en enterostomías debe señalar un sitio apropiado para el estoma cutáneo y todos los pacientes deben aprender cómo cateterizarse, para el caso que sea necesario.**

Se debe efectuar una evaluación radiológica o colonoscópica de todo el intestino grueso cuando se va a emplear una porción de colon para construir la neovejiga. Por lo general, no es necesario obtener radiografías si solo se va a usar intestino delgado para la construcción de la neovejiga. Asimismo, hallazgos patológicos intraoperatorios no sospechados en varias porciones del intestino pueden hacer necesario usar una porción diferente de intestino. En consecuencia, el cirujano reconstructivo debe estar capacitado para usar intestino grueso o delgado cuando construye un reservorio continente.

Se deben respetar dos criterios importantes cuando se considera en qué pacientes es apropiada la derivación urinaria ortotópica. En primer lugar, el mecanismo rabdoesfinteriano debe permanecer intacto para poder funcionar como dispositivo continente que almacena orina. En segundo lugar, bajo ninguna circunstancia se debe comprometer la operación del cáncer para efectuar la reconstrucción de la anastomosis ureteroentérica, para conservar la uretra o los márgenes quirúrgicos. Si antes de la cirugía se puede adquirir la seguridad de respetar estos criterios, el paciente puede considerarse un candidato apropiado para la derivación urinaria ortotópica.

MECANISMO DE CONTINENCIA EN PACIENTES SOMETIDOS A DERIVACIONES ORTOTÓPICAS

Las disecciones neuroanatómicas e histológicas precisas de la pelvis y la uretra humanas permitieron comprender mejor el mecanismo rabdoesfinteriano y el fundamento de la continencia en pacientes sometidos a cirugía pelviana radical (Borirakchanyavat y col., 1997; Colleselli y col., 1998; Strasser y Bartsch, 2000). Si se conoce bien y se comprende cómo preservar durante la cirugía la configuración anatómica del complejo del rabdoesfínter, junto con la inervación pudenda correspondiente, se puede optimizar la obtención de un mecanismo de continencia y permitir una micción voluntaria después de la cirugía (Borirakchanyavat y col., 1997; Strasser y Bartsch, 2000).

Gran parte del conocimiento sobre el complejo del rabdoesfínter proviene de estudios anatómicos refinados en la uretra femenina. Colleselli y col. (1998) realizaron disecciones microneuroanatómicas extensas, exámenes histológicos y reconstrucción de imágenes en tres dimensiones (3-D) para definir mejor la anatomía del esfínter uretral y del rabdoesfínter en mujeres. Aunque estas disecciones se llevaron a cabo en cadáveres femeninos, se describieron observaciones y hallazgos similares en hombres (Strasser y Bartsch, 2000) y éstas permitieron lograr un abordaje anatómico más preciso para mantener el mecanismo de continencia en todos los pacientes sometidos a cistectomía y a sustitución ortotópica.

El sistema del esfínter uretral femenino está compuesto por músculo liso inervado por el sistema nervioso autónomo y por músculo estriado inervado por nervios somáticos. **Hay un acuerdo general que indica que los nervios autónomos que inervan el esfínter muscular liso se originan en el plexo pelviano** (Colleselli y col., 1998). **Sin embargo, la inervación del sistema esfinteriano urinario voluntario genera cierta controversia. La mayor parte de los investigadores interesados está de acuerdo en que es probable que el rabdoesfínter esté inervado por ramas del nervio pudendo** (Borirakchanyavat y col., 1997; Stenzl y col., 1997; Colleselli y col., 1998).

En un intento por definir mejor la inervación del complejo del rabdoesfínter, Colleselli y col. (1998) realizaron disecciones neuroanatómicas en piezas de fetos femeninos y en cadáveres de mujeres adultas no operadas. El objetivo de las disecciones era confirmar la anatomía y la topografía del sistema esfinteriano uretral femenino y su inervación, para efectuar exenteraciones anteriores con conservación de la uretra y otros procedimientos quirúrgicos pelvianos radicales. Con la ayuda de la reconstrucción tomográfica tridimensional de los cortes histológicos, **Colleselli y col. (1998) demostraron que las fibras autónomas del plexo pelviano inervaban el cuello de la vejiga. Estas fibras autónomas que inervan las vísceras pelvianas provienen de los plexos pelvianos y transcurren por las caras externas del recto y la vagina. Estas fibras nerviosas se dirigen en sentido caudal hasta el cuello vesical y la parte proximal de la uretra. Algunas de estas fibras surgen de una fibra ancha en el límite inferior de la pared vaginal externa e ingresan en el cuello vesical y la porción cefálica de la uretra desde la**

cara posteroexterna. Estos nervios autónomos no parecen cumplir una función en la inervación del rabdoesfínter o del mecanismo de continencia y se sacrifican durante la parte exenterativa de la operación.

En el mismo estudio, Colleselli y col. (1998) hallaron que la porción principal del músculo estriado que corresponde al rabdoesfínter estriado se ubica en las caras ventral y lateral de la uretra (en forma de omega). No se pudo identificar un límite claro y definido entre el músculo liso en la parte superior y el músculo estriado en la parte inferior. En cambio, se observó una transición gradual en el tercio medio de la uretra, con fibras de ambos tipos musculares mezcladas. Se observó que esta área corresponde a la región de continencia en los estudios fluorourodinámicos realizados en mujeres sometidas a reconstrucciones ortotópicas después de la cistectomía (Grossfeld y col., 1996).

Es importante destacar que la inervación del rabdoesfínter estriado se origina en el nervio pudendo (Colleselli y col., 1998). Las ramas del nervio pudendo que transcurren por debajo del músculo elevador pueden ser rastreadas hasta el rabdoesfínter. Hay fibras delgadas que provienen de la porción perineal del nervio pudendo y transcurren por debajo del diafragma urogenital, para ingresar en la parte externa de la porción caudal de la uretra. **En consecuencia, toda cirugía pelviana que quiera mantener la inervación del rabdoesfínter debe evitar la disección excesiva del piso de la pelvis, por donde transcurren las ramas del nervio pudendo hacia el complejo esfinteriano.** Estos hallazgos han sido respaldados en la clínica. La experiencia clínica creciente en mujeres sometidas a cistectomía con exéresis del cuello vesical y de la porción proximal de la uretra ha demostrado resultados excelentes con la continencia cuando se efectuó una disección anterior mínima en el piso de la pelvis y se pudo conservar el sistema esfinteriano de la uretra y su inervación (Stein y col., 1997; Stenzl y col., 1997).

En un estudio neuroanatómico efectuado en pelvis cadavéricas masculinas, se describieron hallazgos anatómicos e inervación similares. **Strasser y Bartsch (2000) describieron el rabdoesfínter masculino como una unidad muscular independiente que no está en contacto directo con las fibras del músculo elevador del ano.** Estas disecciones demostraron que el esfínter masculino no forma un anillo muscular horizontal alrededor de la uretra membranosa. En cambio, el rabdoesfínter masculino es una cubierta muscular situada en el sector ventral y por fuera de la uretra membranosa y de la próstata, cuyo centro es un asa en forma de omega que rodea la uretra membranosa. **También se observó que la inervación del rabdoesfínter masculino proviene de ramas delgadas que se originan en el nervio pudendo.** Estos autores sugirieron correctamente que el rabdoesfínter o la inervación pudenda alteran el mecanismo esfinteriano en los hombres (Strasser y Bartsch, 2000).

El complejo sistema de sostén musculoaponeurótico uretral también puede cumplir una función en el mecanismo de continencia en pacientes sometidos a sustituciones ortotópicas. Una cistectomía bien realizada debe prestar atención específica a la inervación pudenda, al piso de la pelvis y al sistema de sostén musculoaponeurótico de la parte proximal de la uretra. Son necesarios estudios adicionales para definir y comprender mejor el complejo mecanismo de continencia rabdoesfinteriano, a fin de guiar el abordaje quirúrgico y optimizar los resultados en pacientes sometidos a reconstrucciones ortotópicas.

PRESERVACIÓN DE LA CONTINENCIA

Con el advenimiento de la derivación urinaria ortotópica, la preservación del mecanismo de continencia rabdoesfinteriano se convirtió en un importante objetivo funcional del tratamiento quirúrgico del paciente sometido a cistectomía, solo secundario al de la extirpación completa de la neoplasia. Es probable que la continencia después de la reconstrucción ortotópica dependa de una combinación de las características del reservorio (gran capacidad, baja presión) así como del mecanismo por el cual se excreta la orina (continencia). **Por lo general, se cree que la cistectomía radical elimina el reflejo normal de aumento de la presión uretral durante el llenado del reservorio** (Tanagho y col., 1966). **Se considera que esta pérdida del estímulo aferente desde el detrusor hacia el sistema nervioso central es responsable, en parte, de la peor continencia durante la noche en pacientes con un sustituto ortotópico. Este fenómeno no suele aparecer en pacientes con prostatectomía radical. Por lo tanto, el complejo del rabdoesfínter debe ser conservado al máximo para obtener un mecanismo de continencia funcional.**

Sobre la base de estudios neuroanatómicos (Schlegel y Walsh, 1987; Brendler y col., 1990) y gracias al refinamiento constante de las técnicas quirúrgicas aplicadas en la prostatectomía radical retropúbica, cada vez se evidencia más la importancia del complejo esfinteriano uretral estriado externo para mantener la continencia en pacientes sometidos a reconstrucciones ortotópicas después de la cistectomía radical. Se ha sugerido que además de preservar el rabdoesfínter y su inervación pudenda, la conservación de la inervación autónoma del cuerpo cavernoso (nervio pelviano y plexo hipogástrico inferior) puede mejorar o ayudar a mantener la inervación de la uretra membranosa y, por lo tanto, lograr mejor continencia urinaria en los candidatos a la derivación ortotópica (Schlegel y Walsh, 1987; Turner y col., 1997).

Turner y col. (1997) examinaron el efecto de una técnica de cistectomía con conservación de los nervios sobre la continencia en 165 hombres sometidos a cistectomía y a la construcción de una neovejiga ileal. Se intentó la conservación bilateral de los nervios en 20 hombres, la conservación unilateral en 96 y ninguna conservación en 49. Luego se examinaron los resultados funcionales del intento por conservar los nervios y la influencia de la edad sobre la continencia. Los tiempos medianos hasta lograr la continencia diurna y nocturna fueron 3 y 9 meses en todos los hombres, respectivamente. Se informaron mejorías significativas en la continencia en los pacientes sometidos a procedimientos con conservación de los nervios en comparación con los que no conservaron

los nervios, y en hombres menores de 65 años en comparación con los mayores de 65 años. En este estudio, la cistectomía con conservación de los nervios también se asoció en forma significativa con mejoría de la continencia (diurna y nocturna) en el análisis multivariado. **Los autores sugirieron que el intento por conservar los nervios podía asociarse con mejoría de la continencia urinaria después de la sustitución vesical ortotópica. Sin embargo, comentaron con razón que la técnica que intentaba conservar los nervios podía significar simplemente que se realizara una disección más cuidadosa y meticulosa alrededor del vértice de la próstata, que lograba una reducción subsecuente de la lesión del mecanismo esfinteriano.** Es interesante señalar que de los 20 pacientes sometidos a técnicas de conservación bilateral de los nervios, solo 1 (5%) presentó erecciones posoperatorias (Turner y col., 1997).

Algunos autores han sugerido que la cistectomía con conservación de los nervios simpáticos también podía ser importante para mantener la continencia en mujeres con derivaciones ortotópicas (Stenzl y col., 1995a; Hautmann, 1997). Otros autores han sacrificado los nervios autónomos que transcurren por la cara externa del útero y la vagina en forma sistemática y se han basado con éxito en la inervación pudenda del complejo rabdoesfinteriano para la continencia (Stein y col., 1997). De hecho, se han observado buenos resultados en mujeres sometidas a reconstrucciones completas del intestino y el tracto urinario después de la exenteración pelviana total con exéresis de toda la inervación autónoma de la pelvis. Esto vuelve a respaldar el concepto de que la inervación autónoma no es esencial para conservar el mecanismo de continencia. Si bien no se comprende bien, es posible que, como indicó Hautmann (1997), la preservación de los nervios simpáticos contribuya a la alta incidencia de la denominada hipercontinencia y de la retención urinaria en mujeres que requieren cateterismo intermitente continuo.

Técnica quirúrgica para preservar la continencia

Es importante prestar atención a los detalles anatómicos y quirúrgicos para optimizar la evolución funcional y clínica en pacientes sometidos a derivación ortotópica después de la cirugía pelviana radical. **Es esencial manipular muy poco las fibras musculares del rabdoesfínter, las inserciones aponeuróticas y la inervación correspondiente para ofrecer continencia urinaria óptima** (Stein y col., 1997; Colleselli y col., 1998; Stenzl y col., 1998; Strasser y Bartsch, 2000). El nervio pudendo aporta la inervación somática para el rabdoesfínter e ingresa a este músculo en el periné a través del nervio perineal y desde la pelvis a través de la rama intrapelviana del nervio pudendo. **El rabdoesfínter está inervado por ramas del nervio pudendo, que transcurren por la pared de la pelvis y debajo de la fascia endopelviana. Por lo tanto, durante cualquier cirugía pelviana debe hacerse una disección mínima en la musculatura del elevador del piso de la pelvis, para evitar la lesión de la inervación del rabdoesfínter.**

Disección apical anterior en el hombre. La técnica de linfadenectomía pelviana bilateral con cistoprotatectomía radical en bloque está bien establecida (Skinner, 1981). Es esencial preparar la uretra y conservar el mecanismo de continencia cuando se prevé la realización de una derivación ortotópica. **En hombres, puede maximizarse la efectividad del mecanismo de continencia si se reduce al mínimo la disección en la región del piso pelviano y la uretra anterior.** Es importante prestar atención a los detalles quirúrgicos, y esto merece una mención especial.

Solo después de liberar por completo la pieza de cistectomía y trasladarla hacia atrás, se dirige la atención a la parte anterior a la uretra. La disección posterior no se debe extender distal al vértice de la próstata. Se seccionan todas las conexiones fibroareolares entre la pared anterior de la vejiga, la próstata y la superficie inferior de la sínfisis del pubis. Se incide la fascia endopelviana junto a la próstata y se separan con cuidado los músculos elevadores de las porciones lateral y apical de la próstata. Se identifica, liga y secciona la rama superficial de la vena dorsal profunda. Mientras se ejerce tensión sobre la próstata hacia atrás, se identifican los ligamentos puboprostáticos y se seccionan justo debajo del pubis y por fuera del complejo venoso dorsal profundo, que transcurre entre estos ligamentos. **Se debe tener cuidado de evitar la disección amplia en esta región. Los ligamentos puboprostáticos solo deben ser incididos lo suficiente para permitir una disección apical apropiada de la próstata.** Luego, el vértice de la próstata y la uretra membranosa pueden ser palpados.

Se han desarrollado varios métodos que permiten controlar en forma apropiada el plexo venoso dorsal. Se puede introducir con cuidado una pinza curva por debajo del complejo venoso dorsal y delante de la uretra. Luego se liga el complejo venoso con un punto de material absorbible 2-0 y se secciona cerca del vértice de la próstata. Todo sangrado proveniente del complejo venoso seccionado puede ser controlado con un punto de material absorbible como el ácido poliglicólico 2-0. Existe una forma un poco diferente, que consiste en asir el complejo venoso dorsal con una pinza Allis larga en el vértice de la próstata. Luego se puede efectuar un punto en ocho de material absorbible 2-0 bajo visión directa por delante de la uretra (distal al vértice de la próstata) alrededor del complejo venoso dorsal reunido. **Este punto es más fácil de colocar si el cirujano enfrenta la cabecera de la camilla y con el portaagujas perpendicular al paciente.** Luego se repara el punto con una pinza hemostática. **Esta maniobra evita el pasaje innecesario de los instrumentos entre el complejo venoso dorsal y el rabdoesfínter, que podría lesionar estas estructuras y comprometer el mecanismo de continencia.** Después de ligar el complejo, éste puede ser seccionado con instrumental afilado, para lograr una excelente exposición de la superficie anterior de la uretra. Una vez ligado el complejo, se puede usar una sutura para fijarlo mejor. **Luego se emplea la sutura para suspender la parte anterior del complejo venoso al periostio, lo cual permite restaurar la fijación anterior del complejo venoso dorsal y los ligamentos puboprostáticos y mejorar la recuperación de la continencia.**

En ese momento se expone la parte anterior de la uretra. Independientemente de la técnica empleada, se incide la uretra a 270 grados, un poco más arriba del vértice de la próstata. Se colocan seis puntos de ácido poliglicólico 2-0 en la uretra en forma circunferencial, con cuidado de incorporar solo la mucosa y la submucosa del músculo uretral estriado de la cara anterior del esfínter. Se clampea la sonda uretral y se corta distal a este clampeo. Luego se colocan dos puntos adicionales que incorporan la cara posterior del músculo rectouretral o la extensión caudal de la fascia de Denonvilliers. Tras esto, se secciona la cara posterior de la uretra y se retira la pieza.

En forma alternativa, se puede seccionar el sector distal del complejo venoso dorsal profundo con instrumental afilado sin ligar los vasos. La tracción cefálica sobre la próstata elonga las partes proximal y membranosa de la uretra y permite esqueletizar la uretra. Se vuelven a seccionar los dos tercios anteriores de la uretra y se expone la sonda uretral. Luego se colocan seis puntos en la cara anterior de la uretra bajo visión directa. Si el complejo venoso dorsal se incidió con instrumental afilado y sin ligar los vasos, se lo incluye en las suturas, y su extremo actúa como escudo sobre el rabdoesfínter. Esta maniobra permite comprimir el complejo venoso dorsal contra la uretra con propósitos hemostáticos. Se vuelve a introducir la sonda uretral en la uretrotomía, se clampea del lado vesical y se secciona. La tracción de la parte superior de la vejiga con la sonda clampeada ocluye el cuello de la vejiga, impide la diseminación del tumor desde la vejiga y permite exponer la parte posterior de la uretra. Se colocan dos puntos adicionales en la cara posterior de la uretra, que incorporan el músculo rectouretral o la parte distal de la fascia de Denonvilliers. Luego se secciona la cara posterior de la uretra y se retira la pieza. Se reparan los puntos uretrales en forma apropiada para identificar su ubicación y se colocan debajo de un campo hasta completar la anastomosis uretroentérica. En esta zona, el sangrado proveniente de la vena dorsal suele ser mínimo. Si es necesario obtener hemostasia adicional, se pueden colocar uno o dos puntos en la cara anterior de la uretra para detener el sangrado.

Más allá de la técnica utilizada, se efectúa el análisis del margen uretral distal (vértice de la próstata) por congelación para descartar el compromiso tumoral. En este momento se toma la decisión definitiva de construir un sustituto vesical ortotópico. Si no hay evidencias de tumor, se puede iniciar la reconstrucción ortotópica. Es importante obtener una muestra quirúrgica adecuada del borde distal (uretra) de la pieza de cistectomía, para facilitar la evaluación histológica que realizará el anatomopatólogo.

Disección anterior en la mujer. La realización de una derivación ortotópica en mujeres, requiere considerar varios aspectos técnicos para optimizar el mecanismo de continencia. Al disecar los pedículos posteriores se incide el vértice de la cara posterior de la vagina, justo distal al cérvix. Esta incisión se extiende hacia adelante a lo largo de las paredes vaginales lateral y anterior para formar un corte circunferencial. Luego se toma la pared vaginal anteroexterna con una pinza de Kocher curva. Esto permite ejercer contratracción y facilita la disección entre la pared vaginal anterior y la pieza vesical. La disección meticulosa del plano apropiado impide ingresar en la cara posterior de la vejiga y reduce la cantidad de sangrado en esta área rica en vasos. **La disección de este plano posterior y del pedículo vascular se efectúa mejor con instrumental afilado y se extiende justo distal a la unión vesicouretral. La palpación del balón de la sonda Foley ayuda a identificar esta región.** Esta disección debe lograr la conservación efectiva de la pared anterior de la vagina funcional, que incluso puede ayudar a sostener la parte proximal de la uretra a través de un complejo sistema de sostén musculoaponeurótico que se extiende desde el piso de la pelvis.

En forma alternativa, en el caso de que exista un tumor que invade en profundidad la pared vesical posterior y en el que preocupa la preservación de un margen quirúrgico adecuado, se puede resecar la pared vaginal anterior en bloque con la pieza de cistectomía. Tras seccionar el vértice vaginal posterior, se considera a la pared vaginal lateral como pedículo posterior y ésta se secciona en un sector distal a él. **Esto deja a la pared vaginal anterior unida a la parte posterior de la pieza vesical.** Una vez más, el balón de la sonda Foley facilita la identificación de la unión vesicouretral. Entonces se diseca el plano quirúrgico entre la unión vesicouretral y la pared vaginal anterior, en dirección distal con respecto a esta zona. Se moviliza 1 cm de la parte proximal de la uretra a la vez que el resto de la uretra permanece intacta junto con la pared vaginal anterior. **Es necesario reconstruir la vagina por medio de una técnica en forma de "concha de almeja" (horizontal) o latero-lateral (vertical). Otros medios para reconstruir la vagina son el colgajo de recto miocutáneo, el cilindro destubulizado de íleon, el colgajo peritoneal o el colgajo de epiplón** (Stein y col., 1994b; Esrig y col., 1997).

Una vez completada la disección de la cara posterior, se pinza el cuello de la vejiga para evitar la diseminación del tumor de la vejiga cuando se secciona la uretra. Mediante tracción suave, se secciona toda la parte proximal de la uretra distal al cuello vesical y a la pinza y se retira la pieza. Se ubica la uretra femenina en una posición más anterior que la masculina, para facilitar la colocación de por lo menos 8 a 10 puntos en la uretra después de resecar la pieza. **Se efectúa el análisis del margen quirúrgico de la cistectomía por congelación para excluir la presencia de tumor.**

Si se preservó la pared vaginal anterior, se cierra el vértice de la vagina con puntos absorbibles y luego se suspende. Ésta se puede suspender al ligamento de Cooper para evitar el prolapso vaginal posquirúrgico o la formación de un enterocele. Alternativamente, se puede efectuar una colposacropexia con incorporación de una malla de Marlex para fijar la vagina sin angulaciones o tensiones inadecuadas (la preferencia de los autores). Más allá de la forma de reconstruir la vagina, se puede colocar un pedículo epiploico bien vascularizado entre la vagina reconstruida y la neovejiga, que se fija en forma apropiada a los músculos elevadores del ano para separar las líneas de puntos y evitar la fistulización entre la anastomosis vaginal y la uretroentérica o la neovejiga.

RECURRENCIA URETRAL Y PELVIANA EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA DESPUÉS DE LA CISTECTOMÍA

Es esencial seleccionar bien al paciente desde la perspectiva del cáncer para reducir la incidencia y la morbimortalidad asociada de recurrencias uretrales o pelvianas del cáncer de vejiga después de la cistectomía radical. Éstos son aspectos oncológicos separados que se relacionan con las derivaciones ortotópicas que deben ser comentados. Es importante destacar que como la reconstrucción ortotópica del tracto urinario inferior se aplicó primero en hombres, hay más experiencia y datos con seguimientos más prolongados que en mujeres sometidas a la misma forma de derivación urinaria. **De todos modos, nunca se debe construir una derivación ortotópica si hay elevada probabilidad de recurrencia tumoral en la uretra conservada o si la recurrencia pelviana pudiera afectar las características funcionales de la neovejiga.** Por lo tanto, es importante comprender con claridad los diversos factores de riesgo para la recurrencia uretral y el probable impacto de la recurrencia pelviana local sobre el sustituto vesical ortotópico en hombres y mujeres. Tales factores de riesgo orientarán las decisiones clínicas hacia la forma de derivación más apropiada y ayudarán a reducir las secuelas relacionadas con las recurrencias uretrales y pelvianas.

Recurrencia uretral

El carcinoma primario de células transicionales de la mucosa uretral es raro. Es más común el tumor de células transicionales de la uretra, que aparece en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga. Por lo general, se considera que los tumores de uretra en pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga representan una manifestación secundaria del defecto multicéntrico en la mucosa primaria de células transicionales, que produjo el tumor de vejiga original. En consecuencia, el término *recurrencia uretral* es un poco engañoso; en efecto, sugiere el fracaso del tratamiento definitivo del cáncer de vejiga como causa de la lesión uretral, cuando es probable que la mayor parte de los tumores uretrales representen solo otra aparición del carcinoma de células transicionales en el urotelio remanente. Ésta es una manifestación de la naturaleza multicéntrica bien conocida del carcinoma de células transicionales. Como la cistectomía radical emergió como el tratamiento más efectivo para el cáncer de vejiga invasor y como cada vez se construyen más derivaciones ortotópicas con la uretra nativa intacta, el destino de la uretra remanente se ha convertido en un tema con importancia cada vez mayor.

Recurrencia uretral en hombres. El riesgo global de recurrencia del carcinoma de células transicionales en la uretra masculina después de la cistectomía es de alrededor del 10% en hombres (Freeman y col., 1994). Hay diferencias evidentes entre las distintas series informadas, que pueden obedecer a variaciones generadas por poblaciones heterogéneas, diferencias en el seguimiento, diferencias en los estadios anatomopatológicos, pacientes que solo fueron sometidos a cistectomía y diversas formas de compromiso de la uretra prostática. Además, al realizar uretrectomía profiláctica algunas series excluyeron del análisis a los pacientes de alto riesgo del grupo en riesgo. **En un gran análisis conjunto de 18 series, Freeman y col. (1994) informaron un total de 208 recurrencias tumorales en la parte anterior de la uretra en 2.062 pacientes (10,1%) sometidos a cistectomía por cáncer de vejiga. Esta cifra proporciona una buena estimación del riesgo global de aparición de una recurrencia uretral después de la cistectomía por carcinoma de células transicionales de vejiga.**

Se analizaron las características específicas del cáncer primario de vejiga para determinar si algún parámetro anatomopatológico en particular puede predecir o identificar a los pacientes con alto riesgo de recurrencia uretral después de la cistectomía. Fueron varios los factores de riesgo anatomopatológicos involucrados, entre los cuales se incluyeron tumores papilares, multifocalidad tumoral, compromiso tumoral del trígono o del cuello vesical, asociación con carcinoma in situ del tracto urinario superior, carcinoma in situ de vejiga y diversos compromisos de la próstata (uretra, conductos o estroma) (Freeman y col., 1994).

La cantidad creciente de información sugiere que, por mucho, el criterio más ominoso para la recurrencia tumoral en la uretra es el compromiso de la uretra prostática. En 1956, Ashworth informó por primera vez que los pacientes con compromiso de la uretra prostática tenían mayor riesgo de afectación de la uretra después de la cistectomía. Se observó el compromiso tumoral de la uretra en cinco de siete pacientes (71%) que después desarrollaron tumores en la uretra anterior. Otras series posteriormente confirmaron este hallazgo (Raz y col., 1978; Faysal, 1980; Hardeman y Soloway, 1990; Levinson y col., 1990; Tobisu y col., 1991). **Freeman y col. (1994) informaron sobre seis estudios en los cuales 21 de 122 pacientes (25%) con alguna forma de compromiso de la uretra prostática desarrollaron un tumor de la uretra anterior después de la cistectomía radical por cáncer de vejiga.**

El grado de compromiso de la uretra prostática también parece conferir riesgo variable de recurrencia uretral. Hardeman y Soloway (1990) hallaron recurrencias en la uretra anterior en 11 de 30 pacientes (37%) con tumores en la uretra prostática. En este estudio, ningún paciente con tumor de la mucosa de la uretra prostática exclusivamente desarrolló recurrencias, mientras que en el 25% de los hombres con compromiso de los conductos prostáticos y en el 64% de los hombres con compromiso de la estroma prostática se manifestaron recurrencias uretrales. En la misma serie, solo 2 de los 56 pacientes (4%) con tumores que no comprometían la uretra prostática padecieron recurrencias uretrales (Hardeman y Soloway, 1990). En otro estudio, Levinson y col. (1990) hallaron que 67% de las recurrencias uretrales estaban asociadas con compromiso de la uretra prostática; ningún paciente con tumor limitado a la mucosa de la uretra prostática, 10% de los pacientes con compromiso de los conductos prostáticos y 30% de aquellos con compromiso de la estroma prostática desarrollaron recurrencias uretrales.

En una amplia serie de enfermos sometidos a cistectomía radical por cáncer de vejiga, Freeman y col. (1996) publicaron un informe sobre 436 pacientes y confirmaron que la extensión del compromiso tumoral en la próstata parecía ofrecer información pronóstica con respecto a la recurrencia en la uretra anterior. Se identificaron 34 recurrencias uretrales luego de una mediana de 1,6 años de la cistectomía. Se calculó que la probabilidad global de recurrencia uretral en los 246 pacientes de este estudio era de alrededor del 8% a los 5 años. **Los pacientes con tumores que comprometían alguna porción de la próstata (que no se sometieron a uretrectomía profiláctica después de la derivación cutánea o que estaban bajo control después de una derivación ortotópica) tuvieron un riesgo significativamente mayor de recurrencia uretral. El riesgo aumentó en forma significativa cuando la estroma prostática estaba invadida por tumor.** De los 75 pacientes con carcinomas de células transicionales con compromiso anatomopatológico de la próstata después de la cistectomía, 13 (17%) desarrollaron recurrencias uretrales. La probabilidad de recurrencia uretral a los 5 años en caso de compromiso superficial (mucosa y conductos, sin estroma) fue del 15%, en comparación con el 21% si el tumor de próstata invadía la estroma. Los pacientes sin compromiso de la uretra prostática tuvieron solo 6% de probabilidad de recurrencia uretral, significativamente menor que la de los pacientes con compromiso prostático (Freeman y col., 1996). **En forma global, estos estudios sugieren que la invasión de la estroma prostática es el predictor aislado más poderoso de recurrencia en la uretra anterior después de la cistectomía realizada por cáncer de vejiga.**

Una vez comprendido el hecho de que el compromiso tumoral prostático aumenta el riesgo de recurrencia del tumor en la uretra después de la cistectomía, parecería lógico identificar a estos pacientes antes de la operación. Se ha comunicado que las biopsias profundas de la próstata mediante resección transuretral, en forma preferible en horas 5 y 7 a la altura del colículo seminal, pueden ayudar a identificar a los pacientes con compromiso tumoral de la próstata (Wood y col., 1989; Sakamoto y col., 1993). **La posibilidad de diagnosticar el compromiso tumoral de la próstata antes de la cistectomía en forma confiable identificaría a los pacientes con riesgo elevado de presentar recurrencias uretrales, que se podrían beneficiar con la uretrectomía profiláctica. Sin embargo, se ha puesto en duda la confiabilidad de las biopsias prostáticas transuretrales preoperatorias** (Lebret y col., 1998). **Esto, sumado al hecho de que los investigadores han demostrado baja incidencia de recurrencias uretrales después de la derivación ortotópica (incluso aunque exista compromiso tumoral de la próstata) si el análisis intraoperatorio por congelación de la parte proximal de la uretra no evidencia tumor, sugiere que no sería necesario realizar biopsias prostáticas preoperatorias** (Freeman y col., 1996; Iselin y col., 1997).

Otros factores de riesgo antes descritos parecen ser menos importantes para predecir recurrencias en la uretra. Varios investigadores han evaluado la presencia de carcinoma in situ en la vejiga como factor de riesgo para la recurrencia en la uretra. Tobisu y col. (1991) hallaron recurrencias en la parte anterior de la uretra en 1 solo paciente de 14 (7%) con carcinoma in situ por anatomía patológica. Levinston y col. (1990) hallaron 1 (3%) neoplasia uretral en 37 pacientes con carcinoma in situ, tumores multifocales de vejiga o ambos sometidos a uretrectomía y cistectomía simultánea. Hardeman y Soloway (1990) controlaron 22 pacientes con carcinoma in situ, tumores multifocales o ambos después de la cistectomía (sin compromiso de la uretra prostática) y 1 solo paciente (5%) desarrolló una recurrencia. Por último, Freeman y col. (1996) evaluaron las características anatomopatológicas de la pieza vesical y hallaron que el carcinoma in situ y los tumores multifocales no se asociaban en forma individual con un riesgo significativo de recurrencia en la uretra anterior en un grupo grande de pacientes. **La presencia de carcinoma in situ, en consecuencia, no debe contraindicar la realización de una derivación ortotópica.**

Parece que las manifestaciones de enfermedad multifocal, como carcinoma in situ y tumores del tracto superior, no confieren riesgo significativo de recurrencia uretral cuando se controla el compromiso de la uretra prostática. No obstante, estos factores de riesgo pueden adquirir significación cuando se los considera en forma conjunta. En un análisis multivariado, Tobisu y col. (1991) demostraron que el riesgo de recurrencia uretral aumentaba más de dos veces por cada factor de riesgo adicional. La conclusión sobre la aditividad de los factores de riesgo puede ser de utilidad en la clínica; **sin embargo, no necesariamente deben contraindicar la derivación ortotópica. En efecto, pueden ser útiles para colaborar en el seguimiento de los pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas o bien recomendar la uretrectomía profiláctica después de la cistectomía si se ha realizado una forma de derivación cutánea.**

En vista de tal información, los autores proponen que el compromiso tumoral de la próstata no impida necesariamente la reconstrucción ortotópica, siempre que el tumor no comprometa el margen de la región apical de la uretra prostática en el análisis por congelación en el momento de la cirugía. Asimismo, los autores aportaron datos prospectivos en mujeres que respaldan la idea de que el análisis por congelación de los márgenes quirúrgicos distales durante la operación puede ser un método preciso para evaluar la histología de la uretra (Stein y col., 1998a). **Con un patólogo experimentado, los hallazgos histológicos en el momento de la cirugía se confirmaron después de la cirugía con el análisis anatomopatológico sistemático. Por lo tanto, parece que la uretra puede ser evaluada en forma apropiada desde el punto de vista histológico en el momento de la cirugía.**

Otros centros adoptaron una filosofía similar, con resultados clínicos comparables. Iselin y col. (1997) evaluaron 70 pacientes sometidos a cistectomía por carcinoma de células transicionales para determinar si la preservación de la uretra y la sustitución ortotópica les generaba riesgo de padecer recurrencias uretrales o muerte secundaria a las recurrencias. De los 70 pacientes, 14 tenían tumores de próstata concomitantes: 10 carcinomas in situ, 1 compromiso tumoral ductal y 3 compromisos

tumorales estromales. La tasa de recurrencia uretral global fue del 3% en todo el grupo a los 35 meses de seguimiento, en comparación con el 7% en los pacientes con algún compromiso tumoral de la próstata. En forma global, de los 14 casos con carcinomas de células transicionales de la próstata, solo 1 (7%) desarrolló recurrencia uretral y esta recurrencia no fue la causa de la muerte del individuo. Estos autores sugirieron que las pautas para la resección uretral debían ser más libres, para aumentar las oportunidades de reconstrucción ortotópica sin generar mayor riesgo de muerte debida al carcinoma de células transicionales (Iselin y col., 1997).

Si bien se sabe que el compromiso tumoral de la próstata es un factor de riesgo para la recurrencia del tumor uretral, estos pacientes pueden ser difíciles de identificar antes de la operación (Lebret y col., 1998). Asimimo, los datos sugieren que los hombres sometidos a derivaciones ortotópicas, incluso aunque tengan factores de alto riesgo de padecer recurrencia uretral, parecen presentar menor incidencia de recurrencias uretrales en comparación con un grupo similar de hombres sometidos a derivaciones cutáneas (Freeman y col., 1996). **Como consecuencia, aparecen datos que sugieren que puede ser razonable abandonar las biopsias prostáticas preoperatorias y realizar análisis por congelación del vértice de la uretra prostática en el momento de la cirugía para determinar qué hombres son apropiados para la derivación urinaria ortotópica.**

Recurrencia uretral en mujeres. Si bien se conocen la incidencia, el significado clínico y los factores de riesgo de la recurrencia uretral en hombres con carcinoma de células transicionales de vejiga, se sabía poco acerca del compromiso tumoral de la uretra en mujeres antes de la era de la derivación ortotópica. Diversas causas contribuían a esta falta de información. En primer lugar, es evidente que las mujeres tienen menor incidencia de carcinoma de células transicionales que los hombres. En segundo lugar, en mujeres sometidas a cistectomía radical se solía llevar a cabo la uretrectomía profiláctica y, antes del advenimiento de la reconstrucción ortotópica del tracto urinario inferior, el análisis de la uretra femenina no habría ofrecido en forma necesaria algún tipo de información clínica o anatomopatológica adicional porque su exéresis era habitual. En tercer lugar, desde el punto de vista del cáncer, la uretra femenina es más corta y está más cerca de la vejiga y, en forma potencial, del tumor. Por lo tanto, la realización de derivaciones ortotópicas en mujeres sin comprender la probabilidad de compromiso tumoral de la uretra y sin una definición clara de los factores de riesgo podría poner en peligro el éxito de la cirugía para el cáncer y asociarse con tasas de recurrencia uretral, vaginal o pelviana inaceptables. Como consecuencia del interés creciente por la derivación ortotópica en mujeres después de la cistectomía por cáncer de vejiga, se ha descubierto que es esencial identificar la incidencia y los factores de riesgo de padecer un compromiso tumoral en la uretra femenina.

Ashworth (1956) fue uno de los primeros investigadores que comunicaron el compromiso tumoral específico de la uretra tanto en hombres como en mujeres con cáncer de vejiga. En un amplio estudio cistoscópico de 293 pacientes, aparecieron compromisos tumorales de la uretra en el 1,4% de las mujeres en comparación con el 4,1% de los hombres con cáncer de vejiga. Este estudio importante representa uno de los pocos informes que evalúa el compromiso tumoral de la uretra en un grupo no seleccionado de pacientes con cáncer de vejiga.

Antes de 1990, había escasa bibliografía con respecto a las características anatomopatológicas de la uretra en las piezas de cistectomía de mujeres con carcinoma de células transicionales. DePaepe y col. (1990) comunicaron hallazgos anatomopatológicos retrospectivos de 22 muestras de cistectomías resecadas en mujeres con cáncer de vejiga durante un período de 15 años. De las 22 muestras, 8 (36%) mostraron algún compromiso tumoral en la uretra. Los autores sugirieron que este hallazgo respaldaba la realización sistemática de uretrectomía junto con la cistectomía en mujeres. No obstante, los autores no distinguieron en forma específica el cuello vesical de la parte proximal de la uretra ni comentaron acerca del hecho de que la mayor parte de las piezas de cistectomía (64%) no tenía evidencias de compromiso uretral. Asimismo, este estudio no pudo ofrecer detalles con respecto a la cantidad total de mujeres tratadas por cáncer de vejiga durante este período o a la cantidad o a la forma de los tratamientos realizados antes de la cistectomía.

Stenzl y col. (1995b) evaluaron el riesgo de padecer tumores uretrales sincrónicos o secundarios durante el seguimiento a largo plazo de las mujeres con cáncer de vejiga. Se revisaron las tablas de mujeres tratadas por cáncer de vejiga en diferentes estadios durante un período de 19 años. Los autores evaluaron 365 mujeres que fueron controladas durante una media de 5,5 años. En forma global, 7 de las 356 pacientes (2%) tenían tumores uretrales cuando se descubrió el cáncer; Ashworth (1956) informó una cantidad similar en su análisis endoscópico. **La evaluación estadística de varias ubicaciones tumorales definidas reveló que el compromiso del cuello de la vejiga se asociaba en forma más significativa con tumores uretrales secundarios en estas mujeres** (Stenzl y col., 1956b). **Asimismo, en este análisis, ningún paciente tenía un tumor uretral aislado sin compromiso tumoral concomitante del cuello de la vejiga.** Los autores sugirieron que la incidencia aparentemente más baja de tumores uretrales en mujeres (en comparación con los hombres) podía estar relacionada con el hecho de que la mucosa de células transicionales de las mujeres cubría un segmento menor de la uretra y el resto estaba formado por mucosa de células epidermoides normales o metaplásicas. El área de la uretra femenina con riesgo elevado es, en consecuencia, más pequeña y es probable que disminuya a medida que aumenta la edad, dado que la línea que separa la mucosa de células epidermoides y transicionales migra en sentido cefálico durante la menopausia (Peckham, 1971). Por lo tanto, en la sexta y séptima décadas de la vida, cuando aparece la mayor parte de los tumores de vejiga, la mucosa de células epidermoides metaplásicas podría cubrir toda la uretra, el cuello de la vejiga e incluso una porción del trígono (Peckham, 1971). Stenzl y col. (1995b) también informaron que entre las mujeres con estadios clínicos T2-T3, N0, M0 (candidatas potenciales a cistectomías radicales con preservación de la uretra), solo

1% tenía tumores uretrales. **Los autores destacaron que el único factor de riesgo constante para el compromiso tumoral uretral era la presencia concurrente de tumor en el cuello de la vejiga.** No se observaron correlaciones entre los tumores uretrales y otros factores anatomopatológicos, por lo que los autores llegaron a la conclusión de que la uretra podía ser preservada en forma segura en pacientes seleccionadas sometidas a cistectomía, siempre que las biopsias preoperatorias del cuello de la vejiga y los análisis intraoperatorios por congelación de la uretra a la altura de la disección no mostraran evidencias de tumor o de atipia.

En un intento por identificar a las mujeres que podían ser candidatas apropiadas a reconstrucciones ortotópicas del tracto urinario inferior, Stein y col. (1995) evaluaron en forma retrospectiva una serie grande de piezas de cistectomías de archivo que pertenecían a mujeres operadas por cáncer de vejiga. Para definir mejor la incidencia del carcinoma de cuello de vejiga y de uretra, se evaluó la anatomía patológica de 67 piezas de cistectomía femenina resecadas debido a carcinoma de células transicionales de vejiga comprobado por medio de biopsia. **Se observó evidencia histológica del tumor que comprometía la uretra en 9 mujeres (13%), mientras que 17 (25%) presentaron tumores del cuello de la vejiga. Todas las pacientes sin compromiso del cuello de la vejiga tampoco tenían compromiso uretral, mientras que alrededor del 50% de las pacientes con tumores en el cuello de la vejiga tenía tumores uretrales concomitantes. En este estudio, la asociación del compromiso tumoral del cuello de la vejiga y de la uretra fue muy significativa.**

Aunque en este estudio los factores de riesgo de padecer compromiso del cuello de la vejiga fueron el mayor grado, el estadio y el compromiso de los ganglios linfáticos, no se pudo identificar una relación estadísticamente significativa entre el carcinoma in situ y el compromiso tumoral del cuello vesical o de la uretra (Stein y col., 1995). **Los pacientes con compromiso uretral también presentaron afectación del cuello de la vejiga en forma concomitante más allá de la presencia de carcinoma in situ.** Estos datos sugieren que no se debe considerar al carcinoma multifocal in situ como contraindicación para realizar la derivación urinaria ortotópica en mujeres sin evidencias de tumor en el cuello de la vejiga.

Además del compromiso del cuello de la vejiga, Stein y col. (1995) identificaron compromisos tumorales de la pared vaginal anterior (P4) como un factor de riesgo mayor de un tumor uretral simultáneo. Si bien el compromiso tumoral de la pared vaginal anterior es relativamente raro (1%), todas las mujeres de este estudio con tumores que se extendían a la pared vaginal presentaron tumores en el cuello de la vejiga; el 50% de estas pacientes también reveló tumores uretrales. Este hallazgo fue confirmado por Maralani y col. (1997), que evaluaron en forma retrospectiva 43 piezas de cistectomías femeninas resecadas debido a cáncer de vejiga; los investigadores informaron una incidencia del 16% de compromiso tumoral de la uretra y observaron que el compromiso vaginal era el factor de riesgo más significativo de compromiso tumoral de la uretra. Asimismo, Chen y col. (1997) revisaron de manera retrospectiva el riesgo de compromiso uretral, vaginal y cervical secundario a un carcinoma de células transicionales en mujeres sometidas a cistectomía radical y hallaron una incidencia global de tumores uretrales del 8%, además de observar que alrededor del 50% de las pacientes con invasión vaginal o cervical también presentaba compromiso tumoral de la uretra. Asimismo, los autores confirmaron informes previos que indicaban que el factor de riesgo más significativo de compromiso tumoral de la uretra era la presencia de tumor en el cuello de la vejiga.

La evidencia creciente ha demostrado que el tumor que afecta el cuello de la vejiga es un factor de riesgo importante de compromiso tumoral de la uretra en mujeres. Si bien la afectación del cuello vesical es un factor de riesgo significativo de tumores uretrales, no todas las mujeres con tumores que comprometen el cuello de la vejiga tienen tumores uretrales. Esta es una observación importante. En forma aproximada, el 50% de las mujeres con tumores en el cuello de la vejiga tiene una uretra libre de tumor (Stein y col., 1995, 1998a). **En esta situación, la mujer podría ser considerada una candidata apropiada para la derivación ortotópica.**

Luego, Stein y col. (1998a) iniciaron un estudio prospectivo para evaluar los factores de riesgo anatomopatológicos antes establecidos en mujeres sometidas a cistectomía por cáncer de vejiga y trataron de determinar si estos criterios identificaban con certeza a las candidatas apropiadas para la derivación ortotópica. Se efectuó una evaluación anatomopatológica prospectiva en 71 piezas de cistectomía femenina consecutivas resecadas por carcinoma primario de células transicionales de la vejiga. Se determinaron el grado histológico, el estadio anatomopatológico, la presencia de carcinoma in situ y la cantidad y ubicación de todos los tumores vesicales. Asimismo, se realizó un análisis anatomopatológico definitivo del cuello de la vejiga y de la uretra proximal en 14 (19%) y 5 (7%) de las piezas de cistectomía, respectivamente. **Nuevamente se halló que el compromiso del cuello de la vejiga era el factor de riesgo más significativo de que el tumor comprometiera la uretra, confirmando los hallazgos de la serie retrospectiva** (Stein y col., 1995). **Asimismo, todas las pacientes con tumores uretrales también demostraron tumores concomitantes en el cuello vesical. No obstante, alrededor del 50% de las pacientes con tumores del cuello de la vejiga tenía una porción proximal de la uretra normal (libre de tumor). Además, en ninguna paciente con cuello vesical normal se observó que la uretra estuviera comprometida por el tumor. Estos resultados fueron casi idénticos a los de la serie retrospectiva previa de los autores** (Stein y col., 1995). **En estas dos series de piezas de cistectomía femenina, 31 de 138 (22%) mujeres presentaron tumores en el cuello vesical y 14 (10%) presentaron tumores uretrales** (Stein y col., 1995, 1998a), **porcentajes similares a los observados en hombres** (Freeman y col., 1994). **Estos datos sugieren que una cantidad significativa de mujeres con tumores en el cuello de la vejiga tiene uretra normal y puede ser sometida a derivación ortotópica.**

En la misma serie prospectiva, se efectuó el análisis intraoperatorio por congelación de los márgenes quirúrgicos distales en 47 mujeres (45 sin evidencias de tumor y 2 con compromiso tumoral de la uretra) (Stein y col., 1998a). En todos los casos, el análisis intraoperatorio por congelación de la porción proximal de la uretra fue confirmado como correcto por medio del análisis definitivo de la pieza. **Estos datos sugieren que el análisis intraoperatorio por congelación del margen quirúrgico distal puede ofrecer un método preciso y confiable para evaluar la porción proximal de la uretra y debería determinar qué mujeres son candidatas apropiadas para derivación ortotópica** (Stein y col., 1998a).

Los autores reforzaron sus evidencias y aportaron información clínica sobre el seguimiento de las primeras 50 mujeres sometidas a derivación ortotópica después de la cistectomía por cáncer de vejiga (Stein y col., 1998a), para comentar la ausencia de recurrencias en la uretra luego de una mediana de seguimiento de 34 meses en este grupo. Los resultados parecen alentadores porque, en la misma institución, la recurrencia uretral en los hombres (sometidos a derivación ortotópica por carcinoma primario de células transicionales) suele ocurrir dentro de los primeros 19 meses posoperatorios (Freeman y col., 1996).

Si bien la mayoría de los estudios confirma que todas las pacientes con tumores uretrales también tenían compromiso tumoral del cuello de la vejiga (Coloby y col., 1994; Stein y col., 1995, 1998a; Stenzl y col., 1995b), se ha comunicado la aparición de las denominadas lesiones "salteadas" (*skip*) (Chen y col., 1997; Maralani y col., 1997). En una serie anatomopatológica de piezas de cistectomía, Maralani y col. (1997) confirmaron la baja incidencia de compromiso uretral en mujeres. No obstante, a diferencia de los estudios anteriores, en 43 piezas de cistectomía femenina el mapeo vesical no pudo demostrar relación estadísticamente significativa entre la ubicación del tumor (p. ej., el cuello de la vejiga), la presencia de carcinoma in situ o la multifocalidad del tumor y el riesgo de aparición de tumor en la uretra. Solo el compromiso tumoral vaginal se asoció con la presencia de tumor en la uretra. Es interesante destacar que este grupo también presentó incidencia elevada (cinco de siete piezas) de afectación tumoral periuretral sin compromiso tumoral concomitante de la mucosa. Los autores sugirieron que la cistoscopia preoperatoria aislada no proporcionaría una evaluación precisa de la uretra. En su lugar, pueden ser necesarias biopsias de toda la pared de la uretra durante la operación para identificar las candidatas adecuadas para la derivación ortotópica.

Chen y col. (1997) informaron sobre 115 piezas de cistectomía femenina, con 9 pacientes (8%) que mostraron compromiso tumoral de la uretra, 2 de las cuales no tenían compromiso del cuello vesical. **La probabilidad de aparición de una lesión/tumor "salteado" en la uretra con cuello vesical normal, si bien es rara, otra vez afirma la necesidad de efectuar en las mujeres un análisis intraoperatorio por congelación de la uretra antes de la derivación ortotópica en las mujeres. Igual que en los hombres, en manos de anatomopatólogos con experiencia, el análisis intraoperatorio por congelación del margen distal de la cistectomía (porción proximal de la uretra) debería ser un método preciso y confiable para evaluar en forma prospectiva la porción proximal de la uretra en busca de compromiso tumoral.** Asimismo, la preocupación por no lesionar el mecanismo de continencia con las biopsias vesicales preoperatorias profundas del cuello vesical y la uretra, junto con la existencia de un método confiable para evaluar la porción proximal de la uretra durante la operación, sugieren que es muy apropiado depender principalmente del análisis intraoperatorio por congelación de la porción proximal de la uretra para seleccionar a las mujeres apropiadas para la sustitución ortotópica.

En resumen, el análisis intraoperatorio de los márgenes quirúrgicos distales por congelación tanto en hombres (porción apical de la uretra prostática) como en mujeres (porción proximal de la uretra) proporciona una evaluación precisa de la uretra y podría determinar en forma apropiada a los candidatos para la derivación ortotópica. Las indicaciones de la uretrectomía (contraindicación de la derivación ortotópica) en hombres y mujeres incluyen carcinoma in situ o carcinoma oculto del margen uretral detectado en el análisis intraoperatorio por congelación. La uretrectomía en bloque puede ser llevada a cabo en el momento de la cistectomía en los hombres con compromiso uretral conocido antes de la operación. Se puede efectuar uretrectomía en un momento posterior en hombres con tumores de la estroma prostática, revelados en el examen anatomopatológico definitivo de la pieza de cistectomía, que habían sido sometidos a una forma cutánea de derivación urinaria. Los pacientes con compromiso tumoral de la estroma prostática revelado en la pieza de cistectomía, que fueron sometidos a derivación ortotópica, deben ser controlados en forma estricta después de la operación en busca de signos y síntomas, con citología del lavado uretral para buscar recurrencias.

Recurrencia pelviana

En la mayor parte de las instituciones, la cistectomía radical permanece como la forma principal de tratamiento para el cáncer de vejiga invasor de alto grado (Stein y col., 1998b). En los pacientes sometidos a cistectomía y derivación ortotópica por cáncer de vejiga, es importante considerar la potencial aparición de recurrencia pelviana y las consecuencias que ésta podría generar en la forma de derivación urinaria, en particular, en la ortotópica.

La cistectomía radical con linfadenectomía pelviana ilíaca bilateral ofrece excelente control local (pelviano) en el tratamiento del cáncer de vejiga invasor. Stein y col. (1998b) informaron los resultados en 1.054 pacientes sometidos a cistectomía radical por cáncer de vejiga tras una mediana de seguimiento de 10 años. **En esta gran serie, se observó una tasa de recurrencia local pelviana global del 7% en todo el grupo. Los pacientes con tumores limitados al órgano y con ganglios linfáticos negativos revelaron una tasa de recurrencia local de solo 5%, en comparación con la tasa de recurrencia local de 10% observada en los que tenían tumores no**

limitados al órgano y con ganglios linfáticos negativos. Incluso los que tenían mayor riesgo de recurrencia local (ganglios linfáticos positivos) solo presentaron una tasa de recurrencia local de 11% después de la cistectomía. Estos datos sugieren que las recurrencias locales son infrecuentes después de una cistectomía radical realizada en forma apropiada, incluso en pacientes con enfermedad localmente avanzada o con ganglios linfáticos positivos, y que ésta no contraindica de manera absoluta la forma ortotópica de derivación urinaria. Gran cantidad de pacientes con cáncer de vejiga avanzado desde el punto de vista local o con ganglios linfáticos positivos muestra supervivencia prolongada a largo plazo y, en consecuencia, podría beneficiarse con las ventajas de una forma ortotópica de derivación. Globalmente, casi el 60% de los pacientes con extensión tumoral extravesical y un tercio de los que presentaban ganglios linfáticos positivos estaban vivos sin evidencias de enfermedad a los 10 años de la cistectomía (Stein y col., 1998b).

Como la creación de un sustituto ortotópico de vejiga se convirtió en un procedimiento estándar en pacientes sometidos a cistectomía por cáncer de vejiga invasor, Hautmann y Simon (1999) evaluaron el impacto de las recurrencias locales sobre la función de la neovejiga en 357 hombres sometidos a cistectomías radicales y neovejigas ileales en su institución. Se informaron recurrencias locales en 43 de los 357 casos (12%). De los 43 pacientes con recurrencias locales, 36 tenían enfermedad avanzada en forma local en la evaluación anatomopatológica definitiva (estadio pT3a o mayor, o ganglios positivos). Un total de 17 enfermos (43%) tenía metástasis a distancia concomitantes. De los 43 pacientes, 40 (93%) conservaron buena función en la neovejiga. Las recurrencias locales interfirieron con el tracto urinario superior en 24 casos, con la neovejiga en 10 y con el tracto intestinal en 7; en solo un paciente se debió resecar la neovejiga debido a la presencia de una fístula intestinal. **Los autores llegaron a la conclusión de que en la mayor parte de los pacientes se podía anticipar una función normal de la neovejiga, incluso en presencia de enfermedad recurrente o hasta la muerte.** Por lo tanto, la construcción de una derivación ortotópica parece ser segura y apropiada después de la cistectomía en pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado, incluso cuando aparecen ganglios linfáticos positivos macroscópicos o microscópicos. Otros autores confirmaron resultados similares (Ward y col., 1998; Tefilli y col., 1999).

Tefilli y col. (1999) evaluaron en forma retrospectiva el impacto de la derivación urinaria sobre el estado de la enfermedad, las complicaciones y el tratamiento posterior en pacientes con recurrencias tumorales en la pelvis después de 201 casos consecutivos de cistectomía radical por cáncer de vejiga. En total, de 33 individuos (16%) presentaron recurrencias de la enfermedad en la pelvis, con metástasis sistémicas o sin ellas. Las derivaciones urinarias efectuadas en pacientes con recurrencias tumorales fueron el conducto ileal, la derivación cutánea continente o la neovejiga ortotópica en 19, 3 y 11 casos, respectivamente. En 21 de 33 enfermos (64%) se presentaron recurrencias pelvianas y metástasis sistémicas simultáneas. Si bien la recurrencia de la enfermedad se asoció con peor evolución, no se observaron diferencias en la tasa de supervivencia global o en el tipo de tratamiento administrado luego de diagnosticar la recurrencia de la enfermedad entre los pacientes con neovejigas ortotópicas y los que tenían derivaciones urinarias cutáneas (continentes o incontinentes). La única complicación relacionada con la derivación y generada por la recurrencia pelviana fue un solo caso de invasión tumoral en una neovejiga ortotópica, que debió ser convertida en un conducto ileal. **Los autores llegaron a la conclusión de que el tipo de derivación urinaria no afectaba el riesgo de padecer complicaciones, la capacidad de recibir tratamiento de rescate o la supervivencia global luego de diagnosticar la recurrencia pelviana** (Tefilli y col., 1999). **Estos datos también apoyan el concepto de que incluso en los enfermos con riesgo elevado de padecer recurrencia pelviana no se debe contraindicar en forma absoluta la realización de la derivación urinaria ortotópica.**

Los datos antes mencionados respaldan la propiedad del concepto de derivación ortotópica en la vasta mayoría de los pacientes que requieren cistectomía por cáncer de vejiga invasor de alto grado. Las tasas de recurrencias locales después de la cistectomía son bajas y rara vez afectan la función de la neovejiga o la capacidad de administrar el tratamiento.

ANTECEDENTES DE RADIOTERAPIA PELVIANA

Aunque la cistectomía radical se ha convertido en la forma de tratamiento primario para el cáncer de vejiga invasor de alto grado (Ghoneim y col., 1997; Stein y col., 1998b), la radioterapia ha ganado cierta popularidad en el Reino Unido y en otros países europeos. Al mismo tiempo, cada vez más pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia definitiva desarrollan enfermedad local recurrente, vejiga no funcionante ("vejiga inválida"), hematuria refractaria o posible compromiso del cuello vesical, con tumor vesical asociado o sin él. El tratamiento de estos enfermos puede ser difícil y controvertido, pero la mejor terapia es la cistectomía de rescate. Hay problemas reales que disminuyen el entusiasmo por los procedimientos exenterativos y reconstructivos de rescate para los pacientes que recibieron radioterapia definitiva, como vasculitis actínica, fibrosis de los uréteres y el intestino y cambios isquémicos que retrasan y a veces impiden la cicatrización apropiada de los tejidos.

La experiencia inicial con cistectomías de rescate después de la radioterapia pelviana definitiva para el cáncer de vejiga fue desalentadora y se asoció con morbimortalidad significativa (Edsmyr y col., 1971). La mala evolución hizo que muchos se cuestionaran si la cirugía era sensata en pacientes sometidos a irradiación de la pelvis. La experiencia más reciente con procedimientos de rescate para el cáncer de vejiga o de próstata recurrente ha sido mucho más favorable, con algunos resultados similares a los de los pacientes no irradiados. Ahlering y col. (1988) no hallaron diferencias significativas entre los pacientes irradiados y los no irradiados sometidos a deriva-

ciones urinarias cutáneas continentes con respecto al tiempo operatorio, la pérdida de sangre y las necesidades de transfusión. En este estudio, las internaciones prolongadas se debieron a diarrea y a pérdida de orina; no obstante, no se halló correlación alguna entre la cantidad de radiación recibida y la aparición de pérdida de orina (Ahlering y col., 1988). Si bien esta serie fue anterior a los procedimientos ortotópicos, sugirió que se podía realizar una forma continente de derivación urinaria en forma segura en pacientes sometidos a radioterapia definitiva.

Gheiler y col. (1997) evaluaron las evoluciones clínicas en un pequeño grupo de pacientes sometidos a sustitución ortotópica después de cistoprostatectomías realizadas por cáncer de próstata recurrente después de la radioterapia. De los ocho casos, cinco fueron sometidos a derivaciones con conductos ileales y tres a reconstrucciones ortotópicas. No se observaron complicaciones intraoperatorias ni muertes perioperatorias. En el grupo de neovejigas ortotópicas, las complicaciones posoperatorias incluyeron pielonefritis en un paciente e íleo prolongado en otro. Todos los enfermos con neovejigas ortotópicas lograron continencia diurna; un paciente requirió usar un solo apósito durante la noche. **A partir de su pequeña serie, este grupo llegó a la conclusión de que la derivación urinaria ortotópica era una opción válida para pacientes bien seleccionados con cáncer de próstata recurrente después de la radioterapia, que necesitaban una cistoprostatectomía de rescate y que ésta podía ser llevada a cabo con mínimas complicaciones y con el logro de continencia y buena calidad de vida** (Gheiler y col., 1997).

En un estudio más reciente, Bochner y col. (1998) describieron su experiencia con cirugías de rescate y sustituciones vesicales ortotópicas después del fracaso de la radioterapia radical. Se evaluaron 18 pacientes en los cuales fracasó la radioterapia radical (dosis mínima total, 60 Gy o más) para un cáncer de vejiga o de próstata y que se sometieron a un procedimiento de rescate con la creación de una neovejiga ortotópica. Se halló que las características operativas, las evoluciones posoperatorias y las complicaciones (relacionadas o no con la derivación urinaria) eran similares en pacientes irradiados y no irradiados. Se comunicaron continencias diurna y nocturna adecuadas en 67 y 56% de los irradiados, respectivamente. Los pacientes con escasa continencia posoperatoria fueron tratados con éxito mediante la colocación de un esfínter urinario artificial. **Estos autores llegaron a la conclusión de que la cirugía de rescate y la reconstrucción urinaria ortotópica parecían procedimientos seguros y efectivos para ofrecer un tracto urinario inferior funcionante en individuos en los cuales fracasó la radioterapia pelviana definitiva** (Bochner y col., 1998).

Asimismo, Gschwend y col. (1996) determinaron el riesgo de complicaciones posoperatorias en pacientes que recibieron altas dosis de radioterapia pelviana antes de la cistectomía radical y la derivación urinaria ortotópica. Se evaluaron 11 enfermos después de la cistectomía de rescate y la sustitución ortotópica. La evolución posoperatoria en el grupo de irradiados (incluida la duración de la internación, las complicaciones perioperatorias y los resultados funcionales iniciales) no difirieron de los del grupo control de no irradiados. Estos autores llegaron a la conclusión de que la irradiación pelviana en altas dosis no debía ser una contraindicación primaria de la derivación urinaria ortotópica con segmentos de intestino delgado (Gschwend y col., 1996).

Cada vez es más evidente que, en pacientes bien seleccionados, se pueden realizar reconstrucciones ortotópicas del tracto urinario inferior después de la irradiación pelviana definitiva con dosis completas. Sin embargo, se debe destacar que estos procedimientos son complejos y que es obvio que requieren pericia técnica y evaluación intraoperatoria perspicaz. Se debe evaluar el tejido en forma intraoperatoria y determinar el estado de la uretra, los uréteres y el intestino para limitar las complicaciones y ofrecer la mejor evolución clínica posible. **Asimismo, todos los enfermos deben saber que después de la cistectomía de rescate y de la derivación ortotópica las tasas de incontinencia son significativas y que puede ser necesaria la colocación de un esfínter urinario artificial en casi el 25% de los individuos.** Si se respetan los criterios antes mencionados, la reconstrucción ortotópica puede ser una opción viable en pacientes que recibieron radioterapia definitiva.

DERIVACIÓN ORTOTÓPICA Y NECESIDAD DE PREVENIR EL REFLUJO

Existe controversia en torno de la necesidad de incorporar un mecanismo antirreflujo en pacientes sometidos a una forma ortotópica de derivación urinaria. Con el aumento cada vez mayor de la popularidad y aplicación de reservorios ortotópicos de baja presión, ha resurgido el interés por el tema de evitar el reflujo. **En primer lugar, se debe destacar que solo después de estudios prospectivos, aleatorizados, bien diseñados, con una cantidad adecuada de pacientes y un seguimiento prolongado se puede hacer una afirmación convincente. Hasta la fecha, no se han realizado tales estudios.** Por lo tanto, al igual que con cualquier tema médico que se debate, corresponde efectuar la revisión crítica de la bibliografía, con un análisis equilibrado, para comprender mejor los temas controvertidos.

Los que están en contra de la prevención del reflujo sugieren apoyándose en varios temas críticos que no es necesario construir un mecanismo antirreflujo en un sustituto ortotópico de vejiga. En primer lugar, como consecuencia de la destubulización y la reconfiguración del intestino, la neovejiga debería acumular gran volumen de orina a bajas presiones dentro del reservorio. En segundo lugar, se supone que los componentes de la orina que se acumulan en el sistema ortotópico son estériles. En tercer lugar, se afirma que el vaciado completo de la neovejiga se logra sistemáticamente mediante maniobras de Valsalva (aumento de la presión abdominal) y relajación simultánea del esfínter externo. En tal situación, la presión intraabdominal teóricamente afecta a la neovejiga, los uréteres y la pelvis renal. Esta presión dirigida en forma concomitante impide el reflujo de orina y protege el tracto urinario superior. En cuarto lugar, la incorpora-

ción de un sistema antirreflujo es más compleja desde el punto de vista técnico en comparación con sistemas más simples que presentan reflujo, los cuales, en general, son menos demandantes desde el punto de vista quirúrgico y deberían consumir menos tiempo intraoperatorio. En quinto lugar, un mecanismo antirreflujo puede originar más complicaciones, en particular la obstrucción. Si esto ocurre, las complicaciones asociadas con un sistema antirreflujo podrían superar los beneficios potenciales de evitar el reflujo. En sexto lugar, los efectos nocivos de los componentes urinarios (secundarios al reflujo) solo se demostraron en modelos animales. Por último, se han observado buenos resultados tras un seguimiento intermedio del segmento aferente isoperistáltico largo, que también se conoce como asa de Studer (Studer y col., 1996b).

El segmento ileal tubular aferente isoperistáltico popularizado por Studer se basó en observaciones experimentales y clínicas informadas por varios investigadores innovadores (Mann, 1931; Hinman y Oppenheimer, 1958; Sarramon y col., 1971). Los que están a favor del asa de Studer sugirieron que no es importante prevenir el reflujo en los pacientes sometidos a sustitutos vesicales ortotópicos con baja presión y orina estéril. También se ha sugerido que las complicaciones de la estenosis tardía que sobrevienen con las diversas técnicas antirreflujo superan las ventajas teóricas de proteger el tracto urinario superior. Sobre la base de un renombrado estudio controlado, Studer y col. (1996b) informaron que el asa aferente larga isoperistáltica ofrece mejores resultados funcionales que la válvula invaginada. Para construir este renombrado mecanismo antirreflujo funcional en el asa aferente isoperistáltica, el segmento debe medir por lo menos 20 cm de longitud (Sarramon y col., 1971). En consecuencia, para crear un reservorio de Studer, se necesitan por lo menos 60 cm de íleon y todo compromiso de la longitud del asa aferente puede poner en peligro el tracto urinario superior.

En cambio, los que están a favor de prevenir el reflujo urinario en un sistema ortotópico afirman que el sentido común sugiere que es importante evitar el reflujo para proteger las vías urinarias superiores en todos los pacientes sometidos a derivación urinaria continente que tienen una expectativa de vida razonable. Si esto no fuera importante, ¿por qué la anatomía vesical humana normal evolucionó para formar un mecanismo antirreflujo tan efectivo? ¿Debería aplicarse este mismo argumento a los que tienen neovejigas ortotópicas? Otros autores también afirmaron que hay evidencias clínicas y experimentales indirectas significativas que respaldan el uso de un mecanismo antirreflujo en todas las formas de reconstrucción del tracto urinario inferior. Por último, se han desarrollado mecanismos antirreflujo más nuevos y avanzados que son efectivos, generan menos complicaciones y pueden ser incorporados con facilidad al sistema ortotópico (Abol-Enein y Ghoneim, 1994; Stein y col., 1998c).

La importancia de prevenir el reflujo de los componentes urinarios fue advertida tempranamente en la evolución de la derivación urinaria. Los problemas del reflujo urinario se tornaron evidentes por primera vez en pacientes sometidos a ureterosigmoideostomías (Clarke y Leadbetter, 1955; Wear y Barquin, 1973) y, luego, en las derivaciones urinarias con conductos ileales (Middleton y Hendren, 1976; Shapiro y Johnston, 1977). Quedó clara la importancia de controlar a los pacientes sometidos a derivaciones urinarias durante un período prolongado. **Puede ocurrir que el deterioro del tracto urinario superior no se evidencie en forma clínica hasta 10 a 20 años después de la derivación urinaria. Asimismo, el deterioro de la función renal puede estar presente incluso con estudios radiológicos normales.** Richie y Skinner (1975) demostraron por medio de experimentos en perros que el reflujo de orina infectada podía desencadenar alteración renal y sugirieron que se debían incorporar técnicas antirreflujo (Richie y col., 1974).

En un primer momento, se respaldó la aplicación de un mecanismo antirreflujo en pacientes sometidos a conductos colónicos. Sin embargo, al igual que en los pacientes sometidos a conductos ileales, con el seguimiento más prolongado, el deterioro renal también se convirtió en un problema para estos pacientes (Morales y Golimbu, 1975; Althausen y col., 1978). **Se consideró que el desarrollo de insuficiencia renal estaba relacionado con una combinación de presiones elevadas, obstrucción y orina infectada en forma crónica.** Asimismo, Elder y col. (1979) informaron deterioro radiológico renal significativo en las unidades renales con reflujo en comparación con las que contaban con una anastomosis antirreflujo. En otro estudio, Kristjansson y col. (1995) evaluaron la fibrosis renal y la bacteriuria en el tracto urinario superior en pacientes sometidos a derivación por medio de un conducto y hallaron que la fibrosis renal grave y la bacteriuria (marcadores subrogantes del deterioro renal) en el tracto superior eran más frecuentes del lado de la anastomosis ureterointestinal con reflujo.

Los esfuerzos conjuntos de Kristjansson y col. (1996) dieron lugar a informes sobre evidencias experimentales que apoyan la realización de un sistema antirreflujo en reconstrucciones ortotópicas. En un modelo canino experimental, se efectuaron cistectomías subtotales seguidas por ileocistoplastias en forma de "taza" en 13 perros, seguidas por varios métodos de reimplante ureteral (con reflujo, sin reflujo y control). Este estudio confirmó que las formas de reimplante ureteral con reflujo se asociaban con bacteriuria en los tractos superiores, junto con evidencias de pielonefritis. Aunque estos hallazgos en perros no pueden ser trasladados a seres humanos en forma directa, la evidencia indirecta sugiere que un sistema antirreflujo puede ser importante para proteger el tracto urinario superior y evitar el deterioro renal con el tiempo.

La inclusión de un mecanismo antirreflujo en el reservorio cutáneo continente infectado en forma crónica (que requiere cateterismo intermitente) y no genera demasiado debate. También ocurre bacteriuria asintomática persistente en pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas. Steven y Poulsen (2000) informaron una prevalencia de bacteriuria a los 3 años del 34% y a los 5 años del 24% en 166 hombres sometidos a reconstrucción ortotópica. Asimismo, los pacientes pueden en un momento dado requerir alguna forma de cateterismo intermitente para vaciar la neovejiga por completo; esto no

puede ser previsto antes de la operación. Es evidente que los que requieren cateterismo estarán expuestos a padecer bacteriuria. Además, la necesidad del cateterismo intermitente para vaciar la neovejiga parece aumentar con el tiempo. Se informó que hasta el 30% de las mujeres (Stein y col., 1997) y el 44% de los hombres (Steven y Poulsen, 2000) con derivaciones ortotópicas finalmente requieren alguna forma de cateterismo intermitente. **Estos datos sugieren que una cantidad significativa de enfermos con sustitutos ortotópicos tendrá componentes urinarios infectados en forma crónica.**

Es de aceptación general que en la mayor parte de las neovejigas ortotópicas las presiones dentro del reservorio son bajas durante la fase de almacenamiento (Kock y col., 1989; Stein y col., 1994b; Studer y col., 1996b; El Bahnasawy y col., 2000; Steven y Poulsen, 2000). Sin embargo, esto puede no ser así durante la fase evacuatoria. En un estudio, Gooth y col. (1995) investigaron los parámetros urodinámicos y la función del reservorio y la uretra correspondientes al almacenamiento y la evacuación de la orina en 18 pacientes sometidos a la creación de un sustituto ileal ortotópico y obtuvieron evidencias urodinámicas de que la micción se lleva a cabo por medio del aumento de la presión intraabdominal. Esta maniobra de Valsalva, sin embargo, aumentó la presión dentro del reservorio en forma significativa y en el 44% de los pacientes se registraron presiones mucho más altas (entre 80 y 150 cm de H_2O) durante la micción. De acuerdo con la afirmación de Studer para prevenir el reflujo en los pacientes con asas aferentes isoperistálticas, la presión intraabdominal sobre el uréter y la pelvis renal debe ser similar a la que actúa sobre el reservorio. No obstante, la fuerza es una función de la presión aplicada sobre el área superficial (**fuerza = presión × superficie**). Como la fuerza sobre la neovejiga es mayor (debido a su mayor superficie) que la que actúa sobre el uréter o la pelvis renal, es probable que se produzca reflujo durante las fases de aumento de las presiones miccionales, y esto destaca la necesidad de colocar un segmento de intestino interpuesto de por lo menos 20 cm para lograr un efecto protector sobre los tractos superiores.

Como la bacteriuria es un hallazgo frecuente en los pacientes con sustitutos ortotópicos y como existe la posibilidad de que se produzcan presiones miccionales elevadas dentro del reservorio, varios grupos respaldan la incorporación de un mecanismo antirreflujo (Abol-Enein y Ghoneim, 1995; Elmajian y col., 1996; Stein y col., 1998c; Steven y Poulsen, 2000). Los que están en contra de las técnicas antirreflujo afirman que las complicaciones relacionadas con estas técnicas antirreflujo no solo superan sus beneficios potenciales sino también que son más complejas desde el punto de vista técnico (Studer y col., 1996b; Pantuck y col., 2000). Se ha informado que ocurren complicaciones de obstrucción no neoplásica con el implante ureteral antirreflujo de Camey-Le Duc en el 7% al 29% de los casos (Le Duc y col., 1987; Shaaban y col., 1992; Pitts, 1994; Roth y col., 1997).

También se comunicaron complicaciones significativas con la válvula en pezón invaginada antirreflujo (Mansson y col., 1986; Stein y col., 1994a, 1996; Studer y col., 1996b). Stein y col. (1996) informaron acerca de su amplia experiencia y de las complicaciones asociadas con la válvula en pezón invaginada aferente en el reservorio ileal de Kock. **Se observó una tasa global de complicaciones del 10% en estas válvulas antirreflujo en más de 800 pacientes sometidos a la construcción de un reservorio cutáneo continente o de un reservorio ortotópico ileal de Kock tras un seguimiento prolongado (mediana, 6 años). Las tres complicaciones más frecuentes relacionadas con la válvula aferente fueron la formación de cálculos (por lo general, en grapas expuestas que fijaban la válvula) en el 5% de los casos, la estenosis de la válvula aferente (que se creía secundaria a los cambios isquémicos producidos por el denudamiento del mesenterio necesario para mantener el asa invaginada) en el 4% y la desinvaginación (prolapso del asa aferente) en el 1% de los casos.** Si bien la mayoría de estas complicaciones en las válvulas en pezón aferentes (60%) puede ser manejada con facilidad con técnicas endoscópicas, pueden generar cierta morbilidad. De hecho, alrededor del 3% de todos los pacientes sometidos a la construcción de reservorios ileales continentes de Kock requiere revisión quirúrgica a cielo abierto para reparar una complicación de la válvula aferente (Stein y col., 1996).

Se volvió evidente la necesidad de mejorar la válvula en pezón. Eran necesarias técnicas antirreflujo originales que se asociaran con baja incidencia de obstrucción y pudieran llevarse a cabo con facilidad. Esta necesidad condujo a la creación y modificación del denominado túnel tapizado por serosa. Abol-Enein y col. desarrollaron esta técnica antirreflujo en un modelo animal (Abol-Enein y Ghoneim, 1993; Abol-Enein y col., 1993) e informaron su primera experiencia clínica en 1994 con resultados excelentes (Abol-Enein y Ghoneim, 1994). **La premisa de esta técnica se basa en la creación de un túnel tapizado por serosa con segmentos intestinales adyacentes. Si se apoya una estructura tubular en este túnel (uréter, apéndice, intestino), la mucosa intestinal incidida a cada lado puede ser unida con puntos (para cubrir la estructura tubular) y puede transformar el túnel en un conducto tapizado por serosa, una técnica efectiva de válvula con colgajo.**

Esta técnica tiene varias ventajas definidas en comparación con otras técnicas antirreflujo. Es necesario un total de 40 cm de íleon para todo el reservorio, una longitud significativamente menor de intestino que para los otros métodos. Esta reducción de la longitud debe ayudar a disminuir las complicaciones metabólicas asociadas con la malabsorción o la reabsorción. **No son necesarias grapas metálicas,** lo cual debe disminuir las complicaciones producidas por la interacción entre el material extraño expuesto y los componentes de la orina. Los uréteres pueden ser anastomosados por medio de una técnica mucosomucosa espatulada libre de tensión, con baja incidencia de formación de estenosis. **Por último, ésta es una técnica simple desde el punto de vista técnico, no toma demasiado tiempo y es de fácil aprendizaje.**

Sobre la base de los primeros informes que usaron el conducto ureteral tapizado por serosa (Abol-Enein y Ghoneim, 1994, 1995) y con el conocimiento de las limitaciones de la válvula en pezón antirreflujo, **Stein y col.**

(1998c) luego desarrollaron y describieron una modificación de esta técnica, que ha sido denominada **mecanismo en T. El mecanismo en T de la válvula con colgajo es una técnica versátil que puede ser aplicada como mecanismo antirreflujo así como mecanismo cutáneo continente.** En primer lugar, el mecanismo en T fue incorporado con éxito a un asa aferente antirreflujo de un reservorio ortotópico **(reservorio en T). Las ventajas de esta técnica son su aplicación incluso con uréteres muy dilatados, en presencia de patología concomitante en la sección distal de los uréteres que puede generar un acortamiento de la longitud de los uréteres o en ambas situaciones. En esta técnica, se afina un segmento determinado de íleon y se introduce en el túnel tapizado por serosa, con los uréteres anastomosados al extremo proximal del segmento ileal.** Tras un seguimiento intermedio, este mecanismo en T de válvula con colgajo eliminó las complicaciones asociadas con la válvula en pezón invaginada, a la vez que conservó una técnica antirreflujo efectiva (Stein y col., 1998c).

A medida que mejora el tratamiento global (médico y quirúrgico) de las neoplasias pelvianas malignas y que los pacientes viven más después la exenteración y la derivación urinaria (lo cual los ubica en una posición de riesgo de deterioro renal a largo plazo), la prevención del reflujo se puede convertir en un tema más importante, incluso en la reconstrucción ortotópica. Como se mencionó con anterioridad, varios grupos han desarrollado mecanismos antirreflujo originales que tienen el objetivo de mejorar las técnicas existentes, al eliminar o reducir las complicaciones asociadas con los mecanismos antirreflujo previos. Es evidente que se necesita un seguimiento más prolongado para evaluar en forma precisa el asa isoperistáltica de Studer, así como estas técnicas antirreflujo más recientes, con el propósito de determinar si en verdad es necesaria la prevención del reflujo en los pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas.

TÉCNICAS PARA CONSTRUIR SUSTITUTOS VESICALES ORTOTÓPICOS

Muchas formas de sustitutos vesicales ortotópicos que emplean diversas porciones del intestino han sido descritas. Con el objetivo de utilizar solo comparaciones significativas, aquí solo aparecen los sustitutos vesicales publicados con tamaños muestrales importantes y seguimientos adecuados. Se debe destacar que las diferencias en las poblaciones de pacientes, la selección, las técnicas, el seguimiento y las definiciones podrían ser causa de algunas diferencias en los resultados. Estas diferencias deben tenerse en cuenta cuando se evalúan las diversas formas de derivaciones ortotópicas.

Es importante hacer uso apropiado de los catéteres, los tutores y los drenajes en todos los pacientes sometidos a derivaciones urinarias. El uso racional de estas herramientas quirúrgicas ayuda a reducir la morbilidad perioperatoria. En nuestra experiencia, el catéter Symplastic para hematuria de 24 Fr es un catéter uretral ideal. Este catéter permite la irrigación excelente del moco y de los coágulos sanguíneos y elimina la necesidad de colocar un tubo de cistotomía. Los tutores ureterales se deben extender desde la pelvis renal homolateral a través de la anastomosis ureteroentérica, y pueden ser exteriorizados a través de la piel o internalizados y anclados a la sonda uretral (muestra preferencia). Los tutores ureterales exteriorizados pueden retirarse entre 1 y 2 semanas después de la operación. Sin embargo, los tutores anclados a la sonda uretral se suelen retirar 3 semanas después de la cirugía, cuando se retira la sonda uretral. En todos los pacientes se debe colocar un drenaje pelviano después de la operación. Nosotros proponemos colocar un drenaje de Penrose de 2,5 cm por detrás del sustituto vesical y exteriorizarlo a través de una incisión ubicada por fuera de la incisión mediana. Este drenaje de Penrose impide la acumulación de orina y líquido seroso y por lo general se retira después de la sonda uretral a las 3 semanas de la operación. Se coloca un drenaje aspirador Hemovac grande durante 24 horas, que permite evacuar la sangre durante el período posoperatorio inmediato. Por último, algunos autores impulsan la colocación de una sonda de gastrostomía, un método simple para drenar el estómago que evita las molestias ocasionadas por la sonda nasogástrica mientras desaparece el íleo posoperatorio (Buscarini y col., 2000).

Camey II

El sustituto ortotópico de Camey II (Camey, 1990) es una modificación del sustituto vesical de Camey original (Camey I) (Lilien y Camey, 1984). **La modificación del procedimiento de Camey I consiste en la destubulización y plegamiento para eliminar la actividad peristáltica.** Luego se modificó el procedimiento de Camey II para obtener mejores resultados funcionales (Barre y col., 1996).

Se aísla un total de 65 cm de íleon y se identifica un área de íleon que alcance la región de la uretra sin tensión. Después de restaurar la integridad del intestino, se cierra el acceso al mesenterio y se abre la porción de íleon aislada a lo largo de todo su borde antimesentérico, excepto en el área que antes había sido seleccionada para la anastomosis uretral. En esta región, la incisión ileal se dirige hacia el borde del mesenterio. Luego se ubica el íleon en sentido transversal para formar una "U". Se unen los bordes internos de la U con sutura continua de material absorbible. Se crea una abertura con la punta de los dedos en el área seleccionada con anterioridad para construir una anastomosis ileouretral, se conduce toda la lámina ileal hacia la pelvis y se efectúa la anastomosis uretroentérica. Luego se construye una anastomosis ureteroileal por medio de la técnica de Le Duc (Le Duc y col., 1987). Se completa el reservorio mediante el plegamiento de la lámina ileal y de su unión con sutura continua de material absorbible. Se fijan los extremos de la U al piso pelviano para reducir la tensión.

Barre y col. (1996) describieron una modificación de la técnica de Camey II que coloca al íleon en forma de "Z" e informaron ventajas debidas a la necesidad de una menor longitud, a la mayor capacidad del reservorio y a los mejores resultados funcionales (continencia) (fig. 108-2).

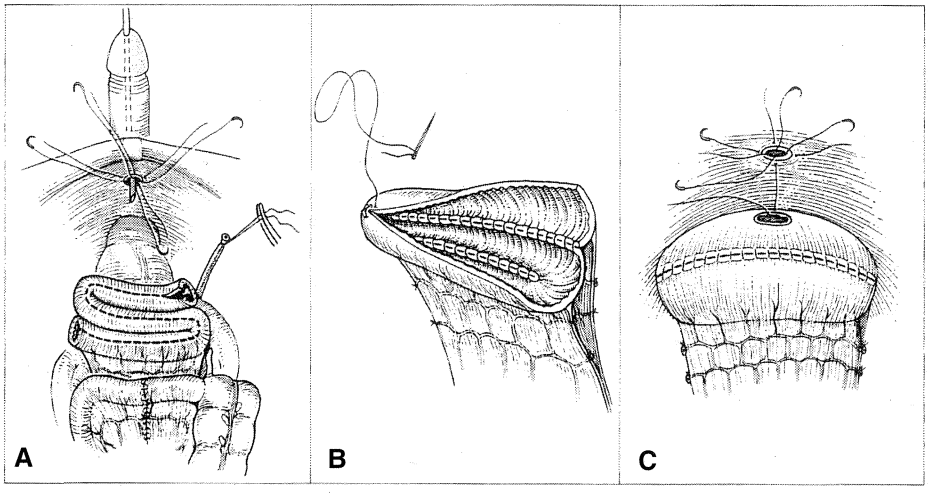


Fig. 108-2. Creación del Camey II modificado. **A.** Se pliega el asa ileal tres veces (en forma de Z) y se incide en el borde antimesentérico. **B.** Se cierra el reservorio con sutura continua para aproximar el íleon incidido. **C.** Se efectúa anastomosis uretroentérica.

Reservorio ("pouch") vesical ileal

Un grupo de Padua, Italia, describió un sustituto ileal ortotópico denominado reservorio "vesica ileal Padovana" (VIP) (Pagano y col., 1990). **Esta técnica es una modificación del procedimiento de Camey II con un reservorio más esférico.** Se usan alrededor de 60 cm de íleon y se efectúan anastomosis ileouretral e implantes ureterales en forma similar. En el reservorio VIP, el intestino espatulado se repliega para su cierre de manera de crear una lámina posterior que luego se cierra hacia adelante.

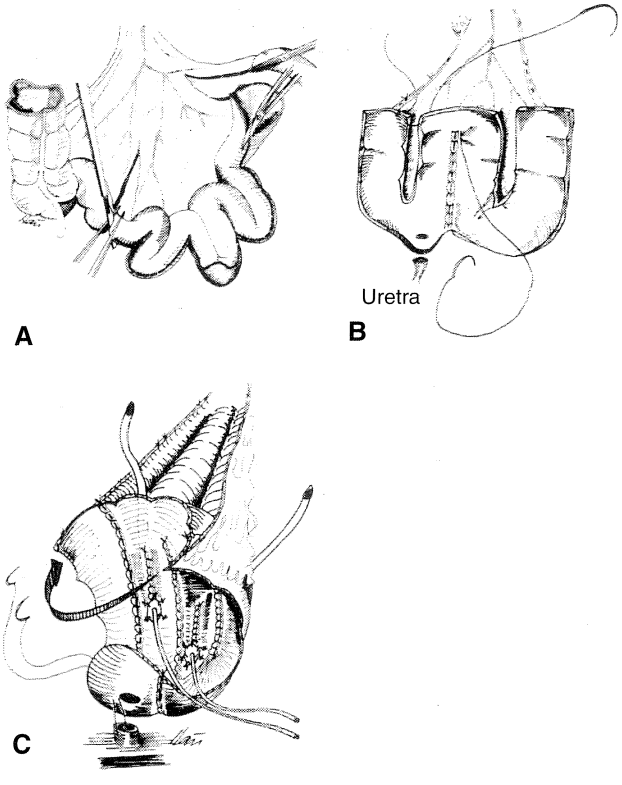


Fig. 108-3. Creación de una neovejiga ileal de Hautmann. **A.** Se elige una porción de íleon terminal de 70 cm. Se debe destacar que el segmento de íleon aislado es incidido sobre el borde antimesentérico. **B.** Se moldea el íleon en forma de "M" o de "W", con cuatro ramas suturadas entre sí. **C.** Después de resecar un ojal de íleon en una porción antimesentérica del íleon, se construye una anastomosuis uretroentérica. Se implantan los uréteres (Le Duc), se introducen tutores en ellos y luego se cierra el reservorio en forma laterolateral.

Vejiga en S

Schreiter y Noll describieron la vejiga ileal en forma de S en 1989. Se aísla un segmento de íleon de 75 cm, se dispone en forma de S y se abre por su borde antimesentérico con los 5 cm distales y los 15 cm proximales intactos. Se unen los bordes antimesentéricos correspondientes para formar una lámina intestinal. Los 15 cm proximales de intestino se transforman en una válvula en pezón antirreflujo aferente de Kock, como lo describieron Skinner y col. (1984). Los uréteres se espatulan y anastomosan con la porción proximal de la válvula antirreflujo. Se afina el íleon distal hasta obtener el tamaño de la uretra. Luego se pliega la lámina ileal y se cierra a lo largo de su eje longitudinal, mediante la unión de los bordes opuestos. Después de esto, se efectúa la anastomosis ileouretral.

Neovejiga ileal (Hautmann)

Hautmann y col. (1988) desarrollaron la neovejiga ileal en la University of Ulm, en Alemania. **Esta neovejiga es un reservorio ileal esférico (en forma de "W") de gran capacidad, que intenta reducir la incontinencia nocturna (fig. 108-3).**

Se elige un segmento de íleon terminal de alrededor de 70 cm. Se reconstruye el intestino y se cierra la entrada al mesenterio. Se identifica con facilidad la sección ileal que llega hasta la uretra y se señala con un punto tractor a lo largo del borde antimesentérico. Luego, el segmento intestinal aislado se configura en forma de M o de W y se incide. Se abre todo el segmento a lo largo de su borde antimesentérico, excepto un sector de 5 cm junto al punto tractor, donde se dirige la incisión hacia el borde me-

sentérico anterior para crear un colgajo en forma de U. Esto facilita la anastomosis de la neovejiga con la uretra.

Luego se suturan las cuatro ramas de la M o de la W entre sí con sutura continua de material absorbible. En el centro del colgajo desarrollado antes se reseca un segmento de la pared ileal (del diámetro aproximado del dedo meñique). Entonces se construye una anastomosis ileouretral con los puntos anudados desde el "interior" de la neovejiga. Luego de ubicar la neovejiga ileal en la pelvis y anudar los puntos uretrales, se implantan los uréteres desde el interior de la neovejiga a través de una pequeña incisión en el íleon en un sitio conveniente, similar al descrito por Le Duc y col. (1987). La porción remanente de la pared anterior se cierra con sutura continua de material absorbible.

Sustituto vesical ileal de Studer

Studer y col. (1989) describieron el sustituto vesical ileal compuesto por un segmento tubular de íleon largo, aferente e isoperistáltico, que se convirtió en una forma de derivación ortotópica popular (fig. 108-4).

Se aísla una porción de íleon terminal de 54 a 60 cm de largo, ubicada a alrededor de 25 cm de la válvula ileocecal en dirección proximal. Se restaura la continuidad intestinal y se cierran los extremos del segmento aislado con sutura continua de material absorbible. El segmento distal de íleon de 40 cm se repliega en forma de U y se abre a lo largo de su borde antimesentérico. Los uréteres se seccionan y anastomosan en forma terminolateral con la porción tubular aferente proximal (no incidida) del íleon. Luego se unen los dos bordes internos del íleon en forma de U con sutura continua de material absorbible. La parte inferior de la U se introduce entre los dos extremos de la U. Después de cerrar la mitad inferior de la pared anterior y parte de la mitad superior, se introduce un dedo a través del orificio que queda en el reservorio para determinar cuál será la parte más caudal de la neovejiga. Se crea una abertura en esta zona declive del íleon, lejos de la línea de puntos, para efectuar la anastomosis con la uretra. Se construye la anastomosis uretroentérica y luego se cierra la porción remanente del reservorio.

Reservorio ileal ortotópico de Kock

El reservorio ileal de Kock se empleó por primera vez como reservorio ileal cutáneo continente junto con la incorporación de válvulas en pezón invaginadas en las asas aferentes (antirreflujo) y eferentes (continencia) (Kock y col., 1982; Skinner y col., 1984) (fig. 108-5). **Luego evolucionó hacia una forma ortotópica de derivación, en la cual se conservaba el asa aferente invaginada para impedir el reflujo de orina** (Ghoneim y col., 1987; Skinner y col., 1991).

A pesar de los excelentes resultados funcionales observados en estos pacientes, las complicaciones asociadas con la válvula invaginada aferente antirreflujo generan problemas en una cantidad minoritaria de pacientes (Stein y col., 1996). Las principales complicaciones tardías son la formación de cálculos sobre las grapas ex-

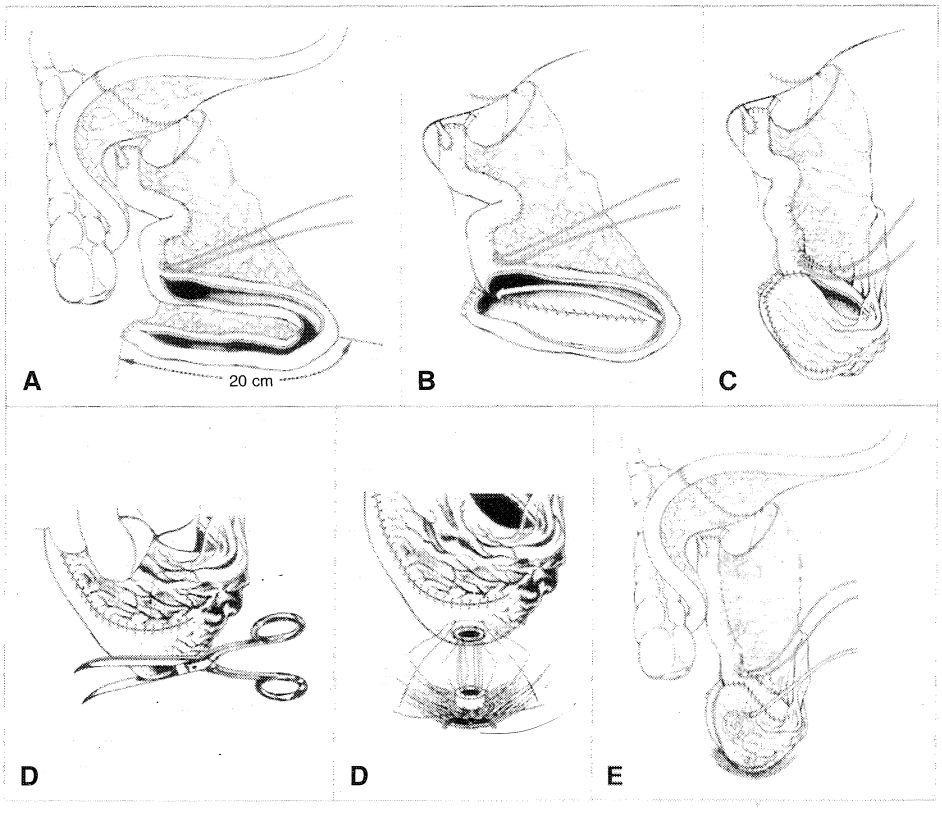


Fig. 108-4. Creación de una neovejiga ileal (reservorio de Studer) con un asa aferente ileal isoperistáltica. **A**. Se aísla un segmento de la parte distal del íleon de 60 a 65 cm (a alrededor de 25 cm de la válvula ileocecal en sentido proximal) y se pliega en forma de "U". Se debe destacar que los 40 cm distales del íleon constituyen la U y se abren en su borde antimesentérico mientras los 20 a 25 cm más proximal del íleon permanecen intactos (asa aferente). **B**. Se forma la lámina posterior del reservorio mediante la unión de los bordes internos de las ramas con sutura continua. Se construyen anastomosis ureteroileales con la porción proximal (asa aferente) del íleon por medio de una técnica terminolateral. Se emplean tutores ureterales, que se exteriorizan hacia delante a través de incisiones separadas. **C.** Se pliega y se sutura el reservorio (la pared anterior). **D**. Antes de completar el cierre, se abre un ojal en la parte más declive (caudal) del reservorio. **E**. Se construye una anastomosis uretroentérica. **F**. Se coloca una sonda de cistostomía y se cierra por completo el reservorio.

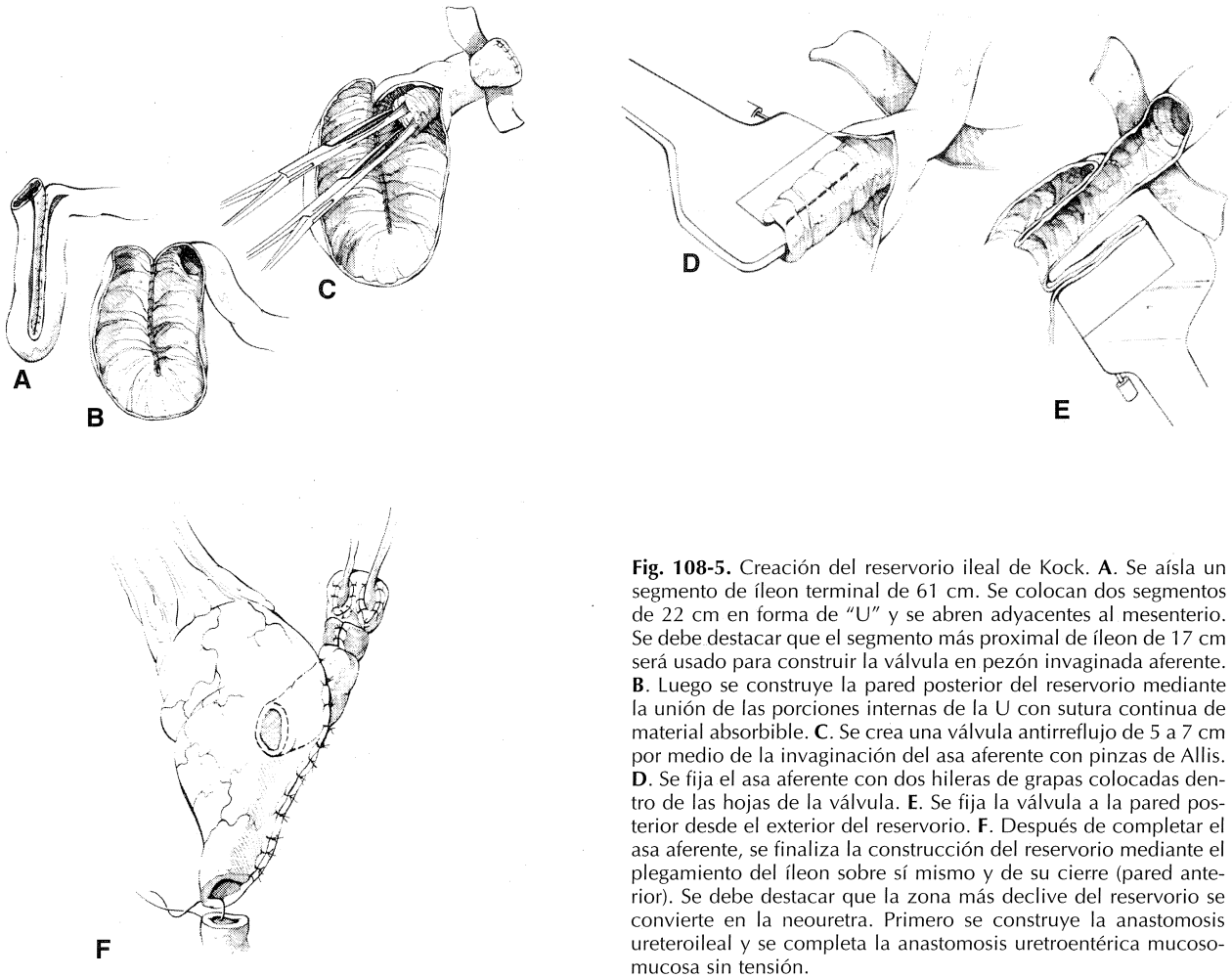


Fig. 108-5. Creación del reservorio ileal de Kock. **A**. Se aísla un segmento de íleon terminal de 61 cm. Se colocan dos segmentos de 22 cm en forma de "U" y se abren adyacentes al mesenterio. Se debe destacar que el segmento más proximal de íleon de 17 cm será usado para construir la válvula en pezón invaginada aferente. **B**. Luego se construye la pared posterior del reservorio mediante la unión de las porciones internas de la U con sutura continua de material absorbible. **C**. Se crea una válvula antirreflujo de 5 a 7 cm por medio de la invaginación del asa aferente con pinzas de Allis. **D**. Se fija el asa aferente con dos hileras de grapas colocadas dentro de las hojas de la válvula. **E**. Se fija la válvula a la pared posterior desde el exterior del reservorio. **F**. Después de completar el asa aferente, se finaliza la construcción del reservorio mediante el plegamiento del íleon sobre sí mismo y de su cierre (pared anterior). Se debe destacar que la zona más declive del reservorio se convierte en la neouretra. Primero se construye la anastomosis ureteroileal y se completa la anastomosis uretroentérica mucosomucosa sin tensión.

puestas (6%), la estenosis del orificio de la válvula aferente secundaria al compromiso de la irrigación vascular (4%) y la desinvaginación o prolapso del asa aferente (1%). Al considerar que es importante evitar el reflujo de orina en pacientes sometidos a derivaciones urinarias ortotópicas, varios grupos continuaron concibiendo mecanismos antirreflujo que redujeran o eliminaran las complicaciones tardías observadas con la válvula invaginada (Stein y col., 1998c; Abol-Enein y Ghoneim, 1999). El concepto de estas nuevas técnicas es el desarrollo de un conducto extramural tapizado por serosa, que crea una válvula unidireccional por colgajo con un mecanismo antirreflujo efectivo. **La dificultad técnica con la válvula en pezón invaginada y las complicaciones asociadas, junto con la aparición de técnicas antirreflujo más modernas y efectivas, han hecho que la válvula en pezón aferente tenga solo interés histórico.**

Conducto extramural tapizado por serosa

Basados en estudios de investigación, Abol-Enein y Ghoneim (1993) demostraron que se podía crear un mecanismo efectivo para el reflujo si se introducían los uréteres en el reservorio a través de conductos tapizados por serosa (fig. 108-6). Los autores consideraron que la construcción de un conducto extramural tapizado por serosa ofrecía varias ventajas. **No son necesarias grapas metálicas ni materiales sintéticos. El conducto tapizado por serosa protege a la porción implantada del uréter de su exposición a la orina de modo que cicatrice sin fibrosis. Asimismo, no es necesario un segmento de intestino con una longitud extraordinaria, y el procedimiento es versátil y no es difícil desde el punto de vista técnico** (Abol-Enein y Ghoneim, 1994).

Se aísla un segmento de la parte distal del íleon de 40 cm y se repliega en forma de "W". Se abren los bordes antimesentéricos del intestino aislado y se unen los bordes de los colgajos internos con una sutura continua de material absorbible. Del otro lado, se unen los dos colgajos externos por medio de una sutura continua seromuscular de seda (3-0). Esto crea dos túneles de intestino tapizados por serosa. Cada uréter se introduce en su túnel correspondiente. Se construye una anastomosis mucosomucosa con el uréter espatulado y la mucosa intestinal en el extremo distal del túnel. Luego se aproximan los bordes de la mucosa a cada lado por encima del uréter reimplantado y se cierra la pared anterior del reservorio en forma laterolateral. Se vuelve a abrir la línea de puntos en la porción más declive del reservorio adyacente al muñón uretral para construir un orificio que se anastomosará con la uretra.

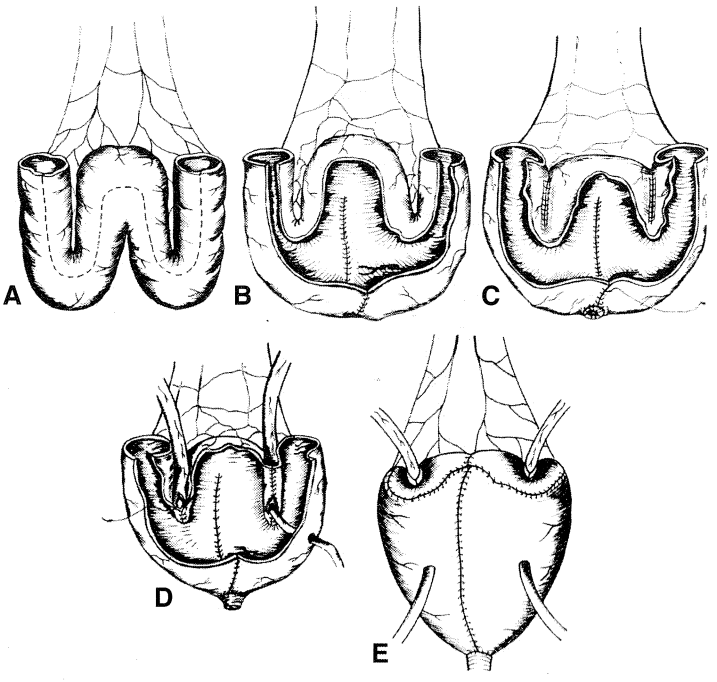


Fig. 108-6. Construcción de una neovejiga ileal extramural tapizada por serosa. **A**. Se aísla un segmento de íleon de 40 cm y se reconfigura en forma de W. **B**. Se abre el íleon en toda la longitud del borde antimesentérico. **C**. Se une la mucosa incidida por la mitad con sutura continua. Se yuxtaponen los dos colgajos ileales laterales con sutura continua seromuscular para construir los túneles de intestino tapizados por serosa. **D**. Se colocan los uréteres espatulados en cada túnel, se anastomosan con la mucosa intestinal y se introducen tutores. Se cierra el conducto sobre cada uréter implantado. **E**. Se forma la pared anterior del reservorio mediante el plegamiento del íleon en forma laterolateral. Luego se anastomosa el reservorio con la uretra.

Neovejiga ileal tipo reservorio en T

De acuerdo con los informes sobre los conductos ureterales tapizados por serosa (Abol-Enein y Ghoneim, 1994), se evidenció la posibilidad de incorporar un segmento ileal aferente dentro de un conducto tapizado por serosa en forma similar. Stein y col. (1998c) comunicaron la creación de este sustituto de neovejiga ileal original, denominado reservorio en T (fig. 108-7).

La neovejiga ileal ortotópica tipo reservorio en T presenta la misma configuración geométrica que la neovejiga ileal de Kock, con la única diferencia en la técnica antirreflujo. En teoría, las características funcionales del reservorio en T deben ser iguales a las del reservorio ileal de Kock convencional, es decir, un reservorio urinario de gran capacidad y baja presión. **El aspecto distintivo del reservorio en T es el mantenimiento de las arcadas vasculares mediante la creación de ventanas de Deaver, que luego permiten fijar un segmento de íleon dentro de un túnel ileal tapizado por serosa en forma permanente para construir una técnica efectiva de válvula unidireccional por colgajo.**

El reservorio en T ortotópico ofrece importantes ventajas sobre la neovejiga ileal de Kock. Una ventaja es que requiere un segmento más corto de la porción proximal del íleon para construir el mecanismo antirreflujo, en comparación con el requerido para la neovejiga ileal de Kock. Solo se necesitan entre 8 y 10 cm de la porción proximal del íleon para el asa aferente del reservorio en T, en comparación con los 17 cm necesarios para la válvula de acople aferente invaginada. En el reservorio en T, solo se necesitan entre 3 y 4 cm de la porción más distal de este segmento ileal aferente para construir un mecanismo antirreflujo efectivo.

Se considera que el mecanismo ileal intraluminal tapizado por serosa eliminará las complicaciones asociadas con la técnica de la válvula en pezón invaginada. **Debido a que no hay grapas expuestas dentro del reservorio, no se formarían los cálculos que se asocian en forma típica con las grapas metálicas expuestas usadas para mantener la válvula en invaginación. Asimismo, esta técnica antirreflujo tapizada por serosa logra preservar la irrigación sanguínea de todo el segmento ileal aferente. Esto evitaría los problemas relacionados con la estenosis de la válvula aferente (atribuidos al denudamiento e isquemia del mesenterio) observados con la válvula invaginada.** El conducto tapizado por serosa también protege la porción implantada del íleon de la exposición a la orina favorece la cicatrización sin fibrosis.

Otra ventaja de esta técnica antirreflujo de íleon tapizado por serosa aparece cuando hay inconvenientes con la longitud ureteral. En la técnica del conducto ureteral tapizado por serosa son necesarios uréteres pelvianos de mayor longitud, como lo describieron Abol-Enein y Ghoneim (1994) y que, como ellos reconocen, son una limitación de su técnica. Cuando la longitud ureteral está afectada por irradiación pelviana o está comprometida por un tumor, o cuando se debe efectuar una anastomosis con la pelvis renal, se puede obtener un segmento aferente proximal más largo para cubrir la solución de continuidad y obtener una anastomosis ureteroileal libre de tensión. Asimismo, se puede efectuar una técnica antirreflujo tipo reservorio en T con uréteres anchos o dilatados, que también pueden traer problemas en la técnica propuesta por Abol-Enein y Ghoneim (1994).

El reservorio en T está compuesto por un segmento distal del íleon de 44 cm dispuesto en forma de "V" invertida; cada rama de la V mide 22 cm y se emplea un segmento proximal del íleon (asa aferente) de entre 8 y

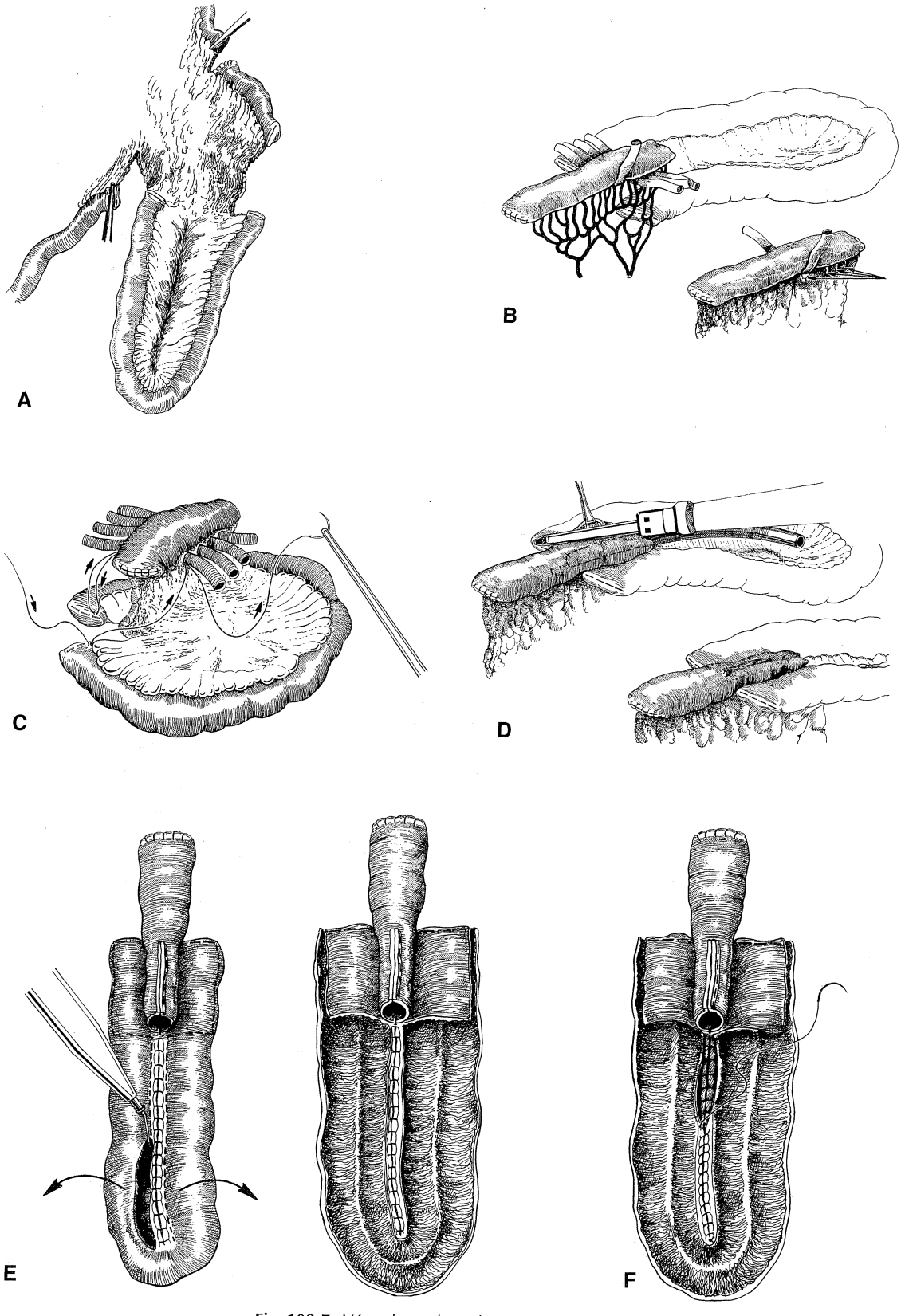


Fig. 108-7. *Véase leyenda en la próxima página.*

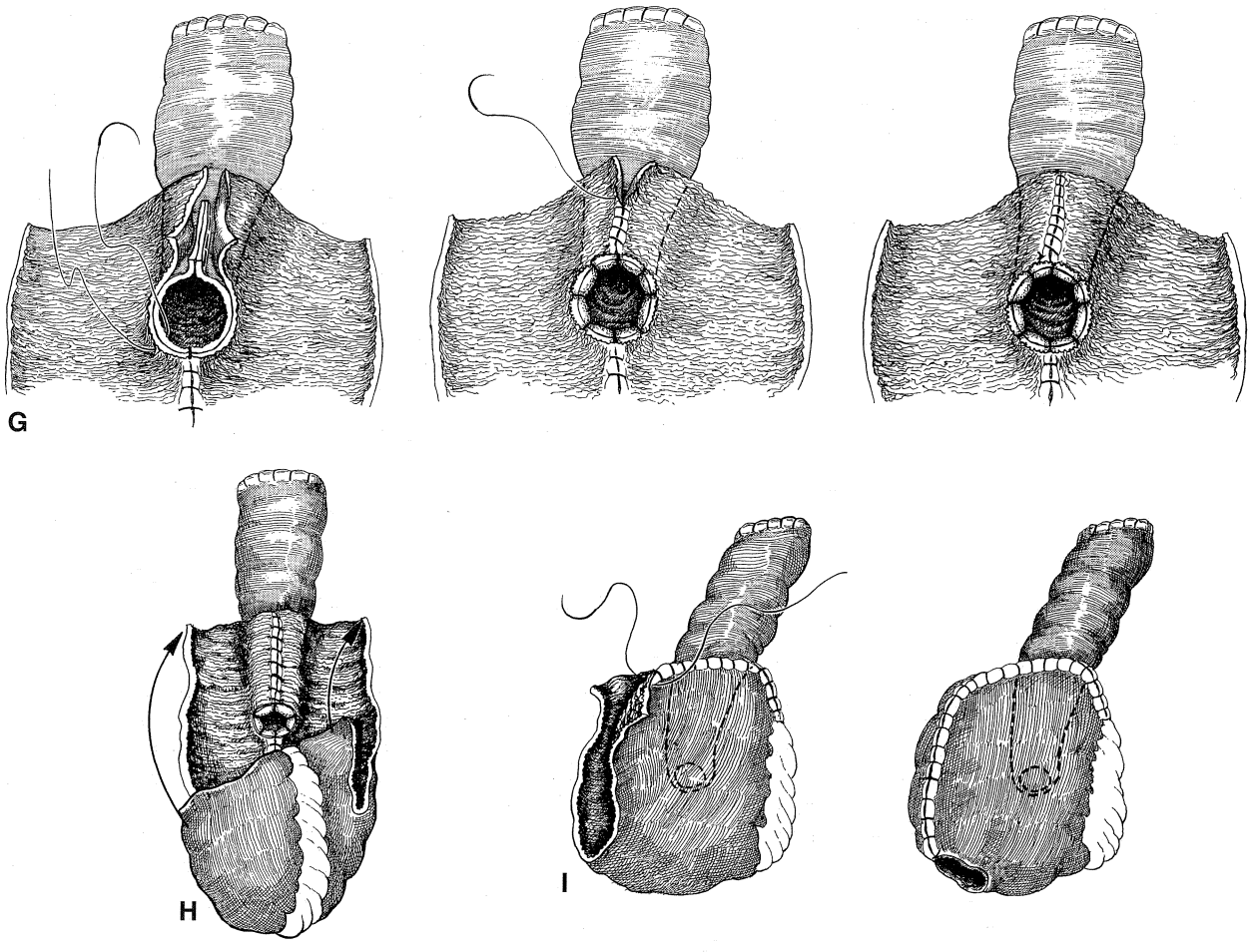


Fig. 108-7. Creación de una neovejiga ileal ortotópica tipo reservorio en T. **A**. Se construye el reservorio en T a partir de un segmento de íleon terminal de 44 cm colocado en forma de "V", junto con un segmento más proximal de íleon de 8 a 10 cm, usado para crear el asa antirreflujo. Se debe destacar que todo el mesenterio permanece intacto para lograr una viabilidad excelente. **B**. Se construye el mecanismo antirreflujo. Se abren ventanas de Deaver (con drenajes de Penrose colocados en cada ventana) en los 3 a 4 cm distales del asa aferente aislada. Se debe destacar que la irrigación permanece intacta en este segmento ileal aferente. **C**. Se coloca una serie de puntos separados de seda para aproximar la serosa de las ramas adyacentes de 22 cm (porción cefálica), con el pasaje de puntos a través de las ventanas de Deaver correspondientes. Se debe destacar que después que el punto de seda atraviesa la ventana de Deaver, se coloca en el sitio correspondiente en el segmento de 22 cm adyacente y luego se vuelve a pasar a través de la misma ventana de Deaver y se anuda. **D**. Se afina la porción anclada del asa aferente sobre el borde antimesentérico. **E**. Se abren los segmentos ileales junto al mesenterio, a partir de la porción del vértice y hacia el orificio del asa aferente. Se debe destacar que una vez que la incisión alcanza el orificio del asa aferente, se dirige hacia el borde antimesentérico y luego se conduce hacia arriba. Esto construye colgajos ileales excelentes que cubren el segmento ileal aferente afinado, que se fija en el túnel de serosa. *F*, se sutura la mucosa ileal incidida. *G*, se aboca el ostium del segmento aferente a los colgajos ileales. Luego se trasladan los colgajos ileales y se suturan para cubrir el segmento ileal aferente afinado. Esto completa la pared posterior del reservorio y se forma el mecanismo de la válvula antirreflujo unidireccional por colgajo. **H**. Se pliega y cierra el reservorio en la dirección opuesta a la que se abrió. Se debe destacar que la anastomosis ureteroileal se construye con la porción proximal del segmento ileal aferente. **I**. La línea de puntos anterior se detiene cerca del lado derecho. Esta representa la porción más móvil y declive del reservorio, que se anastomosa con la uretra.

10 cm para construir el mecanismo antirreflujo aferente. Si el uréter es corto o está comprometido, se puede emplear un segmento ileal aferente más largo (de la parte proximal del íleon). El íleon se secciona entre el segmento ileal aferente proximal y el segmento de 44 cm que formará el reservorio. Se cierra el extremo proximal del segmento ileal aferente aislado con sutura continua de material absorbible.

El segmento ileal aislado de 44 cm se dispone en forma de "V" invertida, con el vértice de la "V" en dirección caudal y un punto que señala el sector entre los dos segmentos adyacentes de 22 cm del íleon. El extremo abierto de la V se dirige hacia arriba.

Luego se crea el mecanismo antirreflujo mediante el anclaje de los 3 a 4 cm distales del segmento ileal aferente dentro del túnel ileal tapizado por serosa y formado por las bases de los dos segmentos ileales adyacentes de 22 cm. Se abren ventanas de Deaver en el mesenterio entre las arcadas vasculares y 3 a 4 cm proximal a la porción más distal del segmento ileal aferente aislada. La conservación de estas arcadas mantiene la vascularización del asa aferente y permite fijar esta asa en forma permanente al túnel ileal tapizado por serosa a la vez que se preserva todo el mesenterio y la irrigación sanguínea.

Luego se utilizan varias series de puntos de seda 3-0 para aproximar la serosa de los dos segmentos ileales ad-

yacentes de 22 cm en la base de la V y los puntos deben atravesar las ventanas de Deaver abiertas en forma previa. Se repite este proceso en cada ventana de Deaver hasta que los 3 a 4 cm distales del asa aferente se fijan en forma permanente al túnel ileal tapizado por serosa.

Se afina el borde antimesentérico (anterior) de la porción del segmento ileal aferente anclada en forma previa (los 3 a 4 cm distales) sobre un catéter de 30 Fr. El afinamiento de esta porción del segmento ileal aferente reduce el volumen del asa aferente y facilita su cobertura posterior con colgajos ileales. Asimismo, este afinamiento del asa aferente aumentará la relación entre la longitud del conducto y el diámetro de la luz, para ofrecer un mecanismo valvular unidireccional por colgajo más efectivo.

Después de afinar los 3 a 4 cm distales del segmento ileal aferente, se aproxima la porción remanente de los segmentos ileales adyacentes de 22 cm con material de sutura absorbible. Se abre el intestino desde el vértice de la V y junto a la línea de puntos en la serosa, hacia arriba hasta el asa aferente. Una vez que esta incisión alcanzó el orificio aferente, se extiende hacia afuera hasta el borde antimesentérico del íleon y hacia arriba (en dirección cefálica) hasta la base del segmento ileal. Esta incisión forma colgajos de íleon amplios que luego se trasladarán sobre el segmento ileal aferente afinado para construir el mecanismo antirreflujo por medio de una técnica de válvula unidireccional por colgajo.

Después se sutura la mucosa ileal incidida en forma previa con sutura continua de material absorbible que comienza en el vértice y se dirige hacia arriba hasta el asa aferente. Una vez alcanzado el orificio del asa aferente, se construye una anastomosis mucosomucosa entre el orificio del asa ileal aferente y los colgajos de íleon incididos con puntos separados de material de sutura absorbible. Luego se aproximan los bordes mucosos de los colgajos ileales sobre la porción adelgazada del asa ileal aferente (3 a 4 cm) con sutura continua. Esta línea de puntos completa la pared posterior del reservorio y crea el mecanismo antirreflujo ileal tapizado por serosa.

Entonces se dobla el íleon por la mitad en dirección opuesta a la que se abrió para cerrar el reservorio, en forma similar a la construcción del reservorio de Kock. Se cierra la pared anterior. Esta sutura se detiene antes del extremo del lado derecho y debe permitir la inserción de un dedo índice. Ésta es la porción más móvil y declive del reservorio y será la que se anastomose a la uretra. Luego de cerrar el reservorio, se espatulan los uréteres y se efectúa una anastomosis ureteroileal terminolateral bilateral convencional con el segmento ileal aferente proximal.

Reservorio ortotópico de MAINZ

El reservorio de MAINZ (ampliación mixta del íleon y el ciego) fue descrito en un primer momento como un reservorio continente cateterizable, y luego fue modificado para convertirse en una neovejiga ortotópica (Thuroff y col., 1986) (fig. 108-8).

Se aísla un segmento de ciego de entre 10 y 15 cm junto con un segmento de íleon de entre 20 y 30 cm. Se construye una ileocolostomía ascendente. Se abre todo el segmento de intestino a lo largo de su borde antimesentérico y se sacrifica la válvula ileocecal. El intestino se dispone en forma de "W", con la primera rama de la W representada por el ciego y las dos ramas intermedias compuestas por íleon. Se unen las tres ramas adyacentes con una sutura de material absorbible, para crear la lámina posterior del reservorio.

En la porción cefálica del ciego se construye una anastomosis ureterocolónica tunelizada. Se crea una incisión tipo ojal en la base del reservorio compuesta por ciego y se construye una anastomosis ureterocolónica. Después de esto, se unen las paredes del reservorio con sutura de material absorbible.

Reservorio ileocolónico (Le Bag)

Light y Englemann describieron por primera vez el sustituto vesical ileocolónico Le Bag en 1986 (fig. 108-9). Se aísla un segmento de colon ascendente de 20 cm y un segmento de íleon terminal con una longitud correspondiente, para luego restaurar la continuidad del intestino. Se incide el borde antimesentérico de toda la longitud del colon y el íleon para construir dos láminas planas (una de intestino delgado y una de intestino grueso). Luego, se suturan estas láminas entre sí para fabricar la lámina posterior. En un primer momento, cuando se efectuaban las primeras experiencias con esta neovejiga, la incisión en el intestino delgado comenzaba a 5 cm del borde seccionado para poder anastomosar este tubo de íleon intacto con la uretra en forma terminoterminal. Luego se modificó esta técnica porque se consideró que el segmento de íleon peristáltico delgado (intacto) promovía la generación de incontinencia urinaria. Después de esto, se incide todo el intestino delgado (Light y Marks, 1990) y se anastomosa la uretra con el ciego en forma terminolateral. Entonces se trasladan los uréteres hacia el segmento colónico y se implantan dentro del reservorio, para luego cerrar la neovejiga hacia adelante.

Reservorio de colon derecho

Se comunicó el empleo de un sustituto ortotópico que emplea colon derecho (Goldwasser, 1995; Goldwasser y col., 1986; Mansson y Colleen, 1990). Se aíslan todo el colon derecho y el ciego y se efectúa una anastomosis entre el íleon y el colon transverso para restaurar la continuidad del intestino. Se cierra el muñón de íleon a la altura de la válvula ileocecal con sutura continua de material absorbible. Luego se abre el segmento colónico a lo largo de su tenia anterior y se dejan entre 5 y 7,5 cm proximales de ciego intacto. Se efectúa la apendicectomía y se implantan los uréteres dentro del reservorio de modo de evitar el reflujo. Luego se pliega el colon a la manera de Heineke-Mikulicz y se cierra con sutura continua de material absorbible. Por último, se construye la anastomosis ureterocolónica.

Reservorio sigmoide

Reddy y Lange (1987) describieron por primera vez el empleo de sigmoide para construir un sustituto ortotópi-

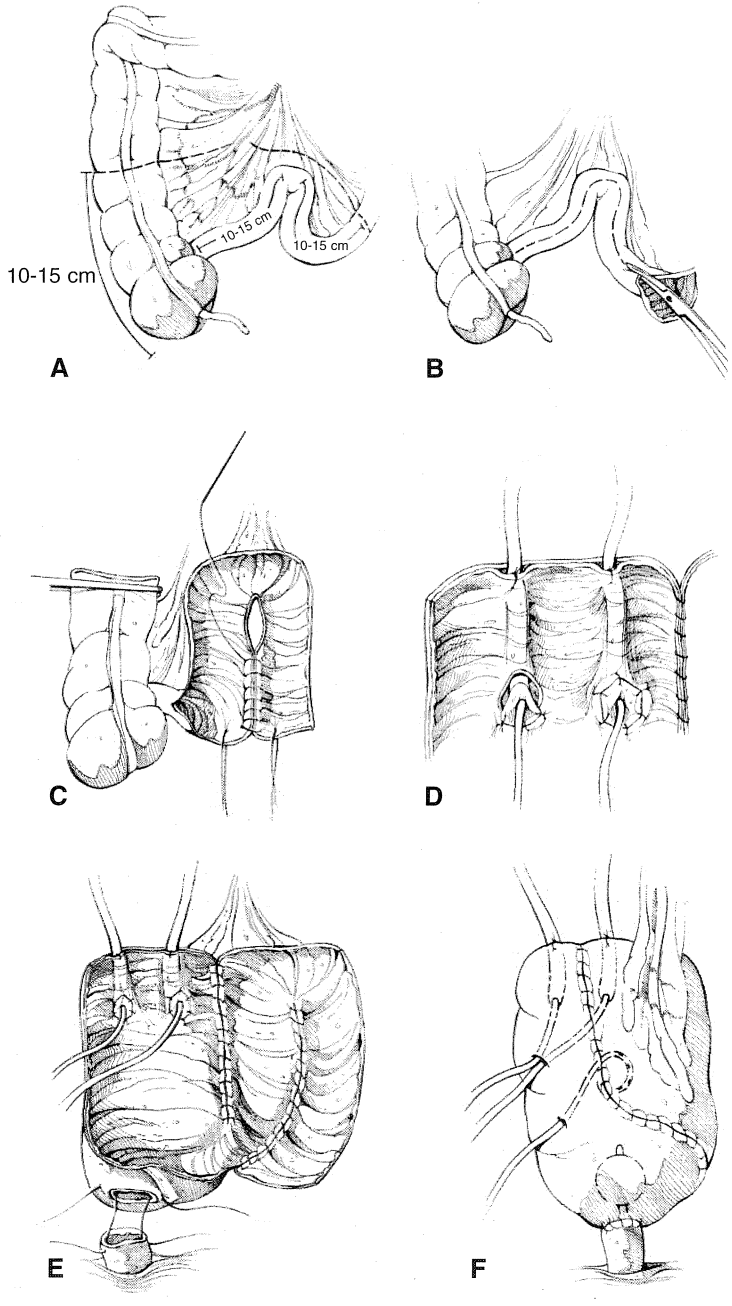


Fig. 108-8. Creación de un reservorio ileocolónico de Mainz. **A.** Se aíslan 10 a 15 cm de ciego junto con 20 a 30 cm de íleon. **B.** Se abre todo el segmento intestinal a lo largo del borde antimesentérico. Se debe destacar que se realiza apendicectomía. **C.** Se construye la lámina posterior del reservorio mediante la unión de las tres ramas opuestas con sutura continua. **D**. Se implantan los uréteres a través de un túnel submucoso para crear un mecanismo antirreflujo y se introducen tutores. **E.** Se construye una incisión tipo ojal en la porción declive del ciego para crear la anastomosis uretroentérica. Se debe destacar que las anastomosis ureterocolónicas se construyen antes de cerrar el reservorio. **F.** Se cierra el reservorio en forma laterolateral con un tubo de cistostomía y tutores, que se exteriorizan.

co (fig. 108-10). Se aísla una porción de 35 cm de colon descendente y sigmoide y se la dispone en forma de "U". Se incide la tenia medial de la U hacia abajo hasta un área cercana a la anastomosis uretral. Luego se unen las ramas internas incididas de la U con sutura de material absorbible. Se implantan los uréteres de manera de crear un túnel antirreflujo. Se reseca un pequeño botón de colon de la zona más declive del reservorio y se construye la anastomosis uretroentérica. Luego se cierra el reservorio en forma laterolateral.

DaPozzo y col. (1994) informaron una modificación de esta técnica, por la cual se destubuliza todo el intestino y luego se pliega a la manera de Heineke-Mikulicz para lograr un reservorio más esférico.

RESULTADOS DE LOS SUSTITUTOS ORTOTÓPICOS

El sustituto vesical ortotópico ofrece ventajas claras sobre la forma de derivación urinaria representada por el conducto ileal. **A pesar de las ventajas que significan obtener un resultado cosmético superior (sin la necesidad de un estoma cutáneo o de una urostomía) y un patrón miccional más natural a través de la uretra, se presume que la forma ortotópica de derivación puede ser mucho más compleja desde el punto de vista técnico y estar asociada con mayor morbimortalidad.** Si esto fuera verdad, se podría afirmar que el conducto ileal debe ser el método de referencia de las derivaciones urinarias. **Sin embargo, hay cada vez más evidencia que**

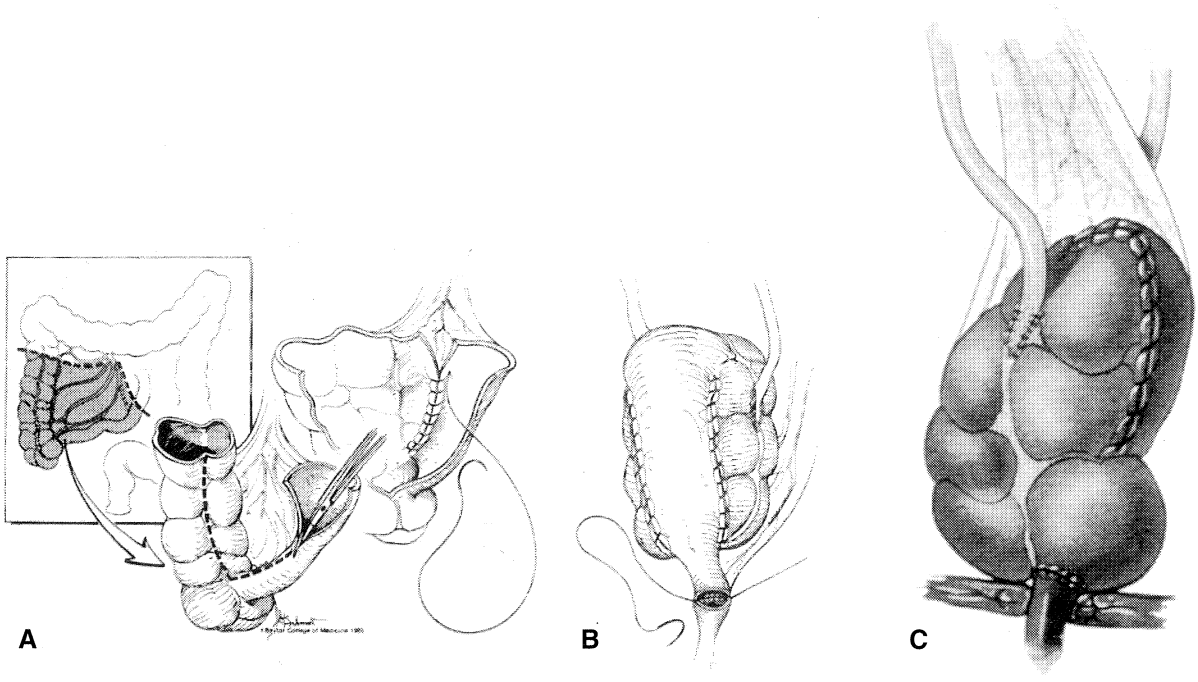


Fig. 108-9. Construcción del reservorio ortotópico de Le Bag (ileocolónico). **A**. Se aíslan 20 cm de ciego y de colon ascendente, con una longitud correspondiente de íleon terminal adyacente. Se abre el intestino a lo largo del borde antimesentérico y luego se unen los dos segmentos incididos con una sutura. Esto crea la lámina posterior del reservorio. **B**. Se pliega el reservorio y se rota 180 grados en la pelvis, con la porción más proximal del íleon (2 cm no destubulizados) anastomosada con la uretra. **C**. La modificación se realiza con destubulización de todo el segmento intestinal, que luego se anastomosa con la uretra.

sugiere que los resultados clínicos de la derivación ortotópica no solo son excelentes sino también que no se asocian con un aumento evidente de la morbimortalidad perioperatoria en comparación con el conducto ileal tradicional.

Durante un período de 25 años, nosotros examinamos las evoluciones clínicas en 1.054 pacientes sometidos a cistectomía radical y a alguna forma de derivación urinaria por causa de cáncer de vejiga invasor de alto grado (Stein y col., 1998b). Se evaluaron la mortalidad perioperatoria (toda muerte dentro de los 30 días de la cirugía o antes del alta) y las complicaciones tempranas (toda complicación dentro de los primeros 4 meses de la cirugía) y se clasificaron de acuerdo con la forma de derivación urinaria realizada, que correspondió a conductos (ileales o colónicos) o a una forma continente de derivación urinaria (cutánea u ortotópica). **No se observaron diferencias significativas en la mortalidad perioperatoria ni en la tasa de complicaciones cuando se compararon estas modalidades diferentes de derivación urinaria.** En forma global, se comunicó una tasa de mortalidad perioperatoria del 3% (3% de los pacientes sometidos a conductos en comparación con 2% de los pacientes del grupo de derivaciones continentes). Asimismo, no se observaron diferencias en la tasa de complicaciones tempranas; 30% en el grupo sometido a conductos en comparación con 27% en el grupo de derivaciones continentes cutáneas. **Si bien estos datos no son específicos de una forma ortotópica de derivación urinaria, provienen de un número importante de pacientes y sugieren que se puede construir una forma continente de derivación urinaria con resultados clínicos (morbimortalidad perioperatoria) muy similares a los de la derivàción con conducto urinario** (Stein y col., 1998b).

En otro estudio, Gburek y col. (1998) compararon en forma directa las evoluciones clínicas de un sustituto ileal ortotópico (de Studer) con las de una forma de derivación urinaria del tipo conducto ileal. En ese estudio, sus autores evaluaron la morbilidad perioperatoria y a largo plazo en pacientes sometidos a neovejigas ileales de Studer y en una cohorte similar de enfermos con derivación urinaria del tipo conducto ileal realizadas por los mismos cirujanos durante el mismo período. Se creó una neovejiga ileal ortotópica en 62 hombres y 4 mujeres y un conducto ileal en un total de 66 hombres. Las edades medias de los grupos de neovejiga y de conducto fueron 62 y 69 años, con un seguimiento medio de 17 y 20 meses, respectivamente. Aunque las edades entre los dos grupos fueron significativamente diferentes, no se observaron diferencias en las comorbilidades, de acuerdo con las determinaciones del índice de Charlson. El tiempo operatorio y el tiempo medio de internación (13 días) fueron idénticos en ambos grupos. También se comunicaron tasas de complicaciones y de reoperación similares; la tasa de complicaciones perioperatorias fue del 18%, con tasas de reoperaciones de 5% y 6% en los grupos de neovejiga y de conducto, respectivamente. De los casos con neovejiga, 14 (21%) pacientes presentaron 14 complicaciones tardías, con una tasa de reoperación del 11%, mientras que 8 pacientes con conducto (12%) desarrollaron 9 complicaciones tardías, con una tasa de reoperación del 8%. **Estos autores llegaron a la conclusión de que la deri-**

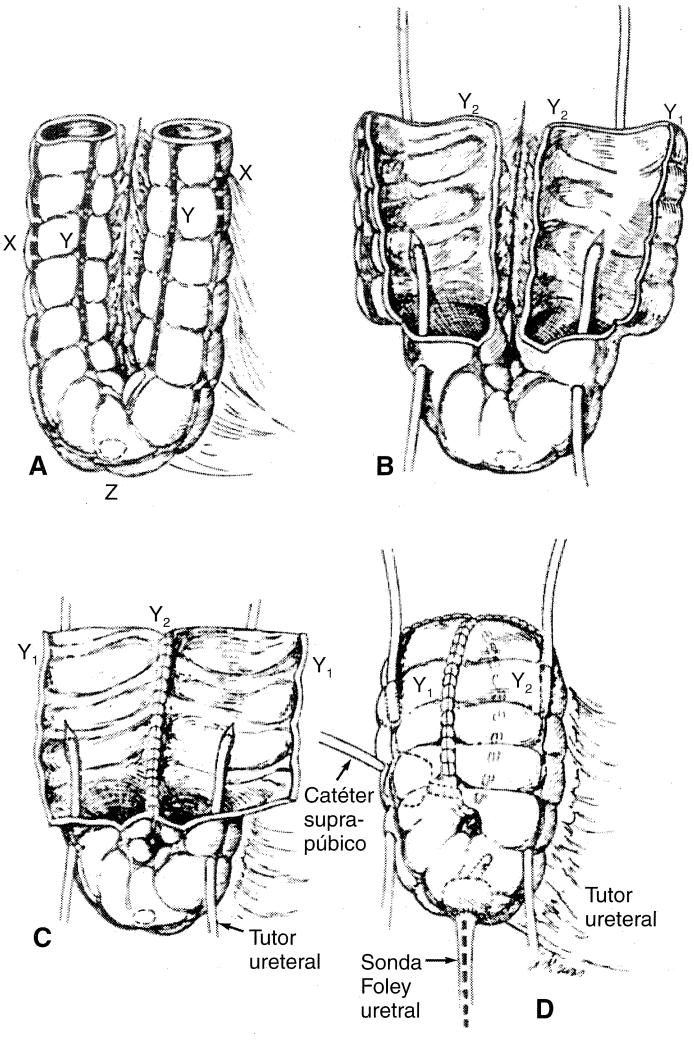


Fig. 108-10. Creación de la neovejiga sigmoide (de Reddy). **A**. Se aísla un segmento de colon descendente y sigmoide de 35 cm, que se pliega en forma de U. **B**. Se incide el colon a lo largo de la tenia medial para dejar unos pocos centímetros de todo el colon, que será la neouretra y que será anastomosada a la uretra. **C**. Se unen las porciones mediales de la U y se efectúan anastomosis ureterocolónicas tunelizadas. **D**. Se cierra el reservorio colónico mediante plegamiento lateral del reservorio y éste se anastomosa con la uretra.

vación urinaria del tipo neovejiga ileal era un procedimiento seguro, con tasas de morbilidad perioperatoria y a largo plazo comparables con las del conducto ileal (Gburek y col., 1998). **Los hallazgos fueron similares a los de un estudio anterior informado por Benson y col. (1992), que no halló diferencias significativas en los tiempos de internación ni en las tasas de complicaciones y de reoperación cuando comparó los pacientes sometidos a conducto ileal con los sometidos a diversas formas de derivación ortotópica.**

En el cuadro 108-3 se muestran los resultados clínicos de las diversas formas de sustitución vesical ortotópica (Thuroff y col., 1986; Barre y col., 1996; Cancrini y col., 1996; Elmajian y col., 1996; Kolettis y col., 1996; Stein y col., 1998c; Hautmann y col., 1999; Hollowell y col., 2000; Steven y Poulsen, 2000; Studer y col., 1996a). Estos resultados dan una idea general sobre las tendencias al empleo de los diversos sustitutos vesicales ortotópicos, la morbimortalidad perioperatoria, la continencia diurna y nocturna y la necesidad de cateterismo. Cuando se interpretan estos datos, se deben tener en cuenta la cantidad y la edad de los pacientes y el tiempo de seguimiento. Asimismo, es esencial saber que faltan la estandarización de la terminología y la evaluación de las características funcionales de los diversos reservorios, y esto puede generar algunas de las diferencias. Aunque se han registrado avances en el establecimiento de cierta uniformidad respecto de las definiciones y los resultados de los reservorios urinarios (Thuroff y col., 1996), es necesaria su profundización.

USO DE TÉCNICAS MEDIANTE SUTURAS MECÁNICAS REABSORBIBLES EN SUSTITUTOS ORTOTÓPICOS

El éxito de la derivación urinaria se ha desarrollado de la mano del concepto de destubulización y plegamiento intestinal. Estos principios permitieron eliminar la actividad peristáltica coordinada del intestino y formar reservorios esféricos de gran capacidad. El proceso de destubulización y reacondicionamiento del intestino es esencial, pero insume una porción bastante larga de la operación. **Para reducir el tiempo operatorio, se ha aplicado el uso de suturas mecánicas reabsorbibles en la construcción de reservorios urinarios** (Olsson y col., 1995; Kirsch y col., 1996).

Cuadro 108-3. *Resultados de las series de neovejigas ortotópicas*

Autor	Forma	Nº de pacientes	Seguimiento	Edad media	Mortalidad	Complicaciones* Tempranas	Complicaciones* Tardías	Continencia Diurna	Continencia Nocturna	CI	Mecanismo antirreflujo
Barre	Camey II-íleon	110	32 meses	62 años	1%	—	—	93%	74%	1%	Le Duc
Elmajian	Kock-íleon	295	42 meses	66 años	1%	7%	12%	87%	86%	8%	Válvula en pezón
Steven	Kock-íleon	166	32 meses	62 años	0%	12%	23%	98%	80%	32%	Válvula de acople
Hautmann	"W"-íleon	363	57 meses	63 años	3%	15%	23%	96%	95%	6%	Le Duc
Hollowell	"W"-íleon	50	20 meses	62 años	2%	10%	20%	93%	86%	4%	"Chimenea" isoperistáltica
Stein	Reservorio en T-íleon	40	10 meses	67 años	2,5%	12%	—	80%	65%	0%	Mecanismo de asa en T
Studer	Studer-íleon	200	30 meses	64 años	2%	—	—	90%	80%	0,5%	Asa isoperistáltica
Cancrini	Studer-íleon	96	28 meses	60 años	6%	6%	24%	98%	83%	—	Asa isoperistáltica
Thuroff	Mainz-ileocecal	61	46 meses	—	—	5%	18%	95%	86%	13%	Conducto submucoso
Koletlis	Ileocecal (Le Bag)	38	14 meses	61 años	0%	8%	8%	91%	80%	3%	Le Duc y Bricker

*Complicaciones informadas relacionadas con la derivación urinaria.
CI, alguna forma de cateterismo intermitente para vaciar la neovejiga.

En 1990, Bonney y Robinson comunicaron el uso de grapas absorbibles para construir un reservorio en un modelo canino. **La primera aplicación de esta tecnología padeció el inconveniente de que las grapas eran voluminosas y difíciles de manipular.** Los avances en las grapas y en los aplicadores (engrapadoras) han facilitado la aplicación de la derivación continente. En la actualidad existe un instrumento para la anastomosis gastrointestinal (*gastrointestinal anasmotosis*, GIA) (PolyGIA, U.S. Surgical Corp., Norwalk, Connecticut), con una configuración GIA de 75 mm, que aplica cuatro hileras de grapas absorbibles de copolímeros mixtos de ácido poliglácticо y ácico poliglicólico, con un mecanismo de bisturí que incide el intestino entre la segunda y la tercera hilera de grapas. **Esto permite obtener una línea de grapas segura e impermeable.**

Las grapas absorbibles han sido empleadas para construir varias formas de reservorios ortotópicos. La tecnología se ha aplicado para construir una neovejiga de colon sigmoide (Olsson y col., 1995), además de una neovejiga ileal en forma de W (Montie y col., 1994). Si bien los resultados iniciales fueron favorables, Montie y col. (1996) informaron acerca de un estudio de fase II que comparaba su experiencia con reservorios ileales ortotópicos dispuestos en "W" suturados en forma manual con los reservorios construidos con grapas absorbibles, también en forma de "W", y afirmaron que la función del reservorio parecía constantemente más favorable en los pacientes con reservorios suturados en forma manual, ya sea compuestos por un segmento ileal o ileocolónico, en comparación con la construcción engrapada. Aunque los autores aceptaron que el reservorio ileal engrapado dispuesto en "W" era seguro y se podía construir con rapidez, las contradicciones en los resultados desalentaron el uso de suturas absorbibles en esta particular configuración. Los autores sugirieron que la incapacidad del reservorio para distenderse podía ser secundaria al diseño del reservorio, a áreas de isquemia dentro del reservorio o a reacciones contra el material de las grapas, y llegaron a la conclusión de que el reservorio construido con grapas absorbibles, ya sea en forma de W u ortotópico, era inferior a la neovejiga ileal o ileocolónica suturada en forma manual, por lo menos en este estudio (Montie y col., 1996).

Es fácil aprender a aplicar grapas absorbibles en las formas ortotópicas de derivación urinaria, lo cual podría disminuir el tiempo operatorio. Sin embargo, solo con mayor experiencia y un seguimiento más prolongado se comprenderá mejor la aplicación apropiada de esta técnica.

CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DE LA DERIVACIÓN URINARIA

A medida que la derivación urinaria evolucionó desde las formas cutáneas incontinentes (conductos) hasta, en forma más reciente, las formas ortotópicas, también se produjo un incremento del interés en estudiar, evaluar y determinar los aspectos y los problemas relacionados con la calidad de vida que los pacientes enfrentan después de las diversas formas de derivación urinaria. **Los aspectos relacionados con la calidad de vida se tornan cada vez más importantes cuando se elige el tipo de derivación urinaria y es probable que cumplan una función principal en el tratamiento futuro de los que se someten a reconstrucción del tracto urinario inferior después de la cistectomía.**

Los estudios iniciales de Boyd y col. (1987) y de Mansson y col. (1988) efectuaron evaluaciones comparativas pioneras sobre los aspectos relacionados con la calidad de vida con las diferentes formas de derivación urinaria después de la cistectomía. Boyd y col. (1987) realizaron la comparación entre la calidad de vida de pacientes con conducto ileal y la de pacientes con reservorio ileal continente cutáneo de Kock. **Los autores observaron que todos los enfermos evaluados en el estudio estaban satisfechos en general con la derivación y que se habían adaptado bastante bien desde el punto de vista social, físico y psicológico. La clave de la adaptación pareció ser la educación/explicación realista sobre el tipo de derivación realizada antes de la operación.** Sin embargo, los pacientes con conductos ileales tuvieron menos expectativas sobre su forma de derivación, de acuerdo con el conocimiento preoperatorio de la necesidad de emplear

una ostomía externa, junto con las molestias asociadas y los cambios en la imagen corporal externa. Luego de la operación, los enfermos con conductos ileales también tuvieron las peores imágenes corporales, definidas por el deseo sexual y por todas las formas de contacto físico (sexual y no sexual). Es interesante destacar que un subgrupo de pacientes sometido a conversión a partir de conductos para construir reservorios cutáneos continentes fue estadísticamente el más satisfecho y el más activo desde el punto de vista físico y sexual. Si bien esto no se relaciona en forma directa con la derivación ortotópica, este estudio inicial sugirió que, desde el punto de vista de la calidad de vida, la derivación continente ofrecía una alternativa importante a las formas no continentes de derivación urinaria (Boyd y col., 1987). Luego otros autores comunicaron resultados similares que respaldaron las formas de derivación urinaria continente sobre las no continentes (Gerharz y col., 1997).

Mansson y col. (1988) también evaluaron los aspectos relacionados con la calidad de vida en individuos sometidos a cistectomía y derivación urinaria y demostraron que la derivación urinaria afecta la mayor parte de los aspectos vitales. Si bien observaron menos problemas relacionados con el procedimiento de derivación en los pacientes con reservorios continentes cutáneos respecto de los pacientes con conductos, pudieron establecer la asociación de ambas formas de derivación con problemas sociales, sexuales, mentales y emocionales graves.

Estos estudios iniciales sobre calidad de vida en enfermos con derivaciones urinarias prepararon el terreno para evaluar y comparar a los pacientes sometidos a una forma de derivación ortotópica. Bjerre y col. (1995) compararon la calidad de vida relacionada con la salud derivada de la construcción de neovejigas ortotópicas (38 casos) con la de conductos ileales (29 casos). A pesar de que el grupo con sustitutos vesicales presentó mayor cantidad de pérdida de orina diurna y nocturna, la pérdida de orina afectó a los pacientes con conductos en forma más severa y éstos tuvieron puntuaciones más altas en una escala de incomodidad frente las pérdidas. También se observó que el grupo del conducto ileal no conservaba tan bien una imagen corporal sana como los que tenían sustitutos vesicales. Si bien este estudio no es prospectivo ni aleatorizado, demostró que se mantiene la calidad de vida relacionada con la salud en mayor medida después del sustituto vesical ortotópico y respaldó el empleo de esta forma de derivación después de la cistectomía por cáncer de vejiga (Bjerre y col., 1995).

En uno de los primeros estudios que comparó la calidad de vida a largo plazo en los tres grupos de derivaciones urinarias diferentes, Hart y col. (1999) informaron algunos hallazgos interesantes. En este estudio, un total de 224 participantes completaron cuatro cuestionarios autoadministrados, que incluían un perfil del estado de ánimo y versiones adaptadas del formulario sobre antecedentes sexuales, del puntaje de insatisfacción con respecto a la imagen corporal y del cuestionario sobre calidad de vida. Este estudio comparó autoinformes sobre estrés emocional, calidad de vida global, sexualidad, insatisfacción con la imagen corporal, problemas con las derivaciones urinarias y problemas con las actividades sociales, físicas y funcionales en enfermos con cáncer de vejiga avanzado sometidos a tres formas diferentes de derivaciones urinarias. Estas derivaciones incluyeron conducto ileal en 25 pacientes, reservorio cutáneo de Kock en 93 y sustituto ileal ortotópico en 103. También se compararon los hombres que tenían prótesis penianas inflables con los que no las tenían en cuanto a las variables relacionadas con la calidad de vida. Más allá de la forma de derivación urinaria, la mayoría de los pacientes informó buena calidad de vida global, escaso estrés emocional y pocos problemas con las actividades sociales, físicas y funcionales. Los problemas más frecuentes con las derivaciones urinarias fueron los de la función sexual. Después de controlar la variable edad, no se observaron diferencias significativas en cualquier área de la calidad de vida en los distintos subgrupos con derivaciones urinarias. Sin embargo, al controlar la variable edad en los hombres, se observó que la colocación de una prótesis peniana estaba significativamente asociada con mejor función sexual y mayor satisfacción. La calidad de vida también pareció buena en los pacientes que sobrevivieron al cáncer de vejiga durante un período prolongado. El tipo de derivación urinaria no pareció asociarse con diferencias significativas en la calidad de vida, por lo menos en este estudio. Asimismo, los autores sugirieron que se debe considerar la opción de asistencia para la erección en los hombres sometidos a cistectomía (Hart y col., 1999).

Weijerman y col. compararon los aspectos relacionados con la calidad de vida en los pacientes sometidos a derivaciones urinarias continentes ortotópicas o heterotópicas (no ortotópicas) (Weijerman y col., 1998). La evaluación de la calidad de vida en este estudio reveló solo una ventaja menor cuando se colocaron derivaciones ortotópicas. Es importante destacar que la evaluación de la calidad de vida fue favorable para ambos tipos de derivaciones urinarias. Otros autores informaron resultados similares (Sullivan y col., 1998).

La mayor parte de los estudios mencionados que evaluaron los aspectos relacionados con la calidad de vida en individuos sometidos a diversas formas de derivación urinaria ha sido criticada debido a problemas metodológicos que podrían limitar sus conclusiones. En su mayor parte, los estudios iniciales fueron retrospectivos y no aleatorizados, y no emplearon instrumentos validados para evaluar la calidad de vida entre los diferentes grupos. En un informe, McGuire y col. (2000) emplearon una encuesta validada para determinar el impacto de las diversas formas de derivación urinaria sobre la calidad de vida global en los pacientes con cáncer de vejiga locorregional después de la cistectomía. Este estudio bien diseñado evaluó un total de 92 pacientes (sin evidencias de enfermedad) sometidos a tres formas diferentes de derivación urinaria, que completaron un cuestionario validado sobre calidad de vida (por correo). Se analizaron los componentes físicos y mentales de la calidad de vida en los cuestionarios completados y se compararon con normas publicadas basadas en la edad. Treinta y ocho hombres con sustitutos ortotópicos tuvieron puntuación física media de 48,4 y puntuación mental media de 51; 16 hombres y mujeres con reservorios de Indiana tuvieron puntuación física media de 48,4 y men-

tal media de 55,7. Estos resultados no fueron estadísticamente diferentes de los publicados de acuerdo con las normas basadas en la edad y el sexo. Treinta y ocho hombres con conductos ileales tuvieron puntuación física media de 41,4 y mental media de 48,2. La puntuación física no fue estadísticamente diferente del de la norma basada en la población; sin embargo, la puntuación mental se redujo en forma significativa con respecto al de las normas publicadas. Estos autores llegaron a la conclusión de que los pacientes con conductos ileales podían presentar menor calidad de vida en términos de salud mental, mientras que los pacientes con derivaciones urinarias continentes no tenían este problema. Asimismo, los autores sugirieron que cuando no estaba contraindicado desde el punto de vista médico, se debía ofrecer la opción de una derivación continente después de la cistectomía. Si bien estos datos no son específicos para un sustituto ortotópico, vuelven a respaldar la forma continente de derivación urinaria (McGuire y col., 2000).

Es necesario realizar estudios prospectivos amplios, aleatorizados y bien diseñados para comprender mejor y evaluar los aspectos relacionados con la calidad de vida en los enfermos con diversas formas de derivación urinaria. Asimismo, estos estudios deben incorporar parámetros o cuestionarios validados para la evaluación.

Hautmann y Paiss (1998) realizaron una modificación leve e intentaron determinar si la opción del sustituto de neovejiga estimulaba a los pacientes y a los médicos a tomar la decisión de realizar una cistectomía más temprana en caso de cáncer de vejiga. Estos autores contaron con un total de 213 hombres sometidos a cistectomía por neoplasia vesical (135 con neovejiga ileal y 78 con conducto ileal). El intervalo desde el diagnóstico primario había sido de 11,8 meses en el grupo de neovejigas y de 16,7 meses en el grupo de conductos. La tasa de supervivencia a 5 años fue significativamente más alta en el grupo de neovejigas para todos los estadios de la enfermedad, en comparación con el grupo de pacientes sometidos a conductos. Los autores llegaron a la conclusión de que la disponibilidad de la neovejiga ileal podía disminuir la renuencia de los médicos a efectuar cistectomías en un momento temprano del proceso patológico y así aumentar la tasa de supervivencia. Asimismo, los autores dieron a entender que las derivaciones urinarias ortotópicas influyeron en forma positiva sobre los pacientes y los médicos para que optaran por la cirugía radical en un momento más temprano de la evolución de la enfermedad (Hautmann y Paiss, 1998).

Además, este estudio destacó que las neovejigas ortotópicas podían representar la forma ideal de derivación urinaria disponible en la actualidad. Sin embargo, a pesar de los avances y de las ventajas de las reconstrucciones del tracto urinario inferior, el conducto ileal permanece como una opción empleada con frecuencia, tal vez la forma de derivación urinaria más utilizada en la práctica no académica. Las razones de esto pueden ser la mayor comprensión del procedimiento, su simplicidad y la relativa rapidez con que se efectúa. Además, el manejo perioperatorio es menos complejo y de menor duración. El médico debe tener un conocimiento general acerca de las indicaciones y los principios de las reconstrucciones del tracto urinario inferior y un entrenamiento apropiado en las técnicas involucradas. Este conocimiento ayudará a asegurar el manejo adecuado del paciente y permitirá obtener un consentimiento informado apropiado.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la reconstrucción ortotópica del tracto urinario inferior fue un avance significativo en el progreso continuo con las derivaciones urinarias. **En forma global, la mayor parte de los pacientes sometidos a derivaciones ortotópicas presenta continencia, logra el lujo de orinar cada 4 a 6 horas con volúmenes miccionales excelentes, conserva un patrón miccional más sistemático, evita la necesidad de un estoma cutáneo o de una urostomía externa y vive un estilo de vida más normal con mejor imagen corporal.** El asesoramiento preoperatorio cuidadoso que se ofrece a los pacientes que consideran la reconstrucción ortotópica del tracto urinario inferior debe incluir la posible necesidad de cateterismo intermitente limpio en el caso infrecuente de incapacidad de orinar mediante la relajación del piso de la pelvis y de la maniobra de Valsalva. Asimismo, todos los pacientes deben comprender el riesgo potencial de una recurrencia uretral y la necesidad de controlar en forma continua y a largo plazo la uretra remanente. Para ello se debe palpar la anastomosis uretroentérica con cuidado durante el examen vaginal en las mujeres o el examen rectal en los hombres. Además, en todos los enfermos se debe evaluar la citología de la orina en forma regular durante cada consulta de seguimiento.

Los autores del capítulo creen que el reservorio ortotópico debe ser considerado el estándar contra el cual comparar las demás formas de derivación. La derivación ortotópica puede ser ofrecida con seguridad tanto a hombres como a mujeres sometidos a cistectomía. Asimismo, los datos sugieren que la opción de la neovejiga puede disminuir la renuencia del médico, y aumentar la aceptación del paciente, para realizar cistectomía más temprana en el cáncer de vejiga que se encuentra en un estadio más curable (Hautmann y Paiss, 1998). Con esta forma de derivación, los autores esperan que los pacientes con cáncer de vejiga, así como sus médicos, elijan formas de tratamiento más tempranas y completas, con cistectomía, cuando las tasa de curación y, por lo tanto, de supervivencia, son mayores.

Aún no apareció la derivación urinaria perfecta. Solo el cirujano motivado y previsor se acercará a la forma ideal de reconstrucción del tracto urinario inferior mediante el mejoramiento de los conceptos y las técnicas existentes.

BIBLIOGRAFÍA

Abol-Enein H, el-Baz M, Ghoneim MA: Optimization of uretero-intestinal anastomosis in urinary diversion: An experimental study in dogs. I. Evaluation of the Le Duc technique. Urol Res 1993;21:125.

Abol-Enein H, Ghoneim MA: Optimization of uretero-intestinal anastomosis in urinary diversion: An experimental study in dogs. III. A

new antireflux technique for uretero-ileal anastomosis: A serous-lined extramural tunnel. Urol Res 1993;21:135.
Abol-Enein H, Ghoneim MA: A novel uretero-ileal reimplantation technique: The serous lined extramural tunnel. A preliminary report. J Urol 1994;151:1193.
Abol-Enein H, Ghoneim MA: Further clinical experience with the ileal W-neobladder and a serous-lined extramural tunnel for onhotopic substitution. Br J Urol 1995;76:558.
Abol-Enein H, Ghoneim MA: Serous lined extramural ileal valve: A new continent urinary outlet. J Urol 1999;161:786.
Adams MC, Mitchell ME, Rink RC: Gastrocystoplasty: An alternative solution to the problem of urological reconstruction in the severely compromised patient. J Urol 1988;140:1152.
Ahlering TE, Kanellos A, Boyd SD, et al: A comparative study of perioperative complications with Kock pouch urinary diversion in highly irradiated versus nonirradiated patients. J Urol 1988;139: 1202.
Althausen AF, Hagen-Cook K, Hendren WHD: Non-refluxing colon conduit: Experience with 70 cases. J Urol 1978;120:35.
Ashworth A: Papillomatosis of the urethra. Br J Urol 1956;28:3.
Barre PH, Herve JM, Botto H, Camey M: Update on the Camey II procedure. World J Urol 1996;14:27.
Benson MC, Slawin KM, Wechsler MH, Olsson CA: Analysis of continent versus standard urinary diversion. Br J Urol 1992;69:156.
Berglund B, Kock NG, Norlen L, Philipson BM: Volume capacity and pressure characteristics of the continent ileal reservoir used for urinary diversion. J Urol 1987;137:29.
Bjerre BD, Johansen C, Steven K: Health-related quality of life after cystectomy: Bladder substitution compared with ileal conduit diversion. A questionnaire survey. Br J Urol 1995;75:200.
Bochner BH, Figueroa AJ, Skinner EC, et al: Salvage radical cystoprostatectomy and orthotopic urinary diversion following radiation failure. J Urol 1998;160:29.
Bonney WW, Robinson RA: Absorbable staples in continent ileal urinary pouch. Urology 1990;35:57.
Borirakchanyavat S, Aboseif SR, Carroll PR, et al: Continence mechanism of the isolated female urethra: An anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. J Urol 1997;158:822.
Boyd SD, Feinberg SM, Skinner DG, et al: Quality of life survey of urinary diversion patients: Comparison of ileal conduits versus continent Kock ileal reservoirs. J Urol 1987;138:1386.
Brendler CB, Schlegel PN, Walsh PC: Urethrectomy with preservation of potency. J Urol 1990;144:270.
Bricker EM: Bladder substitution after pelvic evisceration. Surg Clin North Am 1950;30:1511.
Buscarini M, Stein JP, Lawrence MA, et al: Tube gastrostomy after radical cystectomy and urinary diversion: Surgical technique and experience in 709 patients. Urology 2000;56:150.
Butcher HR Jr, Sugg WL, McAffee CA, Bricker EM: Ileal conduit method of ureteral urinary diversion. Ann Surg 1962;156:682.
Camey M: Detubularized U-shaped cystoplasty (Camey II). Curr Surg Tech Urol 1990;3:1.
Camey M, Le Duc A: L'enterocystoplastie avec cystoprostatectomie totale pour cancer de la vessie. Ann Urol 1979;13:114.
Cancrini A, DeCarli P, Pompeo V, et al: Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: Experience and results in 96 patients using the orthotopic ileal bladder substitution of Studer et al. Eur Urol 1996;29:204.
Chen ME, Pisters LL, Malpica A, et al: Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: Results of a contemporary cystectomy series from M.D. Anderson Cancer Center. J Urol 1997;157:2120.
Claesson K, Frodin L, Lorelius LE: Ureteral reflux and ileal conduit pressure following diversion with a reflux-preventing technique. Ups J Med Sci 1985;90:119.
Clarke BG, Leadbetter WF: Ureterosigmoidostomy: Collective review of results in 2897 cases. J Urol 1955;73:999.
Colleselli K, Stenzl A, Eder R, et al: The female urethral sphincter: A morphological and topographical study. J Urol 1998;160:49.
Coloby PJ, Kakizoe T, Tobisu K, Sakamoto M: Urethral involvement in female bladder cancer patients: Mapping of 47 consecutive cystourethrectomy specimens. J Urol 1994;152:1438.
DaPozzo LF, Colombo R, Pompa P, et al: Detubularized sigmoid colon for bladder replacement after radical cystectomy. J Urol 1994;152: 1409.
Davidsson TP, Poulsen AL, Hedlund H, et al: A comparative urodynamic study of the ileal and the colonic neobladder. Scand J Urol Nephrol 1992;142:143.
DePaepe ME, Andre R, Mahadevia P: Urethral involvement in female patients with bladder cancer. A study of 22 cystectomy specimens. Cancer 1990;65:1237.
Edsmyr F, Moberger G, Wadstrom L: Carcinoma of the bladder. Cystectomy after supervoltage therapy. Scand J Urol Nephrol 1971;5: 215.
El Bahnasawy MS, Osman Y, Gomha MA, et al: Nocturnal enuresis in men with an orthotopic ileal reservoir: Urodynamic evaluation. J Urol 2000;164:10.
Elder DD, Moisey CU, Rees RW: A long-term follow-up of the colonic conduit operation in children. Br J Urol 1979;51:462.
Elmajian DA, Stein JP, Esrig D, et al: The Kock ileal neobladder: Updated experience in 295 male patients. J Urol 1996;156:920.
Esrig D, Freeman JA, Stein JP, et al: New technique of vaginal reconstruction following anterior exenteration. Urology 1997;49:768.
Faysal MH: Urethrectomy in men with transitional cell carcinoma of bladder. Urology 1980;16:23.
Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Skinner DG: Management of the patient with bladder cancer. Urethral recurrence. Urol Clin North Am 1994;21:645.
Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al: Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. J Urol 1996;156:1615.
Gburek BM, Lieber MM, Blute ML: Comparison of Studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications. J Urol 1998;160:721.
Gerharz EW, Weingartner K, Dopatka T, et al: Quality of life after cystectomy and urinary diversion: Results of a retrospective interdisciplinary study. J Urol 1997;158:778.
Gheiler EL, Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE: Orthotopic urinary diversion is a viable option in patients undergoing salvage cystoprostatectomy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy. Urology 1997;50:580.
Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, et al: Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: Critical evaluation of the results in 1,026 cases. J Urol 1997;158:393-9.
Ghoneim MA. Kock NG, Lycke G, el-Din AB: An appliance-free, sphincter-controlled bladder substitute: The urethral Kock pouch. J Urol 1987;138:1150.
Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH, Rieger IT: Construction of a substitute bladder and urethra. Surg Gynecol Obstet 1950;9:752.
Goldwasser B: The colonic orthotopic bladder. Urology 1995;45:190.
Goldwasser B, Barrett DM, Benson RC Jr: Bladder replacement with use of a detubularized right colonic segment: Preliminary report of a new technique. Mayo Clin Proc 1986;61:615.
Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ, Beal JM: Open, transcolonic ureterointestinal anastomosis: A new approach. Surg Gynecol Obstet 1953;97:295.
Goodwin WE, Winter CC,. Baker WF: "Cup-patch" technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. Surg Gynecol Obstet 1959;108:240.
Gotoh M, Yoshikawa Y, Sahashi M, et al: Urodynamic study of storage and evacuation of urine in patients with a urethral Kock pouch. J Urol 1995;154:1850.
Grossfeld GD, Stein JP, Bennett CJ, et al: Lower urinary tract reconstruction in the female using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy: Update of continence results and fluorourodynamic findings. Urology 1996;48:383.
Gschwend JE, May F, Paiss T, et al: High-dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion: Complications and long-term results. Br J Urol 1996;77:680.
Hardeman SW, Soloway MS: Urethral recurrence following radical cystectomy. J Urol 1990;144:666.
Hart S, Skinner EC, Meyerowitz BE, et al: Quality of life after radical cystectomy for bladder cancer in patients with an ileal conduit, cutaneous or urethral Kock pouch. J Urol 1999;162:77.
Hauri D: Can gastric pouch as orthotopic bladder replacement be used in adults? J Urol 1998;156:931.
Hautmann RE: The ileal neobladder to the female urethra. Urol Clin North Am 1997;24:827.
Hautmann RE, DePetriconi R, Goufried HW, et al: The ileal neobladder: Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol 1999;161:422.

Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K: The ileal neobladder. J Urol 1988;139:39.
Hautmann RE, Paiss T: Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol 1998;159:1845.
Hautmann RE, Simon J: Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: Patterns of failure and impact on function in men. J Urol 1999; 162:1963.
Hinman F: Selection of intestinal segments for bladder substitution: Physical and physiological characteristics. J Urol 1988;139:519.
Hinman F, Weyrauch HM Jr: A critical study of the different principles of surgery which have been used in ureterointestinal implantation. Trans Am Assoc Genitourin Surg 1936;29:15.
Hinman JF, Oppenheimer R: Functional characteristics of the ileal segment as a valve. J Urol 1958;80:448.
Hollowell CM, Christiano AP, Steinberg GD: Technique of Hautmann ileal neobladder with chimney modification: Interim results in 50 patients. J Urol 2000;163:47.
Iselin CE, Robertson CN, Webster GD, et al: Does prostate transitional cell carcinoma preclude orthotopic bladder reconstruction after radical cystoprostatectomy for bladder cancer? J Urol 1997;158:2123.
Johnson DE, Lamy SM: Complications of a single stage radical cystectomy and ileal conduit diversion: Review of 214 cases. J Urol 1977;117:171.
Kirsch AJ, Hensle TW, Olsson CA: Absorbable stapling techniques in continent urinary diversion. World J Urol 1996;14:117.
Koch MO, McDougal WS: The pathophysiology of hyperchloremic metabolic acidosis after urinary diversion through intestinal segments. Surgery 1985;98:561.
Koch MO, McDougal WS, Reddy PK, Lange PH: Metabolic alterations following continent urinary diversion through colonic segments. J Urol 1991;145:270.
Kock NG, Ghoneim MA. Lycke KG, Mahran MR: Replacement of the bladder by the urethral Kock pouch: Functional results, urodynamics and radiological features. J Urol 1989;141:1111.
Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: Clinical results in 12 patients. J Urol 1982;128:469.
Kolettis PN, Klein EA, Novick AC, et al: The Le Bag orthotopic urinary diversion. J Urol 1996;156:926.
Kristjansson A, Abol-Enein H, Alm P, et al: Long-term renal morphology and function following enterocystoplasty (refluxing or anti-reflux anastomosis): An experimental study. Br J Urol 1996;78:840.
Kristjansson A, Bajc M, Wallin L, et al: Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. 2. Renal scarring and location of bacteriuria. Br J Urol 1995;76:546.
Le Duc A, Camey M, Teillac P: An original antireflux ureteroileal implantation technique: Long-term followup. J Urol 1987;137:1156.
Leadoetter WF: Consideration of problems incident to performance of ureteroenterostomy: Report of technique. J Urol 1951;65:818.
Leadbetter WF, Clarke BG: Five years' experience with ureteroenterostomy by the "combined technique." J Urol 1954;73:67.
Lebret T, Herve JM, Barre P, et al: Urethral recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. Predictive value of preoperative laterodorsal montanal biopsies and urethral frozen sections during prostatocystectomy. Eur Urol 1998;33:170.
Lemoine G: Creation d'une vessie nouvelle par un procede personnel apres cystectomietotale pour cancer. J Urol Med Chir 1913;4:367.
Levinson AK, Johnson DE, Wishnow KI: Indications for urethrectomy in an era of continent urinary diversion. J Urol 1990;144:73.
Light JK, Engelmann UH: Le Bag: Total replacement of the bladder using an ileocolonic pouch. J Urol 1986;136:27.
Light JK, Marks JL: Total bladder replacement in the male and female using the ileocolonic segment (Le Bag). Br J Urol 1990;65:467.
Lilien OM, Camey M: 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). J Urol 1984;132:886.
Lin DW, Santucci RA, Mayo ME, et al: Urodynamic evaluation and long-term results of the orthotopic gastric neobladder in men. J Urol 2000;164:356.
Lloyd: Extrophia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder); operation; subsequent death. Lancet 1851;2:370.
Lockhart JL, Davies R, Cox C, et al: The gastroileoileal pouch: An alternative continent urinary reservoir for patients with short bowel, acidosis and/or extensive pelvic radiation. J Urol 1993;150:46.
Lockhart JL, Davies R, Persky L, et al: Acid-ba.se changes following urinary tract reconstruction for continent diversion and orthotopic bladder replacement. J Urol 1994;152:338.
Lytton B, Green DF: Urodynamic studies in patients undergoing bladder replacement surgery. J Urol 1989;141:1394.
Mann FC: A method for making a satisfactory fistula at any level of the gastrointestinal tract. Ann Surg 1931;93:794.
Mansson A, Johnson G, Mansson W: Quality of life after cystectomy. Comparison between patients with conduit and those with continent cecal reservoir urinary diversion. Br J Urol 1988;62:240.
Mansson W, Colleen S: Experience with a detubularized right colonic segment for bladder replacement. Scand J Urol Nephrol 1990;24:53.
Mansson W, Colleen S, Mardh PA: The microbial flora of the continent cecal urinary reservoir, its stoma and the peristomal skin. J Urol 1986;135:247.
Maralani S, Wood DP Jr, Grignon D, et al: Incidence of urethral involvement in female bladder cancer: An anatomic pathologic study. Urology 1997;50:537.
McDougal WS, Koch MO: Accurate determination of renal function in patients with intestinal urinary diversions. J Urol 1986;135:1175.
McGuire MS, Grimaldi G, Grotas J, Russo P: The type of urinary diversion after radical cystectomy significantly impacts on the patient's quality of life. Ann Surg Oncol 2000;7:4.
Middleton AN Jr, Hendren WH: Ileal conduit in children at the Massachusetts General Hospital from 1955 to 1970. J Urol 1976;115:591.
Montie JE, Pontes JE, Parulkar BG, Selby T: W-stapled ileal neo-bladder formed entirely with absorbable staples. J Urol 1994;151:1188.
Montie JE, Pontes JE, Powell IJ: A comparison of the W-stapled ileal reservoir with hand-sewn reservoirs for orthotopic bladder replacement. Urology 1996;47:476.
Morales P, Golimbu M: Colonic urinary diversion: 10 years of experience. J Urol 1975;113:302.
Nguyen DH: Gastric bladder reconstruction. Urol Clin North Am 1991;18:649.
Norlen L, Trasti H: Functional behavior of the continent ileum reservoir for urinary diversion: An experimental and clinical study. Scand J Urol Nephrol 1978;49:33.
Olsson CA, Hensle TW, Kirsch AJ: Absorbable stapling techniques in bowel reservoirs. Atlas Urol Clin North Am 1995;3:69.
Pagano F, Artibani W, Ligato P, et al: Vescica Ileale Padovana: A technique for total bladder replacement. Eur Urol 1990;17:149.
Pantuck AJ, Han KR, Perroni M: Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: Long-term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. J Urol 2000;163:450.
Peckhman DA: The epithelial lining of the female trigone and urethra. Br J Urol 1971;43:201.
Pitts WR Jr: Re: Stenosis of the afferent antireflux valve in the Kock pouch continent urinary diversion: Diagnosis and management. J Urol 1994;152:96.
Pitts WR Jr, Myecke EC: A 20-year experience with ileal conduits: the fate of the kidneys. J Urol 1979;122:154.
Raz S, McLorie G, Johnson S, Skinner DG: Management of the urethra in patients undergoing radical cystectomy for bladder carcinoma. J Urol 1978;120:298.
Reddy PK, Lange PH: Bladder replacement with sigmoid colon after radical cystoprostatectomy. Urology 1987;29:368.
Richie JP, Skinner DG: Urinary diversion: The physiological rationale for non-refluxing colonic conduits. Br J Urol 1975;47:269.
Richie JP, Skinner DG, Waisman J: The effect of reflux on the development of welonephritis in urinary diversion: An experimental study. J Surg Res 1974;16:256.
Ridlon HC: Ureterosigmoidostomy: A comparison of two techniques. J Urol 1963;89:167.
Roth S, van Ahlen H, Semjonow A, et al: Does the success of ureterointestinal implantation in orthotopic bladder substitution depend more on surgeon level of experience or choice of technique? J Urol 1997;157:56.
Sakamoto N, Tsuneyoshi M, Naito S, Kumazawa J: An adequate sampling of the prostate to identify prostatic involvement by urothelial carcinoma in bladder cancer patients. J Urol 1993;149:318.
Sarramon JP, Conte J, Bouissou SH: [Ureteroileoplasty. Urologic and renal consequences. Experimental study in 13 dogs]. J Urol Nephrol (Paris) 1971;77:579.
Schlegel PN, Walsh PC: Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. J Urol 1987;138:1402.

Schreiter F, Noll F: Kock pouch and S bladder: 2 different ways of lower urinary tract reconstruction. J Urol 1989;142:1197.

Shaaban AA, Gaballah MA, el-Diasty TA, Ghoneim MA: Urethral controlled bladder substitution: A comparison between the intussuscepted nipple valve and the technique of Le Duc as antireflux procedures. J Urol 1992;148:1156.

Shamsa A: Gastric neobladder for treatment of tuberculosis cystitis. J Urol 1998;159:202.

Shapiro SR, Johnston JH: The results of conservative management of neurogenic vesical dysfunction in children. Prog Pediatr Surg 1977;10:185.

Shapiro SR, Lebowitz R, Colodny AH: Fate of 90 children with ileal conduit urinary diversion a decade later; analysis of complications, pyelography, renal function and bacteriology. J Urol 1975;114:289.

Simon J: Extrophia vesicae (absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal prietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. Lancet 1852;2:568.

Skinner DG: Technique of radical cystectomy. Urol Clin North Am 1981;8:353.

Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G: Clinical experience with the Kock continent ileal reservoir for urinary diversion. J Urol 1984;132:1101.

Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G, et al: Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: Experience and results in 126 patients using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy. J Urol 1991;146:756.

Skinner DG, Studer UE, Okada K, et al: Which patients are suitable for continent diversion or bladder substitution following cystectomy or other definitive local treatment? Int J Urol 1995;2:105.

Stein JP, Cote RJ, Freeman JA, et al: Indications for lower urinary tract reconstruction in women after cystectomy for bladder cancer: A pathological review of female cystectomy specimens. J Urol 1995;154:1329.

Stein JP, Esrig D, Freeman JA, et al: Prospective pathologic analysis of female cystectomy specimens: Risk factors for orthotopic diversion in women. Urology 1998a;51:951.

Stein JP, Freeman JA, Boyd SD, et al: Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in a large group of patients. J Urol 1998b;159:213A.

Stein JP, Freeman JA, Esrig D, et al: Complications of the afferent antireflux valve mechanism in the Kock ileal reservoir. J Urol 1996;155:1579.

Stein JP, Grossfeld GD, Freeman JA, et al: Orthotopic lower urinary tract reconstruction in women using the Kock ileal neobladder: Updated experience in 34 patients. J Urol 1997,158:400.

Stein JP, Huffman JL, Freeman JA, et al: Stenosis of the afferent antireflux valve in the Kock pouch continent urinary diversion: Diagnosis and management. J Urol 1994a;151:338.

Stein JP, Lieskovsky G, Ginsberg DA, et al: The T pouch: An orthotopic ileal neobladder incorporating a serosal lined ileal antireflux technique. J Urol 1998c;159:1836.

Stein JP, Stenzl A, Esrig D, et al: Lower urinary tract reconstruction following cystectomy in women using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy: Initial clinical experience. J Urol 1994b;152:1404.

Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G: Update of uredtra-sparing approaches in cystectomy in women, World J Urol 1997;15:134.

Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, et al: Anterior exenteration with subsequent ureteroileal urethrostomy in females. Anatomy, risk of urethral recurrence, surgical technique, and results. Eur Urol 1998;33:18.

Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, et al: Rationale and technique of nerve sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women. J Urol 1995a;154:2044.

Stenzl A, Draxl H, Posch B, et al: The risk of urethral tumors in female bladder cancer: Can the urethra be used for orthotopic reconstruction of the lower urinary tract? J Urol 1995b,153:950.

Steven K, Poulsen AL: The orthotopic Kock ileal neobladder: Functional results, urodynamic features, complications and survival in 166 men. J Urol 2000;164:288.

Strasser H, Bartsch G: Anatomy and innervation of the rhaboosphincter of the male urethra. Sem Urol Oncol 2000;18:2.

Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ: Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. Br J Urol 1989;63:43.

Studer UE, Danuser H, Hochreiter W, et al: Summary of 10 years' experience with an ileal low-pressure bladder substitute combined with an afferent tubular isoperistaltic segment. World J Urol 1996a;14:29.

Studer UE, Danuser H, Thalmann GN, et al: Antireflux nipples or afferent tubular segments in 70 patients with ileal low pressure bladder substitutes: Long-term results of a prospective randomized trial. J Urol 1996b;156:1913.

Sullivan JW, Grabstald H, Whitmore WF: Complications of ureteroileal conduit with radical cystectomy: Review of 336 cases. J Urol 1980;124:797.

Sullivan LD, Chow VD, Ko DS, et al: An evaluation of quality of life in patients with continent urinary diversions after cystectomy. Br J Urol 1998;81:699.

Tanagho EA, Miller ER, Meyers FH, Corbett RK: Observations on the dynamics of the bladder neck. Br J Urol 1966;38:72.

Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R. et al: Urinary diversion-related outcome in patients with pelvic recurrence after radical cystectomy for bladder cancer. Urology 1999;53:999.

Thuroff JW, Alken P, Riedmiller H, et al: The MAINZ pouch (mixed augmentation ileum and cecum) for bladder augmentation and continent diversion. J Urol 1986;136:17.

Thuroff JW, Mattiasson A, Andersen JT, et al: The standardization of terminology and assessment of functional characteristics of intestinal urinary reservoirs. Scand J Urol Nephrol 1996;30:349.

Tizzoni G, Poggi A: Die wiederherstellung der Harnblase: Experimentelle untersuchungen. Centrlbl Chir 1888;15:921.

Tobisu K, Tanaka Y, Mizutani T, Kakizoe T: Transitional cell carcinoma of the urethra in men following cystectomy for bladder cancer: Multivariate analysis for risk factors. J Urol 1991;146:1551.

Turner WH, Danuser H, Moehrle K, Studer UE: The effect of nerve sparing cystectomy technique on postoperative continence after orthotopic bladder substitution. J Urol 1997;158:2118.

Ward AM, Olencki T, Peerboom D, Klein EA: Should continent diversion be performed in patients with locally advanced bladder cancer? Urology 1998;51:232.

Wear JB, Barquin OP: Ureterosigmoidostomy: Long-term results. Urology 1973;1:192.

Weijerrnan PC, Schurmans JR, Hop WC, et al: Morbidity and quaiity of life in patients with orthotopic and heterotopic continent urinary diversion. Urology 1998;51:51.

Wenderoth UK, Bachor R, Egghart G, et al: [3 years' experience with the ileum neobladder—the first 108 patients]. Urologe 1989;28:204.

Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE, Levin HS: Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: A prospective study. J Urol 1989;142:83.

Zaayer: Discussion. Intra-abdominale plastieken. Ned Tijdschr Genesk 1911;65:836.

109
CIRUGÍA DE LAS VESÍCULAS SEMINALES

Jay I. Sandlow
y Richard D. Williams

Embriología
Desarrollo normal
Defectos embrionarios

Fisiología

Anatomía
Descripción general
Vasculatura e inervación

Diagnóstico
Examen físico y pruebas de laboratorio
Ecografía
Tomografía computarizada
Resonancia magnética
Vasografía

Patología
Lesiones congénitas
Infección
Tumores
Otras patologías

Tratamiento
Cirugía
Indicaciones
Prepraración prequirúrgica
Técnicas de cirugía a cielo abierto
Tratamiento endoscópico
Tratamiento médico y radiológico

Conclusión

En 1561 Falopio describió las vesículas seminales por primera vez (Brewster, 1985), como órganos masculinos pares. **La patología primaria de las vesículas seminales es rara, pero las lesiones secundarias son más frecuentes.** Antes, los estudios por imágenes eran insuficientes, lo que provocaba el subdiagnóstico de patología primaria o secundaria. **El empleo de la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) mejoró la visualización diagnóstica y facilitó el diagnóstico y el tratamiento de la patología de la vesícula seminal.** Las indicaciones de cirugía de las vesículas seminales son muy pocas, entre ellas se encuentran los quistes congénitos con obstrucción o infección que provocan infertilidad, ectopia ureteral en una vesícula seminal con la obstrucción consiguiente o displasia del riñón homolateral y tumores primarios, benignos o malignos. El abordaje quirúrgico a las vesículas seminales casi siempre se practica a través de accesos que son familiares para los urólogos, pero la cirugía de las vesículas seminales solas (sin extirpación de tejido adyacente) constituye un desafío único.

EMBRIOLOGÍA

Desarrollo normal

Debemos conocer el desarrollo embriológico normal de las vesículas seminales para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades que afectan estas estructuras. **La vesícula seminal es un órgano estrictamente masculino (no tiene homólogo femenino), que se desarrolla como una tumefacción bulbosa dorsolateral del conducto mesonéfrico distal alrededor de las 12 semanas de vida fetal** (Arey, 1965; Brewster, 1985). Al inicio, la cloaca se subdivide por crecimiento hacia abajo del tabique urorrectal en el canal anal posterior y el seno urogenital anterior (fig. 109-1A). La división se completa alrededor de la séptima semana. De esta forma, el conducto mesonéfrico (wolffiano) se incluye en un área llamada canal vesicouretral dentro del seno urogenital. El uréter es un brote que se origina del conducto mesonéfrico a las 4 semanas y que eventualmente –por un mecanismo de absorción y migración

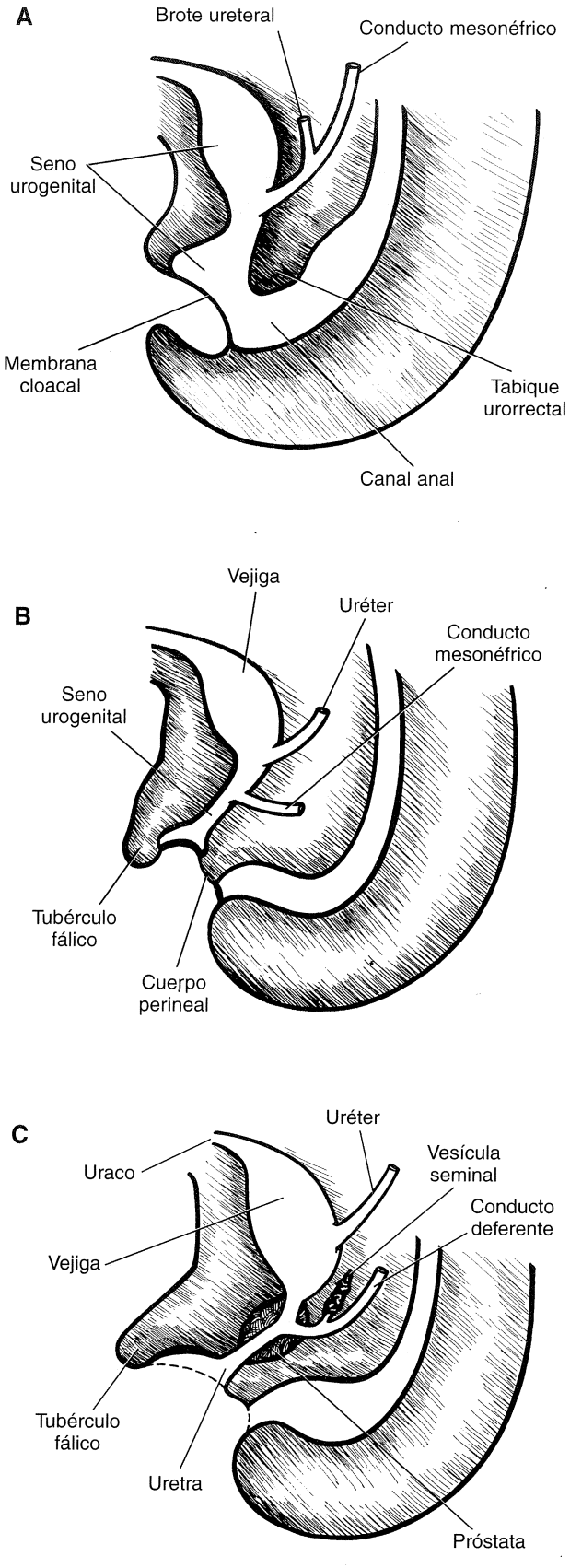


Fig. 109-1. Desarrollo intrauterino (fetal) de las vesículas seminales. **A.** Quinta semana. **B.** Octava semana. **C.** Decimotercera semana. (Redibujado de Langman J. Medical Embryology, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, pp 242-243.)

cefálica– desemboca en la vejiga como un orificio separado (fig. 109-1B). El conducto mesonéfrico se convierte en el conducto deferente, que en condiciones normales desemboca dentro de la uretra en el conducto eyaculatorio, donde se encuentra rodeado por glándulas prostáticas. **Los brotes simétricos y separados se extienden desde el conducto mesonéfrico justo en el área proximal al conducto eyaculatorio cerca de las 12 semanas para formar las vesículas seminales** (fig. 109-1C).

Defectos embrionarios

Las anomalías del desarrollo se producen cuando se altera el orden de este proceso. Si el brote ureteral surge en el conducto mesonéfrico muy lejos en dirección cefálica, se reabsorberá más tarde. Esto provoca que no se encuentre con el blastema metanéfrico, y se genere una displasia o una agenesia renal que provoque que el uréter ingrese en forma ectópica en cualquier lugar a lo largo del conducto deferente o la uretra posterior (Tanagho, 1976; MacDonald, 1986). **Gordon y Kessler (1972) mostraron que en los hombres el 50% de los urétres ectópicos ingresan en la uretra posterior, mientras que el 30% se unen a la vesícula seminal. El resto ingresa en el conducto deferente o en los conductos eyaculatorios.** Dado que la formación de las vesícula seminales se produce en la semana 12 de la embriongénesis, una alteración en el desarrollo del brote ureteral a partir del conducto mesonéfrico puede tener impacto en la formación de las vesículas seminales. Hay una asociación entre la ausencia de vesícula seminal y la presencia de anomalías del riñón homolateral. Este punto se analizará más adelante.

FISIOLOGÍA

Se desconoce cuál es la función fisiológica exacta de la vesícula seminal; no obstante, el líquido secretado es importante en la motilidad y el metabolismo del esperma eyaculado. **Las secreciones de la vesícula seminal contribuyen con alrededor del 50% al 80% del volumen del eyaculado, con un volumen promedio de 2,5 mL y un pH entre neutro y alcalino.** Las secreciones de la vesícula seminal contienen en mayor medida carbohidratos como la fructosa, un componente necesario para la motilidad espermática, prostaglandinas E, A, B y F, y factor de coagulación (Tauber y col., 1975; Tauber y col., 1976). Se identificó una proteína de 52-kDa, la semenogelina 1. Se cree que funciona como inhibidor de la motilidad espermática y es clivada por una enzima proteolítica, el antígeno prostático específico (PSA), luego de la eyaculación (Robert y Gagnon, 1999).

ANATOMÍA

Descripción general

La vesícula seminal de un adulto normal mide entre 5 y 10 cm de largo y 3 a 5 cm de diámetro. La capacidad de volumen promedio de la vesícula seminal es de 13 mL.

En un tercio de los hombres la glándula derecha es algo más grande que la izquierda, pero el tamaño de ambas disminuye a medida que aumenta la edad (Redman, 1897). Hay tres tipos anatómicos principales: el más común tiene un canal central con tortuosidad mínima y unas pocas ramas laterales (Aboul-Azm, 1979). El canal más grande de la vesícula seminal desemboca en el conducto eyaculatorio (longitud promedio de 2,2 cm) en la porción terminal del conducto deferente dentro de la próstata. En términos histológicos, los conductos eyaculatorios son una continuación de las vesículas seminales. Sin embargo, dentro del conducto eyaculatorio la vesícula seminal no presenta su pared muscular gruesa. Las dimensiones de la luz y la pared del conducto eyaculatorio normal son notablemente uniformes en todos los hombres. En términos estadísticos, un sistema dilatado se define como un diámetro luminal mayor de 2,3 mm (Nguyen y col., 1996).

Vasculatura e inervación

La irrigación sanguínea de la vesícula seminal proviene de la arteria vesiculodeferencial, una rama de la arteria umbilical (Braithwaite, 1952). En ocasiones, la arteria vesicular inferior proporciona un vaso comunicante. **El drenaje venoso surge de las venas vesiculodeferenciales y el plexo venoso inferior.** Los nervios pelviano e hipogástrico inervan las vesículas seminales. El nervio hipogástrico envía fibras adrenérgicas y colinérgicas a las vesículas seminales (Mawhinney y Tarry, 1991). El drenaje linfático se produce a través de los ganglios ilíacos internos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las neoplasias de la vesícula seminal puede ser difícil porque suelen ser asintomáticas hasta las etapas más avanzadas de la enfermedad. Los síntomas generales que pueden aparecer son retención urinaria, disuria, hematuria o hematospermia. Es posible palpar una masa indolora sobre la próstata. El próximo escalón diagnóstico es la ecografía transrectal (ETR) y puede acompañarse por aspiración por aguja fina o biopsia diagnósticas. La TC o la RM son apropiadas para estadificar la enfermedad. El cáncer de próstata puede confundirse con cáncer primario de vesículas seminales, por lo cual deben determinarse los niveles de PSA y fosfatasa ácida prostática (FAP) y realizar tinciones inmunohistoquímicas tisulares para ambas enzimas, ya que de ser positivas, ayudan a definir a la próstata como sitio de neoplasia primaria.

Examen físico y pruebas de laboratorio

El diagnóstico físico y la vasografía solían ser las únicas herramientas diagnósticas disponibles para el estudio de la vesícula seminal. Tanto la ETR como la TC y la RM favorecieron en grado sustancial el examen y el diagnóstico de los cuadros patológicos de la vesícula seminal.

La vesícula seminal normal y los conductos adyacentes no son palpables en el hombre normal. En el examen rectal el área que conduce a la base de la próstata donde se encuentran las vesículas seminales es suave e indefinida. Las vesículas seminales yacen anteriores a la fascia de Denonvilliers, una estructura gruesa, no elástica, de dos capas, pero por palpación no es posible detectar detalles anatómicos de las vesículas o los conductos aun si las glándulas fueran asimétricas. En el examen rectal, el área que se encuentra inmediatamente por encima de la próstata puede estar agrandada y relativamente compresible en presencia de un quiste en la vesícula seminal, o sólida y firme cuando hay un tumor. Estas lesiones pueden comprimir la base de la vejiga en la parte anterior y, por lo tanto, no palparse con facilidad. El compromiso secundario de la vesícula seminal por patología prostática o vesical puede palparse como un área dura por encima de la próstata, pero puede no definirse en el examen físico.

Para examinar el líquido de las vesículas seminales en el laboratorio es preciso obtener una muestra de semen y efectuar un examen directo sólo para los productos de excreción de la vesícula seminal, como la fructosa, y un examen indirecto en el que se calcule el volumen y se observe la licuefacción de la muestra de semen. **El volumen eyaculado bajo y la ausencia de fructosa y de licuefacción implica la ausencia de vesículas seminales o la obstrucción del conducto eyaculatorio.** Si bien la última parte del eyaculado se origina en las vesículas seminales, es probable que los cultivos bacterianos se contaminen en cualquier otro sitio a lo largo del tracto urinario inferior, por lo tanto, no son útiles para localizar el sitio de infección (Stamey, 1980). Sin embargo, los cultivos por aspiración perineal y el drenaje de abscesos bajo guía ecográfica resultaron exitosos (Lee y col., 1986).

Ecografía

La **ecografía (E)**, ya sea por vía transabdominal o transrectal (que es la preferida), **se convirtió en uno de los métodos más precisos para evaluar la vesícula seminal**. El advenimiento de sondas con alta resolución a distancias cortas focalizadas permitió el examen rápido, no invasivo, poco costoso y muy preciso de las vesículas seminales en el paciente ambulatorio.

En la ETR, la vesícula seminal normal se presenta como una estructura par, alargada y plana, situada entre el recto y la vejiga, por encima de la próstata (fig. 109-2). La vesícula seminal es en mayor medida simétrica y lisa, con aspecto sacular. El centro es hipoecoico, con áreas aisladas de hiperecogenicidad debida a los pliegues luminales de la propia vesícula (Carter y col., 1989). La ampolla del conducto deferente se observa como un tubo tortuoso en los cortes sagitales, sobre todo cerca de la próstata. También puede observarse el conducto eyaculatorio dentro de la sustancia de la próstata. En los casos típicos el verumontanum presenta una estructura más densa en la línea media al final de los conductos eyaculatorios. **Si bien las imágenes sagitales son las mejores para examinar la longitud de las vesículas seminales y la anatomía ductular adyacente, los cor-**

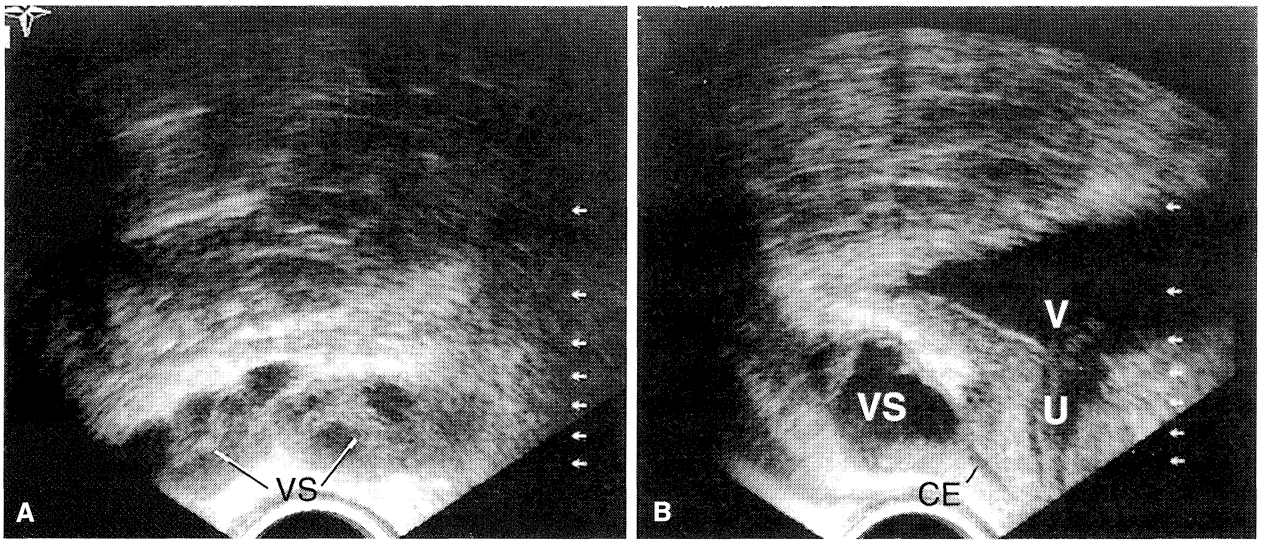


Fig. 109-2. Ecografía transrectal de vesículas seminales normales. **A**. Vista transversa. **B**. Vista sagital. V, vejiga; CE, conducto eyaculatorio; VS, vesícula seminal; U, uretra.

tes transaxiales son mejores para calcular la simetría y el volumen. La ETR de las vesículas seminales no requiere preparación previa especial, pero una vejiga medio llena permite diferenciar las vesículas de las estructuras adyacentes.

La ETR permite detectar aplasia, atrofia, obstrucción o formaciones quísticas en las vesículas seminales. Casi el 2,5% de los hombres infértiles presenta aplasia y atrofia asociadas con infertilidad (Carter y col., 1989). La vesiculografía seminal bajo guía ecográfica transrectal es una técnica que combina la radiografía con la ecografía y evalúa el factor de infertilidad masculino secundario a obstrucción. La vesiculografía seminal permite visualizar la porción distal del tracto reproductivo masculino (conducto deferente, vesículas seminales, conductos eyaculatorios) y se desmostró que es superior a la vasografía estándar (Jones y col., 1997). Los hallazgos que sugieren obstrucción son un diámetro anteroposterior mayor que 15 mm, longitud mayor que 35 mm y grandes áreas anecoicas que contienen esperma en la aspiración (Jarow, 1996; Colpi y col., 1997).

Los quistes son raros, pueden ser congénitos y asociarse con un uréter homolateral ectópico o un riñón aplásico, o adquiridos, por obstrucción luego de la prostatectomía transuretral. No obstante, en un estudio, el 5% de los hombres estudiados para cáncer prostático presentaba dilatación quística asintomática de las vesículas seminales (Wessels y col., 1992). La mayoría de los pacientes con un quiste en la vesícula seminal son asintomáticos; sin embargo, se pueden presentar síntomas del tracto urinario, como disuria, eyaculación dolorosa, hematospermia o epididimitis recurrente. La ecografía muestra estas lesiones quísticas como masas anecoicas dentro de la sustancia de las vesículas seminales o lesiones saculares anecoicas más grandes que pueden surgir fuera de la pelvis y desplazar la vejiga y otras estructuras pelvianas (Steers y Corriere, 1986). La ecografía puede emplearse como guía para posicionar la aguja para drenaje o medios de contraste para delimitar mejor la lesión (Shabsigh y col., 1989). La ecografía también se empleó para diferenciar cuadros inflamatorios de la vesícula seminal; sin embargo, fuera de las calcificaciones por esquistosomiasis crónica, los hallazgos observados por ETR en pacientes con prostatouretritis o prostatodinia crónicas son relativamente inespecíficos (Littrup y col., 1988).

Las características ecográficas de un tumor en la vesícula seminal dependen de si éste es primario o secundario. Los tumores primarios suelen ser unilaterales, mientras que los secundarios comprometen ambas vesículas seminales con mayor frecuencia y puede ser difícil diferenciarlos, así como su origen (p. ej., del recto, la vejiga o la próstata). La imagen obtenida por ETR de un tumor sólido es isoecoica con respecto a la próstata, pero es relativamente hiperecoica en relación con la vesícula seminal normal. **No hay imágenes típicas que indiquen la naturaleza benigna o maligna de los tumores o permitan diferenciarlos entre primarios y secundarios,** excepto que los primarios suelen ser unilaterales y tienden a no estar contiguos a la próstata, mientras que el cáncer prostático que invade la vesícula seminal puede hallarse en la base de ambas vesículas seminales y contiguo al tumor prostático. La toma de muestra citológica o las biopsias por aspiración perineal bajo guía ecográfica transrectal pueden ser útiles para el diagnóstico anatomopatológico de una neoplasia de la vesícula seminal.

Tomografía computarizada

La TC es un gran adelanto con respecto a la radiografía convencional para evaluar la pelvis. No obstante, no se estudió en forma sistemática la patología de las vesículas seminales por TC. Silverman y col. (1985) efectuaron una revisión en un grupo de 50 pacientes con vesículas seminales normales por TC y determinaron que la

longitud promedio era de 3,1 cm, el ancho de 1,5 cm y la superficie global de 3,6 cm. El volumen tendía a disminuir con la edad, y la forma variaba de ovoide (70%) a tubular (20%) o esférica (10%). En el 67% de los hombres estudiados las vesículas seminales eran asimétricas. **Éstas son estructuras de densidad media (similar a la del músculo) que se observan siempre justo por debajo de la vejiga.** En la TC no es posible distinguir la fascia de Denonviller que las rodea. Goldstein y Schlossberg (1988) efectuaron TC a pacientes con ausencia de conducto deferente y hallaron que no todos presentaban ausencia de vesículas seminales; concluyeron que la TC era precisa para la detección de vesículas seminales. **Este método se empleó para detectar anomalías congénitas, y quizá sea ésta su mayor utilidad en el diagnóstico de patología de las vesículas seminales (fig. 109-3).** Las estructuras quísticas presentan números de TC atenuados (unidades de Hounsfield) de 0 a 10, como las estructuras claras llenas de líquido, aunque la densidad puede ser mayor debido a un alto contenido de detritos, pus o hemorragia.

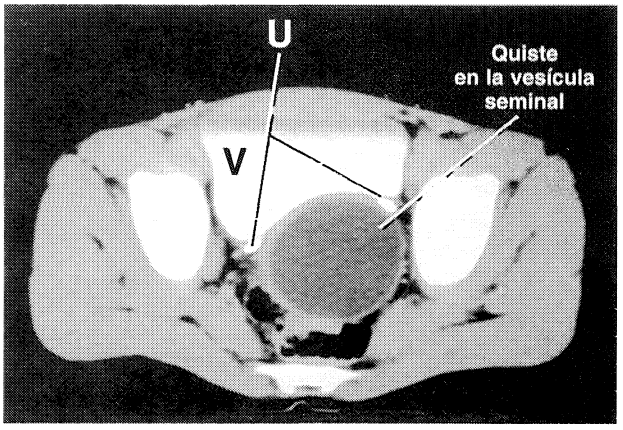


Fig. 109-3. Tomografía computarizada de un quiste de vesícula seminal. V, vejiga; U, uréteres.

Un tumor de la vesícula seminal se observa en la TC como una vesícula agrandada con una atenuación en el número de TC en la zona de la lesión tumoral mayor que la de la vesícula seminal normal, y una vejiga y una próstata normales (fig. 109-4). Sin embargo, la lesión puede ser quística como resultado de la presencia de necrosis tumoral (King y col., 1989). **La TC no permite distinguir entre los tumores malignos y los benignos, y tampoco entre los tumores primarios y secundarios,** aunque los planos tisulares suelen estar obliterados por los tumores secundarios que invaden desde la próstata o el recto (Sussman y col., 1986). Las lesiones inflamatorias en las vesículas seminales, como la tuberculosis o los abscesos bacterianos de larga data, pueden estar calcificados (Patel y Wilbur, 1987; Schwartz y col., 1988; Birnbaum y col., 1990) y diferenciarse así de los tumores, aunque a menudo es posible detectar antecedentes de infección y síntomas relacionados. El antecedente de diabetes mellitus de evolución prolongada también puede asociarse con calcificación de la vesícula seminal (King y col., 1989).

Resonancia magnética

La RM no suele ser más sensible que la TC o la ecografía para el diagnóstico, pero permite visualizar mejor las relaciones anatómicas. En la actualidad se dispone de imágenes multiplanares y saturación grasa en la pelvis y **las características del fenómeno de la RM (imágenes ponderadas en T1 y T2) permiten un diagnóstico más exacto de las lesiones quísticas y una estadificación más precisa de las neoplasias sólidas en la pelvis.** Por lo general, las relaciones anatómicas de las vesículas seminales son similares a las que se observan por TC, excepto que en **las imágenes ponderadas en T1 las vesículas seminales son hipointensas, y la intensidad aumenta en grado considerable en las imágenes ponderadas en T2 (fig. 109-5).** Se cree que este fenómeno se debe a la presencia de secreciones en la luz del conducto de la vesícula seminal. La fascia de Denonvillier circundante es hipointensa tanto en T1 como en T2. En general las imágenes ponderadas en T2 tienen señales con intensidades más bajas que las de la grasa en niños prepúberes, similar o mayores que la grasa de los adultos y similar o más bajas que la de los pacientes mayores de 70 años. El tratamiento endocrino y la radioterapia influyen en el tamaño y la intensidad de la señal de las vesículas seminales (Secaf y col., 1991). Los quistes son similares a los de otras localizaciones en el sentido de que la intensidad es menor en T1 pero la imagen ponderada en T2 es la de una pared lisa unilocular con un margen bien definido, hiperintensa y uniforme (Gevenois y col., 1990; Hihara y col., 1993). Los quistes hemorrágicos son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T1 y en T2 (Sue y col., 1989). La vesiculitis seminal muestra una disminución en la intensidad de la señal en T1, mientras que la intensidad en T2 es mayor que la de la grasa y la de la vesícula seminal normal.

La RM de los tumores de la vesícula seminal muestra una lesión heterogénea de mediana intensidad en T1 e intensidad heterogénea en T2. No hay estudios sistemáticos de RM para tumores de vesícula seminal, y la RM no puede distinguir entre lesiones sólidas benignas y malignas en la vesícula seminal.

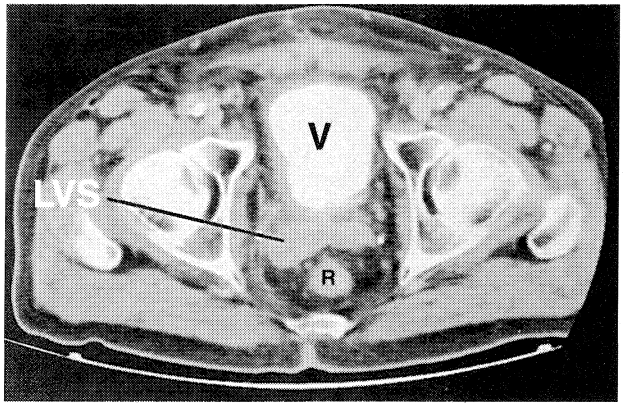


Fig. 109-4. Tomografía computarizada de un linfoma de vesícula seminal (LVS). V, vejiga; R, recto.

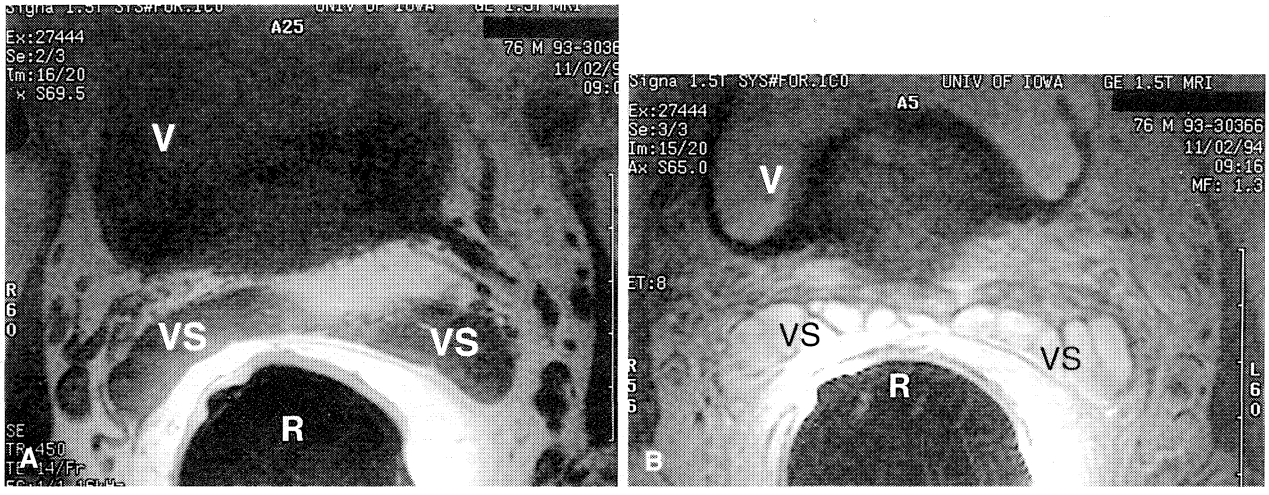


Fig. 109-5. Resonancia magnética transaxial de vesículas seminales normales (VS) mediante un trasductor intrarrectal. **A**. Imagen en T1. **B**. Imagen en T2. V, vejiga; R, recto.

Los pacientes en los que se sospecha una alteración o en quienes se palpa un tumor en el examen rectal deben someterse primero a una ETR. Si el tumor es sólido y no es quístico, el paso próximo lógico es una biopsia transperineal bajo guía ecográfica. Si se confirma la presencia del tumor, a continuación debe efectuarse una TC con el objetivo de estadificarlo; la RM solo es necesaria para confirmar el origen hemorrágico del tumor o para una estadificación más definitiva de la extensión de la lesión a los órganos contiguos dentro de la pelvis. No obstante, el tratamiento definitivo para la mayoría de las lesiones de la vesícula seminal puede lograrse sin recurrir a la RM.

Vasografía

La **vasografía** mediante la inyección de contraste transuretral en el colículo seminal o por exploración quirúrgica del conducto escrotal seguida por inyección de contraste **fue, en un momento, el estudio por imágenes preferido para las vesículas seminales (fig. 109-6).** Las vías de inyección transuretrales no aportaban buenos resultados debido a lo prolongado del procedimiento y la necesidad de equipamiento especial y personal experimentado. La inyección anterógrada a través del conducto expuesto mediante cirugía era muy eficaz, sobre todo

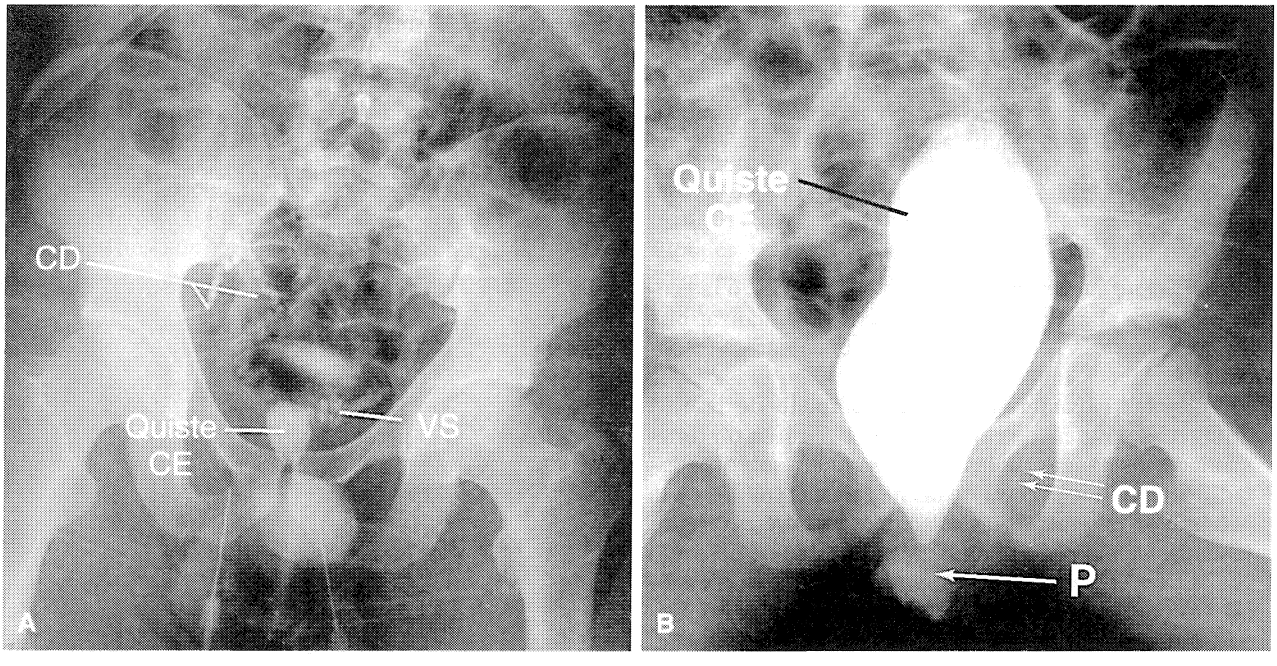


Fig. 109-6. Vasogramas de pacientes con quistes de vesículas seminales y conducto eyaculatorio. **A**. Vasograma bilateral en un paciente con obstrucción del conducto eyaculatorio derecho. **B.** Vasograma donde se observa un quiste de vesícula seminal del paciente de la figura 109-4. CE, conducto eyaculatorio; P, próstata; VS, vesícula seminal; CD, conducto deferente.

para evaluar la obstrucción ductal en los individuos azoospérmicos o en los que presentaban trauma quirúrgico previo (Al-Omari y col., 1985). **No obstante, la vasografía no permite precisar la patología de las vesículas seminales en los pacientes con vesiculitis, quistes o tumores** (Dunnick y col., 1982; King y col., 1989). La vesiculografía seminal directa con aspiración es otro método para el diagnóstico y la administración de fármacos, pero no se recomienda en casos de rutina (Meyer y col., 1979; Fuse y col., 1988).

PATOLOGÍA

Lesiones congénitas

Agenesia de las vesículas seminales

La agenesia unilateral de las vesículas seminales es frecuente, con una incidencia del 0,6% al 1%. Puede asociarse con ausencia unilateral del conducto deferente y anomalías del riñón homolateral (fig. 109-7). Se cree que esto es resultado de la acción de una noxa embrionaria antes de la separación del brote ureteral del conducto mesonéfrico, que ocurre a las 7 semanas de gestación. Se cree que si esta noxa se presenta luego de las 7 semanas de gestación, la anomalía de la vesícula seminal no se asociará con agenesia renal (Hall and Oates, 1993). La frecuencia de las anomalías renales es variable, pero en una serie se observó que el 79% de los pacientes con ausencia de una vesícula seminal o del conducto deferente tenía agenesia del riñón homolateral, el 12% presentaba anomalías del riñón homolateral y solo el 9% tenía ambos riñones normales (Donohue y Fauver, 1989).

La ausencia bilateral de las vesículas seminales a menudo se asocia con ausencia bilateral congénita del conducto deferente (ABCCD). Esto suele asociarse con una mutación en el receptor transmembranoso para la fibrosis quística (RTFQ). El 70 al 80% de los hombres con ausencia bilateral del conducto o de las vesículas seminales es portador de la mutación genética asociada con fibrosis quística (Anguiano y col., 1994; Chillon y col., 1995). Por el contrario, el 80 al 95% de los hombres con fibrosis quística tiene ausencia bilateral del conducto deferente o de las vesículas seminales (Holsclaw y col., 1971; Boat y col., 1989). En los hombres que presentan anomalías genitourinarias con ABCCD y agenesia de la vesícula seminal, la incidencia de la mutación del RTFQ es en extremo baja (de la Taille y col., 1998). No obstante, la ausencia del conducto deferente no implica necesariamente la ausencia de la vesícula seminal, a menos que tampoco se encuentre el uréter homolateral (Goldstein y Schlossberg, 1988). La agenesia de la vesícula seminal no requiere tratamiento.

Obstrucción de las vesículas seminales

Mientras que la ausencia de las vesículas seminales puede ser asintomática, la obstrucción suele ser sintomática. La obstrucción unilateral puede deberse a la entrada de un uréter ectópico, que provoque infección del órgano obstruido. El riñón asociado con el uréter ectópico suele ser displásico. La obstrucción también puede deberse a la invasión local de cáncer vesical o prostático (fig. 109-8). La obstrucción bilateral (fig. 109-9) se asocia con frecuencia con infertilidad (Donohue y Fauver, 19889; Hall y Oates, 1993). Algunos autores describieron el diagnóstico de obstrucción mediante ETR y aspiración e inyección de las vesículas seminales (Jones y col., 1997; Orhan y col.,

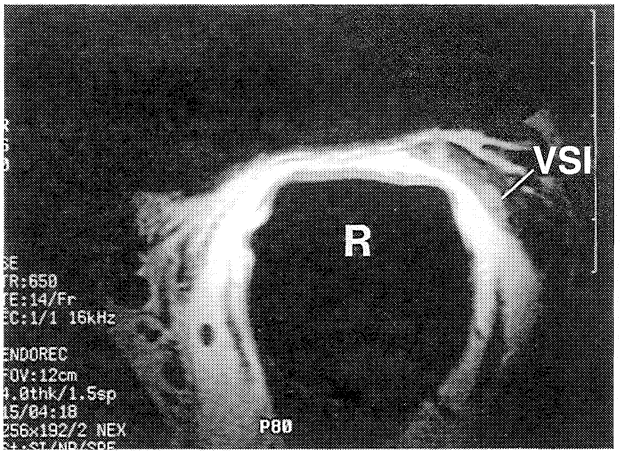


Fig. 109-7. Resonancia magnética transaxial intrarrectal ponderada en T1 de una vesícula seminal derecha ausente. VSI, vesícula seminal izquierda; R, recto.

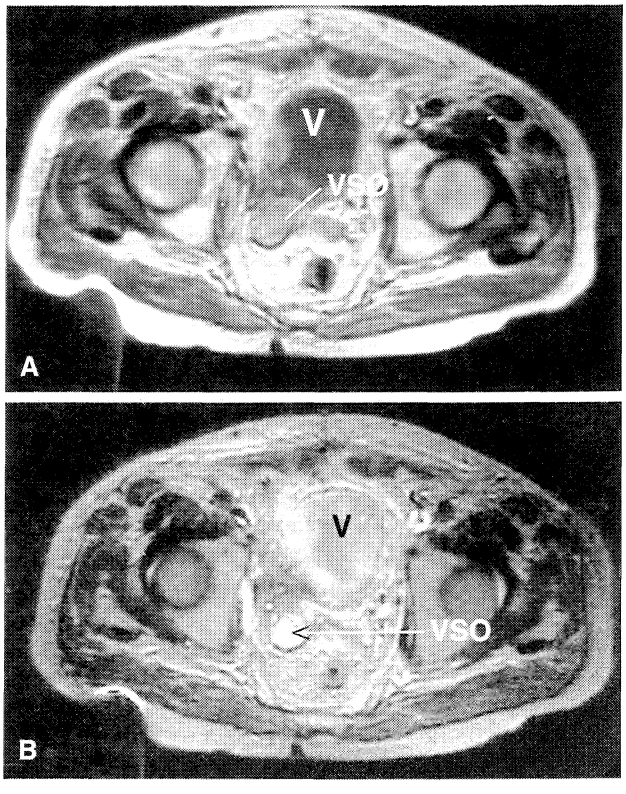


Fig. 109-8. Resonancia magnética (RM) de una vesícula seminal derecha obstruida (VSO) provocada por cáncer vesical invasivo (V, vejiga). **A.** RM transaxial ponderada en T1. **B.** RM transaxial ponderada en T2.

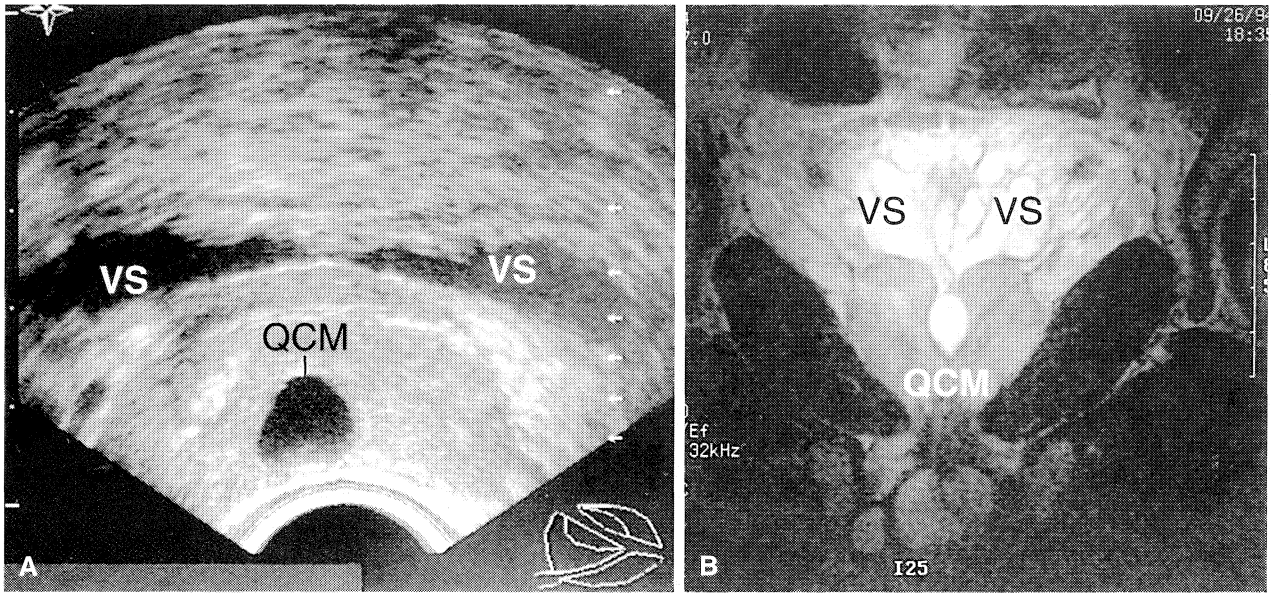


Fig. 109-9. A. Ecografía transrectal de un paciente con obstrucción de la vesícula seminal provocada por un quiste del conducto mülleriano. **B**. Resonancia magnética ponderada en T2 del mismo paciente. QCM, quiste del conducto mülleriano; VS, vesícula seminal.

1999; Seifman y col., 1999). Este tema se analiza con más detalle en el capítulo sobre infertilidad masculina.

Infección

Vesiculitis

En los Estados Unidos la infección de las vesículas seminales es poco frecuente. En los países menos desarrollados, la tuberculosis y la esquistosomiasis aún son causas frecuentes de lesiones ocupantes, abscesos y calcificaciones de la vesículas seminales.

La vesiculitis bacteriana crónica es rara y difícil de diagnosticar; sin embargo, la aspiración con aguja fina transrectal y perineal con fines diagnósticos y terapéuticos de los abscesos fue eficaz. **Las infecciones bacterianas suelen deberse a la flora colónica y se cree que son secundarias a prostatitis bacteriana.** En un pasado lejano se empleaba la vesiculotomía bilateral como tratamiento de las infecciones de la vesícula seminal, pero en el presente los antibióticos sistémicos de elección suelen ser curativos, lo que evita la cirugía (Gutiérrez y col., 1994). En ocasiones la vesiculitis seminal bacteriana crónica puede requerir extirpación quirúrgica para eliminar los síntomas y prevenir la septicemia recurrente. Todos los abordajes quirúrgicos descritos después resultarían apropiados (Indudhara y col., 1991).

Abscesos

Los abscesos de las vesículas seminales suelen ser de causa desconocida, aunque hay algunos factores predisponentes, como diabetes mellitus, sonda crónica y manipulación endoscópica. Los signos y síntomas son variables, pero en los casos típicos se relacionan con inflamación. El drenaje conservador vía percutánea suele ser eficaz, pero la mayoría de los abscesos de las vesículas seminales requiere drenaje abierto (Gutiérrez y col., 1994; Kore y col., 1994). La visualización del absceso es óptima con la RM debido al contenido líquido de las vesículas seminales. En contraste con la imagen hipointensa normal ponderada en T1, la inflamación provoca una imagen menos intensa. La señal normalmente hiperintensa ponderada en T2 aumenta aun más con la inflamación. El empleo de ácido pentaacético gadolinio y dietilentriamina mejora la visualización (Chandar y col., 1991; Doringer y col., 1991).

Cálculos

Los cálculos dentro de las vesículas seminales suelen causar obstrucción e infección (Li, 1991; Wilkinson, 1993). Los pacientes a menudo presentan dolor o infección relacionados con el cálculo, aunque la hematospermia o la infertilidad también pueden ser motivo de consulta. **El tratamiento requiere extirpación del cálculo,** por lo general mediante vesiculectomía abierta. Puede ser necesario el tratamiento adyuvante con antibióticos, sobre todo en los casos de infección sistémica.

Tumores

La mayoría de las lesiones ocupantes en las vesículas seminales no son neoplásicas. Los tumores de las vesículas seminales son muy raros. Los tumores benignos primarios son los más comunes, como el adenoma papilar, el cistoadenoma, el fibroma y el leiomioma (Mostofi y Price, 1973; Lundhus y col., 1984; Narayana, 1985; Mazur y col., 1987; Bullock, 1988). **Los quistes simples de la vesícula seminal** no son raros y **pueden asociarse con otras anomalías genitourinarias,** como agenesia renal o malformación renal homolateral (Lynch y Flannigan, 1992; Sheih y col., 1993).

Quistes de la vesícula seminal

Los quistes de la vesícula seminal (véase fig. 109-9) pueden ser congénitos o adquiridos (King y col., 1991) **y se cree que se deben a la obstrucción del conducto eyaculatorio** (Henaey y col., 1987; Conn y col., 1992). Varios autores comunicaron una **asociación entre los quistes de la vesícula seminal y otras anomalías, como agenesia renal** (Kimchi y Wiesenfeld, 1963; Roehrborn y col., 1986), **infertilidad** (Nazli y col., 1994), **hematospermia** (Mayersak y Viviano, 1992; Wang y col., 1993) e **infección genitourinaria** (Beeby, 1974; Roehrborn y col., 1986; Lynch y Flannigan, 1992).

Otros autores comunicaron una asociación entre los quistes de la vesícula seminal y la enfermedad de riñón poliquístico en el adulto (Alpern y col., 1991; Hihara y col., 1993; Hendry y col., 1998). Al contrario de lo que ocurre con los quistes benignos típicos, algunos creen que la patogénesis de estos quistes asociados con enfermedad del riñón poliquístico se debe a un defecto general en la membrana basal de muchos órganos, entre ellos las vesículas seminales. En un informe se mencionó la presencia de quistes en la vesícula seminal en el 60% de los pacientes con enfermedad de riñón poliquístico (Danaci y col., 1998). Estos y otros autores recomendaron realizar estudios por imágenes a todos los pacientes con quistes de las vesículas seminales para descartar la enfermedad de riñón poliquístico (Apern y col., 1991; Danaci y col., 1998; Hendry y col., 1998).

A menos que estas lesiones quísticas sean sintomáticas, no suelen necesitar tratamiento alguno (Surya y col., 1988). Si la lesión provoca síntomas, el drenaje percutáneo transperineal de los quistes bajo guía ecográfica transrectal puede resultar eficaz (Kirkali y col., 1991; Wang y col., 1993); de no ser así, puede ser necesario efectuar una escisión quirúrgica a cielo abierto. Si existe un uréter ectópico, la nefroureterectomía con extirpación de la vesícula seminal debe resultar curativa.

Benignos

Adenoma papilar y cistoadenoma

Con respecto a su presentación y a su aspecto en los estudios por imágenes, estos tumores pueden simular quistes simples de la vesícula seminal. Por lo general se presentan en hombres de mediana edad y son unilaterales; se comunicó sólo un caso de compromiso bilateral (Mazur y col., 1987). Algunos autores piensan que se originan a partir de vestigios embrionarios (Tock y col., 1991; Mazzucchelli y col., 1992; Ranschaert y col., 1992). El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica a cielo abierto, porque rara vez se establece un diagnóstico antes de la cirugía.

Amiloide de las vesículas seminales

Se comunicó la presencia de depósitos subepiteliales de amiloide en las vesículas seminales en el 4% al 17% de las autopsias masculinas, con una incidencia de hasta el 20% en hombres mayores de 76 años (Pitkanen y col., 1983; Ramchandani y col., 1993). Dado el aumento de la incidencia en la población de más edad, con frecuencia se presenta asociado con otros cuadros, como cáncer vesical o prostático. Por lo tanto, en ocasiones se puede malinterpretar el agrandamiento de las vesículas seminales producido por la amiloidosis senil y confundirse con invasión carcinomatosa. Mediante RM de la pelvis por lo general es factible distinguir la invasión tumoral, aunque no con total seguridad (Kaji y col., 1992). Al contrario de lo que ocurre con la amiloidosis senil, la forma sistémica de la amiloidosis puede comprometer numerosos sistemas en diferentes órganos con depósitos de amiloide en los vasos sanguíneos y las células musculares en lugar del subepitelio (Coyne y Kenly, 1993). Si los pacientes están asintomáticos, no se necesita tratamiento alguno.

Malignos

La dificultad principal relacionada con las neoplasias de las vesículas seminales es lograr establecer que, de hecho, se trata de neoplasias primarias en las vesículas seminales. En realidad, lo más frecuente es que el compromiso de la vesícula seminal sea secundario a carcinoma vesical, adenocarcinoma prostático, linfoma o carcinoma rectal (Mostofi y Price, 1973; Jakse y col., 1987; Ro y col., 1987).

Se comunicaron muy pocos casos de tumores primarios de las vesículas seminales; esto se debe en parte a la escasez de síntomas y a que no suelen detectarse tumores pequeños y benignos en el examen físico. En un caso también se debió a la falta de estudios por imágenes para establecer un diagnóstico preciso de patología en las vesículas seminales. Resulta sorprendente que un tumor que se origina de otro análogo similar al prostático y que responde a influencias hormonales similares se haya diagnosticado en tan pocas oportunidades. Quizá la actividad proliferativa tan baja del epitelio de la vesícula seminal sea responsable de ello (Meyer y col., 1982).

Adenocarcinoma

Las características del adenocarcinoma primario de la vesícula seminal son: 1) su aparición en pacientes mayores de 50 años; 2) el tumor suele invadir la próstata y la vejiga o el recto, o todas estas estructuras; 3) con frecuencia provoca obstrucción de la próstata o el uréter, o ambos; 4) la histología revela un carcinoma papilar o anaplásico productor de mucina que también puede contener lipofuscsina en un paciente sin otro tumor pelviano primario; 5) marcadores séricos normales para cáncer prostático (PSA, FAP) y 6) antígeno carcinoembrionario sérico elevado (Mostofi y Price, 1973; Benson y col., 1984; Tanaka y col., 1987; Chinoy y Kulkarni, 1993). Se comunicó la tinción positiva para el antígeno cancerígeno 125, y puede resultar útil para distinguir este tumor de otros adenocarcinomas, como el prostático o el vesical (Ohmori y col., 1994; Ormsby y col., 2000).

Sarcoma

Varios autores comunicaron sarcomas de las vesículas seminales, que son en extremo raros. Suelen

diagnosticarse en etapas avanzadas de la enfermedad. No tienen características típicas, excepto por los hallazgos histológicos (Benson y col., 1984; Chiou y col., 1985; Schned y col., 1986; Tanaka y col., 1987; Davis y col., 1988; Kawahara y col., 1988). Se observa leiomiosarcoma (Amirkhan, 1994) y angiosarcoma (Lamont y col., 1991) y tumor mülleriano similar al adenosarcoma (Laurila y col., 1992). Todos ellos presentan un comportamiento agresivo. El tratamiento es similar al del carcinoma y se observan resultados variables con la extirpación radical.

Otras patologías

Otros cuadros patológicos son quiste hidatídico (Kuyumcuoglu y col., 1991) y **carcinoide** (Soyer y col., 1991). Se ha comunicó la presencia de otros tumores primarios malignos de las vesículas seminales, como el **cistosarcoma filodes** (Fain, 1993) y el **seminoma primario** (Adachi y col., 1991). Cuando la hidatidosis afecta las vesículas seminales puede causar hematospermia, infertilidad, infección o dolor. El carcinoide de la vesícula seminal presenta una apariencia homogénea perfectamente visible por TC. En la RM se observan imágenes hipointensas ponderadas en T1 y T2, aunque las imágenes ponderadas en T2 son heterogéneas (Soyer y col., 1991).

TRATAMIENTO

Si se detecta una lesión sólida en la vesícula seminal sin evidencia de diseminación local y se determina que es benigna por biopsia, el tratamiento será sintomático. Si el paciente se encuentra asintomático, es aconsejable un seguimiento estrecho con tacto rectal y ETR seriados para controlar el crecimiento del tumor, aunque en ocasiones puede resultar difícil aseverar que no se trata de un tumor maligno. En el caso de que el tumor se agrande o el paciente presente síntomas relacionados con el tumor, se recomienda una vesiculectomía por cualquiera de los abordajes descritos más adelante.

Si el tumor es grande, sólido, con márgenes dudosos, o si la biopsia revela células cilíndricas malignas pertenecientes a un carcinoma mal diferenciado, el tratamiento de elección es muy diferente. **En ninguna institución se trataron más de 10 casos de tumores primarios de vesículas seminales, lo que dificulta la definición sobre cuál es, a ciencia cierta, el tratamiento óptimo. A menos que el tumor sea en extremo pequeño,** el tratamiento de elección es la **exéresis radical**, que suele incluir una cistoprostatectomía con linfadenectomía pelviana. Esta recomendación se basa en que la mayoría de las neoplasias ya se diseminó para el momento del diagnóstico. Si se considera que hay invasión de las estructuras adyacentes, la exéresis puede incluir el recto (evisceración pelviana total). No se comprobó que el tratamiento adyuvante resulte eficaz, aunque en la literatura se observa que solo los sobrevivientes en el largo plazo se sometieron a cirugía radical con radioterapia pelviana posterior o tratamiento con deprivación de andrógenos.

Cirugía

Los abordajes quirúrgicos a la vesícula seminal variaron en grado considerable desde que Ullmann extirpó la primera vesícula seminal en 1889 (de Assis, 1952). Se detallaron las descripciones de series grandes (hasta 700 por cirujano) de vesiculectomías seminales, la mayoría por tuberculosis o sospecha de inflamación. **En el presente la vesiculectomía seminal rara vez es necesaria.** Los métodos de cirugía a cielo abierto más eficaces son el transperineal, similar al de la prostatectomía perineal radical; el transvesical, mediante una incisión a través de la pared posterior de la vejiga; el paravesical; el retrovesical o el transcoccígeo. La elección del abordaje quirúrgico depende en parte de las características de la lesión por tratar, pero es probable que se encuentre más influida por la experiencia y la pericia del cirujano. Para la mayoría, **las lesiones congénitas requieren un abordaje abdominal, de manera que el riñón homolateral pueda tratarse en forma simultánea en caso de ser necesario.** Las neoplasias malignas muy pequeñas o los tumores benignos pueden abordarse por vía transperineal; sin embargo, el riesgo de impotencia aún es mayor cuando se emplea una técnica con preservación de los nervios. Los tumores benignos o los quistes más grandes suelen manejarse mejor cuando se emplea un abordaje abdominal anterior, también puede emplearse el método transcoccígeo. Los pacientes con neoplasias pueden requerir extirpación radical, que por lo general implica vesiculectomía cistoprostaticoseminal y linfadenectomía pelviana. Esta operación no difiere mucho del procedimiento de rutina empleado para el cáncer de vejiga, por lo tanto, no se describe en esta sección.

Indicaciones

La mayoría de las cirugías de las vesículas seminales se realiza junto con el tratamiento quirúrgico radical de las neoplasias pelvianas, como el cáncer de vejiga, próstata o uretra y, en ocasiones, con el tratamiento del cáncer rectal. Las indicaciones y los fundamentos quirúrgicos relacionados con el tratamiento de estos cuadros se detallan en otros capítulos de este libro.

Los tratamientos de los cuadros que involucran solo a las vesículas seminales son: 1) la aspiración trasnperineal y transvesical de los quistes o los abscesos de las vesículas seminales; 2) el destechamiento de los quistes o los abscesos de la vesícula seminal; 3) disección laparoscópica, y 4) resección a cielo abierto de una o ambas vesículas seminales.

Preparación prequirúrgica

La preparación prequirúrgica de la cirugía abierta de la vesícula seminal depende de la extensión la lesión y de la incisión que se planea realizar. Los abordajes transperineal, transcoccígeo y transvesical requieren preparación completa previa del intestino. Nosostros empleamos una preparación mecánica con GoLYTELY® (polietilenglicol y electrólitos) por vía oral la noche previa a la cirugía, seguida por el régimen antibiótico estándar con

neomicina y eritromicina vía oral. La intención es evitar las complicaciones por una rara pero probable laceración rectal. El tratamiento antibiótico sistémico profiláctico de elección se administra en el período perioperatorio (p. ej., inmediatamente antes de la cirugía y 36 horas después). Se recomienda la indicación de algún método de prevención de flebotrombosis en miembros inferiores, como el uso intermitente de medias de descanso durante e inmediatamente después de la cirugía. La pérdida de sangre esperable en una cirugía de vesícula seminal depende del abordaje que se escogió. Deben prepararse una o dos unidades de sangre cuando se emplean los abordajes perineal y transcoccígeo, y dos o tres unidades para un abordaje anterior. Puede obtenerse sangre autóloga, porque estas operaciones rara vez se realizan de urgencia.

Técnicas de cirugía a cielo abierto

Las indicaciones para una técnica a cielo abierto son poco frecuentes, no obstante, incluimos las siguientes descripciones de interés histórico y como complemento de este capítulo.

En los pacientes con vesiculits seminal crónica o un tumor benigno pequeño de la vesícula seminal, la vesiculectomía puede efectuarse por vía perineal, similar a la de la prostatectomía perineal radical. **Los tumores benignos o quistes más grandes deben extirparse mediante una incisión anterior o un abordaje transcoccígeo,** porque la ruta perineal limita la posibilidad de alcanzar más que unos pocos centímetros de la parte superior del cuello vesical o de extirpar grandes masas a través de un acceso relativamente pequeño.

Los pacientes con un uréter ectópico que desemboca en un quiste de una vesícula seminal requieren un abordaje anterior, de manera que el riñón, el uréter y la vesícula seminal puedan extirparse por completo. Nosotros preferimos la incisión mediana para acceder al riñón y al uréter por vía transperitoneal luego de desplazar el colon. El uréter puede disecarse desde la vejiga mediante un abordaje paravesical, similar al elegido para una nefroureterectomía para cáncer urotelial.

Abordaje transperineal

En el abordaje transperineal se respetan la posición y la incisión estándares descritas para la prostatectomía perineal radical. Para hallar las vesículas seminales por encima de la próstata, la pared rectal debe disecarse en la base de la próstata y las vesículas seminales, en un nivel superior que el necesario al iniciar la prostatectomía radical. A continuación se realiza una incisión en la fascia de Denonvilliers, ya sea en dirección transversa, justo por encima del nivel de la base de las vesículas seminales en la próstata (fig. 109-10) o en dirección vertical, para preservar los paquetes vasculonerviosos responsables por la potencia sexual (Weldon y Tavel, 1988). En este último caso se diseca con cuidado la fascia de Denonvilliers desde los laterales hacia afuera, desde las vesículas seminales y la ampolla del conducto deferente subyacentes, de forma de no desgarrar el tejido longitudinal que contiene los paquetes vasculonerviosos.

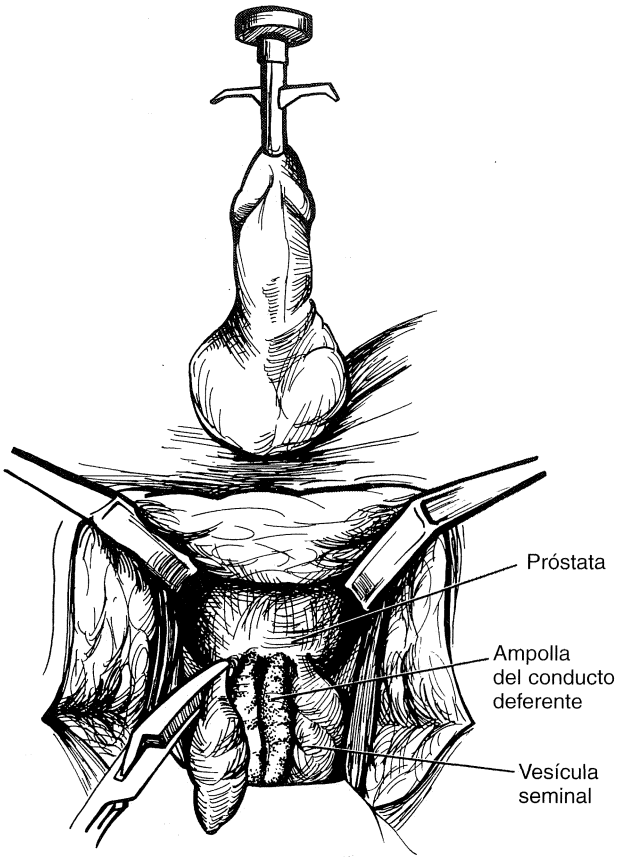


Fig. 109-10. Abordaje transperineal para la vesiculectomía seminal (Redibujado de Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 381.)

La disección en la base de la vesícula seminal puede verse favorecida por la tracción posterior realizada con un separador de Lowsley colocado dentro de la vejiga a través de la uretra, para elevar la próstata y tensar la fascia de Denonvilliers. Las dos ampollas del conducto deferente deben disecarse con facilidad directamente por encima de la próstata y justo por debajo de la fascia de Denonvillier. Las ampollas son friables, pero, si es necesario, pueden pinzarse con clips metálicos (no demasiado ajustados). **En el caso de un quiste único en la vesícula seminal o un adenoma más pequeño, puede preservarse el conducto deferente,** y luego se procede a disecar la vesícula afectada. **Si la causa de la cirugía es cáncer o una infección recurrente, es recomendable efectuar una resección más amplia, incluida la ampolla del conducto deferente.** Si se diagnostica un tumor benigno, la disección puede comenzar en forma directa en la vesícula seminal. Por lo general hay un plano de clivaje entre la vesícula seminal, el tejido retroperitoneal circundante y la fascia de Denonvillier. Luego de la disección alrededor de la vesícula seminal en la base de la próstata por lo general es posible pasar una pinza de ángulo recto alrededor de la vesícula seminal y emplear una sutura 2-0 reabsorbible para ligar el muñón de la vesícula seminal en forma directa sobre la próstata. El próximo paso es seccionar en sentido transversal la vesícula. Esto puede provocar que las secreciones empañen el campo,

por lo que puede colocarse una segunda ligadura o clip en la vesícula seminal distal. Algunos cirujanos prefieren intentar la disección completa de la vesícula antes de ligar su ingreso en la próstata, pero esto complica y prolonga la operación, y no otorga beneficio alguno cuando se extirpa la vesícula seminal por patología benigna. Una vez que se ligó y seccionó la vesícula seminal por la base, puede usarse una pinza de Allis en el borde de sección, para contratraccionar la vesícula seminal y ampliar la disección con tijeras de Metzenbaum, y así liberar la vesícula seminal del tejido circundante. El pedículo vascular suele estar a 1 cm del extremo distal, y luego de ligarlo con clips metálicos y seccionarlo, puede extirparse el órgano. La herida se cierra por planos exactamente igual que como se describió para la prostatectomía perineal radical. Se coloca un drenaje de Penrose en el lecho de la vesícula seminal, que se retira dentro de las 24 horas si no se observa exudado.

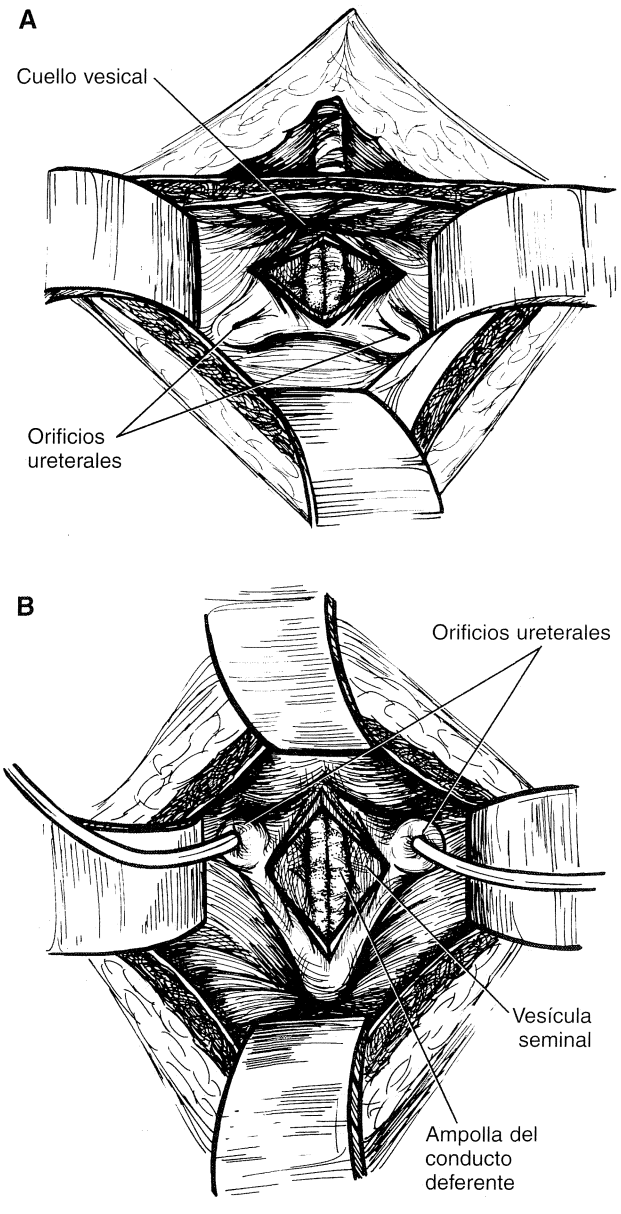


Fig. 109-11. Abordaje transvesical para la vesiculectomía seminal. **A**. Incisión transversa a 2 cm por encima del cuello vesical, por debajo de los orificios ureterales. **B**. Incisión vertical entre los orificios ureterales. (Redibujado de Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 382.)

Los pacientes toleran muy bien el abordaje perineal, la pérdida de sangre es mínima, les permite deambular pronto y se acompaña de dolor posquirúrgico mínimo. Dado que no hay anastomosis uretral, los pacientes pueden recibir el alta hospitalaria dentro de las primeras 24 a 48 horas. Las complicaciones intraoperatorias se relacionan sobre todo con una laceración inadvertida de la pared rectal, aunque también es posible dañar la zona del trígono vesical o el uréter homolateral durante la disección del extremo distal de la vesícula seminal. Si la preparación intestinal previa fue adecuada y no se observa contaminación fecal, suele ser suficiente el cierre en dos planos del recto mediante una sutura continua reabsorbible 3-0 en la capa mucosa y una sutura de seda de puntos separados 4-0 en la capa submucosa. La dilatación anal antes de que el paciente despierte puede ser útil. La presencia de una herida grande o contaminación fecal puede ser indicación para una colostomía transitoria, aunque en nuestra experiencia no fue necesario tomar esta medida. Si se observa una lesión en la vejiga, debe cerrarse en dos planos con sutura reabsorbible como en cualquier incisión vesical, y se deja un catéter uretral durante 7 a 10 días. Si se produce una lesión ureteral, debe dejarse un catéter ureteral de autocontención (doble J) y luego reparar el uréter lesionado con sutura reabosrbible. Si no es posible colocar un catéter en el uréter, debe realizarse una cistoscopia flexible y, mientras el paciente se encuentra en la mesa de operaciones, se practica una cateterización retrógrada del uréter para colocar un tutor, que se deja durante 10 a 14 días.

Abordaje transvesical

Muchos autores describieron el abordaje transvesical a la vesícula seminal (Wlaker y Bowles, 1968; Politano y col., 1975). Se realiza una incisión mediana suprapúbica extraperitoneal hasta el ombligo, y se separan los músculos rectos en la línea media. Se abre el espacio de Retzius por desplazamiento hacia debajo de la fascia transversa del pubis, y se coloca un separador Omni para exponer la pared anterior de la vejiga. Durante esta maniobra debe evitarse la lesión de los vasos epigástricos a ambos lados del pubis. Se efectúa una abertura longitudinal en la vejiga, de 7 a 10 cm, que termina a 2- 3 cm del cuello vesical. Se colocan apósitos húmedos de 4×8 en la pared lateral y en la cúpula vesical, y se colocan separadores especiales para mantener la vejiga abierta. Si bien no siempre es necesario, en este momento es aconsejable colocar una sonda de alimentación N° 8 en los uréteres para definir los orificios e identificar las porciones subtrigonales de los uréteres, con el objetivo de prevenir lesiones futuras en estas estructuras. Se realiza una incisión vertical con un bisturí de Bovie a través del trígono en la línea media posterior de alrededor de 5 cm de largo (fig. 109-11A). Una alternativa es realizar una incisión transversal justo por encima del cuello vesical, pero no es lo aconsejable

(fig. 109-11B). La incisión vertical se profundiza a través del músculo vesical, y directamente por debajo del cuello vesical deben observarse las ampollas del conducto deferente. Pueden disecarse con tijeras hasta su ingreso en la próstata y, de acuerdo con la patología, después pueden ligarse y separarse o dejarse intactas, como se describió para el abordaje perineal. Las vesículas seminales deben encontrarse en la parte lateral de las ampollas en la base de la próstata, el plano que las rodea puede atravesarse sin dificultades a menos que haya enfermedad inflamatoria previa. Las vesículas seminales deben cerclarse y disecarse en bloque. Deben colocarse clips metálicos en el pedículo vascular y una ligadura crómica 2-0 en el extremo distal en la próstata. Se coloca un clip a través del extremo proximal del conducto para evitar que el contenido de las vesícula seminal empañe el campo, luego se secciona y se extirpa la vesícula. Si el quiste es de tamaño moderado, la disección es más dificultosa, pero se ve simplificada porque el plano perivesical es más pronunciado. Puede resultar muy difícil establecer este plano en presencia de vesiculitis previa, y en este caso los catéteres ureterales se convierten en una herramienta de ayuda. Debe tenerse cuidado especial en no disecar la fascia de Denonvilliers hacia atrás y dentro del recto. A continuación se cierra la incisión vesical posterior con una sutura continua 2-0 reabsorbible en la capa muscular y una 4-0 en la capa mucosa. Se retiran los tutores ureterales y los apósitos 4 × 8, se coloca un catéter ureteral N° 20 y se cierra la pared vesical anterior de la misma forma que la posterior. La colocación de una sonda suprapúbica es optativa, pero no es necesaria. Se coloca un drenaje de aspiración en el espacio prevesical, lejos de la línea de sutura, a través de una pequeña incisión aparte. Se deja el drenaje durante 2 a 3 días y se retira una vez que se comprobó que el líquido no contiene orina y que su volumen es menor que 50 mL/día. La sonda uretral se retira a los 5 a 7 días. Lo más frecuente es que el paciente pueda deambular pronto y que se le otorgue el alta hospitalaria entre los 3 y los 5 días posteriores a la cirugía.

Con este abordaje, la pérdida de sangre y la lesión ureteral son más frecuentes que con el perineal, pero es mucho menos probable que se produzca una lesión rectal. Estas complicaciones se tratan como se describió antes.

Abordaje paravesical

La incisión paravesical se emplea en niños cuando hay un quiste grande unilateral que yace lateral y por encima de la vejiga, y cuando se requiere nefroureterectomía. Se realiza una incisión mediana o una extraperitoneal suprapúbica de Pfannenstiel. La vejiga se diseca en forma manual separándola de la pared de la pelvis del lado afectado. Se identifica el conducto deferente, se lo coloca en tensión y se diseca hasta alcanzar la base de la vejiga. Si la vesícula seminal está distendida debe ser visible en seguida, a medida que el conducto se acerca a la vejiga en la parte posterior. Se coloca un catéter en la vejiga para vaciarla y permitir identificar el plano entre la vejiga y el quiste. El plano se diseca con tijeras y el quiste de la vesícula seminal se libera con un instrumento cortante. Cuando se identifica el extremo del quiste, se coloca una sutura crómica 1-0 para traccionarlo y facilitar la disección posterior. A medida que se efectúa la disección, debe tenerse en cuenta que el uréter cruza el conducto deferente y debe reconocerse para evitar su lesión. Además, la arteria vesical superior y quizá la inferior deban sacrificarse para lograr el acceso a la base de la vesícula seminal. Esta maniobra es inocua y debe realizarse sin preocupación alguna. A medida que la disección avanza, se rota la vejiga hacia la línea media y se diseca la masa desde la parte lateral de la vejiga. El plano de clivaje se mantiene con una disección con tijera o bisturí. Los vasos que irrigan las vesículas seminales deben ligarse con sutura o pinzarse con clips metálicos. **Al llegar a la próstata, deben tomarse precauciones para limitarse a la masa y no lesionar el paquete nerviovascular que se encuentra en la parte lateral de la vesícula seminal.** En la base de la próstata se cercla el cuello de la vesícula seminal y se liga con una sutura 2-0 reabsorbible. Se coloca una pinza en la parte distal de la ligadura y se secciona la vesícula seminal. A veces no es necesario pinzar el conducto deferente. Se coloca un drenaje de aspiración en el lecho de la vesícula seminal, que sale al exterior a través de una incisión pequeña. A continuación se cierra la herida por planos. Los cuidados posoperatorios son los descritos con anterioridad, excepto que con este abordaje el drenaje puede retirarse dentro de las primeras 24 horas si no se observa exudado, y la sonda uretral puede extraerse a las 24 horas. El paciente recibe el alta hospitalaria a los 2 o 3 días. Las complicaciones son lesión ureteral y pérdida de sangre excesiva, pero son muy raras si se respetan los lineamientos descritos.

Abordaje retrovesical

El abordaje retrovesical debe considerarse en los pacientes que requieren escisión bilateral de quistes o tumores benignos pequeños de las vesículas seminales (de Assis, 1952). Se realiza una incisión mediana suprapúbica en el espacio retroperitoneal. Se coloca una sonda y se evacua la vejiga. La reflexión del peritoneo que se encuentra sobre el recto y por detrás de la vejiga se diseca en sentido transversal, para evitar que la incisión llegue al recto (fig. 109-12A). Se denuda la vejiga a partir de su unión con el recto mediante una disección con tijera o bisturí hasta visualizar la ampolla de los conductos deferentes y los extremos de las vesículas seminales (fig. 109-12B). Las vesículas seminales se disecan hasta la base de la próstata, de la misma forma que la descrita en el abordaje transvesical, se liga el cuello de la vesícula seminal y se lo separa en sentido bilateral. Las ampollas no suelen extirparse, a menos que sea necesario (fig. 109-12C). Se deja un drenaje de aspiración en el área posterior de la vejiga, que sale al exterior como ya se mencionó. Los cuidados posoperatorios son los descritos para la resección paravesical. Las complicaciones son lesión rectal, lesión vesical y hemorragia. En este caso la lesión rectal puede encontrarse en el retroperitoneo por encima de los músculos elevadores del ano. Luego de un cierre en dos planos, debe tenerse en cuenta la ubicación del epiplón sobre el cierre, entre la vejiga y el recto, y contemplar la posibilidad de practicar una colostomía.

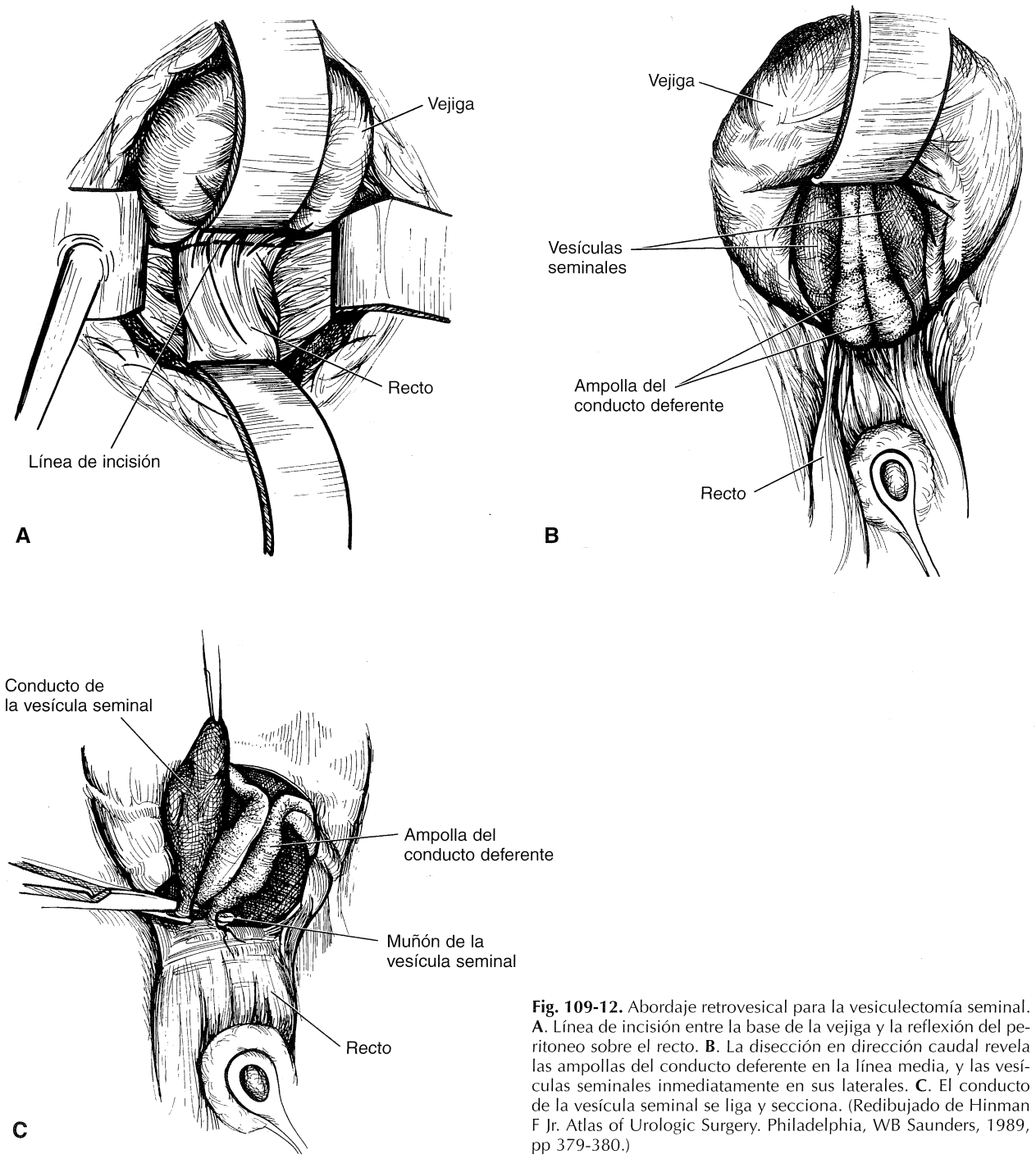


Fig. 109-12. Abordaje retrovesical para la vesiculectomía seminal. **A**. Línea de incisión entre la base de la vejiga y la reflexión del peritoneo sobre el recto. **B**. La disección en dirección caudal revela las ampollas del conducto deferente en la línea media, y las vesículas seminales inmediatamente en sus laterales. **C**. El conducto de la vesícula seminal se liga y secciona. (Redibujado de Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 379-380.)

Abordaje transcoccígeo

Es probable que la mayoría de los cirujanos urólogos no esté familiarizada con el abordaje transcoccígeo y es poco probable que se elija como vía de acceso, debido al temor de provocar una lesión en el recto e impotencia. **El abordaje transcoccígeo puede ser útil en los individuos que presentan dificultad para mantener la posición supina o perineal, o en quienes se sometieron a numerosas cirugías suprapúbicas o perineales.** El paciente es colocado en la mesa de operaciones en decúbito ventral y en posición de navaja (Kreager y Jordan, 1965). Se realiza una incisión en forma de "L" desde la parte media del sacro (a 10 cm del extremo del cóccix) y al llegar al extremo del cóccix se angula debajo del pliegue glúteo a 3 cm del ano (fig. 109-13A). La incisión continúa hasta la parte lateral del cóccix, que se libera del recto subyacente y eventualmente se extirpa por completo (fig. 109-13B). Se separan las capas musculares del glúteo mayor para acceder al rectosigmoides, que se diseca con cuidado desde la parte inferior del sacro. Se separa la pared del recto del lado de la lesión mediante una disección mediana cuidadosa desde el

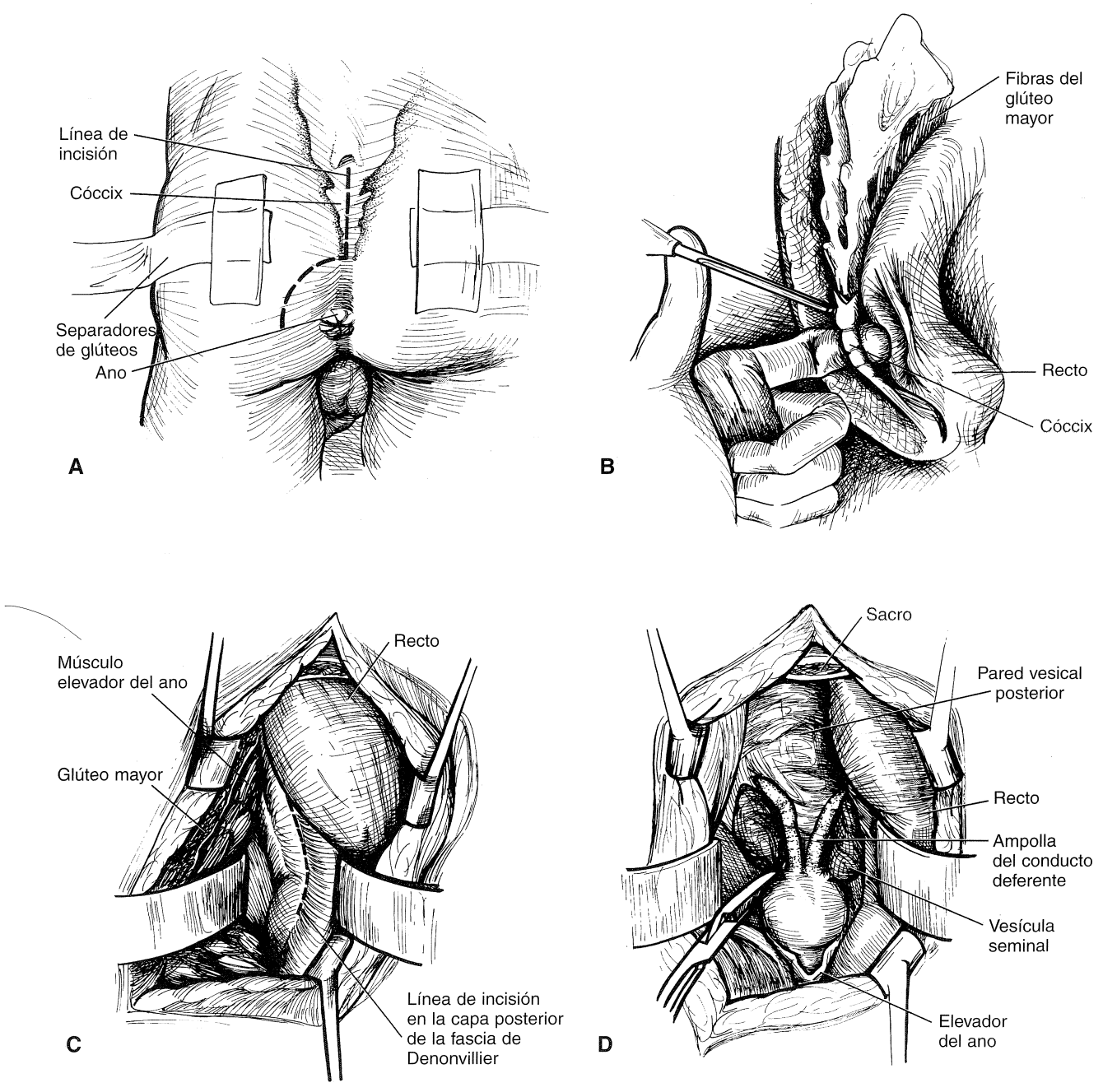


Fig. 109-13. Vesiculectomía seminal transcoccígea. **A.** Línea de incisión sobre la parte inferior del sacro en el cóccix, rodeando el ano. **B**. Disección del cóccix. **C**. Incisión de la fascia de Denonvillier luego de desplazar al recto. **D.** Exposición de la próstata y las vesículas seminales. (Redibujado de Hinman F Jr. Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 385-388.)

músculo elevador del ano y el tejido circundante hasta visualizar la próstata (fig. 109-13C). Con este abordaje es posible reconocer el paquete nerviovascular; si la disección es unilateral, una lesión no trae mayores consecuencias. Una vez que se palpó la próstata, se realiza la disección del tejido justo por encima de la base en la línea media, para visualizar la ampolla del conducto deferente y, hacia un lado, la vesícula seminal (fig. 109-13D). Si resulta difícil separar el recto de la próstata, puede colocarse un dedo en la ampolla rectal con un dispositivo de O'Connor para determinar el plano correcto. La disección y la extirpación de las vesículas seminales debe realizarse respetando los lineamientos descritos. Debe dejarse un drenaje de Penrose en el área, que se comunica con el exterior a través de una incisión pequeña en el cierre de la herida. Debe investigarse en forma exhaustiva la presencia de lesiones en el recto, y de hallarse alguna el cierre se hará en dos planos como se describió antes. La herida también se cierra por planos. El cuidado posoperatorio es similar al descrito para el abordaje perineal, el paciente debe presentar una recuperación rápida y sin inconvenientes. Si no se observa exudado, el drenaje debe retirarse a los 2 o 3 días.

Tratamiento endoscópico

Resección transuretral

Si el quiste o los abscesos se encuentran en la adyacencias de la próstata (no en el medio o en el extremo distal de la vesícula seminal), **es posible destechar la cavidad con una resección transuretral profunda** en la sustancia prostática que se encuentra distal al cuello vesical en posición 5 o 7 (Frye y Loughlin, 1988; de Lichtenberg y Hivdt, 1989). No obstante, pueden surgir complicaciones, como reflujo urinario (con goteo posmiccional) e infección (Goluboff y col., 1995). Algunos grupos comunicaron el tratamiento endoscópico de los abscesos de las vesículas seminales con ureteroscopios semirrígidos (Razvi y Denstedt, 1995; Shimada y Yoshida, 1996; Okubo y col., 1998). En otro informe se describió el drenaje de un quiste de la vesícula seminal por vía cistoscópica a través de una incisión con un bisturí de Collins (González y Dalton, 1998).

Cirugía laparoscópica

La mayoría de las cirugías laparoscópicas de las vesículas seminales se realizó junto con la prostatectomía radical. El abordaje laparoscópico permite una visualización mayor, sobre todo de la vasculatura y el extremo de la vesícula seminal. Las desventajas que presenta son la necesidad de un abordaje transperineal y que prolonga los tiempos quirúrgicos (Kavoussi y col., 1993). Recientemente se realizaron prostatectomías retropúbicas radicales laparoscópicas (Guillonneau y Vallancien, 1999). Si bien hay una curva de aprendizaje, quienes emplearon esta técnica con frecuencia sugieren un acortamiento de los tiempos quirúrgicos y de permanencia del catéter, así como reducción de la pérdida de sangre (Guillonneau y col., 2000; van Velhoven y col., 2000). Este abordaje permite la exéresis completa de las vesículas seminales con una disección posterior mínima. Se extirparon quistes benignos sintomáticos de la vesícula seminal por vía laparoscópica, tanto en adultos como en niños (Carmignani y col., 1995; Ikari y col., 1999).

Tratamiento médico y radiológico

Los quistes pequeños de la vesícula seminal que obstruyen los conductos eyaculatorios o provocan síntomas locales deben someterse, en principio, a la aspiración con aguja fina con guía ecográfica transrectal o transperineal. Si no se obtienen los resultados deseados porque hay reacumulación en el quiste, debe intentarse con la reaspiración y la inyección de una solución esclerosante, como tetraciclina. De manera similar, puede aspirarse un absceso en la vesícula seminal para cultivo y drenarse, quizá con la colocación de un catéter en el corto plazo a través de la vía percutánea transperineal o transvesical bajo guía con ETR o TC (Frye y Loughlin, 1988; Shabsigh y col., 1989; Gutiérrez y col., 1994). La irrigación de la cavidad y la inyección antibiótica posterior pueden ser curativas (Fox y col., 1988; Fuse y col., 1988).

CONCLUSIÓN

Las vesículas seminales son órganos de difícil acceso, pero felizmente presentan poca patología primaria. Hay muy pocas indicaciones absolutas de cirugía de las vesículas seminales, pero cuando son las apropiadas, el abordaje y los fundamentos quirúrgicos no difieren demasiado de los de otros cuadros pelvianos tratados más a menudo por los cirujanos urólogos.

BIBLIOGRAFÍA

Aboul-Azm TE: Anatomy of the human seminal vesicles and ejaculatory ducts. Arch Androl 1979;3:287-292.

Adachi Y, Rokujyo M, Kojma H, et al: Primary seminoma of the seminal vesicle: Report of a case. J Urol 1991;146:857-859.

Al-Omari H, Girgis SM, Hanna AZ: Diagnostic value of vaso-seminal-vesiculography. Arch Androl 1985;15:187-192.

Alpern MB, Dorfman, RE, Gross BH, et al: Seminal vesicle cysts: Association with adult polycystic kidney disease. Radiology 1991; 180:79-80.

Amirkhan RH, Molberg KH, Wiley EL, et al: Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. Urology 1994;44:132-135.

Anguiano A, Oates RD, Amos JA, et al: Congenital bilateral absence of the vas deferens: A primarily genital form of cystic fibrosis. JAMA 1994;267:1794-1797.

Arey LB: The urinary system. In Developmental Anatomy. Philadelphia, WB Saunders, 1965, p 313.

Beeby DI: Seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis. Case report and review of literature. J Urol 1974;112:120-122.

Benson RC Jr, Clark WR, Farrow GM: Carcinoma of the seminal vesicle. J Urol 1984;132:483-485.

Birnbaum BA, Friedman JP, Lubat E, et al: Extrarenal genitourinary tuberculosis: CT appearance of calcified pipe-stem ureter and seminal vesicle abscess. J Comput Assist Tomogr 1990;14:653-655.

Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL: Cystic fibrosis. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed, vol 2. New York, McGraw-Hill, 1989, pp 2649-2680.

Braithwaite JL: The arterial supply of the male urinary bladder. Br J Urol 1952;24:64-71.

Brewster SF: The development and differentiation of human seminal vesicles. J Anat 1985;143:45-55.

Bullock KN: Cystadenoma of the seminal vesicle. J R Soc Med 1988; 81:294-295.

Carmignani G, Gallucci M, Puppo P, et al: Video laparoscopic excision of a seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis. J Urol 1995;153:437-439.

Carter SS, Shinohara K, Lipshultz LI: Transrectal ultrasonography in disorders of the seminal vesicles and ejaculatory ducs. Urol Clin North Am 1989;16:773-790.

Chandra I, Doringer E, Sarica K, et al: Bilateral seminal vesicle abscesses. Eur Urol 1991;20:164-166.

Chillon M, Casals T, Mercier B, et al: Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. N Engl J Med 1995;332:1475-1480.

Chinoy RF, Kulkarni JN: Primary papillary adenocarcinoma of the seminal vesicle. Indian J Cancer 1993;30:82-84.

Chiou RK, Limas C, Lange PH: Hemangiosarcoma of the seminal vesicle: Case report and literature review. J Urol 1985;134:371-373.

Colpi GM, Negri L, Nappi RE, et al: Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? Hum Reprod 1997;12:2186-2191.

Conn IG, Peeling WB, Clements R: Complete resolution of a large seminal vesicle cyst: Evidence for an obstructive aetiology. Br J Urol 1992;69:636-639.

Coyne JD, Kealy WF: Seminal vesicle amyloidosis: Morphological, histochemical and immunohistochemical observations. Histopathology 1993;22:173-176.

Danaci M, Akpolat T, Bastemir M, et al: The prevalence of seminal vesicle cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 1998;13:2825-2828.

Davis NS, Merguerian PA, DiMarco PL, et al: Primary adenocarcinoma of seminal vesicle presenting as bladder tumor. Urology 1988;32: 466-468.
De Assis JS: Seminal vesiculectomy. J Urol 1952;68:747-753.
de la Taille A, Rigot JM, Mahe P, et al: Correlation between genitourinary anomalies, semen analysis and CFTR genotype in patients with congenital bilateral absence of the vas deferens. Br J Urol 1998;81:614-619.
de Lichtenberg HM, Hvidt V: Transurethral, transprostatic incision of a seminal vesicle cyst. Scand J Urol Nephrol 1989;23:303-305.
Donohue RE, Fauver HE: Unilateral absence of the vas deferens. A useful clinical sign. JAMA 1989;261:1180-1182.
Doringer E, Chandra I, Sarica K: MRI of bilateral seminal vesicle abscesses. Eur J Radiol 1991;12:60-62.
Dunnick NR, Ford K, Osborne D, et al: Seminal vesiculography: Limited value in vesiculitis. Urology 1982;20:454-457.
Fain JS, Cosnow I, King BF, et al: Cystosarcoma phyllodes of the seminal vesicle. Cancer 1993;71:2055-2061.
Fox CW Jr, Vaccaro JA, Kiesling VJ Jr, et al: Seminal vesicle abscess: The use of computerized coaxial tomography for diagnosis and therapy. J Urol 1988;139:384-385.
Frye K, Loughlin K: Successful transurethral drainage of bilateral seminal vesicle abscesses. J Urol 1988;139:1323-1324.
Fuse H, Sumiya H, Ishii H, et al: Treatment of hemospermia caused by dilated seminal vesicles by direct drug injection guided by ultrasonography. J Urol 1988;140:991-992.
Gevenois PA, Van Sinoy ML, Sintzoff SA Jr, et al: Cysts of the prostate and seminal vesicles: MR imaging findings in 11 cases. AJR Am J Roentgenol 1990;155:1021-1024.
Goldstein M, Schlossberg S: Men with congenital absence of the vas deferens often have seminal vesicles. J Urol 1988;140:85-86.
Goluboff ET, Kaplan SA, Fisch H: Seminal vesicle urinary reflux as a complication of transurethral resection of the ejaculatory ducts. J Urol 1995;153:1234-1235.
Gonzalez CM, Dalton DP: Endoscopic incision of a seminal vesicle cyst. Urology 1998;51:831.
Gordon HL, Kessler R: Ectopic ureter entering the seminal vesicle associated with renal dysplasia. J Urol 1972;108:389-391.
Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, et al: Morbidity of laparoscopic radical prostatectomy: Evaluation after 210 procedures. J Urol 2000;163:140.
Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: Initial experience and preliminary assessment after 65 operations. Prostate 1999;39:71-75.
Gutierrez R, Carrere W, Llopis J, et al: Seminal vesicle abscess: Two case reports and a review of the literature. Urol Int 1994;52:45-47.
Hall S, Oates RD: Unilateral absence of the scrotal vas deferens associated with contralateral mesonephric duct anomalies resulting in infertility: Laboratory, physical and radiographic findings, and therapeutic alternatives. J Urol 1993;150:1161-1164.
Heaney JA, Pfister RC, Meares Jr EM: Giant cyst of the seminal vesicle with renal agenesis. Am J Radiol 1987;149:139-140.
Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, et al: Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. Hum Reprod 1998;13:1567-1569.
Hihara T, Ohnishi H, Muraishi O, et al: MR imaging of seminal vesicle cysts associated with adult polycystic kidney disease. Radiat Med 1993;11:24-26.
Hinman F Jr: Seminal vesiculectomy. In Atlas of Urologic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1989, pp 379-382.
Holsclaw DS, Perlmutter AD, Jockin H, et al: Genital abnormalities in male patients with cystic fibrosis. J Urol 1971;106:568-574.
Ikari O, Castilho LN, Lucena R, et al: Laparoscopic excision of seminal vesicle cysts. J Urol 1999;162:498-499.
Indudhara R, Das K, Sharma M, et al: Seminal vesiculitis due to *Mycobacterium gastri* leading to male infertility. Urol Int 1991;46:99-100.
Jakse G, Putz A, Hofstadter F: Carcinoma in situ of the bladder extending into the seminal vesicles. J Urol 1987;137:44-45.
Jarow JP: Transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. J Androl 1996;17:467-472.
Jones TR, Zagoria RJ, Jarow JP: Transrectal US-guided seminal vesiculography. Radiology 1997;205:276-278.
Kaji Y, Sugimura K, Nagaoka S, et al: Amyloid deposition in seminal vesicles mimicking tumor invasion from bladder cancer: MR findings. J Comput Assist Tomogr 1992;16:989-991.
Kavoussi LR, Schuessler WW, Vancaillie TG, et al: Laparoscopic approach to the seminal vesicles. J Urol 1993;150:417-419.
Kawahara M, Matsuhashi M, Tajima M, et al: Primary carcinoma of seminal vesicle. Urology 1988;32:269-272.
Killi RM, Pourbagher A, Semerci B: Transrectal ultrasonography-guided echo-enhanced seminal vesiculography. Br J Urol Int 1999;84: 521-523.
Kimchi D, Wiesenfeld A: Cyst of seminal vesicle associated with ipsilateral renal agenesis: Case report. J Urol 1963;89:906-907.
King BF, Hattery RR, Lieber MM, et al: Seminal vesicle imaging. Radiographics 1989;9:653-676.
King BF, Hattery RR, Lieber MM, et al: Congenital cystic disease of the seminal vesicle. Radiology 1991;178:207-211.
Kirkali Z, Yigitbasi O, Diren B, et al: Cysts of the prostate, seminal vesicles, and diverticulum of the ejaculatory ducts. Eur Urol 1991;20: 77-80.
Kore RN, McLoughlin J, Kabala J, et al: Seminal vesicle abscess. Br J Urol 1994;73:331-332.
Kreager JA Jr, Jordan WP Jr: Transcoccygeal approach to the seminal vesicles. Am Surg 1965;31:126-127.
Kuyumcuoglu U, Erol D, Germiyanoglu C, et al: Hydatid cyst of the seminal vesicle. Int Urol Nephrol 1991;23:479-483.
Lamont JS, Hesketh PJ, de las Morenas A, Babayan RK: Primary angiosarcoma of the seminal vesicle. J Urol 1991;146:165-167.
Langman J: Medical Embryology, 4th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, pp 234-267.
Laurila P, Leivo I, Makisalo H, et al: Mullerian adenosarcomalike tumor of the seminal vesicle. Arch Pathol Lab Med 1992;116:1072-1076.
Lee SB, Lee F, Solomon MH, et al: Seminal vesicle abscess: Diagnosis by transrectal ultrasound. J Clin Ultrasound 1986;14:546-549.
Li YK: Diagnosis and management of large seminal vesicle stones. Br J Urol 1991;68:322-323.
Littrup PJ, Lee F, McLeary RD, et al: Transrectal US of the seminal vesicles and ejaculatory ducts: Clinical correlation. Radiology 1988;168:625-628.
Lundhus E, Bundgaard N, Sorensen FB: Cystadenoma of the seminal vesicle. Scand J Urol Nephrol 1984;18:341-342.
Lynch MJ, Flannigan GM: Seminal vesicle cyst, renal agenesis, and epididymitis in a 50 year old patient. Br J Urol 1992;69:98.
MacDonald GR: The ectopic ureter in men. J Urol 1986;135:1269-1270.
Mawhinney MG, Tarry WF: Male accessory sex organs and androgen action. In Lipshultz LI, Howards SS (eds): Infertility of the Male. New York, Churchill Livingstone, 1991, pp 129-137.
Mayersak JS, Viviano CJ: Unilateral seminal vesicle cyst presenting as hematospermia; diagnosis established by transrectal prostatic ultrasound. Wis Med J 1992;1:629-631.
Mazur MT, Myers JL, Maddox WA: Cystic epithelial-stromal tumor of the seminal vesicle. Am J Surg Pathol 1987,11:210-217
Mazzucchelli L, Studer UE, Zimmermann A: Cystadenoma of the seminal vesicle: Case report and literature review. J Urol 1992;147: 1621-1624.
Meyer JJ, Hartig PR, Koos GW, McKinley CR: Transrectal seminal vesiculography. J Urol 1979;121:129-130.
Meyer JS, Sufrin G, Martin SA: Proliferative activity of benign human prostate, prostatic adenocarcinoma and seminal vesicle evaluated by thymidine labeling. J Urol 1982;128:1353-1356.
Mostofi FK, Price EB: Tumors of the seminal vesicle. In Mostofi FK, Price EB (eds): Tumors of the Male Genital System. Washington, DC Armed Forces Institute of Pathology, 1973, p 259.
Narayana A: Tumors of the epididymis, seminal vesicles, and vas deferens (spermatic cord). In Culp DA, Loening SA (eds): Genitourinary Oncology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985, pp 385-398.
Nazli O, Apaydin E, Killi R, et al: Seminal vesicle cyst, renal agenesis, and infertility in a 32-year-old man. Br J Urol 1994,73:467
Nguyen HT, Etzell J, Turek PJ: Normal human ejaculatory duct anatomy: A study of cadaveric and surgical specimens. J Urol 1996,155: 1639-1642.
Ohmori T, Okada K, Tabei R, et al: CA^{125}-producing adenocarcinoma of the seminal vesicle. Pathol Int 1994;44:333-337.
Okubo K, Maekawa S, Aoki Y, et al: In vivo endoscopy of the seminal vesicle. J Urol 1998;159:2069-2070.
Orhan I, Onur R, Cayan S, et al: Seminal vesicle sperm aspiration in the diagnosis of ejaculatory duct obstruction. Br J Urol Int 1999;84:1050-1053.

Ormsby AH, Haskell R, Jones D, et al: Primary seminal vesicle carcinoma: An immunohistochemical analysis of four cases. Mod Pathol 2000;13:46-51.

Patel PS, Wilbur AC: Cystic seminal vesiculitis: CT demonstration. J Comput Assist Tomogr 1987;11:1103-1104.

Pitkanen P, Westermark P, Cornwell GG 3rd, et al: Amyloid of the seminal vesicles. A distinctive and common localized form of senile amyloidosis. Am J Pathol 1983;110:64-69.

Politano VA, Lankford RW, Susaeta R: A transvesical approach to total seminal vesiculectomy: A case report. J Urol 1975;113:385-388.

Ramchandani P, Schanll MD, LiVolsi VA, et al: Senile amyloidosis of the seminal vesicles mimicking metastatic spread of prostatic carcinoma on MR images. AJR Am J Roentgenol 1993;161:99-100.

Ranschaert ER, Van Mulders P, Usewils R, et al: An unusual low-abdominal tumor: Cystadenoma of the seminal vesicle. J Belg Radiol 1992;75:105-109.

Razvi HA, Denstedt JD: Endourologic management of seminal vesicle cyst. J Endourol 1995;8:429-431.

Redman JF: Anatomy of the genitourinary system. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (eds): Adult and Pediatric Urology. 2nd ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 1987, pp 3-62.

Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A, Wishnow KI: Seminal vesicle involvement by in situ and invasive transitional cell carcinoma of the bladder. Am J Surg Pathol 1987;11:951-958.

Robert M, Gagnon C: Semenogelin I: A coagulum forming, multifunctional seminal vesicle protein. Cell Mol Life Sci 1999;55:944-960.

Roehrborn CG, Schneider HJ, Rugendorff EW, Hamann W: Embryological and diagnostic aspects of seminal vesicle cysts associated with upper urinary tract malformation. J Urol 1986;135:1029-1032.

Schned AR, Ledbetter JS, Selikowitz SM: Primary leiomyosarcoma of the seminal vesicle. Cancer 1986;57:2202-2206.

Schwartz ML, Kenney PJ, Bueschen AJ: Computed tomographic diagnosis of ectopic ureter with seminal vesicle cyst. Urology 1988;31:55-56.

Secaf E, Nuruddin RN, Hricak H, et al: MR imaging of the seminal vesicles. AJR Am J Roentgenol 1991;156:989-994.

Seifman BD, Ohl DA, Jarow JP, et al: Unilateral obstruction of the vas deferens diagnosed by seminal vesicle aspiration. Tech Urol 1999;5:113-115.

Shabsigh R, Lerner S, Fishman IJ, Kadmon D: The role of transrectal ultrasonography in the diagnosis and management of prostatic and seminal vesicle cysts. J Urol 1989,141:1206-1209.

Sheih CP, Liao YJ, Li YW, Yang LY: Seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal malformation and hemivertebra: Report of 2 cases. J Urol 1993;150:1214-1215.

Shimada M, Yoshida H: Ex vivo ultrathin endoscopy of the seminal vesicles. J Urol 1996;156:1338.

Silverman PM, Dunnick NR, Ford KK: Computed tomography of the normal seminal vesicles. Comput Radiol 1985;9:379-385.

Soyer P, Rougier P, Gad M, Roche A: Primary carcinoid tumor of the seminal vesicles: CT and MR findings. J Belg Radiol 1991;74:117-119.

Stamey TA: Urinary infections in males. In Stamey TA (ed): Pathogenesis and Treatment of Urinary Tract Infections. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980, pp 342-429.

Steers WD, Corriere JN Jr: Case profile: Seminal vesicle cyst. Urology 1986;27:177-178.

Sue DE, Chicola C, Brant-Zawadzki MN, et al: MR imaging in seminal vesiculitis. J Comput Assist Tomogr 1989;13:662-664.

Surya BV, Washecka R, Glasser J, Johanson KE: Cysts of the seminal vesicles: Diagnosis and management. Br J Urol 1988,62:491-493.

Sussman SK, Dunnick NR, Silverman PM, Cohan RH Case report: Carcinoma of the seminal vesicle: CT appearance. J Comput Assist Tomogr 1986;10:519-520.

Tanagho EA: Embryological basis for lower ureteral anomalies: A hypothesis. Urology 1976;7:451-464.

Tanaka T, Takeuchi T, Oguchi K, et al: Primary adenocarcinoma of the seminal vesicle. Hum Pathol 1987;18:200-202.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D, et al: Components of human split ejaculate. J Reprod Fertil 1975;43:249-267.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D, et al: Components of human split ejaculate II. Enzymes and proteinase inhibitors. J Reprod Fertil 1976;46:165-171.

Tock EP, Hoe J, Foo KT: Haemorrhagic papillary cystadenoma of the seminal vesicle mimicking giant seminal vesicle cyst: MRI appearances. Ann Acad Med Singapore 1991;20:792-794.

Van Velhoven R, Peltier A, Hawaux E, et al: Transperitoneal laparoscopic anatomic radical prostatectomy, preliminary results. J Urol 2000; 163:141.

Walker WC, Bowles WT: Transvesical seminal vesiculotomy in treatment of congenital obstruction of seminal vesicles: Case report. J Urol 1968;90:324-326.

Wang TM, Chuang CK, Lai MK: Seminal vesicle cyst: An unusual cause of hematospermia: A case report. Chang Keng I Hsueh Tsa Chih 1993;16:275-278.

Weldon VE, Tavel FR: Potency-sparing radical perineal prostatectomy: Anatomy, surgical technique and initial results. J Urol 1988;140:559-562.

Wessels EC, Ohori M, Granthyre JE, et al: The prevalence of cystic dilatation of the ejaculatory ducts detected by transrectal ultrasound (TRUS) in a self-referred (screening) group of men. J Urol 1992;147:456.

Wilkinson AG: Case report: Calculus in the seminal vesicle. Pediatr Radiol 1993;23:327.

110
CIRUGÍA DEL PENE Y LA URETRA

Gerald H. Jordan y Steven M. Schlossberg

Principios de la cirugía reconstructiva
Anatomía del pene y el periné masculino
Generalidades de las técnicas quirúrgicas reconstructivas

Procesos seleccionados
Hemangioma uretral
Síndrome de Reiter
Balanitis xerótica obliterante
Fístula uretrocutánea
Divertículo uretral
Parafimosis, balanitis y fimosis
Estenosis del meato uretral
Circuncisión
Fracaso de reparación de hipospadias
Anomalía genital residual en pacientes con extrofia cerrada o con derivación

Traumatismo penetrante del pene
Amputación del pene
Lesiones con desguantamiento del pene
Quemaduras genitales
Traumatismo por radiación

Estrechez uretral
Anatomía uretral
Etiología
Diagnóstico y evaluación

Tratamiento de la estrechez uretral
Dilatación
Uretrotomía interna
Láseres
Reconstrucción a cielo abierto

Lesiones por separación de la uretra
Evaluación de las lesiones por sección de la uretra
Reparación de las lesiones por sección de la uretra
Manejo posoperatorio de las reparaciones de las lesiones por sección
Resumen

Defectos por sección vesicouretral

Fístulas complejas de la uretra posterior

Curvaturas del pene
Tipos de curvatura congénita del pene
Encordamiento sin hipospadias en hombres jóvenes
Curvaturas congénitas del pene
Curvaturas adquiridas del pene
Curvaturas adquiridas del pene que no constituyen la enfermedad de Peyronie

Reconstrucción total del pene
Reconstrucción después de traumatismo

Transexualidad mujer a hombre

Los adelantos en la microcirugía y en las técnicas de transferencia tisular y manipulación han ampliado mucho el repertorio del cirujano urológico y del cirujano de reconstrucción genitourinaria en particular. En la actualidad los urólogos pueden reconstruir anomalías genitourinarias congénitas y adquiridas con mayor facilidad. Las técnicas microvasculares y microneuroquirúrgicas han posibilitado la creación de un falo que permita al paciente ponerse de pie para orinar y disfrutar de la sensibilidad erótica, y dado que un colgajo tisular tiene tanto sensibilidad erótica como función protectora el paciente finalmente puede tener un implante protésico que permita una vida sexual aceptable. En este capítulo analizaremos las técnicas de reconstrucción quirúrgica peniana y uretral.

PRINCIPIOS DE LA CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

Muchas técnicas de cirugía reconstructiva requieren la transferencia de tejido. La piel es uno de esos tejidos y sus propiedades varían de un individuo a otro y de un lugar a otro en el mismo individuo. **Todas las características variables como color, textura, espesor, ex-**

tensibilidad, tensión innata de la piel e irrigación pueden ser útiles en distintas situaciones.

El término transferencia tisular implica el movimiento de tejido con fines de reconstrucción. Al contrario de la cirugía de extirpación, la transferencia de tejido para la reconstrucción requiere un conocimiento íntimo de la anatomía tanto del donante como del receptor, así como un conocimiento profundo de los principios que permitirán que el tejido sobreviva una vez transferido.

La piel puede usarse como modelo. La capa superficial de la piel se denomina *epidermis* (espesor de 0,8 a 1 mm). La capa profunda de la piel se denomina *dermis*. La dermis tiene dos capas, una capa superficial, la *dermis adventicial* (también llamada la *dermis papilar* o *perianexial*, de acuerdo con la anatomía), y una capa profunda, la *dermis reticular.* Para la reconstrucción genitourinaria la mayor parte de la piel no tiene anexos y por lo tanto *dermis papilar* es sinónimo de dermis adventicial. Otros tejidos transferidos en forma habitual para la reconstrucción genitourinaria incluyen la mucosa vesical y bucal. El epitelio vesical es la capa superficial de la vejiga; la capa profunda de la vejiga se denomina *lámina propia*, con sus capas superficial y profunda. La mucosa bucal es la capa superficial de un injerto de mucosa, que también tiene una capa más profunda denominada *lámina propia*, nuevamente con sus capas superficial y profunda.

Todo tejido tiene características físicas intrínsecas: extensibilidad, tensión tisular intrínseca y las propiedades vesicoelásticas de contracción y relajación. Las características físicas de una unidad transferida son fundamentalmente función de la disposición helicoidal del colágeno junto con las uniones cruzadas de elastina. El complejo de colágeno y elastina está suspendido en una matriz de mucopolisacáridos que influye en las propiedades viscoelásticas.

El tejido puede ser transferido (fig. 110-1). **El término injerto implica que el tejido ha sido escindido y transferido a un lecho huésped, donde se desarrolla una**

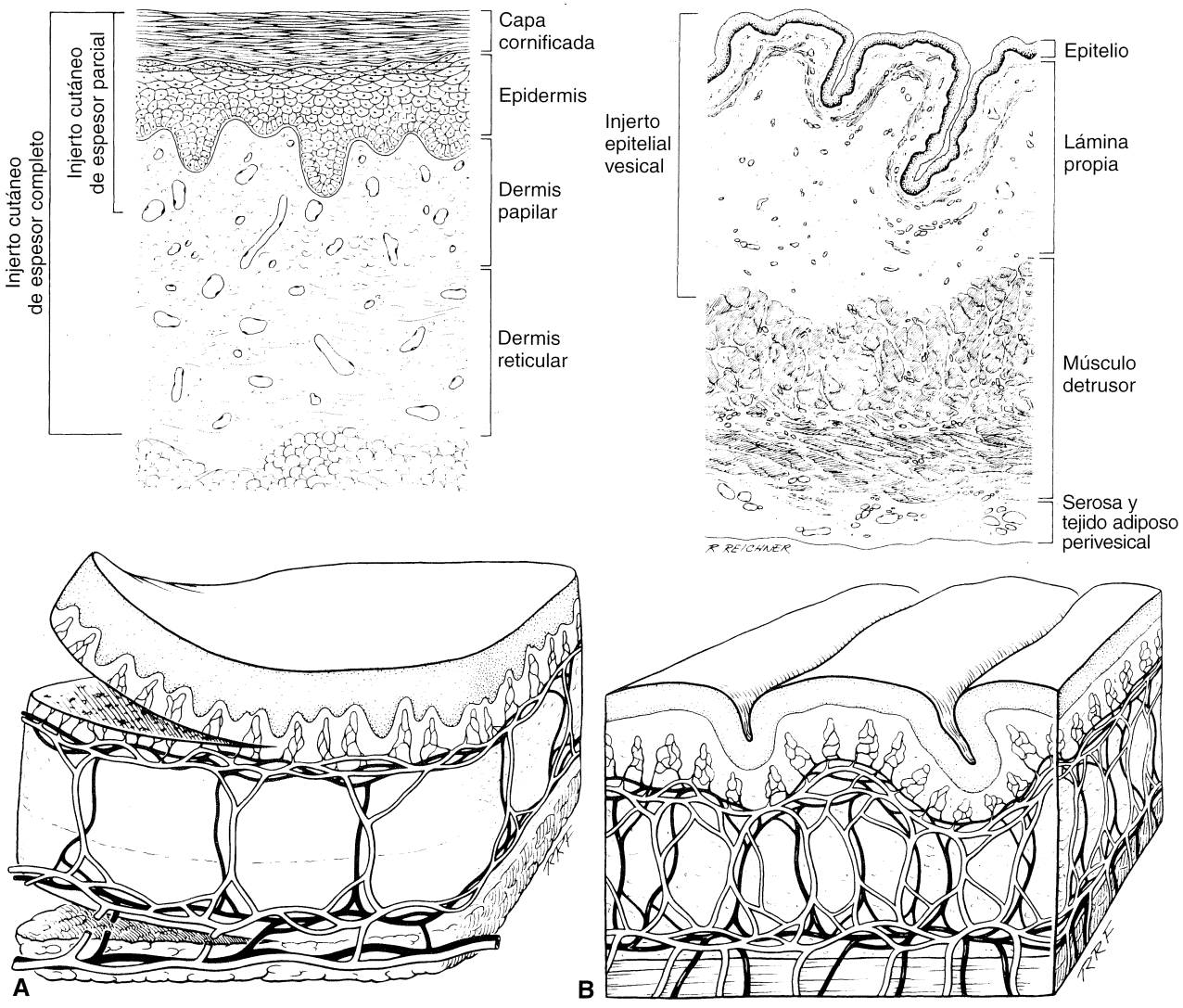


Fig. 110-1. Esquemas en corte transversal (aspecto histológico arriba; microvasculatura abajo) de la piel (**A**), la pared vesical (**B**) y la mucosa bucal (**C**). Se ilustran los niveles de los injertos. (**A-C**, tomado de Jordan GH, Shlossberg SM: Using tissue for urethral reconstruction. Contemp Urol 1993;13:23.)

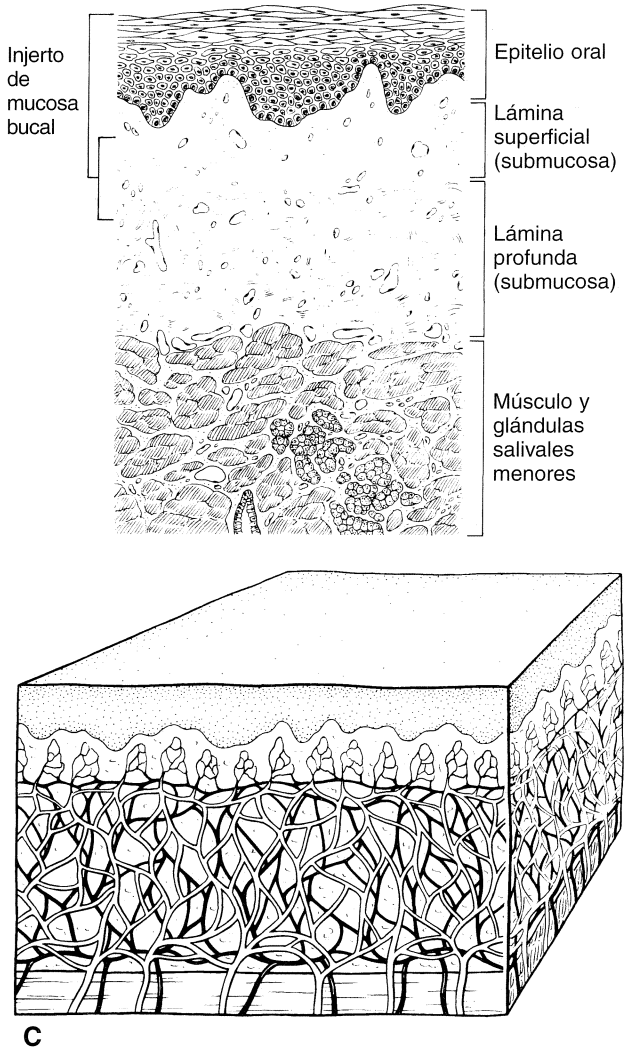


Fig. 110-1. *Continuación.*

nueva irrigación por un proceso según el cual se dice que el *injerto prende*. Este proceso requiere aproximadamente 96 horas y ocurre en dos fases. La fase inicial, llamada *imbibición,* tarda 48 horas y durante ella el injerto sobrevive absorbiendo nutrientes del lecho huésped de injerto adyacente. Durante esa fase la temperatura del injerto es inferior a la temperatura corporal. La segunda fase, llamada *inosculación,* también requiere 48 horas y en ella se restablece una verdadera microcirculación en el injerto. Durante esa fase la temperatura del injerto se eleva hasta alcanzar la temperatura corporal central. El proceso por el cual el injerto prende depende del tipo de tejido injertado y las condiciones del lecho huésped. Por lo tanto, los procesos que afectan la vascularidad del lecho huésped del injerto interfieren con el éxito del injerto.

La capa epidérmica o epitelial es una cubierta sobre la dermis superficial o la lámina superficial. Aproximadamente en esa interfase está el *plexo superficial*. En el caso de la piel es el *plexo intradérmico*. Existen algunos linfáticos en la capa de la dermis superficial o túnica. En la capa de la dermis superficial o lámina profunda está el *plexo profundo*. En esa capa se encuentran la mayor parte de los linfáticos, y el contenido de colágeno es mucho mayor que en la dermis superficial. En general se considera que la dermis reticular explica las características físicas del tejido.

Por lo tanto, si un injerto es una unidad de espesor dividido, ese injerto transporta la epidermis o la cubierta. Ese injerto también expone el plexo dérmico superficial (intradérmico o intralaminal). En la mayoría de los injertos ese plexo está compuesto por vasos pequeños pero numerosos. Así, esto transmite características vasculares favorables a una unidad de espesor dividido. La unidad tiene pocos linfáticos, lo que explica su tendencia a ser frágiles y menos perdurables. El injerto en malla es habitualmente una aplicación del injerto de espesor dividido. Después de tomar un injerto laminar se coloca la hoja sobre un transportador que realiza hendiduras ubicadas sistemáticamente en el injerto. Estas hendiduras pueden expandir el injerto en distintos cocientes (11:2:1, 2:1, 3:1). En la cirugía reconstructiva genital las hendiduras no son para expansión sino más bien para permitir que escapen las colecciones subinjerto, y en algunos casos permiten que el injerto se adapte mejor a los lechos huéspedes irregulares (p. ej., los testículos en la construcción del escroto con un injerto cutáneo de espesor dividido). También se ha propuesto que los injertos en malla prenden fácilmente debido a las concentraciones altas de factores de crecimiento, posiblemente en función de las hendiduras. Los injertos cutáneos de espesor completo pueden aunque pocas veces, ser en malla, salvo para la piel del prepucio o del pene, o para cubrir una quemadura. Si un injerto es una unidad de espesor completo, tiene la cubierta y la dermis superficial o lámina superficial con todas las características atribuibles a esa capa. Sin embargo, también tiene la dermis profunda o lámina profunda. En la piel el plexo subdérmico se encuentra expuesto. En la mayoría de los casos ese plexo está compuesto por vasos más grandes que tienen una distribución más dispersa. Por lo tanto, el injerto tiene características vasculares delicadas. Una unidad de espesor completo transporta la mayor parte de los linfáticos y las características son transportadas también con el tejido transferido.

Si examinamos los injertos que se usan más a menudo en la cirugía reconstructiva genitourinaria, el injerto cutáneo de espesor dividido tiene características vasculares favorables pero tiende a contraerse y ser frágil cuando está maduro. El injerto cutáneo de espesor completo suele tener características vasculares más delicadas pero no se contrae tanto y es más perdurable cuando está maduro (véase fig. 110-1A). **Existe una diferencia entre la piel de espesor completo genital (injertos cutáneos penianos y prepuciales) y la piel de espesor completo extragenital**. En general es probable que ésta sea un reflejo de la masa mayor del injerto en los injertos cutáneos extragenitales. Esta masa mayor torna al injerto más delicado. El injerto auricular posterior (injerto de Wolfe) es una excepción a la regla concerniente a la piel extragenital. La piel por detrás de la oreja es delgada y cubre la aponeurosis temporal y por lo tanto se cree que transporta numerosos vasos perforantes. Por lo tanto, el plexo subdérmico de este injerto imita las características del plexo intradérmico y la masa to-

tal del injerto es más similar a la de la unidad de espesor dividido. En el injerto epitelial de la vejiga (véase fig. 110-1B), existe un plexo superficial y profundo; sin embargo, los plexos están conectados por muchos más vasos perforantes. **Por lo tanto, los injertos de epitelio vesical tienden a tener características vasculares favorables** (véase fig. 110-1C). En el caso del injerto de mucosa bucal existe un plexo panlaminar. Por lo tanto, el injerto de mucosa bucal puede ser adelgazado, siempre que se transporte una cantidad suficiente de lámina profunda como para preservar las carcterísticas físicas (véase fig. 110-1C). Se considera que el injerto de mucosa bucal tiene características vasculares óptimas. El injerto adelgazado disminuye la masa total del injerto mientras preserva las características físicas sin afectar en forma adversa las características vasculares. Por lo tanto, el entusiasmo por el injerto de mucosa bucal parece estar bien fundado. Se cree asimismo que el hecho de que el injerto tenga una superficie "epitelial húmeda" es una característica favorable para muchos casos de cirugía reconstructiva uretral.

Durante años se ha usado el injerto dérmico para aumentar la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. Cuando se toma el injerto se expone tanto el plexo intradérmico como el plexo dérmico profundo. **Así el injerto dérmico prende rápidamente (no es delicado) y tiene las características físicas normales de la piel.** Cuando se prepara correctamente, el injerto de túnica vaginal es esencialmente peritoneo. La tendencia del peritoneo a prender fácilmente está bien documentada tanto en la literatura sobre la formación de adherencias como en la referente a la aplicación de injertos peritoneales para la reconstrucción del tracto urinario. Con relación a las características físicas, la literatura no logra definir con precisión lo que puede esperar el cirujano. **El uso común ha mostrado que los injertos de túnica vaginal son útiles para los defectos pequeños de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos**, pero con una tendencia a la dilatación aneurismática cuando se usan para defectos más grandes.

Como se describe en la literatura, los injertos venosos tal vez no sean verdaderos injertos de acuerdo con la terminología usada en este capítulo. Los parches venosos son ampliamente utilizados en cirugía vascular. La premisa es que la vena sobrevive por perfusión directa endotelial y restablecimiento de flujo sanguíneo en la pared venosa por la perfusión de los vasa vasorum. La literatura vascular no está de acuerdo con este concepto. La íntima es la capa endotelial, es delgada y se lesiona con mucha facilidad durante el proceso de toma y preparación de la vena, y se observan zonas de esfacelo endotelial. Las células inflamatorias y la fibrina se adhieren a la membrana basal expuesta. Sin embargo, el endotelio no regenera en las 6 primeras semanas. La media es una combinación de músculo liso y red de colágeno. Una vez tomado el injerto vascular se observa una notable lesión del músculo liso que se considera está relacionada con una isquemia caliente. En los injertos más maduros gran parte del músculo liso es reemplazado por un proceso de transformación fibrosa con depósito de colágeno. La adventicia es una red de colágeno laxa intercalada con vasa vasorum. **Los injertos venosos maduros muestran evidencia de que prenden en los vasa vasorum**. Sin embargo, la adventicia queda incorporada en los tejidos conectivos periadventiciales. La trombosis en los vasa vasorum, al comienzo del proceso en que el injerto prende, no es un fenómeno habitual. Cuando los injertos venosos están expuestos a las fuerzas de estrés de la presión arterial y desplazamiento ocurre el proceso descrito en forma coloquial como "arterialización" y que se asocia con cambios de las propiedades elásticas de la pared del vaso, y el injerto se torna rígido con poca distensibilidad. Una vez que se observan estos cambios, al menos cuando se usan venas para el reemplazo de vasos, el injerto sigue siendo no distensible durante toda su vida. En la actualidad se están usando mucho los injertos venosos para el reemplazo de defectos de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. **Sin embargo, todos los puntos en relación con la transferencia de parches venosos a los cuerpos cavernosos y su comportamiento a largo plazo han sido inferidos de la literatura vascular actual.**

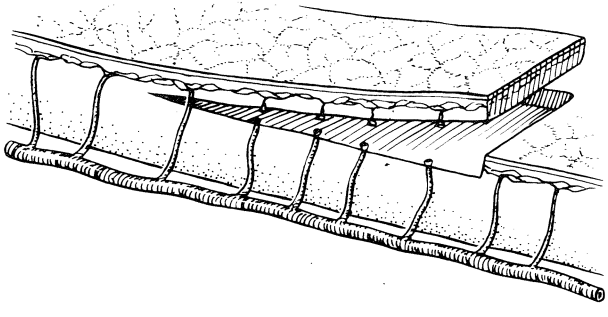


Fig. 110-2. Colgajo al azar. Se han seccionado las conexiones arteriales y la supervivencia del colgajo depende de los plexos intradérmico y subdérmico. (Modificado de Jordan GH y col.: Tissue transfer techniques for genitourinary reconstructive surgery. AUA Update Series 1988; 7[9]: Lesson 10.)

El tejido puede ser transferido como un colgajo. **El término *colgajo* implica que el tejido es escindido y transferido con la irrigación preservada o restablecida quirúrgicamente en el sitio receptor.** Existe cierta confusión en relación con la terminología de la transferencia tisular. Muchos autores usan el término *injerto* para referirse a cualquier tejido que es transferido. Esta confusión probablemente surge del empleo del término *injerto* cuando se usa para describir la fuente donante. Por ejemplo, los términos *aloinjerto, xenoinjerto, autoinjerto,* etc., son usados para definir la relación genética del tejido transferido con el receptor. **Sin embargo, cuando uno se refiere a los términos de transferencia tisular, el término injerto implica una unidad específica de transferencia y por lo tanto los términos como *injerto pedicular* o *injerto libre* son confusos. Es mejor evitar estos términos al referirse a la transferencia tisular.**

Los injertos pueden clasificarse por algunos criterios. **Podemos clasificar los injertos sobre la base de su vascularidad y por lo tanto caracterizar los colgajos como colgajos aleatorios** (fig. 110-2) **o colgajos axiales** (fig. 110-3). Un *colgajo aleatorio* es un colgajo sin un territorio vascular cuticular definido. El colgajo es llevado sobre los plexos dérmicos o laminares. En general las dimensiones de los colgajos aleatorios pueden variar ampliamente de un individuo a otro y de un sitio del cuerpo a otro. El

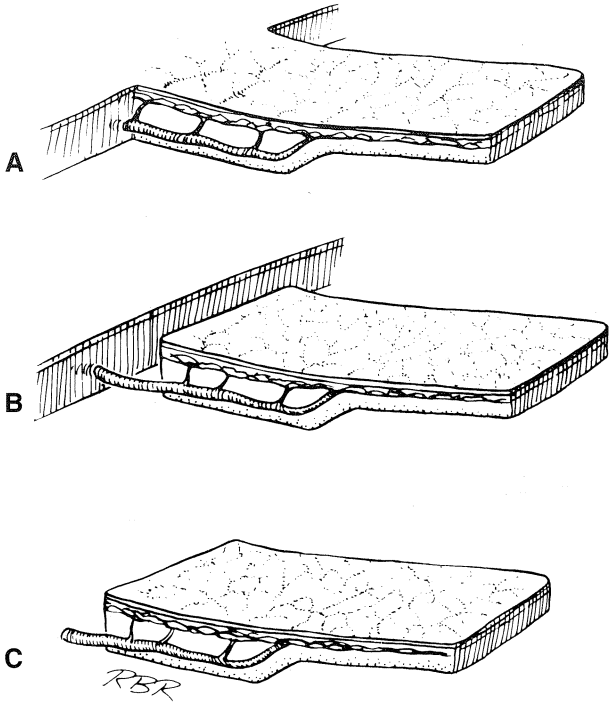


Fig. 110-3. Colgajos axiales. Los grandes vasos entran en la base de los colgajos. La supervivencia depende de estos vasos y de la vasculatura distal aleatoria. **A.** Colgajos peninsulares: la continuidad vascular y cutánea en la base del colgajo está intacta. **B.** Colgajo en isla. El pedículo vascular está intacto; la continuidad cuticular se ha cortado. Estos vasos axiales no tienen sostén (colgantes). **C.** Colgajo de transferencia "libre" microvascular. El colgajo libre y las conexiones vasculares están interrumpidos en la base del colgajo. La continuidad vascular se reconstituye en el área receptora mediante una anastomosis microquirúrgica. (**A-C**, tomado de Jordan GH y col.: Tissue transfer techniques for genitourinary reconstructive surgery. AUA Update Series 1988; 7[9]: Lesson 10.)

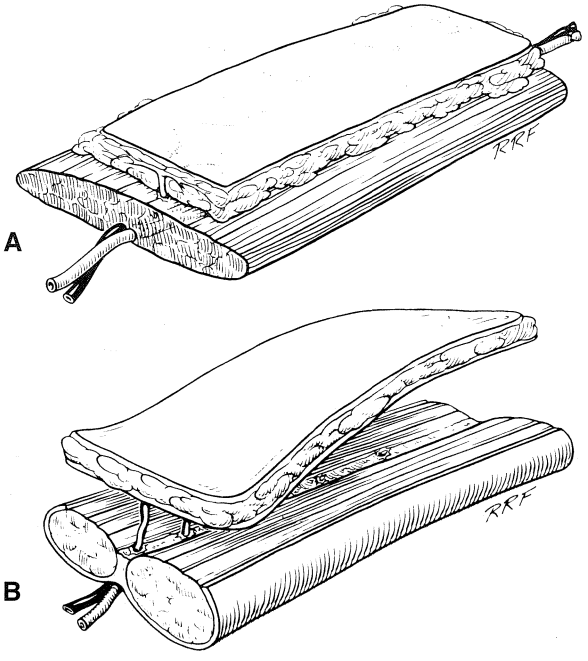


Fig. 110-4. A. Colgajo musculocutáneo. Las perforantes musculocutáneas de la arteria a un músculo vascularizan la piel y el tejido subcutáneo suprayacente. Pueden ser transferidos como colgajos libres pero por lo general suelen ser transferidos localmente, y se dejan fijados al pedículo fasciolar. **B.** Colgajo fasciocutáneo. Los vasos sanguíneos perforantes de plexos ricos sobre las caras superficial y profunda de la fascia conectan con los vasos perforantes que comunican con la microvasculatura. En la reconstrucción genital, estos colgajos se basan sobre la fascia del dartos del pene o como colgajos libres del antebrazo. (**A** y **B**, tomado de Jordan GH y col.: Tissue transfer techniques for genitourinary reconstructive surgery. AUA Update Series 1988; 7[9]: Lesson 10.)

término *colgajo axial* significa que existe un vaso definido en la base del colgajo. Hay tres tipos de colgajos axiales. El colgajo axial cuticular directo es un colgajo basado sobre un vaso superficial de la capa superficial de la aponeurosis profunda de la pared corporal. El ejemplo clásico de un colgajo cuticular directo es el colgajo de la ingle. Por otra parte, un colgajo musculocutáneo (fig. 10-4A) se basa en la vascularidad del músculo. Se lleva la almohadilla de piel suprayacente sobre los perforantes. Si se transporta el músculo aislado como un colgajo, la piel suprayacente sobrevive como una unidad aleatoria. El sistema fasciocutáneo de vascularidad (véase fig. 110-4B) es similar al sistema musculocutáneo. Sin embargo, la irrigación profunda es transportada sobre la aponeurosis (tanto la capa profunda como superficial) y la almohadilla de piel suprayacente es transportada nuevamente con una base en los vasos. Así, se puede transferir un colgajo aponeurótico basado sobre la irrigación profunda asociado con el colgajo; si la piel suprayacente no es transportada con el colgajo se mantiene como una unidad aleatoria.

Un colgajo también puede clasificarse sobre la base de la técnica de elevación. Un colgajo peninsular es un colgajo en el cual se deja intacta la continuidad cutánea de la base del colgajo (véanse figs. 110-2 y 110-3A). Un colgajo en islote (véase fig. 110-3B) es un colgajo en el cual se mantiene la continuidad vascular; sin embargo, la continuidad cuticular está dividida. Por lo tanto, un verdadero colgajo en islote es elevado sobre vasos que se balancean en el aire. El colgajo de transferencia libre microvascular (colgajo libre) (véase fig. 110-3C) tiene una interrupción tanto de la continuidad vascular como de la cuticular. Luego la continuidad vascular es restablecida en el sitio receptor. Nuevamente, existe confusión en la terminología. En los procedimientos de cirugía reconstructiva genitourinaria solemos usar el término *colgajo en islote*. Como ya mencionamos, un verdadero colgajo en islote sería elevado sobre vasos suspendidos en el aire. Sin embargo, el caso habitual es que se eleve un islote o una almohadilla de piel sobre el músculo, como en el colgajo musculocutáneo del músculo gracilis o sobre la aponeurosis, como en los colgajos cutáneos genitales locales. El término *colgajo en islote* no es sinónimo de los términos *islote cutáneo* ni *almohadilla cutánea*. La utilidad de estos colgajos e injertos se ilustra en el análisis de las técnicas quirúrgicas de este capítulo.

Anatomía del pene y el periné masculino

El conocimiento de la anatomía es fundamental para el cirujano que realiza una cirugía reconstructiva. Las relaciones anatómicas de las estructuras genitourinarias mas-

culinas en el pene y el periné masculino deben preceder a la explicación de las técnicas quirúrgicas reconstructivas específicas.

El cuerpo del pene (fig. 110-5) comprende tres cuerpos eréctiles, los dos cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso que contiene la uretra, junto con sus capas aponeuróticas de envoltura, los nervios y los vasos, todos cubiertos por piel. Todas estas estructuras continúan en el periné. Ellas contienen tejido eréctil en el interior de una vaina elástica densa de tejido conectivo llamada la *túnica albugínea*. Los cuerpos cavernosos no son estructuras separadas sino que constituyen un espacio único con una comunicación libre a través de un tabique incompetente en la línea media, compuesto por múltiples bandas de tejido elástico similar al que forma la túnica albugínea. El tabique se torna más completo hacia la base del pene; los cuerpos cavernosos se vuelven verdaderamente independientes solo cuando se dividen para formar los pilares, que están fijados a la rama inferior del pubis y el isquion.

El tejido eréctil que contiene arterias, nervios, fibras musculares y senos venosos revestidos por células endoteliales planas llena el espacio de los cuerpos cavernosos y determina que su superficie de corte parezca una esponja. Este tejido está separado de la túnica albugínea por una capa delgada de tejido conectivo areolar. Las dos arterias cavernosas corren cerca del centro de los cuerpos cavernosos. El flujo de sangre a través de estas arterias retorna a través de la zona eréctil del cuerpo esponjoso y numerosos canales anastomóticos.

El tercer cuerpo eréctil, el cuerpo esponjoso, se sitúa en el surco ventral entre los dos cuerpos cavernosos. La túnica albugínea (adventicia) del cuerpo esponjoso es más delgada y contiene menos tejido eréctil que la túnica de los cuerpos cavernosos. La uretra atraviesa la longitud del pene dentro del cuerpo esponjoso. En su extremo distal el cuerpo esponjoso se expande para formar el glande peniano, un capuchón ancho de tejido eréctil que cubre las puntas de los cuerpos cavernosos. El meato uretral es similar a una hendidura y se ubica ligeramente sobre la cara ventral de la punta del glande, con su eje mayor orientado verticalmente. El borde del glande sobresale por encima del cuerpo del pene y forma un reborde llamado *corona*, con el surco inmediatamente proximal. Un pliegue de piel, el frenillo prepucial, está fijado al punto más ventral, inmediatamente proximal al meato, en donde la corona forma un triángulo que señala distalmente.

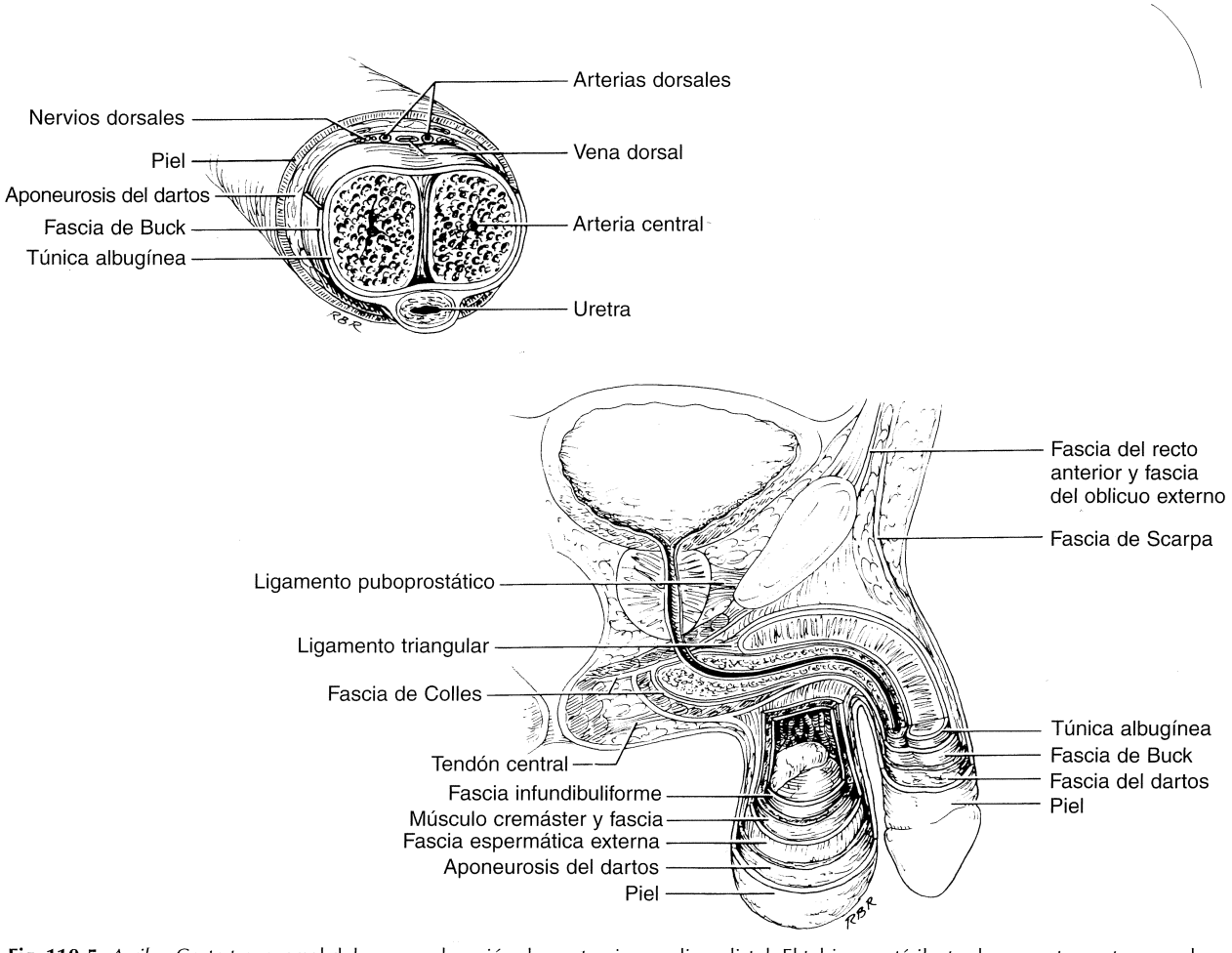


Fig. 110-5. *Arriba.* Corte transversal del pene en la unión de sus tercios medio y distal. El tabique está ilustrado correctamente como bandas que se entretejen con la túnica albugínea tanto en forma ventral como dorsal. *Abajo,* diagrama de un corte sagital del pene y el periné que ilustra las capas de fascia. (*Arriba,* modificado de Jordan GH: Peyronie's disease and its management. En Krane, Siroky, Fitzpatrick [eds.]: Clinical Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1994, págs. 1282-1297. *Abajo,* tomado de Devine CJ hijo, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;8[2]:11.)

En su base el pene está sostenido por dos ligamentos, compuestos fundamentalmente por fibras elásticas, que se continúan con la fascia del pene. Por detrás de esta inserción los cuerpos cavernosos derecho e izquierdo divergen, y el cuerpo esponjoso se ensancha entre los dos pilares para formar el bulbo esponjoso (bulbo).

La figura 110-5 también muestra la relación de los cuerpos eréctiles y la uretra con las estructuras perineales. Para el examen de la reconstrucción es conveniente apartarse del uso habitual de los términos *uretra anterior* y *posterior* y subdividir la uretra en cinco áreas diferentes, que se mencionan en la figura 110-6. 1) La *fosa navicular* está contenida dentro del tejido eréctil esponjoso del glande peniano y termina en la unión del epitelio uretral con la piel del glande. Esta porción de la uretra está revestida por epitelio pavimentoso estratificado. 2) La *uretra peniana* o *pendular* se ubica distal al sitio de la musculatura isquiocavernosa pero está envuelta por el cuerpo esponjoso y mantiene un tamaño constante de la luz centrado aproximadamente en el cuerpo esponjoso. La uretra pendular está revestida por epitelio plano simple. 3) La *uretra bulbar* está cubierta por la fusión en la línea media de la musculatura isquiocavernosa y está envuelta por el bulbo esponjoso y el cuerpo esponjoso; se vuelve más grande y se ubica más próxima a la superficie dorsal antes de la inserción posterior del bulbo esponjoso en el cuerpo del pene. La uretra bulbar está revestida distalmente por epitelio plano que cambia en forma gradual hacia el epitelio de transición hallado en la uretra membranosa cuando gira hacia arriba (Devine PC y Horton, 1977). 4) La *uretra membranosa* es la porción que atraviesa la bolsa perineal y está rodeada por el esfínter uretral externo. Este segmento de la uretra no está unido a estructuras fijas, se distingue por ser la única porción de la uretra masculina que no está envuelta por otra estructura y está revestida por un delicado epitelio de transición. 5) La *uretra prostática* es la porción de la uretra que es proximal a la uretra membranosa y está rodeada sobre todo por el tejido glandular prostático. Su epitelio se continúa con el del trígono y la vejiga.

Se observa una capa submucosa en toda la longitud de la uretra. Se reconocen "cinco" esfínteres. 1) Si uno comienza en el área proximal, primero existe el cuello vesical. 2) La próstata propiamente está compuesta por un estroma muscular. 3) El músculo de la próstata continúa en la uretra membranosa como el músculo liso esfínter externo. 4) El rabdoesfínter externo se denomina a menudo *esfínter externo.* 5) En el área de la uretra membranosa se encuentran los músculos de reclutamiento, que no son esfínteres verdaderos pero participan en la continencia voluntaria. Muchas glándulas de Littre se abren en la uretra a lo largo de su superficie dorsal y son más numerosas enel área distal; a veces forman pequeños divertículos llamados *lagunas de Morgagni*. A menudo existe una laguna más grande en la pared dorsal de la fosa navicular. Los conductos de las glándulas de Cowper se abren en la uretra en el bulbo y discurren hasta las glándulas localizadas en el *diafragma urogenital* adyacente a la uretra membranosa.

En el pene los cuerpos eréctiles están rodeados por la fascia de Buck, la aponeurosis del dartos y la piel. La fascia de Buck es la capa elástica y resistente inmediatamente adyacente a la túnica albugínea. Su envoltura contiene la vena dorsal profunda, los pares de venas dorsales y múltiples ramas de los nervios dorsales sobre la cara superior de los cuerpos cavernosos. En el surco de la línea media sobre la cara inferior de los cuerpos caverno-

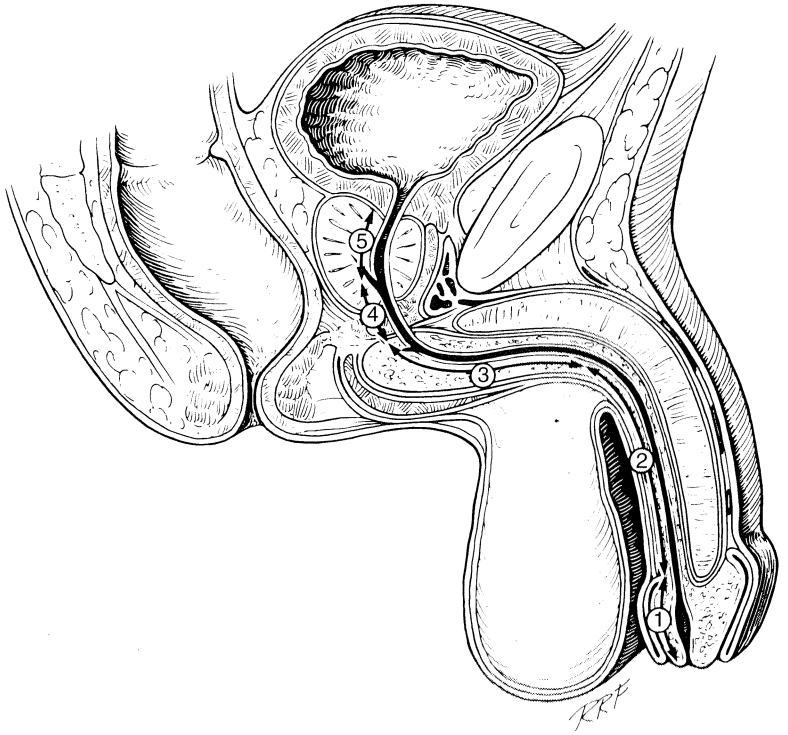
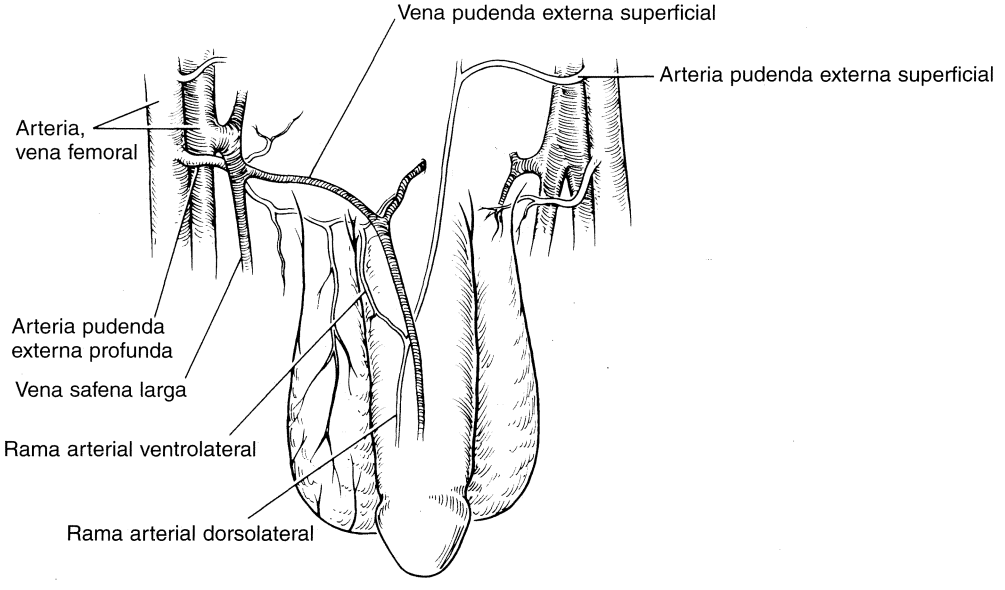


Fig. 110-6. Corte sagital de la pelvis. La uretra está subdividida en la uretra anterior: *1.* Fosa navicular. *2.* Uretra peniana péndula. *3.* Uretra bulbosa y uretra posterior. *4.* Uretra membranosa. *5.* Uretra prostática y cuello vesical. (Modificado de Devine CJ hijo, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;8[2]:11.)

sos la fascia de Buck se divide para rodear el cuerpo esponjoso. Algunas consolidaciones de la fascia, fuera del cuerpo esponjoso, la fijan a la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. Fijada distalmente a la superficie inferior del glande peniano en la corona, la fascia de Buck se extiende en el periné, encierra cada pilar de los cuerpos cavernosos y el bulbo del cuerpo esponjoso y fija firmemente estas estructuras al pubis, el isquion y la fascia inferior de la membrana perineal (diafragma urogenital).

Distalmente la piel del pene confluye con la piel sin pelo que cubre el glande; en la corona se pliega sobre sí misma para formar el prepucio que cubre el glande. La aponeurosis del dartos, una capa de tejido areolar que se destaca por su falta de tejido adiposo, separa estas dos capas de piel y se continúa en el periné, en donde se fusiona con las capas de la fascia perineal superficial (de Colles). En el pene la aponeurosis del dartos se encuentra laxamente fijada a la piel y la capa más profunda de la fascia de Buck y contiene las arterias, las venas y los nervios superficiales del pene.

La sangre llega a la piel del pene por los vasos pudendos externos superficiales izquierdo y derecho (fig. 110-7, *iz-*



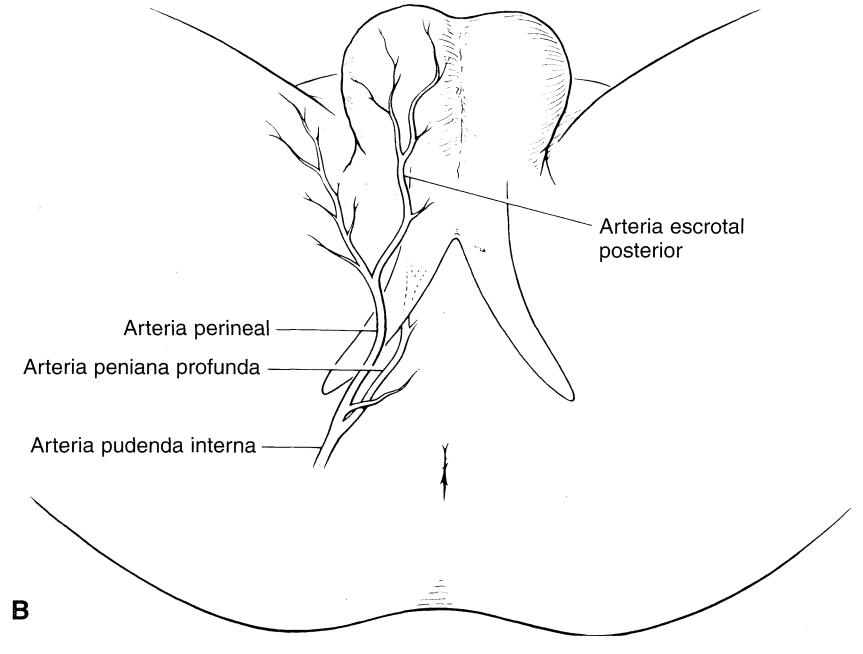


Fig. 110-7. Ilustración de la vasculatura de la piel genital. **A.** Los vasos pudendos externos superficiales se arborizan para convertirse en la irrigación de la fascia contenida en la aponeurosis del dartos del pene. **B.** La arteria escrotal es una rama terminal de la arteria pudenda interna profunda. Se cree que esta arteria se arboriza en la túnica del dartos del escroto y la fascia de Colles del periné. La arteria par continúa por fuera del surco de la ingle en el muslo y se extiende hacia la ingle.

quierda) que se originan en la primera porción de la arteria femoral, cruzan la porción medial superior del triángulo femoral y se dividen en dos ramas principales, que discurren de modo dorsolateral y ventrolateral en el cuerpo del pene con colateralización a través de la línea media; con intervalos dan ramas finas para la piel y forman un rico plexo vascular subdérmico que puede sostener la piel una vez movilizada la fascia del dartos subyacente. Las arterias son acompañadas por venas tributarias que son más sobresalientes y se ven más fácilmente que las arterias. A causa de su delgadez y movilidad notables y del carácter de su irrigación vascular la piel que cubre el pene es un sustituto ideal en algunos casos de reconstrucción uretral. Se puede elevar un colgado de piel y movilizar la fascia que contiene su irrigación para crear un pedículo subcutáneo, lo que permite transferir islotes distales de piel prepucial o peniana prácticamente hasta cualquier parte de la uretra.

Drenaje venoso

El pene es drenado por tres sistemas venosos: superficial, intermedio y profundo (fig. 110-8) (Aboseif y col., 1989). Las venas superficiales contenidas en la aponeurosis del dartos sobre las caras dorsolaterales del pene se unen en su base para formar una sola vena dorsal superficial. La vena dorsal superficial habitualmente drena en la vena safena interna (pocas veces en la derecha) y, en ocasiones, forma dos troncos que drenan en ambas. Las venas provenientes del tejido más superficial pueden drenar en las venas pudendas superficiales externas.

El sistema intermedio contiene las venas dorsal profunda y circunfleja, que se sitúan en el interior de la fascia de Buck y debajo de ella. Algunas venas emisarias comienzan dentro del espacio eréctil de los cuerpos cavernosos y, siguiendo un recorrido perpendicular u oblicuo a través de la túnica albugínea, emergen de las superficies lateral y dorsal de los cuerpos cavernosos para vaciarse en las venas circunflejas o en la vena dorsal profunda. Las venas circunflejas son canales, que en general se presentan de forma más prominente en los dos tercios distales del cuerpo del pene y a menudo reciben las venas emisarias cuando discurren alrededor de la cara lateral de los cuerpos cavernosos, y pasan por debajo de las arterias y los nervios dorsales para desembocar en la vena dorsal profunda. Se comunican entre ellas y con las del lado opuesto para formar 3 a 12 canales venosos comunes, habitualmente acompañados por ramas del nervio y la arteria dorsal. Las venas circunflejas también pueden confluir ventralmente y formar venas periuretrales a cada lado. Éstas cobran importancia en el tratamiento de la impotencia causada por incompetencia venooclusiva.

La vena dorsal profunda está formada por cinco a ocho venas pequeñas que surgen del glande para formar el plexo retrocoronal, que drena en la vena dorsal profunda situada en el surco de la línea media entre los cuerpos del pene. En algunos pacientes existe una conexión entre las venas dorsales superficial y profunda. En el cuerpo del pene la vena dorsal profunda a menudo consiste en dos y a veces tres tributarias que se anastomosan entre sí. La vena recibe sangre de las venas emisaria y circunfleja, y al pasar por debajo del pubis a nivel del ligamento suspensorio abandona el cuerpo del pene en el pilar y drena en el plexo periprostático.

El sistema de drenaje profundo consiste en las venas de los pilares y los cuerpos cavernosos. Las venas de los pilares se originan en la línea media, en el espacio entre los pilares. Normalmente son pequeñas y casi indistinguibles y se unen a la vena dorsal profunda o al plexo periprostático. Si la vena dorsal profunda ha sido ligada u obliterada después de un traumatismo, se puede observar

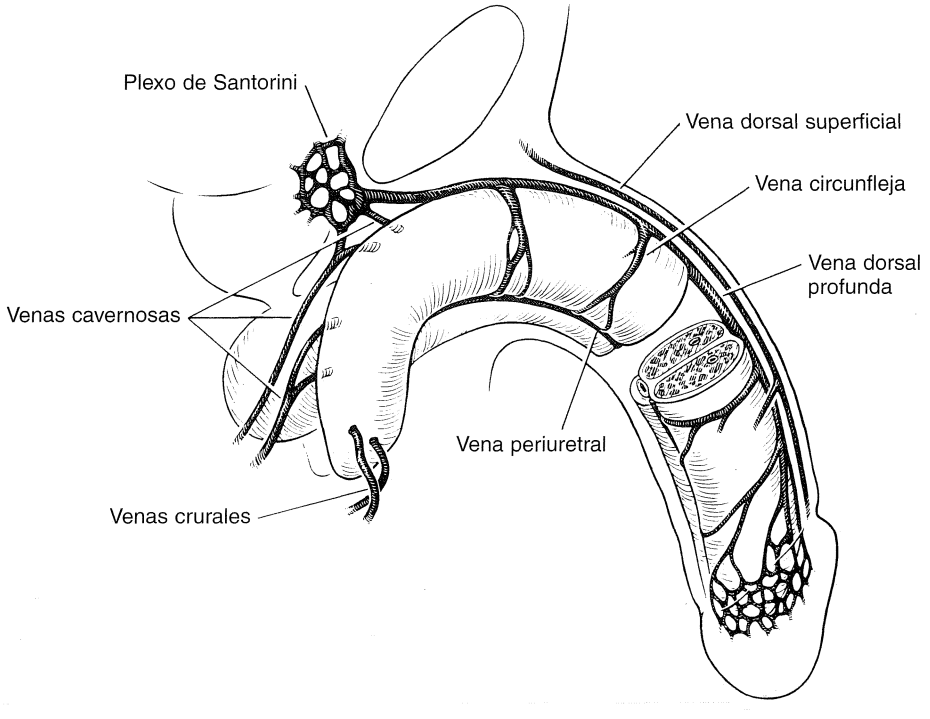


Fig. 110-8. El esquema ilustra el drenaje venoso profundo del pene. (Tomado de Horton CE, Stecker JF, Jordan GH: Management of erectile dysfunction, genital reconstruction following trauma and transsexualism. En McCarthy JG, May JW hijo, Littler JW (eds.): Plastic Surgery, vol. 6 Philadelphia, WB Saunders, 1990, págs. 4213-4245.)

un notable desarrollo de estas venas a medida que se ingresa al espacio intracrural durante la disección perineal para la reparación uretral. Las venas emisarias en el tercio proximal de los pilares, cerca de su inserción a las tuberosidades isquiáticas, se unen para formar varios troncos de paredes delgadas sobre la superficie dorsomedial de cada cuerpo cavernoso. Algunos de éstos pasan medialmente y se unen a las venas dorsales o crurales, o se extienden en dirección proximal, y entran en el plexo periprostático; la mayor parte se consolidan en una o dos venas cavernosas a cada lado. Corriendo en el hilio del pene, por debajo y por dentro de las arterias y los nervios cavernosos, los troncos se unen para formar un gran canal venoso que drena en la vena pudenda interna. Tres o cuatro pequeñas venas cavernosas surgen de la superficie dorsolateral de cada pilar y discurren lateralmente entre el músculo bulboesponjoso y el pilar del pene por 2 a 3 cm antes de drenar en las venas pudendas internas. Estos vasos habitualmente insignificantes se vuelven más grandes, y se pueden observar mejor en los pacientes con disfunción eréctil venooclusiva. Las venas pudendas internas (habitualmente dos) discurren juntas con la arteria y el nervio pudendos internos en el conducto de Alcock para drenar en la vena ilíaca interna.

Sistema arterial

La irrigación de las estructuras profundas del pene deriva de la arteria peniana común, que es una continuación de la arteria pudenda interna después de que da su rama perineal (fig. 110-9). Desde este punto la arteria se denomina *arteria peniana común* y discurre a lo largo del borde medial de la rama pubiana inferior. A medida que se aproxima al bulbo uretral la arteria se divide en sus tres ramas terminales siguientes:

1. La arteria bulbouretral es una arteria o arterias cortas de calibre relativamente grande que perforan la fascia de Buck para entrar en el músculo bulboesponjoso. Estas arterias están orientadas casi paralelas al camino de la uretra membranosa.

2. La arteria dorsal generalmente discurre a lo largo del dorso del pene entre la vena dorsal profunda por dentro y los nervios dorsales por fuera, con una configuración espiralada más que recta. La arteria se desenrolla a medida que el pene se alarga con la erección, lo que permite mantener el flujo. A lo largo de su recorrido da de 3 a 10 ramas circunflejas (las arterias cavernosas circunflejas) que acompañan a las venas alrededor de la superficie lateral de los cuerpos cavernosos. Sus ramas terminales se arborizan en el glande peniano. En muchos pacientes las ramas penetran la túnica y conectan con las arterias cavernosas. La importancia funcional de estas perforantes varía de un individuo a otro. Proximalmente las arterias circunflejas también forman parte de la irrigación del cuerpo cavernoso.

3. La arteria cavernosa, a menudo una arteria única, nace a cada lado como la rama terminal de la arteria peniana; entra en el cuerpo cavernoso en el hilio y discurre a lo largo del cuerpo del pene, para dar las muchas arterias helicoidales que constituyen la porción arterial del aparato eréctil. Las arterias a menudo se ramifican antes de entrar en los cuerpos. A veces una rama ingresa en el cuerpo cavernoso opuesto y en ocasiones una única arteria se ramifica en el cuerpo del pene para irrigar ambos lados.

Linfáticos

El drenaje linfático del glande peniano es recogido en grandes troncos en el área del frenillo prepucial. Los vasos linfáticos rodean la cara dorsal de la corona, en donde se unen con los del otro lado. Los vasos atraviesan el pene por debajo de la fascia de Buck y terminan sobre todo en los ganglios linfáticos femorales profundos del triángulo femoral. Parte de su drenaje es hacia los ganglios linfáticos anteriores a la sínfisis, y a través de ellos hacia los ganglios linfáticos laterales del grupo ilíaco externo.

Inervación

Los nervios del pene provienen de los nervios pudendos y cavernosos. Los nervios pudendos proporcio-

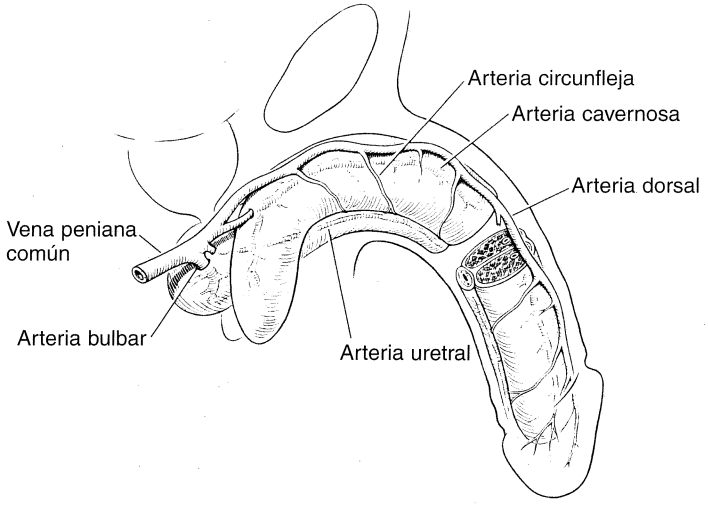


Fig. 110-9. El esquema ilustra la irrigación arterial del pene. (Tomado de Horton CE, Stecker JF, Jordan GH: Management of erectile dysfunction, genital reconstruction following trauma and transsexualism. En McCarthy JG, May JW hijo, Littler JW (eds.): Plastic Surgery, vol. 6 Philadelphia, WB Saunders, 1990, págs. 4213-4245.)

nan inervación motora y sensitiva somática al pene. Los nervios cavernosos son una combinación de las fibras aferentes parasimpáticas y viscerales y constituyen los nervios autónomos del pene. Estos nervios proveen la inervación al aparato eréctil.

Los nervios pudendos entran en el periné con los vasos pudendos internos a través de la escotadura ciática menor en el borde posterior de la fosa isquiorrectal. Estos nervios discurren en el conducto pudendo fibroaponeurótico de Alcock hasta el borde del diafragma urogenital (fig. 110-10A). Cada nervio dorsal del pene se origina en el conducto de Alcock como la primera rama del nervio pudendo. Mientras viajan por delante del tronco pudendo principal por encima del obturador interno y por debajo del elevador del ano, los nervios dorsales perforan los músculos transversos del periné para alcanzar el dorso del pene y continúan dorsalmente a lo largo de la superficie peniana dorsolateral respectiva por fuera de la arteria dorsal; sobre el cuerpo del pene sus fascículos se abren en abanico para proporcionar terminaciones nerviosas propioceptivas y sensitivas en la túnica de los cuerpos cavernosos y terminaciones sensitivas en la piel. Estos nervios terminan en el glande peniano.

La inervación autónoma de los órganos pelvianos y de los genitales externos surgen del plexo pelviano. El plexo está formado por fibras aferentes y eferentes viscerales parasimpáticas preganglionares que se originan en el centro sacro (S2-S4) y fibras aferentes preganglionares y aferentes viscerales simpáticas que se originan en el centro lumbosacro (T11-L2). Más allá de la próstata, los nervios parasimpáticos, los nervios cavernosos discurren adyacentes a la pared de la uretra membranosa y a través de ella. A medida que perforan la membrana perineal estos nervios pasan cerca de la glándula de Cowper y la inervan, antes de entrar en los cuerpos cavernosos, en donde se los identifica fácilmente en el hilio del pene, dorsomediales a las arterias cavernosas.

Periné

El periné es una región romboidal limitada por delante por el arco del pubis y los ligamentos arqueados del pubis; por detrás por el extremo del cóccix y por fuera por las ramas inferiores del pubis y el isquión. Una línea transversa imaginaria entre las tuberosidades isquiáticas divide al periné en un triángulo anterior que contiene los órganos urogenitales externos y un triángulo anal posterior (véase fig. 110-10A y B).

Fascia de Colles

En el triángulo anterior, la fascia de Colles (véase fig. 110-10A) se fija en su borde posterior al cuerpo perineal en el borde posteroinferior del diafragma urogenital. La fascia se curva por debajo de los músculos transversos superficiales del periné y se proyecta hacia adelante como dos capas fijadas lateralmente al isquión y a la rama inferior de la pelvis. La capa superficial laxa es adiposa y se continúa con la aponeurosis del dartos del escroto más sustancial. En el escroto la capa de la aponeurosis del dartos contiene fibras musculares que le otorgan al escroto su aspecto rugoso. La fascia también se proyecta (pero sin fibras musculares) en la línea media, para formar el tabique entre las dos mitades del escroto. El rafe mediano en la piel delinea la separación de las dos mitades del escroto y se continúa por delante como una raya de color oscuro en la línea media ventral del pene, y por detrás como el rafe mediano del periné que termina en el ano.

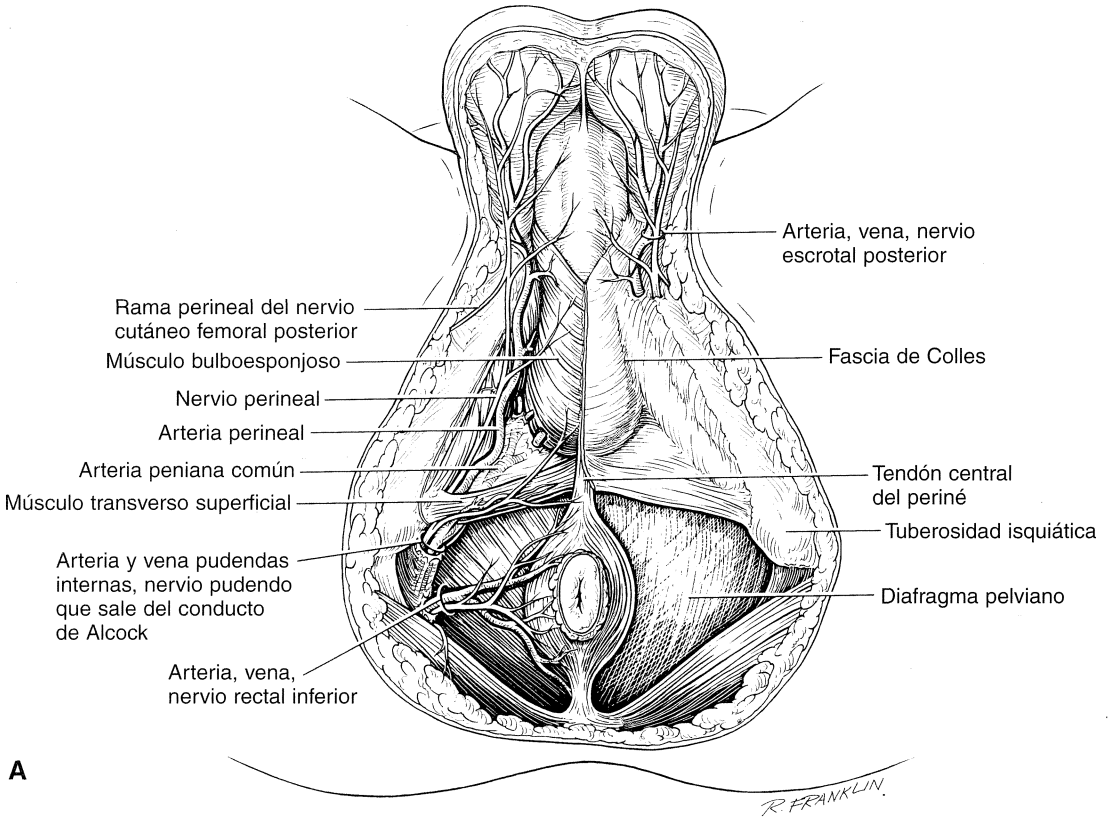
La capa membranosa profunda de la fascia de Colles es una capa más sustancial y forma un techo sobre la cavidad del escroto, que la separa del compartimento superficial del periné. En la cara anterior del escroto la fascia de Colles se une con la aponeurosis del dartos (túnica dartos) del escroto y un pliegue de esta fascia se proyecta hacia atrás por debajo de las fibras del músculo bulboesponjoso. En la base del pene la fascia de Colles se continúa con la aponeurosis del dartos del pene. Algunos engrosamientos de la fascia en este nivel forman los dos ligamentos suspensorios del pene. Primero, el ligamento fundiforme externo, que se continúa con el extremo inferior de la línea alba, se divide en láminas que rodean el cuerpo del pene y se unen por debajo de él. Segundo, el ligamento suspensorio triangular interno está fijado en la cara anterior de la sínfisis pubiana y se fusiona con la aponeurosis del dartos del pene por debajo de ella.

Por delante la fascia de Colles se fusiona y se continúa con la capa membranosa del tejido conectivo subcutáneo de la pared abdominal anterior (fascia de Scarpa). Por fuera la fascia de Colles se fusiona con el arco del pubis y con la fascia lata. Por detrás la fascia de Colles pasa por debajo de los músculos transversos del periné y se fusiona con la cara posterior de la membrana perineal. El espacio por debajo del plano continuo formado por estas inserciones aponeuróticas es el compartimiento perineal superficial, donde es posible observar infecciones o extravasaciones de orina y colecciones de sangre después de un traumatismo en la uretra.

Espacio perineal superficial

En los hombres el espacio perineal superficial contiene la continuación de los cuerpos cavernosos, la porción proximal del cuerpo esponjoso y la uretra, los músculos asociados con ellos y las ramas de los vasos pudendos internos y los nervios pudendos (véase fig. 110-10B).

Los músculos isquiocavernosos cubren los pilares de los cuerpos cavernosos. Éstos se fijan a las superficies internas del isquión y las tuberosidades isquiáticas a cada lado y se insertan en la línea media en la fascia de Buck para rodear los pilares en su unión por debajo del ligamento arqueado del pene. Los músculos bulboesponjosos se localizan en la línea media del periné; se fijan al cuerpo perineal por detrás y entre sí en la línea media, a medida que envuelven los músculos bulboesponjosos y los pilares de los cuerpos cavernosos en la base del pene. Estos músculos confluyen con los músculos isquiocavernosos por fuera y en su inserción en la fascia de Buck, y cubren los vasos y los nervios dorsales en la base del pene.



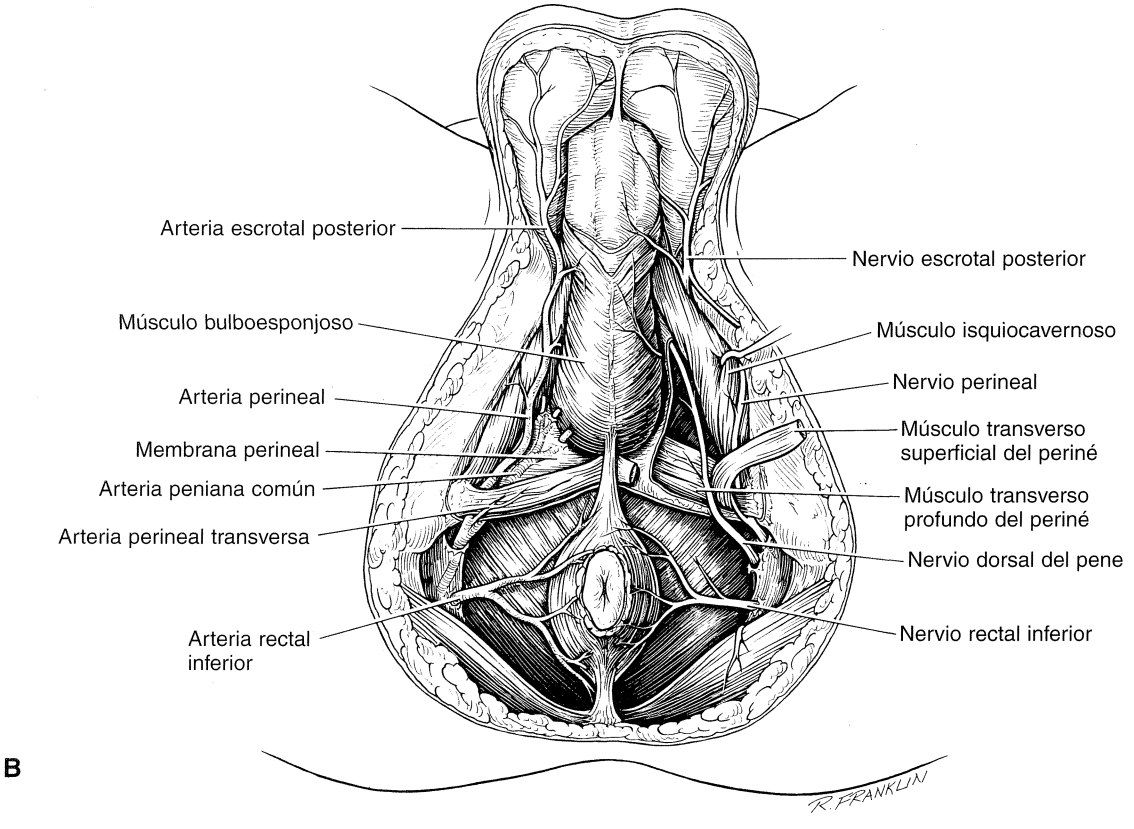


Fig. 110-10. Diagramas de la anatomía del periné sin la piel. **A.** Se ha eliminado la piel y los tejidos subcuticulares. **B.** En el triángulo perineal anterior se ha eliminado la fascia de Colles. En el triángulo anal posterior se ha eliminado el diafragma pelviano. Obsérvese la sección del músculo transverso superficial del periné que expone el músculo transverso profundo del periné.

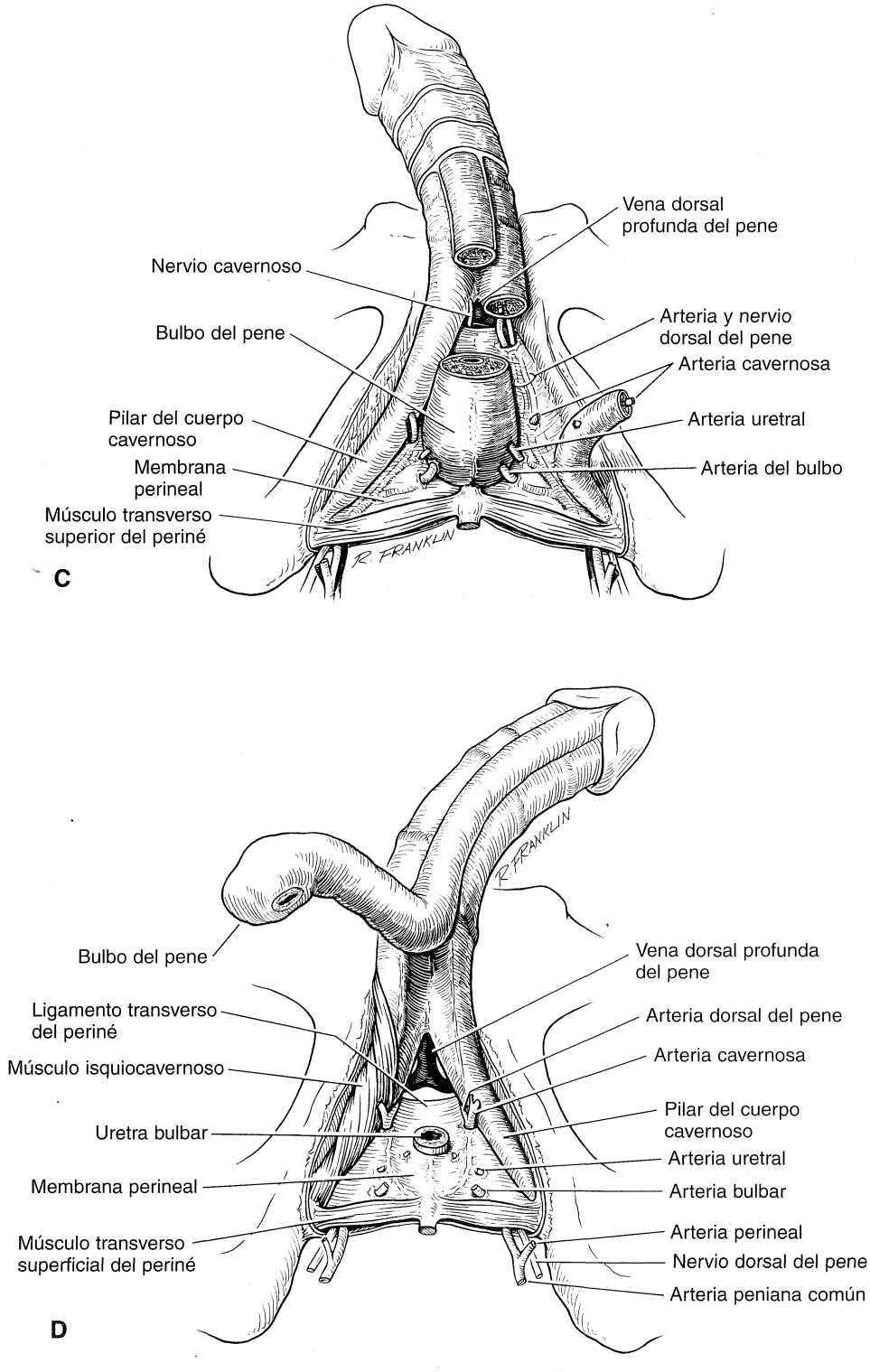


Fig. 110-10. *Cont.* **C.** Se ha disecado el triángulo perineal anterior para exponer los cuerpos eréctiles. **D.** El cuerpo esponjoso se ha cortado en la salida de la uretra desde el bulbo peniano. Se expone el espacio intracrural. (**A-D**, tomado de Devine CJ hijo, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;13:1015.)

Tendón central del periné (cuerpo perineal)

Situado inmediatamente por delante del ano, como parte del plano que separa los triángulos perineal anterior y posterior, el cuerpo perineal está formado por la interconexión de ocho músculos del periné (veáse fig. 110-10A y B). El cuerpo perineal recibe fibras de la porción anterior del esfínter anal y es el punto central de inserción de los músculos transversos superficiales del periné que se originan en las tuberosidades isquiáticas. El músculo bul-

boesponjoso (fusión en la línea media del músculo isquiocavernoso) está fijado al cuerpo perineal por sus fibras más posteriores. Los músculos transversos profundos del periné y las fibras provenientes de las porciones anteriores de los músculos elevadores del ano se fijan a la cara profunda del cuerpo perineal.

Espacio perineal profundo

El diafragma urogenital constituye el espacio perineal profundo (véase fig. 110-10C y D). Éste se encuentra contenido dentro de dos capas aponeuróticas y cubre de forma incompleta la salida de la pelvis por delante de la capa profunda del cuerpo perineal. La capa profunda es una estructura indistinta: la continuación de la fascia obturatriz endopelviana. La fascia superficial se fija por fuera a las ramas isquiáticas y a la rama inferior del pubis. Esta fascia se fusiona con la capa profunda por detrás del cuerpo perineal y por delante, en donde termina con un borde engrosado, el ligamento transverso del periné. En un espacio entre este ligamento y el ligamento arqueado del pubis se encuentra la vena dorsal profunda del pene.

El reservorio profundo del periné (fig. 110-11; véase también fig. 110-10D) contiene los músculos transversos profundos del periné, el esfínter externo de la uretra, las glándulas bulbouretrales (de Cowper) y los vasos sanguíneos y nervios asociados con las estructuras que se encuentran en su interior. Las fibras del músculo esfínter de la uretra surgen de la superficie medial de la rama inferior del pubis y pasan medialmente hacia la uretra, donde se unen con las fibras del lado opuesto. En los hombres el músculo rodea la uretra membranosa para funcionar como esfínter somático de la uretra.

Generalidades de las técnicas quirúrgicas reconstructivas

Con cualquier procedimiento quirúrgico existen reglas básicas y opiniones de los cirujanos sobre la mejor forma de realizar cierta operación. Por cierto, esto es verdadero en el caso de los procedimientos reconstructivos de los genitales externos. En esta sección se destacan las diferencias.

La cirugía reconstructiva se realiza con todos los esfuerzos dirigidos a minimizar la lesión tisular y favorecer la cicatrización. Es esencial una visualización correcta. Casi todos los cirujanos que realizan cirugía genital reconstructiva para adultos usan lupas quirúrgicas. En general basta con una amplificación de ×2,5 en el adulto; en ocasiones se usa una amplificación de ×3,5. Una luz cefálica o un aspirador con luz a menudo aumenta la visualización, sobre todo en la cirugía perineal profunda. Son apropiados tanto los electrocauterios monopolares como los bipolares, según el procedimiento. En los casos de reconstrucción de la fosa navicular o corrección de la curvatura peniana se usa exclusivamente el cauterio bipolar. Con el cauterio se conecta a tierra la carga eléctrica sea a una almohadilla (monopolar) o la rama opuesta de la pinza (bipolar). Es fácil ver que en la mayor parte de los campos los efectos de la electricidad están más limitados con el cauterio bipolar. Como la electricidad es disipada por los conductores (en el caso del tejido humano, vasos y nervios), existe la posibilidad de dañar estas delicadas estructuras. En otros casos se puede usar el cauterio monopolar en las estructuras superficiales, no obstante es mejor el cauterio bipolar durante la disección que rodea al cuerpo esponjoso, la elevación de colgajos penianos y escrotales, la división del espacio intracorpóreo perineal y la disección de las estructuras neurovasculares dorsales.

En general los instrumentos típicos que se usan para la cirugía urológica a cielo abierto son inadecuados para la cirugía reconstructiva genital. Se pueden hallar instrumentos apropiados en una bandeja para cirugía plástica o en la bandeja de cirugía vascular periférica en el quirófano estándar. Algunos ejemplos son tijeras finas para tenotomía, pinzas finas, distintos agrafes para piel y portaagujas finos. Estos instrumentos minimizan la lesión tisular por la manipulación y permiten una disección

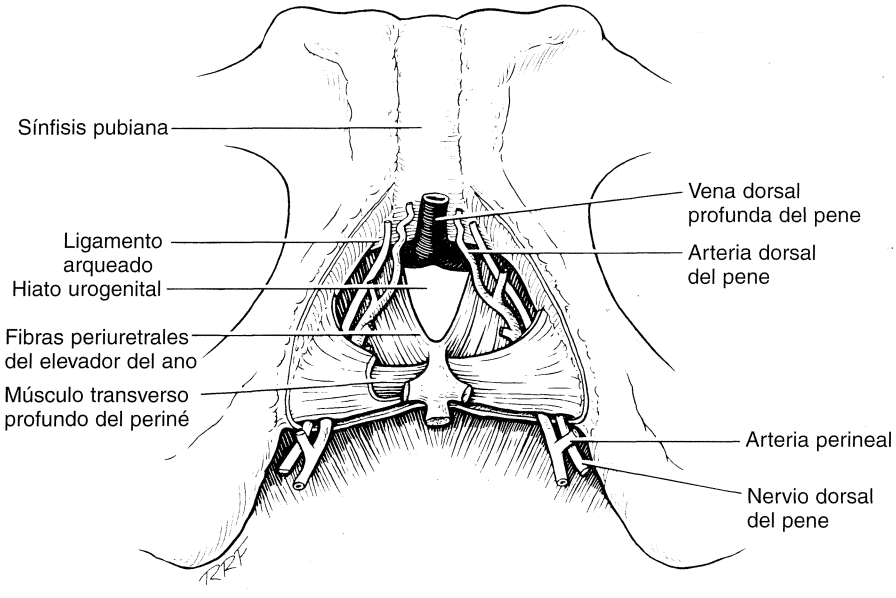


Fig. 110-11. Ilustración del espacio infrapúbico. Se ha disecado la uretra, al igual que el diafragma perineal. (Tomado de Devine CJ hijo, Angermeier KW: Anatomy of the penis and male perineum. AUA Update Series 1994;8[2]:11.)

más precisa. Para la cirugía uretral es esencial un equipo de bujías calibradoras para controlar el calibre de la luz uretral. Las sondas uretrales de McCrea constituyen un buen agregado a las sondas de van Buren típicas disponibles en el quirófano estándar. Para la calibración las sondas no reemplazan la necesidad de una bujía a bola. Para la reconstrucción de la uretra posterior a menudo es útil una sonda que atraviesa el tracto de la cistostomía y la próstata para encontrar el extremo proximal para la reconstrucción. Una sonda de Haygrove desempeña este papel muy bien. En algunos centros se emplea el cistoscopio para este fin, y a menudo es suficientemente bueno, mientras que en otros momentos no es tan eficaz como la sonda estilo Haygrove.

La elección del material de sutura evoluciona claramente sobre la base de la experiencia y la opinión del cirujano. Sin embargo, existen algunos principios comunes con los cuales la mayoría de los cirujanos deben estar de acuerdo. Primero, **en la cirugía uretral la regla es el hilo de sutura reabsorbible**. Las elecciones típicas de la mayoría de los cirujanos son hilos de sutura reabsorbibles trenzados o la familia de los puntos de sutura reabsorbibles de monofilamento. El hilo de sutura cromado pocas veces se usa ahora que los otros hilos de sutura reabsorbibles parecen superiores prácticamente en todos los casos. Así, en el caso de cierre sin tensión se pueden usar hilos de sutura muy finos. En algunos casos es difícil anudar el punto y por lo tanto se justifica un punto más grande, aun cuando la anastomosis esté libre de tensión. **El calibre de la sutura debe ser el más pequeño posible como para alinear el tejido, que casi nunca se encuentra bajo tensión. No existe ninguna razón para usar un hilo de sutura que sea más fuerte que los tejidos que se están suturando**. Se puede usar una sutura fina cromada 6-0 o poliglactino para suturar el epitelio a la adventicia del cuerpo esponjoso para controlar la hemorragia. Para una reparación con colgajo o injerto suele ser adecuado un hilo de sutura 4-0 a 6-0. Para la anastomosis primaria del cuerpo esponjoso o para una reconstrucción de la uretra posterior a veces es apropiado un hilo 3-0 debido a preocupaciones por los nudos. La aguja debe ser redonda siempre que sea posible salvo cuando se presente una espongiofibrosis o cicatrices graves como, por ejemplo, en la uretroplastia. Algunas de las opciones típicas son agujas redondas como RB-1, TF o SH-1 o agujas triangulares como P-3 y PC-3. La aguja redonda circular UR-61/2 que se usa a menudo en la prostatectomía radical en ocasiones es útil para las anastomosis perineales profundas de la uretra.

La posición quirúrgica y la separación son fundamentales para alcanzar buenos resultados. Siempre que sea posible se realizan los procedimientos con el paciente en decúbito dorsal o en decúbito ventral. Muchos procedimientos que antes se realizaban con el paciente en la posición de litotomía son factibles con el paciente en la posición de rana o con las piernas separadas. Para la cirugía del pene a menudo es útil un separador de Scott con los agrafes de fijación (Lone Star Industries, 800-331-7427) o el equipo separador perineal de Jordan-Bookwalter® (J. Hugh Knight Instrument Company, 226 S. Villere St., New Orleans, LA 70112; 800-535-5645). Las posiciones de litotomía o de litotomía exagerada solo se usan durante el tiempo mínimo requerido. Con una protección apropiada para el pie y sin ejercer presión sobre el dorso de la pierna, las complicaciones en la posición de litotomía baja son mínimas. Cuando el paciente se encuentra en las posiciones de decúbito ventral, piernas separadas y litotomía baja, se pueden usar medias largas para lograr la compresión venosa. La controversia sobre el posicionamiento gira alrededor del uso de la posición de litotomía exagerada. Nosotros preferimos usar esta posición para todas las reconstrucciones bulbares y de la uretra posterior. Otros cirujanos usan una posición de litotomía más baja. Nosotros encontramos que la posición más exagerada es segura y creemos que proporciona un acceso inigualable a las estructuras perineales profundas (Angermeier y Jordan, 1994). Más tarde explicamos los detalles de nuestro posicionamiento. **Para minimizar el tiempo del paciente en la posición exagerada toda toma de injerto o posición de un colgajo se realiza con el paciente en la posición de decúbito dorsal plano.** Para la separación se usa un separador en anillo de Denis-Browne modificado para aceptar los agrafes de fijación de Scott o el equipo separador de Jordan-Bookwalter (G1080-BW), que permite una exposición excelente.

Además de un diagnóstico y una planificación correctos la técnica quirúrgica es importante para el éxito global de la cirugía reconstructiva. Al contrario de los resultados de la cirugía de extirpación, los resultados de la cirugía reconstructiva dependen de los métodos que minimizan el daño tisular y aumentan al máximo la cicatrización de las heridas. Los ingredientes clave son una visualización suficiente, una elección apropiada de la sutura, una manipulación delicada del tejido, un posicionamiento apropiado y la separación suficiente.

PROCESOS SELECCIONADOS

Hemangioma uretral

Aunque los hemangiomas uretrales son raros, suelen ser persistentes y ofrecen dificultad para el cirujano cuando se considera necesaria la escisión. En los casos típicos los pacientes se presentan con hematuria o secreción uretral sanguinolenta, y a veces con síntomas obstructivos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y el meato uretral es una localización frecuente. Aunque el diagnóstico a menudo se realiza en la cistoscopia, mediante la que se visualizan con facilidad los vasos sanguíneos dilatados, la lesión a menudo se extiende más allá del punto en el cual se ve con cistoscopia.

Dado que todos los casos comunicados de hemangioma uretral han sido benignos el manejo depende del tamaño y la localización de la lesión. Las lesiones asintomáticas no requieren tratamiento y deben ser controladas porque los hemangiomas pueden sufrir una regresión espontánea. Las lesiones sintomáticas que requieren tratamiento deben ser totalmente escindidas para evitar la recurrencia.

Aunque se ha comunicado la electrofulguración como un posible tratamiento para el hemangioma uretral, solo

debe usarse para controlar un episodio agudo. En las lesiones más pequeñas ha tenido éxito el tratamiento con láser que produce menos cicatrices. Los láseres que se usan para este propósito incluyen argón, fosfato de titanilo de potasio (KTP) 532 y neodimio:itrio-alumino-granate (Nd:YAG). El tratamiento preferido para las lesiones más grandes es la escisión a cielo abierto y la reconstrucción uretral. Además, se ha comunicado un buen éxito inicial usando polidocanol como agente esclerosante para los hemangiomas uretrales extensos.

Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter se caracteriza por una tríada clásica de artritis, conjuntivitis y uretritis. Además, algunos pacientes presentan un episodio de diarrea antes del desarrollo de artritis. Sin embargo, en la mayoría de los casos la tríada clásica no está presente y los pacientes solo se presentan con atritis, que afecta las rodillas, los tobillos y los pies en una distribución asimétrica. Se obtienen antecedentes de uretritis con un interrogatorio detallado.

El compromiso de la uretra suele ser leve, autolimitado y poco importante en la enfermedad. Alrededor del 10 al 20% de los pacientes se presentan con una lesión del glande. Denominada *balanitis circinada*, esta lesión es diagnóstica del síndrome de Reiter y aparece típicamente como una úlcera indolora y poco profunda con bordes grises. En ocasiones la lesión se presenta como pequeñas máculas rojas, de 1 a 2 mm de diámetro. Cuando la uretritis es leve y autolimitada no se requiere ningún tratamiento.

En raros casos la uretritis provoca una inflamación grave con necrosis de la mucosa y se produce una enfermedad por estrechez. En estos casos no hemos tenido éxito en la escisión y el reemplazo de la uretra. Como alternativa, nosotros creamos una uretrostomía perineal y escindimos toda la uretra. Este enfoque puede disminuir la manifestación reumática asociada con el síndrome de Reiter.

Balanitis xerótica obliterante

La balanitis xerótica obliterante **es el término usado para describir el liquen genital esclerótico y atrófico en el hombre.** Desde el punto de vista histológico esta entidad se caracteriza por hiperqueratosis, homogeneización del colágeno en la dermis papilar junto con edema escrotal y un infiltrado linfocítico.

La balanitis xerótica obliterante, que es la causa más frecuente de estenosis del meato, aparece como una placa blancuzca que puede afectar el prepucio, el glande del pene, el meato uretral y la fosa navicular. En los casos de larga data y graves la inflamación a menudo afecta la piel del cuerpo del pene. En los hombres circuncidados el prepucio se vuelve edematoso y engrosado, y a menudo es adherente al glande (Bainbridge y col., 1971). **El diagnóstico se efectúa a través de la biopsia. Varias comunicaciones han sugerido la asociación con una infección crónica por una espiroqueta,** Borrelia burgdorferi (Shelley y col., 1999).

Aunque antes se creía que era rara, la balanitis xerótica obliterante se observa por lo común en los casos de circuncisiones realizadas después del período neonatal (Rickwood y col., 1980; Ledwig y Weigland, 1989; Meuli y col., 1994). Cuando solo está afectado el prepucio, la circuncisión es curativa. Sin embargo, más a menudo se encuentran comprometidos el glande y el meato. Una combinación de esteroides tópicos y antibióticos ayuda en ocasiones a estabilizar la inflamación alrededor del meato. En los pacientes cuyo meato se puede mantener fácilmente en un diámetro 14 a 16 Fr se justifica la terapia conservadora. En estos casos un tratamiento adecuado puede ser el cateterismo intermitente con lubricación del catéter o un dilatador uretral con triamcinolona al 0,1%. La terapia antibiótica prolongada también es útil a veces para mejorar la inflamación porque en ocasiones ocurre una infección secundaria del tejido inflamado. Si bien nosotros hemos usado en forma típica tetraciclina, a veces se justifica una prueba de tratamiento prolongado con penicilina (o eritromicina de generación avanzada) (Shelley y col., 1999). Este enfoque terapéutico no quirúrgico se usa en los pacientes de edad avanzada que no son buenos candidatos para la cirugía por otras razones clínicas o en todos los pacientes ancianos y en los pacientes más jóvenes que han mostrado enfermedad de curso estable.

En los pacientes jóvenes que presentan una estenosis grave del meato está indicada la cirugía. Como los pacientes con balanitis xerótica obliterante de larga data y estenosis meatal a menudo tienen una estrechez uretral proximal grave, en estos casos se debe realizar una uretrografía retrógrada antes de iniciar el tratamiento. La etiología de la estrechez asociada con la balanitis xerótica obliterante no está clara. Las causas posibles incluyen una estrechez iatrogénica resultante de la instrumentación repetida y la micción forzada por estenosis del meato, que produce intravasación secundaria de orina en las glándulas de Littre (fig. 110-12). En los casos de balanitis xerótica obliterante temprana que solo tiene compromiso meatal que conduce a estenosis de la fosa navicular, la rápida reconstrucción usando colgajos de islotes penianos ha sido extremadamente útil a largo plazo y parece evitar las secuelas de la estrechez panuretral. Algunos cirujanos piensan que como la balanitis xerótica obliterante es una enfermedad de la piel genital, para la reconstrucción es mejor el tejido bucal y se analizan más adelante las técnicas (Mundy, 1994). Los casos de larga data con largos trayectos de estrechez uretral son pasibles de técnicas de reconstrucción pero pueden ser muy difíciles.

Nosotros también hemos visto pacientes que se presentan con un pene escondido. Esto ocurre cuando la piel del cuerpo del pene tiene una inflamación grave y el pene está atrapado en la piel penopúbica y escrotal. Estos pacientes a menudo se encuentran muy excedidos de peso y con frecuencia se han sometido a procedimientos quirúrgicos previos; su manejo es complejo y finalmente está determinado por su deseo y por la necesidad de reconstrucción funcional. En algunos pacientes que presentan una estrechez uretral grave nosotros hemos reconstruido completamente la uretra y en otros simplemente hemos realizado una uretrostomía perineal. Este procedimiento por lo general es muy sencillo desde el punto de vista técnico, ya que la regla en la mayoría de los pacientes con balanitis xerótica obliterante es respetar la uretra anterior

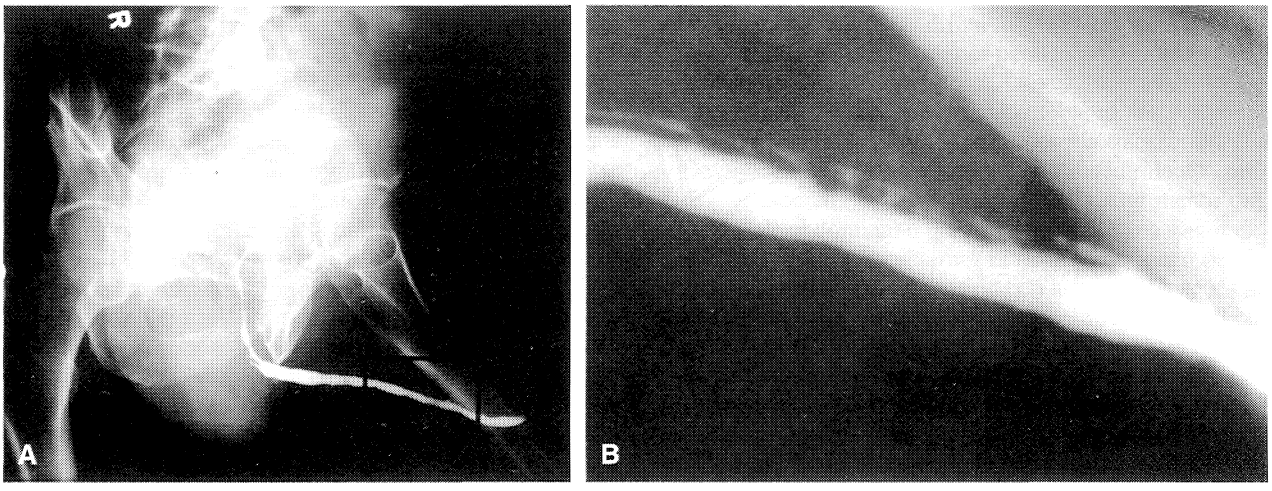


Fig. 110-12. Uretrografía en un paciente con una estrechez uretral secundaria a una balanitis xerótica obliterante. Se ilustra la extravasación de material de contraste en las glándulas dilatadas de Littre durante la micción. (Tomado de Jordan GH: Management of membranous urethral strictures via the perineal approach. En McAninch J, Carroll P, Jordan GH (eds.): Traumatic and Reconstructive Urology. Philadelphia, WB Saunders, 1996.)

proximal. Nosotros hemos propuesto que en muchos casos el respeto de la uretra anterior proximal muestra la distribución de las glándulas de Littre en el caso de un paciente. Los pacientes más jóvenes han solicitado la movilización y liberación del pene con la colocación de un injerto cutáneo de espesor dividido. Sin embargo, como la inflamación afecta el glande (que no es eliminado), la inflamación secundaria también puede afectar el injerto de piel. Por lo tanto, se requiere un control de por vida de estos pacientes para detectar los efectos secundarios de inflamación.

Varias comunicaciones han sugerido el desarrollo de un carcinoma espinocelular en los pacientes con antecedentes de balanitis xerótica obliterante de larga evolución (Doré y col., 1990; Pride y col., 1993).

Fístula uretrocutánea

Una fístula uretrocutánea es un trayecto revestido por epitelio, que conduce desde la uretra hasta la piel. El tamaño de una fístula uretral puede variar desde puntiforme hasta muy grande. Las fístulas uretrales pueden surgir como complicación de la cirugía uretral o bien desarrollarse en forma secundaria a una infección periuretral asociada con estrecheces inflamatorias o con el tratamiento de una neoformación uretral (condiloma o tumor papilar). **El tratamiento de la fístula uretral debe dirigirse no solo hacia el defecto, sino también hacia el proceso subyacente que conduce a su desarrollo.** Por lo tanto, el tratamiento varía de acuerdo con la causa de la fístula. En los casos de reconstrucción uretral, especialmente de reconstrucción de un hipospadias, a menudo ocurre una fístula o se repite debido a la obstrucción distal y a la micción forzada.

Después de la cirugía uretral las fístulas se pueden desarrollar de inmediato o como complicaciones tardías. Una fístula temprana es resultado de una mala cicatrización local, posiblemente secundaria a un hematoma, infección o tensión con el cierre. Además, puede ocurrir una simple interrupción de los cierres de la uretra, la piel suprayacente o ambos. En muy pocas ocasiones, con un cuidado local intensivo y una derivación urinaria continua, la fístula cierra de manera espontánea.

Si se observa una fístula después de retirar un tutor uretral para probar la micción, en algunos casos se debe reinstituir la derivación urinaria. Antes de volver a colocar una uretral en el manejo de una de estas fístulas agudas, la cistoscopia puede ser útil para determinar si existen otros factores complicantes. Si estas medidas fracasan, la reparación de la fístula debe diferirse como mínimo 6 meses para permitir la resolución completa de la inflamación.

Se usan varias técnicas para el cierre de la fístula. En todos los casos se debe realizar una evaluación endoscópica y radiológica de la uretra antes de la reparación. Si la fístula es pequeña y el cierre del orificio no disminuye la luz de la uretra, se extirpa un botón de piel de los alrededores de la fístula y se cortan sus bordes a nivel con la pared uretral (fig. 110-13). Se cierra la uretra con una sutura de polidioxanona 6-0 o 7-0, invirtiendo el borde epitelial, y se evalúa la reparación para asegurarse de que sea hermética. Las capas ulteriores se cierran para evitar las líneas de sutura superpuestas. Sin dudas, la derivación más segura es un catéter suprapúbico. Sin embargo, en muchos casos basta con un tutor de siliconas que reduce la presión durante la micción durante 7 a 14 días. El microscopio quirúrgico puede ser muy útil para el cierre de fístulas pequeñas y permite el uso de una sutura de ácido poliglicólico.

Cuando la fístula es tan grande como para que un cierre simple comprometa la luz de la uretra, se deja fijado un colgajo de piel del pene en un borde de la fístula y se efectúan incisiones en los otros bordes incluso con el epitelio uretral (fig. 110-14). El colgajo se recorta para ajustarlo exactamente y fijarlo en el lugar con pequeños puntos absorbibles separados para invertir el epitelio. Estos colgajos son aleatorios y deben manejarse con mucho cuidado. En el caso de las fístulas más grandes sería prudente un tubo suprapúbico para la derivación.

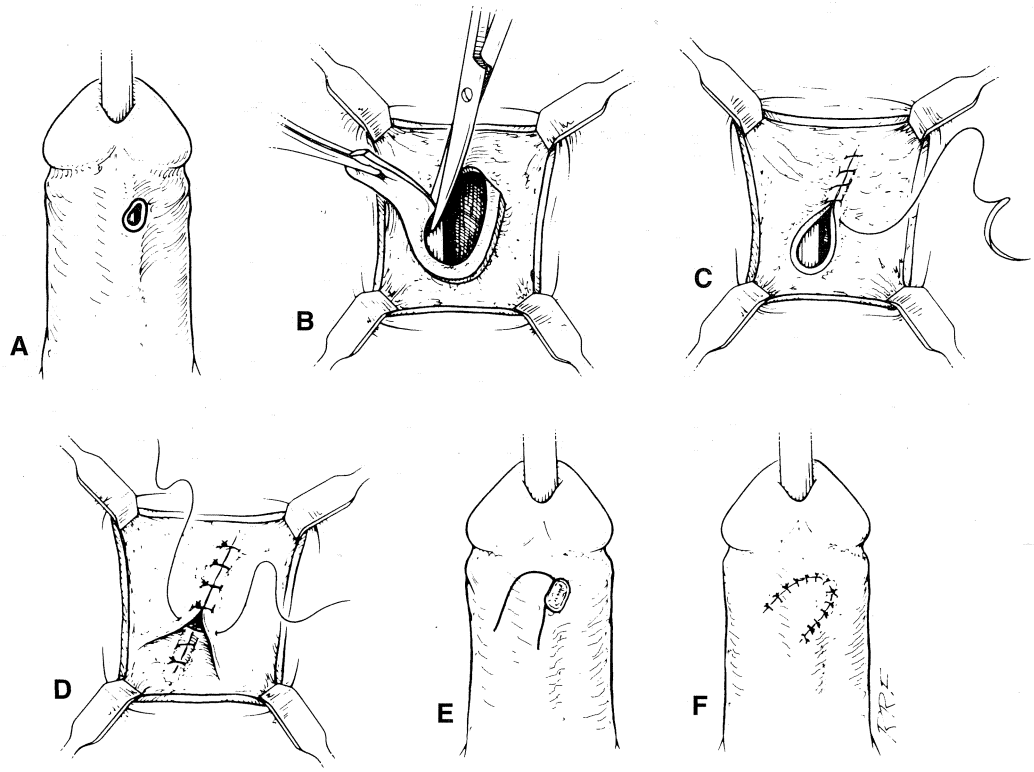


Fig. 110-13. Ejemplo de cierre de fístula. **A.** Se marca una incisión rodeando una fístula, cuyo cierre no comprometerá la luz de la uretra. **B.** Se diseca la piel periféricamente y se escinde el trayecto fistuloso. **C.** Una sutura extraepitelial continua de puntos de polidioxanona Nº 6-0 asegura un cierre hermético. **D.** Una segunda capa de puntos entierra el cierre uretral. **E.** Se idea un colgajo de piel para cubrir la reparación sin superponer líneas de sutura. **F.** El cierre está completo: se aplicará un vendaje bioclusivo. El paciente orinará a través de un tutor de siliconas durante 2 semanas. (**A-F**, tomado de Jordan GH y col.: AUA Update Series 1988;7[10]).

. **Las fístulas asociadas con estrecheces inflamatorias se presentan como trayectos periuretrales y son secundarias a la micción forzada de una orina infectada.** A medida que se desarrollan múltiples tractos este problema se convierte en lo que se conoce como "periné en regadera". La reparación requiere el drenaje suprapúbico y el tratamiento de la infección requiere una incisión y drenaje de cualquier absceso presente. Nosotros escindimos ampliamente los trayectos fistulosos y el tejido inflamatorio y esperamos 4 a 6 meses antes de reparar la estrechez subyacente. Cuando el tejido se encuentra disponible, una reconstrucción uretral en colgajo es nuestra primera elección. Sin embargo, un procedimiento con injerto en malla en etapas (analizado más adelante) también es una elección excelente. Uno debe ser muy prudente con el paciente que se presenta con fístulas uretrales pero sin antecedentes prolongados de síntomas miccionales obstructivos. En muchos casos la fístula o el absceso periuretral es el síntoma que indica el carcinoma uretral.

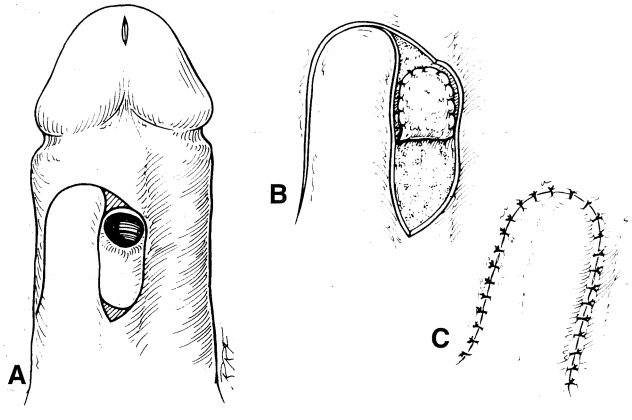


Fig. 110-14. Ejemplo de cierre de fístula. **A.** Se bosqueja un colgajo para llenar el defecto cuando el cierre simple comprometería la luz uretral. **B.** El colgajo ha sido movilizado y fijado en el defecto de la fístula. **C.** Se traspone un colgajo cutáneo para cubrir la reparación y evitar las líneas de sutura superpuestas. Se aplicará un vendaje bioclusivo. (**A-C**, tomado de Jordan GH y col.: AUA Update Series 1988;7[10]).

El tratamiento de una fístula que se presenta después de la destrucción con electrocauterio o láser de una lesión uretral sigue los principios señalados antes. Sin embargo, cuando la lesión original era un tumor papilar o un condiloma, es imperativo determinar si ha existido alguna siembra del trayecto que deba escindirse en el momento de la reparación.

Divertículo uretral

Un divertículo es un saco revestido por epitelio que es resultado de una distensión de un segmento de la uretra o de la unión de una estructura en la uretra mediante un cuello estrecho (p. ej., un vestigio del conducto de Müller). En los hombres un divertículo uretral

congénito puede ser resultado de un desarrollo incompleto de la uretra, solo con un defecto en la pared ventral y la distensión ulterior de este segmento por la fuerza hidráulica del chorro miccional. Más aún, el labio distal del defecto puede actuar como una obstrucción valvular que aumenta la presión en la luz y la velocidad con la que se agranda el divertículo. Las lesiones de la uretra también pueden producir defectos (fístula o divertículo) y a menudo se asocian con estrecheces uretrales.

Un divertículo congénito en la uretra prostática es en ocasiones un vestigio grande del conducto de Müller asociado con defectos de una virilización disminuida. Sin embargo, a menudo ocurre en el hipospadias proximal y representa un utrículo agrandado (fig. 110-15) (Devine CJ y col., 1980). Es posible que no sea posible demostrar estos divertículos con una uretrografía miccional pero se demuestran con cistoscopia o una uretrografía retrógrada. La punta de un catéter uretral tiende a esconderse en este orificio, lo que requiere el uso de una guía con catéter. Fuera de requerir precaución durante la evaluación, éstos no suelen producir problemas ni requieren tratamiento a menos que sean muy grandes.

Los utrículos grandes pueden acumular orina con la micción y luego se descomprimen después de la micción. Si son lo suficientemente grandes, es posible que la estasis de orina se asocie con una infección urinaria recurrente o una "incontinencia" de difícil manejo (véase fig. 110-15B). La cirugía de las lesiones pequeñas es factible a través de una incisión suprapúbica, tal vez abriendo la vejiga a través del centro del trígono. Sin embargo, los divertículos grandes pueden ser abordados por vía transacra (Peña y Devries, 1982). Aunque éste es un procedimiento complejo, se asociaría con una morbilidad mucho menor que un abordaje abdominal o perineal y permite una mejor exposición. Nosotros escindimos el divertículo luego de exponer y disecar su comunicación con la uretra. Después de asegurarse de que no existe ninguna obstrucción distal como para interferir con la cicatrización cerramos la uretra.

Los divertículos de la uretra femenina pueden ser resultado de la dilatación de las glándulas periuretrales o bien seguir al traumatismo materno por el parto. El goteo uretral después de la micción puede ser un hallazgo incipiente. Estos divertículos se asocian a veces con dolor intenso cuando se infectan y se distienden con pus. El diagnóstico se realiza palpando una masa y con la presencia de orina o material infectado de la uretra. La mayoría de los casos requiere la confirmación radiológica antes de la cirugía. A veces un divertículo se llena en una uretrografía miccional; sin embargo, su delineación requiere en ocasiones un catéter especial que ocluye el cuello vesical y el meato externo con balones, mientras que un orificio entre ellos permite que la uretra se llene

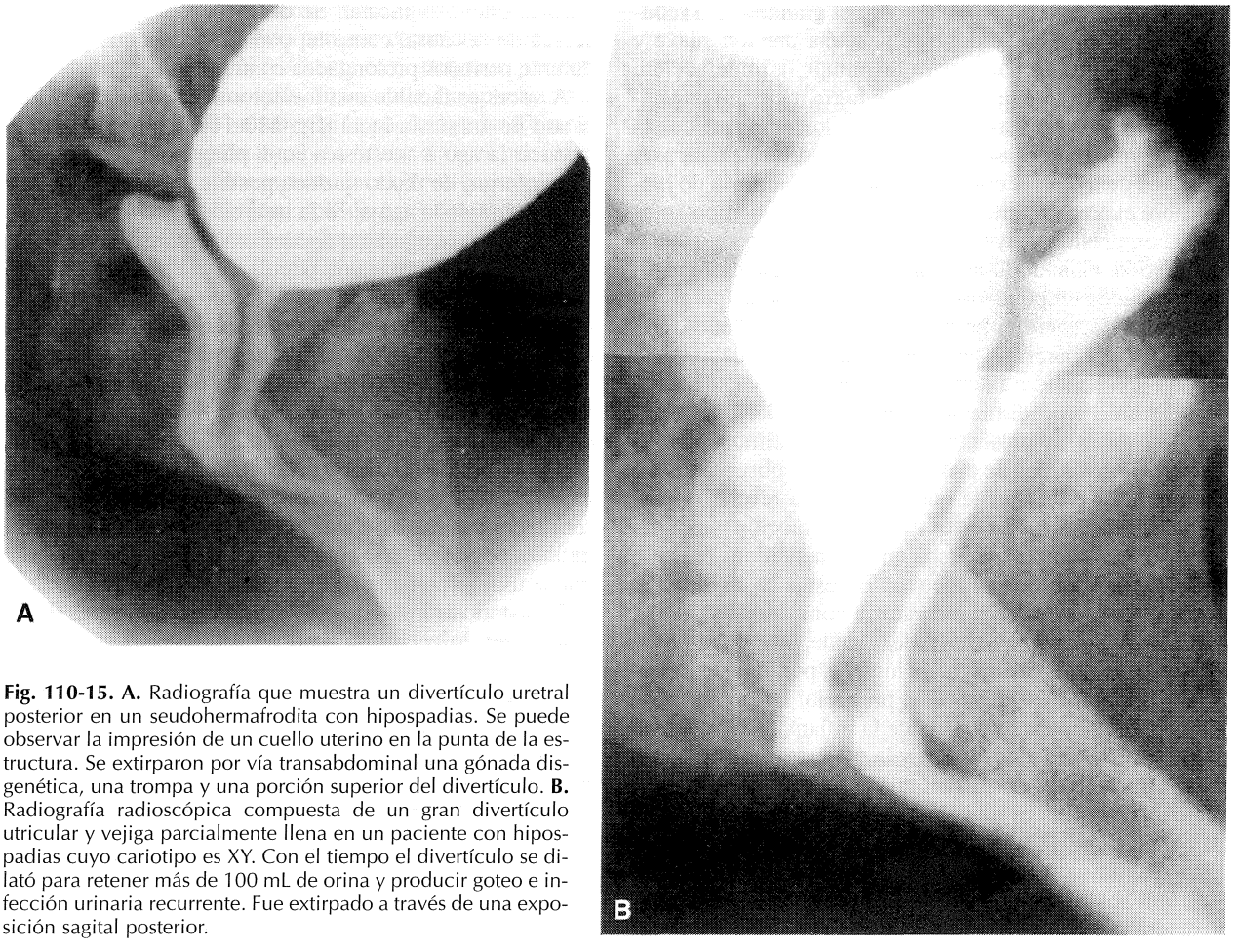


Fig. 110-15. A. Radiografía que muestra un divertículo uretral posterior en un seudohermafrodita con hipospadias. Se puede observar la impresión de un cuello uterino en la punta de la estructura. Se extirparon por vía transabdominal una gónada disgenética, una trompa y una porción superior del divertículo. **B.** Radiografía radioscópica compuesta de un gran divertículo utricular y vejiga parcialmente llena en un paciente con hipospadias cuyo cariotipo es XY. Con el tiempo el divertículo se dilató para retener más de 100 mL de orina y producir goteo e infección urinaria recurrente. Fue extirpado a través de una exposición sagital posterior.

con el material de contraste. La ecografía puede documentar la presencia de una estructura llena de líquido y a veces permite definir la extensión del divertículo, sobre todo si se extiende hacia adelante y alrededor de la uretra. Muy rara vez ocurre un cáncer en un divertículo. No se ha definido aún el papel de la RM helicoidal vaginal en la evaluación del descenso pelviano femenino y en la evaluación del divertículo uretral femenino.

La reparación de un divertículo uretral es factible escindiendo el divertículo y cerrando su cuello a través de una incisión vaginal vertical o con forma de U, o abriendo simplemente el saco para permitir el drenaje. Una sonda uretral y, siempre que sea posible, un balón Fogarty colocado en el saco ayudan en la disección. Se puede abrir la uretra hacia atrás hasta el cuello del divertículo, y se puede lograr una uretroplastia después de la escisión del divertículo. Si bien clásicamente estos divertículos son laterales a la uretra, es posible una distribución parecida a una rosquilla alrededor de la uretra. Se deben tomar muchas precauciones con estos pacientes para evitar la desvascularización o la lesión de la uretra per se.

Parafimosis, balanitis y fimosis

La parafimosis, o tumefacción dolorosa del prepucio distal al anillo fimótico, se presenta si el prepucio se mantiene retraído durante un período prolongado de tiempo. La tumefacción es suficiente como para dificultar la reducción del prepucio sobre el glande. Para reducir una parafimosis se debe aplicar una presión suave y constante en el prepucio para disminuir la tumefacción. Especialmente con un niño ello se logra mejor en una habitación tranquila y uno de los padres lo comprime con la mano. En algunos casos es útil una envoltura elástica. A veces es de ayuda la colocación de una compresa de hielo sobre el área durante un período breve de tiempo antes de la compresión suave, no por la tumefacción sino como analgésico. Cuando la tumefacción se ha reducido, el cirujano puede empujar contra el glande con los pulgares, traccionando sobre el prepucio con los otros dedos. Debido a que la parafimosis tiende a recurrir se debe llevar a cabo una hendidura dorsal como mínimo o una circuncisión como procedimiento electivo más adelante. Algunos pacientes se presentan con una parafimosis aguda muchas horas a días de evolución. Esto se observa típicamente en un adolescente que se rehúsa a revelar el problema a sus padres. En estos casos la reducción puede ser imposible y debe manejarse con una hendidura dorsal o una circuncisión de emergencia. En estos casos siempre se observa un edema posoperatorio considerable.

La balanitis, o inflamación del glande, puede presentarse como resultado de una mala higiene, por falta de retracción y limpieza por debajo del prepucio. La tumefacción dificulta la limpieza, no obstante la inflamación suele responder a los cuidados locales y la pomada antibiótica. En ocasiones se requiere una terapia antibiótica por vía oral. La balanopostitis es una balanitis grave y ocurre cuando la banda fimótica está lo suficientemente apretada como para retener secreciones inflamatorias y crear lo que llega a ser un absceso de la cavidad prepucial. En ocasiones se requiere una hendidura dorsal de emergencia.

La fimosis, o incapacidad para retraer el prepucio, puede ser resultado de los episodios repetidos de balanitis. En los pacientes de edad avanzada la balanitis es a veces un signo de presentación de diabetes. En estos casos puede justificarse la circuncisión.

Estenosis del meato uretral

Es probable que un meato uretral pequeño en el recién nacido no sea motivo de consulta con el urólogo a menos que la estenosis se asocie con otras deformidades congénitas (p. ej., hipospadias) o produzca dificultades miccionales o infección urinaria (Allen y Summers, 1974). Si el meato uretral de un varón aparece excepcionalmente estrecho y existen síntomas asociados, se debe considerar una meatotomía. Para tomar esta decisión se debe observar la micción para notar que el meato se abre a medida que se evacúa un chorro forzado y pleno. Si el chorro es estrecho y excesivamente forzado, es probable que exista una estenosis. La piel que ocluye generalmente es una capa delgada que a veces protruye, con el orificio del meato en el labio dorsal cuando el niño orina. **La estenosis del meato en un varón sería consecuencia de la circuncisión, que permite la meatitis amoniacal.** Si el niño se presenta con meatitis amoniacal, nosotros habitualmente iniciamos la dilatación del meato con una crema de esteroides. En una semana el proceso parece normalizarse. En ocasiones se puede evitar la fusión de la piel ventral del meato que produce la estenosis meatal. Se debe aconsejar a los padres acerca de la causa, como un pañal húmedo que presiona durante períodos prolongados contra la punta del glande.

A veces es factible una meatotomía uretral ventral con el uso de anestesia local (fig. 110-16). Es importante introducir la aguja anestésica en el pliegue de piel desde la cara inferior, de modo que sea posible observar y controlar la punta de la aguja. Si la inserción se realiza desde la cara externa, la aguja atravesará ambas capas del pliegue y no se puede formar una pápula por la pérdida de solución anestésica. Después de la meatotomía los bordes del corte se cierran a menos que se mantengan abiertos. Para este propósito la punta de un dilatador meatal es el mejor instrumento. Se instruye a los padres del niño para que separen suavemente los bordes con la punta del dilatador tres veces al día durante 7 a 10 días. El cirujano debe observar a los padres llevar a cabo este procedimiento. Existen dilatadores meatales pediátricos (véase la última referencia del producto); sin embargo, la punta de un tubo de antibióticos oftálmicos también es útil para el caso y se puede usar la pomada antibiótica como lubricante.

La estenosis meatal ocurre en adultos después de inflamación, infección uretral específica o inespecífica y traumatismo (especialmente en asociación con catéteres permanentes o instrumentación uretral); también puede ser resultado del fracaso de una reparación previa para hipospadias. Para realizar una meatotomía ventral en un pene normal en adolescentes y adultos a menudo es necesario colocar puntos de sutura para aproximar el borde de la mucosa uretral y controlar el sangrado. Este paso habitualmente requiere tres puntos; uno en el ápex y uno a cada lado. Nosotros hemos observado que un dilatador fabricado por Cook (Cook Urological®, PO Box 227,

Spencer, IN 47460; 800-457-4448. Catálogo Nº 073406, adulto 6 a 34 Fr; Nº 073403, pediátrico 6 a 10 Fr) es útil para mantener abierto el meato. En algunos casos se requiere una meatotomía dorsal en lugar de ventral. Esto es factible mediante una plástica en Y-V después de la escisión de cualquier cicatriz de neouretra (fig. 110-17).

Circuncisión

Continúa la controversia sobre si se debe realizar o no la circuncisión (Poland, 1990; Shoen, 1990). Se ha concentrado una gran atención en este tema pero, a pesar de esto, muchos varones pequeños en los Estados Unidos son circuncidados. La circuncisión ritual continuará; sin embargo, no es necesario extirpar piel, sino solo extraer sangre. **Es importante no circuncidar a los varones que presenten una anomalía peniana (p. ej., hipospadias, encordamiento) que pueder requerir el prepucio durante la reparación.**

La mayor parte de las circuncisiones realizadas inmediatamente después del nacimiento se efectúan con la pinza de Gomco o uno de los dispositivos descartables de plástico fabricados para este propósito. Se deben tomar precauciones para liberar la piel del glande por completo y aplicar una tensión apropiada cuando se tracciona el prepucio con la pinza. Para evitar una circuncisión demasiado amplia o insuficiente descubrimos que es útil marcar en forma cuidadosa el prepucio de modo de determinar el nivel correcto. En esta institución nosotros realizamos la circuncisión neonatal usando un bloqueo peniano como anestesia.

La complicación más frecuente es el sangrado por control insuficiente con compresión vascular. La aplicación de un apósito embebido en adrenalina puede ayudar a controlar una pérdida mínima. También ocurre a veces una infección que responde al tratamiento local. Toda separación resultante en la piel debe repararse después de que se resuelva la inflamación. A veces se extirpa demasiada piel o la uretra es incluida en la pinza, lo que conduce a una fístula. Si se realiza un "escalpado" de todo el pene, es mejor manejarlo con un injerto de piel de espesor parcial, o volviendo a aplicar el prepucio escindido, después de prepararlo como un injerto. En los casos complicados la mejor opción puede ser esconder el pene en el escroto y repararlo después. Se debe evitar el electrocauterio monopolar en una circuncisión neonatal ya que puede ocurrir la pérdida del pene por la distribución de la corriente en el campo. Se debe evitar el uso del cauterio monopolar con una pinza de Gomco o un dispositivo similar porque es posible una pérdida devastadora de tejido.

En la actualidad la North American Task Force on Intersexuality está revisando si a un recién nacido que ha perdido su pene como resultado de este accidente se le debe realizar una reasignación del sexo o no (Oesterling y col., 1987; Gearthart y Rock, 1989). Nuestra experiencia con la construcción del falo ahora incluye algunos niños y jóvenes que habían sido convertidos en mujeres después de un accidente de circuncisión. A medida que entraban en la pubertad se dieron cuenta de que esta asignación sexual era incorrecta. Nosotros pensamos que aun con el conocimiento actual de las técnicas reconstructivas, el problema no está claro. Sin embargo, la mayoría de estos varones podrían someterse a una reconstrucción de forma de preservar la función reproductiva.

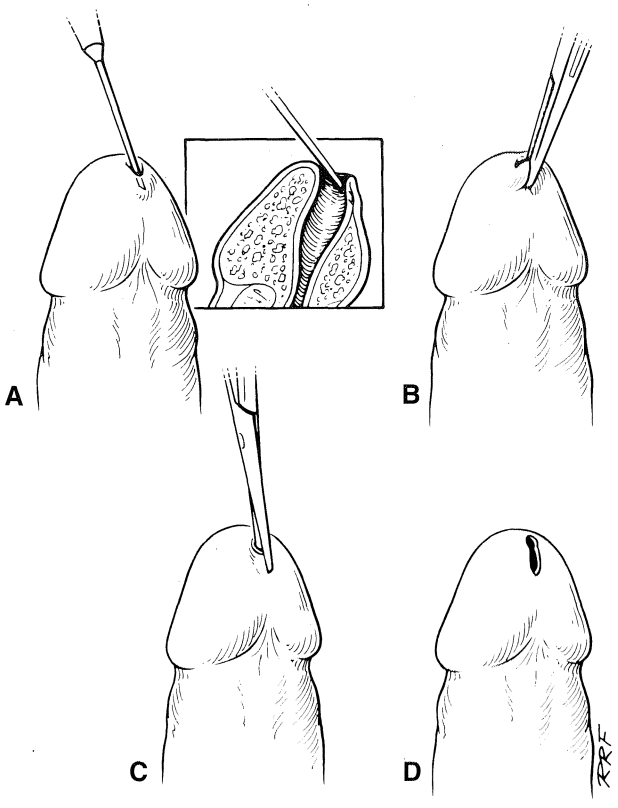


Fig. 110-16. Ilustración de una meatotomía ventral. Este procedimiento es útil en los niños con estenosis del meato secundaria a meatitis amoniacal. **A.** Cuando se realiza bajo anestesia local, se puede introducir una aguja en el tejido del diafragma obstructivo desde el interior. **B.** El diafragma ventral se aplasta con una pinza hemostática pequeña. **C.** Se realiza una incisión en el tejido aplastado. **D.** Aspecto del meato después de la meatotomía ventral. Se instruye al padre del niño para que use un dilatador meatal, lo que separa así los bordes aplastados durante la cicatrización.

En los adultos la circuncisión es factible con el uso de anestesia local, bloqueando los nervios dorsales en la base del pene e infiltrando circunferencialmente las capas superficiales de la base del pene. En los hombres y los niños mayores nosotros recomendamos una circuncisión

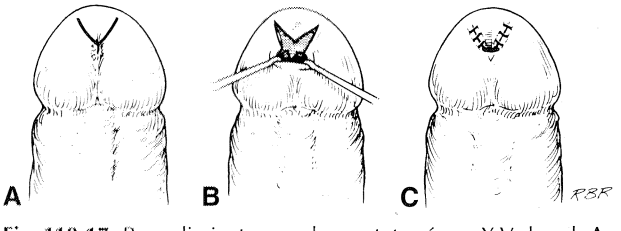


Fig. 110-17. Procedimiento para la meatotomía en Y-V dorsal. **A.** Las incisiones cutáneas están señaladas mediante una línea de puntos. Se incide y eleva el colgajo en forma de V del glande. **B.** Se realiza una incisión sobre la superficie dorsal de la uretra. **C.** El colgajo del glande ha sido avanzado en la uretra. (Técnicas de construcción del meato.) (**A-C**, tomado de Jordan GH: Reconstruction of meatus-fossa navicularis using flap techniques. En Schreiter F, Bartsch (eds.): Plastic-Reconstructive Surgery in Urology. Stuttgart, George Thieme, 1999, págs. 338-344.)

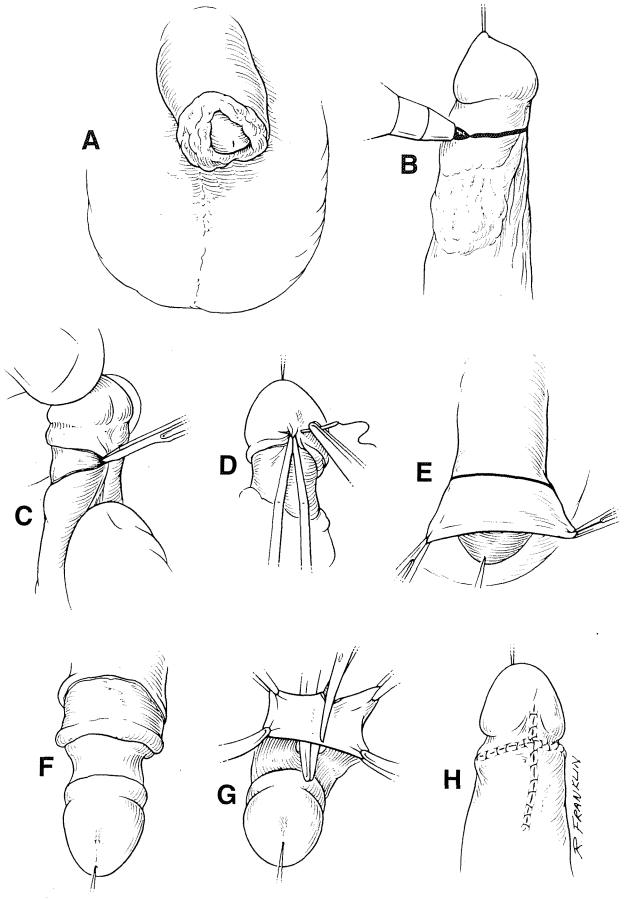


Fig. 110-18. Técnica para la circuncisión en manga. **A.** Aspecto del pene. Se reduce sobre el glande la piel redundante del pene, del prepucio o de ambos. **B.** Se retrae la piel y se marca la incisión distal. **C.** Se crea la incisión y se la lleva bien hacia abajo hasta la fascia de Buck. **D.** Se realiza la frenuloplastia. **E.** Se marca la incisión proximal. **F.** Se lleva hacia abajo la incisión en la profundidad de la fascia del dartos. **G.** Se secciona la manga de tejido en la línea media y se escinde el tejido redundante. **H.** Aspecto de la cara ventral del pene después del cierre. Obsérvese que en este niño había una redundancia circunferencial de la piel del pene, y por ende se ha realizado una incisión en cuña de la cara ventral para mejorar el cierre.

en manguito (fig. 110-18). Con el prepucio retraído, con una lapicera se señala una incisión aproximadamente a 1 cm de la corona. Esta marca atraviesa directamente la base del frenillo. Se realiza esta incisión que se lleva a través de la aponeurosis del dartos hacia abajo hasta la lámina superficial o fascia de Buck. Se reduce el prepucio y se marca una segunda incisión, siguiendo el perfil de la corona y la V del frenillo sobre la cara ventral. El frenillo se suele separar en una V. En algunos casos el frenillo puede ser alargado cerrando los bordes de la V en una orientación longitudinal por un corto trayecto (frenuloplastia) (véase fig. 110-18D). Si se realiza la frenuloplastia, no es necesario que la incisión proximal siga la V del frenillo retraído porque la piel ventral está recta. Nosotros realizamos la incisión cutánea y fulguramos los vasos sangrantes con el cauterio bipolar a medida que se profundiza la incisión y se moviliza el borde cutáneo. En los niños mayores y los adultos los vasos son más sustanciales y no se sellan fácilmente con compresión, no importa cuán enérgica sea. Por lo tanto, las pinzas para circuncisión a menudo son ineficaces y no se las recomienda aun cuando existen tamaños más grandes. Una vez extirpado el manguito de prepucio, se obtiene la hemostasia y se vuelven a aproximar los bordes de piel.

En los varones más pequeños algunos cirujanos consideran que este procedimiento en manguito es tedioso y difícil. Si éste es el caso, después de marcar la piel se realiza una hendidura dorsal a través de ambas capas del prepucio nuevamente hasta el nivel de la corona (fig. 110-19). Siguiendo las marcas se efectúa una incisión en las dos capas de prepucio. Se controlan los vasos sangrantes y se vuelven a aproximar los bordes de piel.

Las complicaciones deben ser infrecuentes. La mayoría de los pacientes desarrollan hiperestesia del glande, que se resuelve. Es probable que el hematoma sea la complicación inmediata más frecuente. Algunos pacientes notan imperfecciones estéticas insignificantes menores que son desde el punto de vista funcional. Sin embargo, uno de los problemas más angustiantes cuando vemos a un paciente que refiere que el cirujano ha extirpado demasiada piel. Para evitar este acontecimiento lamentable una circuncisión se debe realizar con precisión y, cualquiera sea el procedimiento que se lleve a cabo, las incisiones deben marcarse primero en la piel colocada sin distorsiones sobre el cuerpo del pene. Los adultos que solicitan una circuncisión deben ser evaluados de manera muy cuidadosa desde el punto de vista psicosexual porque muchos de estos pacientes, que son los más insisten-

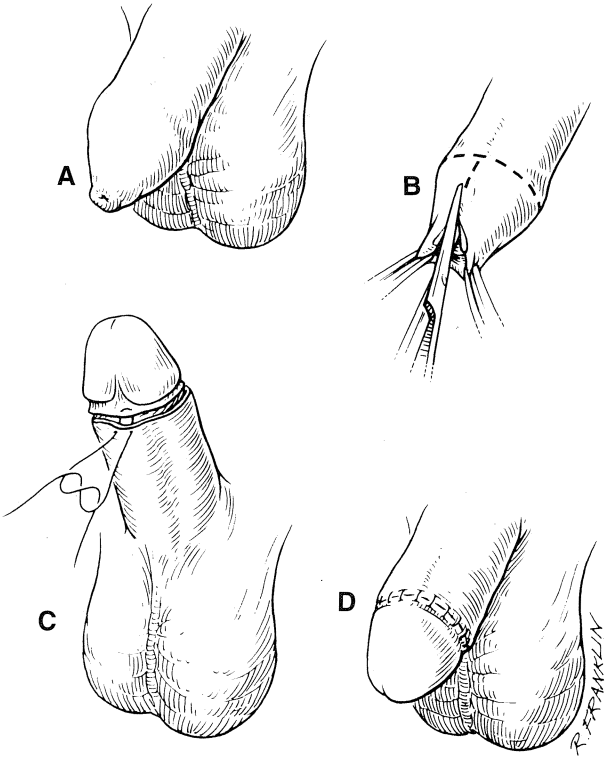


Fig. 110-19. Circuncisión en un paciente con fimosis. **A.** Fimosis a corregir mediante la circuncisión. **B.** Incisión en la cara dorsal del prepucio, que ha sido llevado sobre el glande. La línea interrumpida indica el punto de incisión para extirpar el prepucio. **C.** Sutura en el frenillo. **D.** Cierre.

tes en solicitar una circuncisión, quedan muy insatisfechos después de la cirugía.

Fracaso de reparación de hipospadias

Cuando se trata un paciente en el cual ha fracasado una reparación de hipospadias es importante obtener todos los registros disponibles que ayuden a determinar lo que pudo haber contribuido a esta complicación. La reparación de un hipospadias puede fracasar por una incorrección insuficiente del encordamiento o una uretra inadecuada, con una estrechez, fístula o divertículo (Winslow y col., 1986). Muchas veces es fácilmente evidente a partir de los registros que todos los aspectos de la deformidad del hipospadias (fig. 110-20) (es decir, meato desplazado ventralmente, encordamiento ventral y cierta expresión de una insuficiente fusión del tejido ventral) no fueron encarados en las reparaciones anteriores. A menudo se observan adultos con estrechez de uretra que se han sometido a cirugía para reparación de hipospadias cuando eran niños. De acuerdo con la edad del paciente y la preferencia del urólogo tratante se pueden haber usado una variedad de técnicas diferentes para reparar el hipospadias original. Muchos de estos pacientes tienen un encordamiento persistente y un meato subcoronal. También hemos visto adultos con fístula uretral de evolución prolongada. Además, algunos pacientes pueden tener hallazgos clínicos no relacionados con el hipospadias que deben haber sido reconocidos antes, sobre todo cuando el hipospadias es parte de un problema intersexual suprayacente. Antes los problemas asociados con fracasos previos fueron causados por errores en el diseño, la técnica o los cuidados posoperatorios (Devine CJ y col., 1978). Con las técnicas más modernas disponibles y con la mayor parte de los hipospadias tratados por cirujanos con una experiencia considerable, los fracasos parecen asociarse con infecciones perioperatorias u otros factores que afectan la cicatrización de las heridas. En la actualidad los fracasos de la reparación de un hipospadias complejo se encuentran con mucha menor frecuencia y la mayor parte se observan en pacientes sometidos a procedimientos previos hace más de 15 años; en realidad sus complicaciones fueron resultado no de una cirugía mal ideada en esa oportunidad sino del "estado de situación" en ese momento.

La evaluación del fracaso de la reparación del hipospadias incluye uretrografía retrógrada, cistouretrografía miccional y cistoscopia. En un paciente de edad avanzada se puede realizar una evaluación preoperatoria confiable del encordamiento residual sobre la base de la anamnesis y de fotografías tomadas en el hogar. En los pacientes más jóvenes a veces se requiere la evaluación completa de situaciones más complejas.

En el paciente adulto se debe realizar una explicación detallada de los aspectos positivos y negativos de los distintos enfoques. Es probable que los pacientes que en principio fueron operados antes de fines de la década de 1970 se sometieran a un injerto o a alguna forma de reparación usando casi en forma exclusiva tejido ventral. Algunos de estos pacientes tendrán los restos de un capuchón dorsal o suficiente piel dorsal como para realizar un tipo de reconstrucción en islote con piel peniana transversa dorsal.

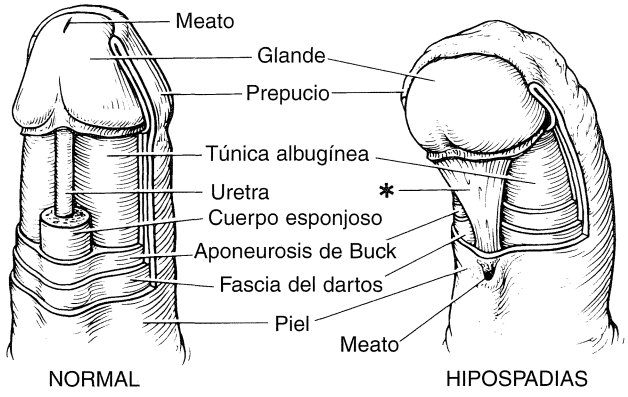


Fig. 110-20. Anatomía del pene normal (*izquierda*) y de uno con hipospadias (*derecha*). La banda con forma de abanico que es el cuerpo esponjoso extendido (*asterisco*), es tejido que puede contribuir al encordamiento. El hipospadias es un defecto que puede afectar todas las estructuras sobre la cara ventral del pene desde la piel hasta los cuerpos cavernosos ventrales. (*Izquierda y derecha,* tomado de Devine CJ hijo, Horton EC: Bent penis. Semin Urol 1987;5:252.)

Nosotros creemos que la corrección quirúrgica de los casos complejos requiere un enfoque agresivo por parte del cirujano (Secrest y col., 1993). Todo tejido disgenético y cicatrizal residual que produce encordamiento debe escindirse y se debe enderezar el pene, empleando distintas técnicas según necesidad. Todo tejido fibrótico que rodea a la neouretra debe escindirse. Si la uretra es inadecuada, debe ser escindida. Los casos más difíciles presentan claramente un desafío para el cirujano de reconstrucción. Más adelante en este capítulo analizamos las técnicas para la liberación del encordamiento y la reparación de las estrecheces de uretra. En particular, hemos observado que la reparación con un colgajo en islote de piel peniana transversa dorsal, el procedimiento de injerto en capa de epitelio bucal y las técnicas de injerto de piel de espesor dividido con malla en etapas son especialmente útiles para este grupo de pacientes con hipospadias operados complicados.

Anomalía genital residual en pacientes con extrofia cerrada o con derivación

Generalidades

Los defectos genitales residuales de los hombres en los que se ha reparado una extrofia durante la infancia pueden producir problemas funcionales, estéticos y psicológicos. Los efectos de estos problemas se complican en los hombres que se han sometido a una derivación urinaria y que deben usar accesorios para estomas, aunque con los adelantos en las derivaciones continentes no es un problema tan grave. Excepto en las formas más graves de extrofia vesical o extrofia cloacal, cuando el pene o dos mitades del pene bífido son verdaderamente insuficientes, es posible una reconstrucción exitosa. Aun entonces, si se presentan testículos normales, el éxito de las técnicas más nuevas para construcción del falo (véase la explicación

más adelante) se debe considerar la posibilidad de criar a uno de estos niños como varones, preservando su potencial reproductivo hasta la pubertad. En estos casos muy difíciles creemos que se debe presentar a los padres ambas opciones, la reasignación de sexo y la faloplastia eventual. Se ha logrado un progreso notable en el tratamiento de los casos difíciles (Johnston, 1975; Hendren, 1979; Jeffs, 1979; Snyder, 1990). Sin embargo, muchos pacientes requieren otras cirugías genitales cuando experimentan la crisis de crecimiento del pene en la pubertad.

Los objetivos de la cirugía reconstructiva en los pacientes varones con extrofia o epispadias son producir un pene colgante con cuerpos eréctiles de una longitud y forma satisfactorias como para permitir la función sexual y construir una uretra que sirva como conducto para la micción y la eyaculación. Sin embargo, la experiencia ha mostrado que en el paciente con una extrofia sometida a una derivación que solo tiene un remanente vesical es difícil construir una uretra esencialmente desfuncionalizada. Todas estas uretras finalmente parecen fibrosarse y estenosarse. Por lo tanto, el remanente del cuello vesical se convierte en un quiste que a menudo está colonizado. Comienzan a aparecer cuadros de epididimitis virulenta o la formación de lo que es en realidad un absceso de un remanente del cuello vesical. Nosotros hemos visto un paciente que desarrolló un carcinoma de próstata en un remanente de cuello vesical. El diagnóstico en este paciente fue muy difícil y la cirugía posterior fue más difícil aún.

Muchos pacientes que se sometieron a cirugía cuando eran niños no consultan para la corrección de los genitales externos inadecuados hasta que han completado la pubertad y se dan cuenta de que su situación no ha mejorado y probablemente no mejorará. Algunos de ellos han tenido problemas durante encuentros sexuales. Nosotros empleamos un abordaje sistemático para lograr la reconstrucción para corregir los defectos anatómicos en estos pacientes (Devine CJ y col., 1980; Winslow y col., 1988). Se lleva a cabo la cirugía de forma secuencial con el procedimiento más sencillo que logrará el resultado funcional deseado.

Técnica quirúrgica

Liberación y alargamiento del pene

La incisión con colgajo en W (fig. 110-21) permite la movilización de los colgajos aleatorios con base superior de piel lateral a la base del pene, lo que proporciona una exposición óptima de la región infrapúbica. Entonces se puede movilizar el pene mediante una disección meticulosa. Cuando el pene cuelga libremente, se han ideado algunas técnicas posibles para corregir el encordamiento intrínseco hasta que una erección artificial confirma que el pene está recto. Si fuera necesario, se puede construir la uretra usando técnicas de injerto o de colgajo o en condiciones óptimas en muchos casos puede ser transpuesta a la cara ventral como en el procedimiento de Cantwell-Ransley. Se extirpa todo tejido cicatrizal abdominal o penopubiano de la línea media y se libera la piel fijada mientras se preserva la vascularidad en la capa profunda hasta la piel.

Se deben tomar precauciones mientras se movilizan estos colgajos en los pacientes que se han sometido a herniorrafias inguinales, situación frecuente en los pacientes con extrofia. La presencia de cicatrices de herniorrafia no constituye una contraindicación para el uso del colgajo en W. Sin embargo, el colgajo debe elevarse con mayor precaución, preservando toda la irrigación remanente hasta la punta. Una incisión en la línea media dorsal en la piel del pene puede extenderse distalmente para cubrir una incisión de circuncisión proximal al borde coronal del glande epispádico para exponer el cuerpo del pene. Cuando se anticipa el uso de un tipo de técnica de Cantwell-Ransley se prefieren los pares de incisiones a lo largo de los bordes laterales de la uretra.

Con el colgajo en W, el cierre de la incisión "reconstruye" el escudo bífido. Asimismo, se logra cierta reconstrucción de la pared abdominal inferior. El escudo bífido se lleva hacia adelante y arriba en una localización más normal por la transposición de las puntas del colgajo en W hasta la línea media (véase fig. 110-21C y D). Las incisiones son cerradas con puntos de vicrilo subcutáneos y puntos de monofilamento reabsorbibles subcuticulares de acción prolongada.

Una vez realizadas las incisiones, se coloca una sonda en la uretra nativa o la neouretra de un paciente que se ha sometido a una reconstrucción uretral previa, ya que esto ayuda a identificar estas estructuras y evita lesionarlas. Debido a las anomalías inguinales asociadas con la extrofia las estructuras del cordón espermático pueden ser extraordinariamente superficiales (fig. 110-21B); deben identificarse a cada lado a medida que se elevan las puntas el colgajo en W. Ellas pueden ser movilizadas y separadas lateralmente con drenajes de Penrose. Las ramas penianas dorsales de los vasos y los nervios pudendos se extienden en la superficie dorsal lateralmente en la base de cada cuerpo cavernoso y deben preservarse durante cualquier disección sobre el cuerpo del pene.

Una vez elevados y separados los colgajos en W, nosotros evaluamos los cuerpos del pene. El acortamiento relativo, el encordamiento dorsal y a veces la torsión del pene pueden ser causados por uno o más de los siguientes factores:

1. Bandas fibrosas inelásticas de tejido cicatrizal que fijan el pene al hueso o la aponeurosis en la porción anterior del anillo de la pelvis
2. Uretra nativa corta ubicada dorsalmente y posibles cicatrices de una neouretra corta construida en forma previa
3. Inelasticidad de las inserciones anormales de las aponeurosis del dartos y la fascia de Buck más profundas
4. Desarrollo disgenético o ineslaticidad de la cara dorsal de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos.

La piel del pene se eleva para disecar el tejido restrictivo del cuerpo del pene. Si la uretra epispádica o la neouretra impiden la liberación del pene durante esta movilización, nosotros efectuamos una transección de la uretra distalmente y movilizamos la porción proximal, para liberar el tejido vascular del cuerpo esponjoso. **Cuando tomamos la decisión de dividir una uretra su-**

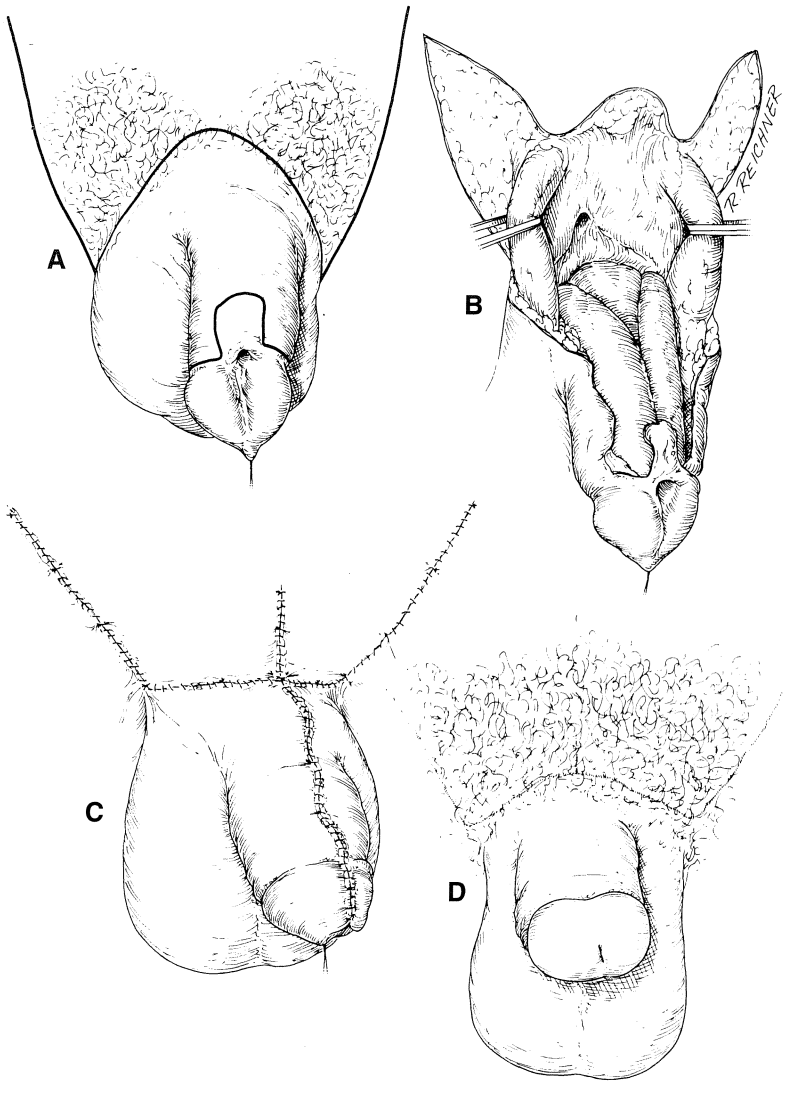


Fig. 110-21. A. El esquema ilustra el desarrollo del colgajo en W de base superior para la exposición del cuerpo del pene y la corrección de la distribución anormal del vello pubiano. **B.** El colgajo está desarrollado, y las estructuras de la médula son inmovilizadas y separadas hacia afuera. Una incisión en la línea media expone el cuerpo del pene. **C.** Al completar la reparación, se cierra la piel del pene y la trasposición de los brazos de la W hasta la línea media ha colocado el vello pubiano por encima de la base del pene. **D.** Después de la cicatrización el crecimiento del pelo oculta las cicatrices de la incisión. (**A-D**, tomado de Winslow BH y col.: Epispadias and exstrophy of the bladder. En Mustarde JC, Jackson IT (eds.): Plastic Surgery in Infancy and Childhood, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, pág. 527.)

ficiente, aunque fijada, se deben considerar algunos factores:

1. ¿Cómo voy a reconstruir el defecto uretral resultante sabiendo que las reparaciones entubadas son siempre menos que óptimas? Además, debemos reconocer que las reparaciones con injertos tubulares siempre son menos adecuadas y presentan más complicaciones a corto plazo y son más tardías que los procedimientos con colgajos tubulares.
2. Si no divido la uretra, ¿la puedo transponer sin peligro y corregir el encordamiento o la fijación?
3. Si no divido la uretra, ¿puedo contrarrestar la fijación mediante una plicatura contralateral (analizada más adelante) sin crear un acortamiento inaceptable?

Este tejido de un cuerpo esponjoso proximal se ubica en la profundidad de la uretra en la línea media, entre los extremos proximales divergentes de los cuerpos del pene. El sangrado de los espacios venosos de paredes delgadas del cuerpo esponjoso puede ser problemático cuando se entra allí y, si se contemplara la transposición de la uretra, podría afectar la vascularidad. Se continúa la disección, liberando las porciones proximales de los cuerpos eréctiles de su inserción a las ramas pubianas inferiores separadas y escindiendo el tejido disgenético o cicatrizal hallado durante la disección. No hemos separado totalmente en forma sistemática los cuerpos cavernosos como se ha descrito (Kelley y Eraklis, 1971) por temor a la desvascularización de los cuerpos del pene.

Cuando en cualquier punto en esta disección el pene ha sido liberado y cuelga libremente, el paso siguiente es enderezar el cuerpo del pene. Los cuerpos divergentes determinan que la base del pene será ancha; sin embargo, suturar los cuerpos juntos para estrechar la base del pene también acortaría el cuerpo del pene. Si no se lleva a cabo la reconstrucción uretral en este momento, la uretra proximal puede y debe ser liberada y pasada entre los cuerpos para abrirla sobre la cara inferior del pene, y más tarde se debe lograr la reconstrucción en etapas. Con el desarrollo del procedimiento del desensamblaje para manejar con precisión las caras epigástricas de la extrofia, gran parte de lo que se describe antes y más tarde es obsoleto. Sin embargo, el colgajo en W sigue siendo una

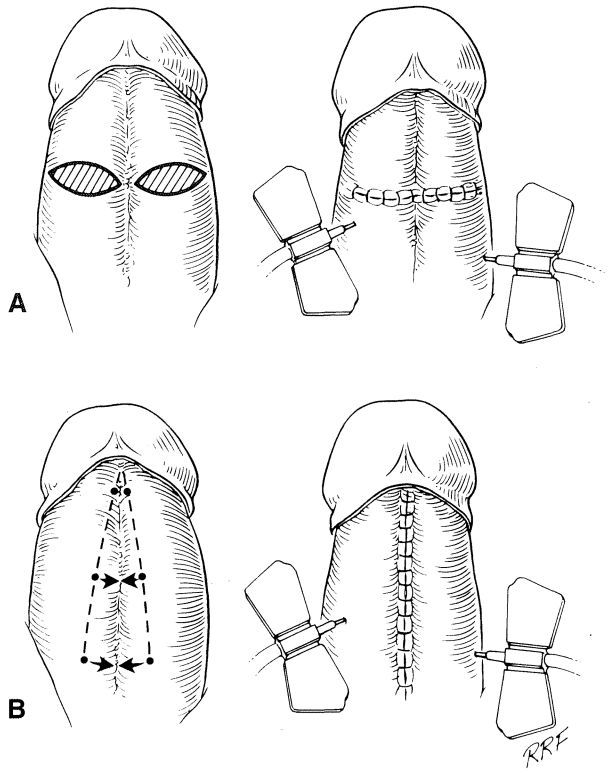


Fig. 110-22. A. Se escinden elipses de tipo Nesbit de la cara ventral de los dos cuerpos eréctiles. El cierre de éstas puede enderezar el encordamiento. **B.** Procedimiento de Koff. Se rotan los cuerpos del pene hacia la línea media y son fijados en el lugar. Si esta maniobra corrige el encordamiento, se realiza una incisión longitudinal en la túnica y se fija la rotación con puntos de sutura de monofilamento absorbibles. (**A** y **B**, tomado de Winslow BH y col.: Epispadias and exstrophy of the bladder. En Mustarde JC, Jackson IT (eds.): Plastic Surgery in Infancy and Childhood, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, pág. 527.)

forma excelente de manejar una disfunción abdominal inferior asociada con la extrofia.

Corrección del encordamiento

Después de la liberación del pene se evalúa el grado de encordamiento por la erección artificial. Dado que los cuerpos cavernosos en la extrofia o el epispadias no se comunican, una erección artificial requiere el uso de dos agujas y jeringas. Si la erección artificial muestra que el pene está recto, no se requiere una mayor disección. Sin embargo, pocas veces es así. Se identifican y luego se corrigen la localización, la dirección y el grado de curvatura. Después de cada paso en la secuencia se vuelve a evaluar el enderezamiento del cuerpo con otra erección artificial. Cuando el pene está recto podemos proseguir con la reconstrucción de la uretra seguida por la cobertura con piel del cuerpo del pene.

El primer paso en la corrección del encordamiento involucra la resección de todas las bandas restrictivas disgenéticas de la superficie dorsal de los cuerpos del pene, preservando cuidadosamente los vasos y nervios dorsolaterales. Si el encordamiento persiste después de esta disección, los problemas se relacionan con el desarrollo disgenético (desarrollo asimétrico) de los cuerpos del pene propiamente dichos. Existen tres opciones posibles de tratamiento, de acuerdo con la extensión y la localización del encordamiento:

1. Escisión de elipses de la túnica albugínea de la convexidad, es decir, la cara ventral de los cuerpos y aproximación de los bordes (fig. 110-22A). Esta técnica tiende a acortar la longitud de lo que ya es un pene corto pero es muy útil en el paciente que tiene una uretra cuya función normal debe ser preservada (Horton y Devine, 1973).
2. Koff y Eakins (1984) describieron la rotación interna de los cuerpos para corregir el encordamiento (véase fig. 110-22B). Después de movilizar las caras ventrales de los cuerpos se colocan varios puntos de polidioxanona en la línea media profunda para rotar los cuerpos hacia adentro y fijarlos en la línea media. Si la erección artificial muestra ahora que el pene está derecho, se realiza una incisión en la túnica de cada cuerpo y se unen suturando los bordes respectivos para garantizar la persistencia de la rotación.
3. De manera más habitual nosotros alargamos la cara dorsal de los cuerpos cavernosos mediante injertos dérmicos u otro material de injerto según la preferencia del cirujano (p. ej., túnica vaginal, vena) (fig. 110-23). En estas circunstancias se debe evitar el uso de injertos sinté-

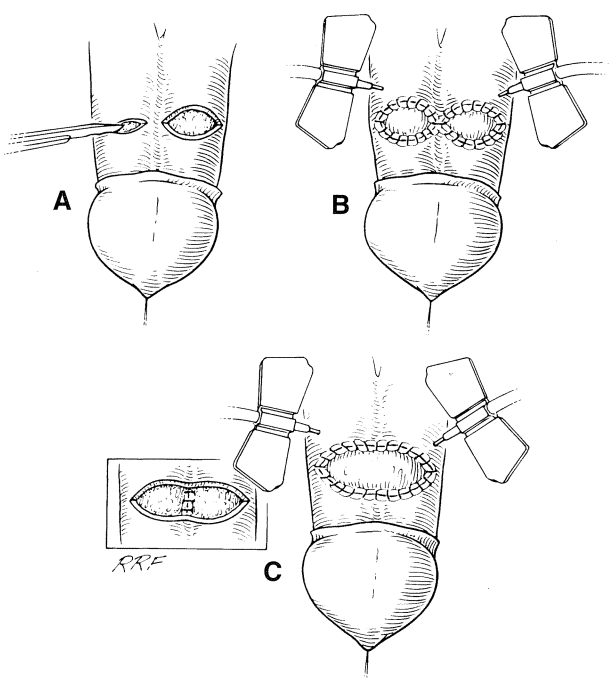


Fig. 110-23. Corrección del encordamiento con un injerto dérmico. **A.** Se realizan incisiones transversas en la cara dorsal de los cuerpos del pene. Se coloca un injerto dérmico lenticular en cada uno de estos defectos (**B**) o se cosen entre sí los extremos mediales de la incisión con puntos de monofilamento absorbibles y se cierra el defecto conjunto con un injerto dérmico simple (**C**). (**A-C**, tomado de Winslow BH y col.: Epispadias and exstrophy of the bladder. En Mustarde JC, Jackson IT (eds.): Plastic Surgery in Infancy and Childhood, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, pág. 527.)

ticos. Durante la erección artificial se marca la cara dorsal de cada uno de los cuerpos en el punto de máxima concavidad. Las incisiones en estas marcas se extienden desde la línea media de los cuerpos hasta la línea media lateral, para permitir así que la túnica se alargue y deje expuesto el tejido eréctil vascular. Para preservar la longitud aumentada, se cubren los defectos con parches de injertos dérmicos. Sin embargo, en la mayoría de los casos se aproximan las caras mediales de las incisiones y luego el defecto fusionado se cubre con un injerto único (véase fig. 110-23C). Los detalles relacionados con la toma y la colocación del injerto dérmico se cubren en las próximas secciones, donde se tratan la disfunción eréctil y la enfermedad de Peyronie.

Construcción uretral

En este punto el cuerpo del pene debe estar recto y libre de caída. En cada caso la complejidad de los procedimientos que serán necesarios para crear una uretra determina si la reconstrucción será en etapas o si se logrará en un solo paso. Se deben evitar las interfases injerto-injerto para garantizar el éxito del injerto. Si hemos usado un injerto para enderezar el pene y suponemos que se requerirá un injerto para la reconstrucción uretral, es aconsejable proseguir con la construcción de la uretra en otra etapa. Nosotros nunca construimos la uretra con un injerto tubular si se puede evitar. En este punto el primer paso de una reconstrucción de primera etapa con un injerto se haría sobre la cara ventral. Es preferible completar la reconstrucción uretral en una etapa, lo que puede ser posible usando una de las técnicas siguientes:

1. Se puede tubularizar un injerto de piel peniana ventral para formar una uretra y se lo coloca entre los cuerpos cavernosos para descansar sobre el injerto dérmico o se lo deja sobre la superficie ventral. Si se transpone dorsalmente, la aponeurosis del dartos probablemente aumenta el lecho vascular para los injertos dérmicos (Duckett, 1981).
2. Se puede llevar un injerto tubular hasta la cara ventral del pene pasándolo entre los cuerpos en su base, manteniéndolo bien alejado de los injertos dérmicos.

En los pacientes con epispadias y los pacientes con extrofia que aún tienen suficiente piel en el pene preferiríamos la piel del vientre del pene para la construcción de la uretra. Sin embargo, no suele presentarse redundancia en la piel del pene, y por lo tanto la construcción uretral a menudo requiere técnicas de injerto. Como sucede con toda reconstrucción uretral, las opciones de injerto incluyen piel del pene o el prepucio, epitelio vesical o mucosa bucal (véase fig. 110-1). En realidad probablemente no sea aconsejable disminuir la distensibilidad y el volumen vesical de la extrofia cerrada tomando un injerto de epitelio vesical. Además, en el caso de la vejiga de la extrofia cloacal las cicatrices pueden determinar que la toma de uno de estos injertos sea extremadamente difícil. Asimismo, la piel del pene suele ser muy solicitada y se deja al injerto de mucosa bucal, en el momento en que se escribió este libro, como la opción más probable para la construcción uretral con injerto. En algunos pacientes que se presentan para una reconstrucción secundaria de extrofia la piel abdominal de la línea media no está cicatrizada y la técnica de caída-tubo descrita por Snyder (1990) puede ser muy útil.

Si un paciente se ha sometido a una derivación urinaria previa, es posible que no se requiera la construcción de una uretra y la cobertura del pene completa el procedimiento. Sin embargo, si estos pacientes tienen un remanente de su cuello vesical, se debe crear un seno para permitir el escape de las secreciones prostáticas y la eyaculación. La falta de creación de este trayecto sinusal permite que estos líquidos se acumulen en lo que se convierte en quistes suprapúbicos de tamaño considerable. El seno puede colocarse en la pared abdominal por encima de la base del pene o, cuando existe un remanente uretral posterior que pueda formarse en un tubo, puede ser llevado hacia afuera entre los cuerpos cavernosos para abrirse en la piel por debajo del pene. Como mencionamos, la opinión sostenida antes de que era factible una reconstrucción en islote desfuncionalizado del seno manteniéndose abierto no ha resistido la prueba del tiempo.

Reparación de la extrofia

En la extrofia, como parte de la anomalía de la línea media, la piel con pelo del escudo del monte de Venus se localiza lateral al pene y el escroto, como ya mencionamos (véase fig. 110-21A). Habitualmente no hay ombligo porque el cordón entra desde el borde superior del parche vesical extrófico. Cuando está presente, el ombligo suele estar desplazado caudalmente y es propenso a la formación de hernias. En algunas instituciones se diseca el muñón umbilical desde la "cúpula" del parche vesical y se lo transpone a través de la pared abdominal hasta la localización anatómica normal. A medida que maduran estos niños tienen un ombligo verdadero. La pared abdominal inferior muestra diastasis de los rectos y el área de la línea media inferior a menudo tiene bastantes cicatrices. Los injertos en W transponen bien la piel y determinan que el escudo parezca anatómicamente más normal pero, lo que es más importante, existe un límite con la región suprapúbica. A menudo se crea gran cantidad de espacio muerto mediante la elevación de estos colgajos. La interfase entre los colgajos debe eliminarse con pequeños drenajes de aspiración. En algunos casos es útil llenar el espacio en la base del pene con un colgajo vertical de músculo recto del abdomen inferior. Esta opción debe evaluarse en forma cuidadosa, ya que la transposición del colgajo en algunas circunstancias podría debilitar más la pared abdominal inferior.

Cobertura cutánea

Siempre que sea posible, se logra la cobertura del cuerpo del pene con colgajos de piel del pene. Estos tejidos proporcionan una sensibilidad correcta y tienen una pigmentación correcta. Sin embargo, en muchos pacientes con operaciones múltiples la cobertura de la piel es un problema, ya que la piel genital restante tiene cicatrices y es insuficiente para cubrir la longitud del pene rectificado.

Si el cuerpo del pene está bien vascularizado puede cubrirse con un injerto cutáneo. En un paciente en el cual la piel del pene es insuficiente, si se empleó un injerto para corregir el encordamiento o un injerto tubular para crear una neouretra, no elegiríamos un injerto de piel para cubrir el cuerpo del pene. Se deben desarrollar colgajos locales para cubrir el pene, y antes hemos usado el colgajo inguinal. La revisión de la cobertura con piel del pene puede realizarse en 6 meses. A menudo la piel del pene y el injerto o el colgajo se han vuelto tan elásticos que en el momento de revisar la cicatriz uno puede escindir totalmente la redundancia del tejido y cerrar primariamente la piel del pene. La cobertura con transferencia libre microvascular usando un colgajo de antebrazo o un colgajo de la cara superolateral del brazo también es una opción. Si se contempla esta opción, es necesaria una angiografía para definir la anatomía de la extremidad superior y la anatomía del vaso receptor en esta población de pacientes.

Umbilicoplastia

Como se mencionó, la técnica de transponer el ombligo hasta una posición correcta desde el punto de vista anatómico durante el cierre de la extrofia primaria evita la necesidad de una umbilicoplastia. La falta del ombligo puede ser perturbadora para un niño, sobre todo cuando es pequeño. Por lo tanto, es importante la reconstrucción del ombligo en los niños. Esto puede realizarse elevando un pequeño colgajo semicircular de base superior en la línea media en el nivel de las crestas ilíacas (fig. 110-24). Una vez extirpado el tejido subcutáneo y expuesta la pared abdominal, se sutura el colgajo a la fascia con puntos de sutura de monofilamento absorbibles. El defecto remanente en el borde inferior de esta herida es cubierto con un injerto cutáneo de espesor completo o espesor dividido. Si el injerto se toma del área de los genitales, crea un contraste de colores y destaca mejor el ombligo. La colocación de un pequeño injerto de mucosa bucal también genera una alteración del color; en este caso el injerto retiene un color rojizo o rosado. La colocación de un injerto cutáneo de espesor dividido también crea un desequilibrio cutáneo, pero en este caso el injerto es muy blanco. Sin embargo, la contracción del injerto destaca el "labio" inferior del ombligo. Otro método de umbilicoplastia simplemente crea un defecto de contorno en el que se coloca un injerto de piel delgado de espesor dividido (véase fig. 110-24).

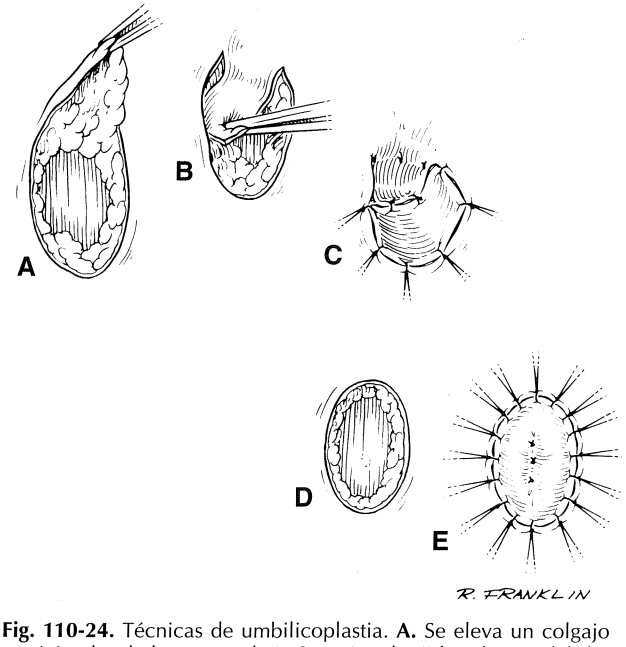


Fig. 110-24. Técnicas de umbilicoplastia. **A.** Se eleva un colgajo semicircular de base rostral. **B.** Se quita el tejido adiposo del defecto. Se fija el colgajo a la fascia. **C.** Se utiliza un injerto de espesor dividido para cubrir el defecto. **D.** Se crea un defecto hasta el nivel de la fascia. **E.** Se toma un injerto cutáneo de espesor dividido de un área de diferente pigmentación y se lo fija en el defecto.

TRAUMATISMO PENETRANTE DEL PENE

Las lesiones penetrantes del pene pueden afectar la uretra, los cuerpos del pene o ambos. Nuestra elección en el manejo del traumatismo agudo es la exploración y el intento de la reparación anatómica inmediata, tal vez con un tubo suprapúbico si se necesitara una reconstrucción uretral extensa. Con el traumatismo por armas de fuego, la velocidad del proyectil es un factor importante. Las pequeñas lesiones por proyectiles "lentos" pueden reconstruirse con éxito al principio; sin embargo, las heridas más grandes a alta velocidad suelen requerir una derivación y una reconstrucción diferida. La reconstrucción más tardía está dirigida a la estrechez uretral si ocurre después de la lesión inicial o a la curvatura del pene que ocurre secundaria al daño de los cuerpos del pene. Las fístulas resultado del traumatismo penetrante del pene suelen tratarse con el cierre primario con interposición de capas de tejido superficial entre la uretra y la piel. Las fístulas grandes requieren en ocasiones una transferencia tisular más compleja y de muchas formas se convierten más en un problema de reconstrucción uretral que en el de la estrechez. Los principios se describen en otro sitio de este capítulo.

Amputación del pene

La amputación es la última lesión peniana penetrante. Si el paciente presenta un cuadro agudo con la porción distal amputada de su pene, el enfoque recomendado es la reimplantación microvascular (fig. 110-25). Si no existe ningún cirujano microvascular en la institución donde consulta el paciente, debe ser trasladado. La porción amputada del pene debe ser limpiada, envuelta en una esponja embebida en solución fisiológica estéril y colocada en una bolsa de Ziploc® estéril. Esto se mantiene en hielo semiderretido, y se puede lograr la reimplantación hasta 18 horas después de la amputación. **A menudo, la amputación es autoinflingida, habitualmente durante un brote psicótico agudo. Esto no debe impedir la reimplantación a menos que el paciente rechace de manera resuelta este tratamiento. Aun entonces, con una orden de la Corte Judicial o con el acuerdo de dos o más cirujanos se puede llevar a cabo el reimplante. La opinión legal actual en relación con el derecho del paciente a rechazarlo es muy poco útil para aclarar**

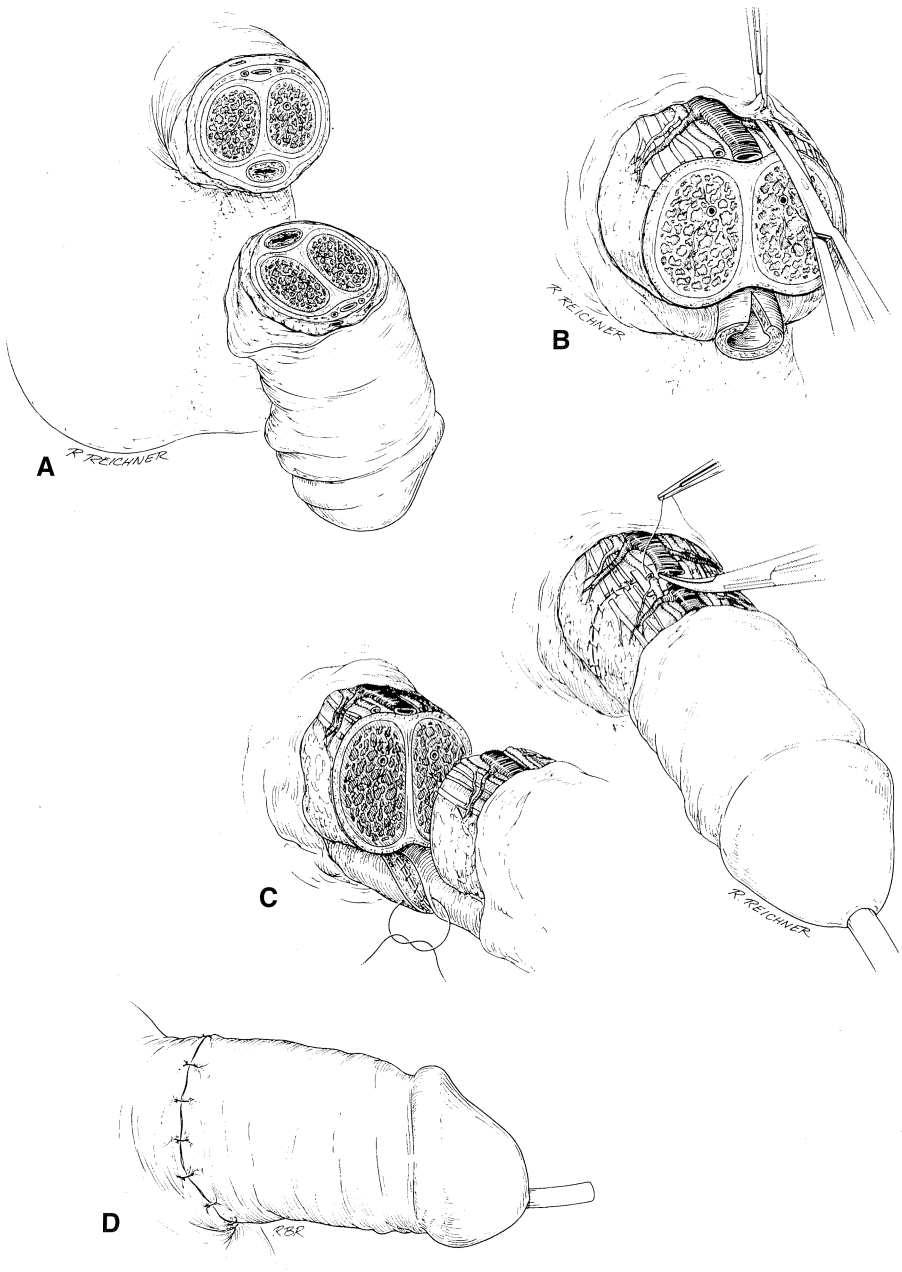


Fig. 110-25. Técnica de reimplantación microscópica después de la amputación del pene. **A.** Aspecto típico de una lesión con amputación del pene. **B.** Se exponen y desbridan mínimamente la uretra, los cuerpos cavernosos y las estructuras neurovasculares dorsales. **C.** Se completa una anastomosis uretral espatulada en dos capas. Se realiza la coaptación microvascular de la vena dorsal, la arteria dorsal profunda y los nervios dorsales. **D.** Se logra la cobertura usando piel nativa. Si el paciente está circuncidado, no se debe descartar la manga de piel entre la lesión por amputación y la antigua cicatriz de circuncisión. Si se desarrollara edema crónico, se puede lograr la revisión más tarde. Observación: la derivación es a través de un tubo de cistostomía suprapúbico. La uretra reconstruida tiene un tutor. (**A-D**, tomado de Jordan GH, Gilbert DA: Management of amputation injuries of the male genitalia. Urol Clin North Am 1989;16:359-367.)

las circunstancias en las cuales un paciente se rehúsa al tratamiento pero es posible que no sea realmente capaz de dar un verdadero consentimiento informado. La aplicación de una orden de la Corte puede ser la forma más segura de obtener el consentimiento. El estado del paciente u otras circunstancias pueden impedir su traslado para un reimplante microvascular. En ese caso se debe llevar a cabo el reimplante por la técnica descrita por McRoberts (1968). Esta serie y otras muestran que se puede esperar un alto grado de éxito después del reimplante sin una reanastomosis microvascular.

Si no se rescata la porción amputada, se debe cerrar la herida. A menudo el pene ha sido estirado durante la amputación y se ha extirpado un exceso de piel, lo que deja una longitud de estructuras del cuerpo intactas pero desnudas cerca de la herida de la amputación. Nosotros cerramos los cuerpos del pene con PDS N° 4-0 o 5-0, espatulamos el meato uretral hasta la túnica y cubrimos de inmediato el cuerpo del pene con un injerto de piel de espesor dividido. Otros cirujanos esconden el cuerpo por debajo de la piel del escroto. En algunos de estos pacientes el injerto primario del muñón permite un pene funcional; sin embargo, la mayoría requiere una reconstrucción fálica y peniana ulterior.

Existen algunas técnicas sofisticadas para reconstruir el pene traumatizado. El colgajo radial del antebrazo se ha convertido en la base de los procedimientos reconstructivos del pene (véase la explicación más adelante). La etapa inicial de la reconstrucción del pene amputado consiste en movilizar los muñones del pene y la uretra.

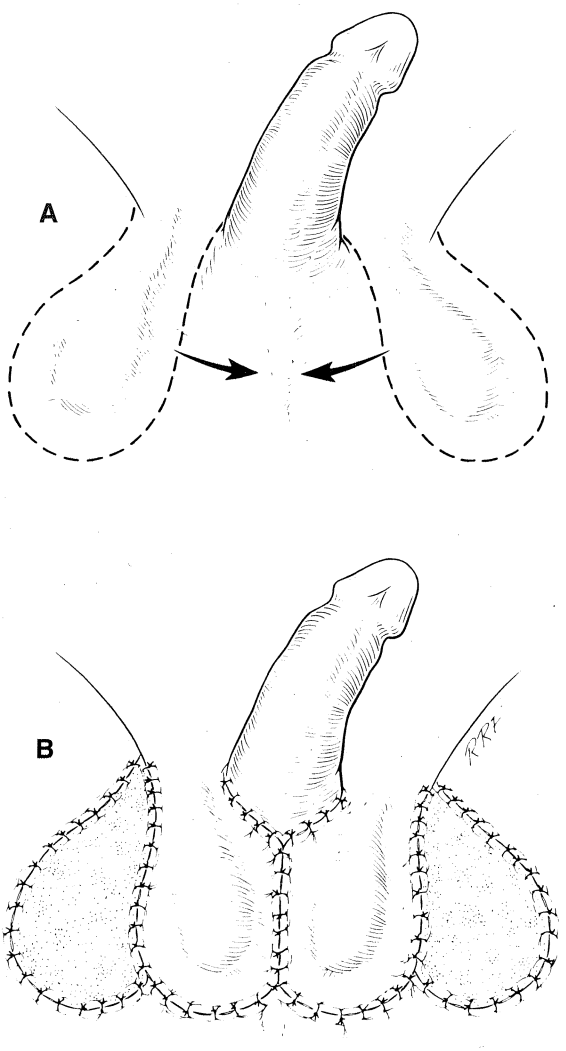


Fig. 110-26. Técnica de elevación y trasposición de los testículos de los sacos del muslo. **A.** Testículos en sacos del muslo con un colgajo de base superior aleatorio señalado. **B.** Se trasponen los colgajos y los testículos hasta el área anatómica correcta y se cubren los defectos laterales con un injerto de piel. Lesiones por amputación de los genitales. (**A** y **B**, tomado de McDougal WS: Scrotal reconstruction using thigh pedicle flaps. J Urol 1983;129:757-759.)

Lesiones con desguantamiento del pene

Las lesiones con desguantamiento del pene ocurren cuando la piel del pene o el escroto es atrapada y desguantada de las estructuras más profundas, lo que expone los cuerpos cavernosos intactos y los testículos. El desgarro está en la profundidad de la aponeurosis del dartos elástico. El sangrado no suele ser un problema porque no existen muchos vasos grandes en este espacio. Sin embargo, el aspecto de los testículos y los cuerpos del pene "desnudos" es impresionante.

Cuando el paciente se presenta las heridas deben ser envueltas en vendas embebedidas en solución fisiológica estéril. Si los testículos sufrieron una avulsión, la reimplantación no suele ser una opción debido a la lesión por estiramiento de los vasos espermáticos. Una demora de 24 horas es suficiente para definir la extensión del daño. Entonces, la mayor parte de las lesiones con desguantamiento pueden manejarse con una reconstrucción inmediata con la aplicación de injertos cutáneos de espesor dividido. Se cubre el cuerpo del pene con un injerto en lámina de piel de espesor dividido. Los testículos se insertan juntos en la línea media, fijados en su posición anatómicamente correcta y se los cubre con un injerto cutáneo de espesor dividido en malla. Se abre la túnica vaginal parietal y se coloca el injerto directamente sobre los testículos. Una vez que el injerto ha prendido, la malla da el aspecto de arrugas. Con el tiempo, el efecto de la gravedad sobre los testículos determina que el escroto reconstruido se torne péndulo y a veces incluso redundante. En esta reparación los injertos cutáneos de espesor dividido son más exitosos que los injertos cutáneos de espesor completo porque el lecho del huésped no es óptimo después de una lesión con desguantamiento. Aunque los injertos de espesor dividido no pueden emplearse para una uretroplastia en etapa única debido a la contracción, ésta no ha sido un problema con estos injertos cuando se aplica al cuerpo del pene o a los testículos. Las estructuras profundas subyacentes al injerto le otorgan sensibilidad suficiente al cuerpo peniano. Si el testículo sufriera una avulsión como parte de la lesión, la reimplantación no suele ser una opción porque el proceso de estiramiento de los vasos antes de la rotura conduce a una lesión de la íntima muy impredecible.

Algunos cirujanos introducen el cuerpo del pene en un túnel subcutáneo en el abdomen y entierran los testículos en bolsillos subcutáneos de los muslos. McDougal (1983) ha descrito una técnica para movilizar los testículos junto con la piel suprayacente del muslo, que combina la reconstrucción del escroto con la reubicación testicular (fig. 110-26). Es una buena forma de transponer los testículos y los tejidos suprayacentes a una localización anatómicamente correcta. Cuando nosotros hemos manejado a los pacientes tratados antes con la colocación de los testículos y el pene en túneles subcutáneos, hemos movilizado los testículos y el cuerpo del pene de sus túneles y hemos aplicado inmediatamente injertos de piel de espesor dividido, como ya explicamos.

Quemaduras genitales

La capacidad para reconstruir el daño causado por las quemaduras genitales a menudo depende de cómo se han mantenido las estructuras normales después de la lesión aguda. El desbridamiento cuidadoso es la regla en el manejo inmediato de las quemaduras genitales. El tejido de los cuerpos del pene no puede reemplazarse por tejido transferido. Las funciones fisiológicas de los tejidos genitales no pueden reproducirse con precisión. La vascularidad singular del tejido genital permite un desbridamiento menos agresivo.

Con muchas quemaduras ocurren lesiones devastadoras de la uretra. La reconstrucción de la uretra depende de la naturaleza de las lesiones. Cuando la uretra casi ha sido obliterada, habitualmente no hay suficiente tejido genital local sin pelo y no afectado que pueda transferirse para la reconstrucción de la uretra. El tejido vascularizado debe ser transferido para sostener la reconstrucción de

la uretra con un injerto. En muchos pacientes, el pene se ha incarcerado en el tejido cicatrizal contraído después de que ha cicatrizado la lesión aguda. La transposición exitosa de un colgajo musculocutáneo grácil agrega tejido vascular distensible y piel en el área, lo que permite la liberación del cuerpo del pene. Después el cuerpo del pene puede ser cubierto con un injerto cutáneo de espesor dividido. En algunos pacientes las cicatrices genitales son tan graves que se requiere la transferencia microvascular de un colgajo cutáneo para reemplazar el cuerpo del pene.

En muchos pacientes la reconstrucción requiere algunas etapas. En varios de nuestros pacientes la uretra se ha vuelto literalmente obliterada desde la entrada de la uretra membranosa en el músculo bulboesponjoso hasta la punta del pene. Se ha requerido una uretrostomía perineal mientras se lograba la transferencia de los tejidos vasculares al área del periné y el pene. Cuando estos tejidos están en su lugar, se puede llevar a cabo la reconstrucción ulterior de la uretra con injertos cutáneos en malla de espesor dividido, injertos de epitelio vesical o injertos de mucosa bucal. Para la cobertura de los grandes defectos perineales o inguinales el colgajo de la porción posterior del muslo ofrece excelentes tejidos sensibles y voluminosos.

Traumatismo por radiación

El traumatismo por radiación del pene ocurre en dos subgrupos de pacientes: 1) los pacientes en los cuales se ha usado la radiación de forma terapéutica para una lesión sobre el pene y 2) aquellos en los cuales la radiación en la pelvis ha causado linfedema crónico. La radiación terapéutica puede producir una gangrena supurada crónica. En la mayoría de los casos estas lesiones no son pasibles de reconstrucción y es mejor manejarlas con una penectomía parcial y una reconstrucción ulterior, cuando se prueba que el paciente no tiene cáncer. Además, nosotros hemos tratado a varios pacientes que desarrollaron atrofia del tejido y una mayor fibrosis después de la radioterapia por enfermedad de Peyronie. Administrada en dosis casi tumoricidas, esta radiación tornó mucho más difícil la reparación del injerto dérmico.

Un segundo subgrupo de pacientes se ha sometido a una irradiación pelviana y los genitales habitualmente tienen uno o más de los siguientes problemas: 1) linfedema, 2) celulitis, 3) exudado de líquido o 4) linfangectasia. Si existe celulitis, se debe considerar un tratamiento prolongado (es decir, durante meses) antes de la reconstrucción. De hecho, tuvimos dos pacientes con celulitis recurrente que se sometieron a una antibioticoterapia prolongada (usamos ciprofloxacina); no solo su celulitis se resolvió, sino también el linfedema.

Los genitales de los pacientes con linfedema pueden reconstruirse fácilmente. El linfedema del pene afecta los tejidos de la aponeurosis del dartos y la dermis. En el pene, el tejido linfedematoso puede escindirse eliminando la aponeurosis del dartos y la piel, disecando en la capa inmediatamente superficial a la fascia de Buck. En el escroto es posible eliminar la fascia de Colles, el dartos y la piel del escroto. Cuando se ha escindido el tejido linfedematoso, los testículos están libres y, como en la lesión con desguantamiento, deben ser fijados en la línea media en una posición anatómicamente correcta. A menudo la piel del escroto que rodea al edema es normal y puede ser avanzada para cubrir los testículos. El cuerpo del pene debe cubrirse con un injerto cutáneo de espesor dividido. Si el escroto no puede cerrarse, se usa un injerto cutáneo de espesor dividido en malla para cubrir los testículos, como se describió. Los injertos permiten una reconstrucción óptima en estos pacientes. No es raro que estos pacientes tengan hidroceles, la túnica vaginal parietal debe ser escindida y se pueden hacer injertos directamente en la túnica vaginal visceral de los testículos.

Al contrario del injerto cutáneo de espesor completo, la piel de espesor dividido tiene poca dermis reticular y, por ende, pocos canales linfáticos. La reacumulación de linfedema ocurrirá dentro de un injerto cutáneo de espesor completo y puede volver a ocurrir en un injerto cutáneo de espesor dividido grueso. Se deben evitar los colgajos de piel local, ya que rara vez dan buenos resultados estéticos y a menudo reacumulan linfedema una vez que se han traspuesto hasta el área de los genitales. Como señalamos antes, los injertos no desarrollan sensibilidad. Sin embargo, se suele desarrollar una buena sensibilidad derivada de las estructuras profundas. El glande casi nunca presenta edema incapacitante y la sensibilidad de éste se mantiene intacta porque el tejido linfedematoso se ha escindido en el plano superficial a la fascia de Buck y respeta los nervios dorsales del pene.

Nosotros hemos tratado a un paciente que tenía impotencia orgánica además de linfedema crónico. El paciente quería la escisión del tejido linfedematoso pero también quería que se le implantara una prótesis. Como el linfedema que afectaba todos los tejidos genitales, no se consideró que era un buen candidato para un dispositivo hidráulico. Se seleccionó una prótesis articulada. Después de escindir el tejido linfedematoso se colocó el dispositivo articulado en el pene por medio de corporotomías subcoronales, que fueron cerradas meticulosamente. El tejido subcuticular restante del glande fue superpuesto sobre los cierres de la corporotomía y se colocó un injerto cutáneo de espesor dividido sobre el cuerpo del pene. El paciente tuvo un resultado estético y funcional excelente. Nosotros creemos que la colocación de una prótesis junto con el injerto disminuye la morbilidad en comparación con la colocación de una prótesis por debajo del injerto en una etapa ulterior.

La radiación directa del pene puede producir lesión uretral. Sin embargo, es inusual que se lesione la uretra sin daño de las estructuras adyacentes. A menudo, debido a la vascularidad del cuerpo esponjoso es factible un desbridamiento mínimo que deja al paciente con una fístula que puede reconstruirse después. El éxito de esta reconstrucción depende del daño que ha producido la radiación en las estructuras adyacentes.

ESTRECHEZ URETRAL

El término estrechez uretral generalmente se refiere a la enfermedad de la uretra anterior, o a un pro-

ceso de formación de cicatrices que afecta el tejido eréctil esponjoso del cuerpo esponjoso (espongiofibrosis) (fig. 110-27). El tejido eréctil del cuerpo esponjoso subyace al epitelio uretral y en algunos casos, el proceso de cicatrización se extiende a través de los tejidos del cuerpo esponjoso y en los tejidos adyacentes. La contracción de esta cicatriz reduce la luz uretral. Por ejemplo, si una uretra normal mide 30 Fr, su diámetro es de 10 mm y el área de la luz es de aproximadamente 78 mm^2. Si la formación de cicatrices redujo la uretra a 15 Fr, la luz tendrá solo 55 mm^2 o estará reducida en un 29%. Por lo tanto, es evidente que la contracción de la cicatriz causada por la estrechez uretral anterior puede ser durante un tiempo asintomática pero cuando la reducción es a expensas del tratamiento se asocia en ocasiones con síntomas miccionales pronunciados.

Por el contrario, las "estrecheces" uretrales posteriores no están incluidas en la definición común de estrechez uretral. La estrechez uretral posterior es un proceso obliterativo en la uretra posterior que causa fibrosis y generalmente es efecto de la separación en esa área causada por un traumatismo o una prostatectomía radical. Aunque el defecto por separación puede ser prolongado en algunos casos, el proceso real que afecta los tejidos de la uretra suele ser limitado.

Anatomía uretral

Aunque la anatomía uretral es descrita en la sección anterior sobre anatomía, es útil volver a destacar los puntos anatómicos clave. La uretra está situada excéntricamente en relación con el cuerpo esponjoso en la porción bulbar de la uretra y está mucho más cerca del dorso de las estructuras penianas (fig. 110-28). A medida que nos movemos distalmente la uretra péndula o peniana adquiere una ubicación más central dentro del cuerpo esponjoso.

La piel genital tiene una irrigación doble (proximal y distal) y bilateral, y forma un sistema fasciocutáneo (véase fig. 110-7). El cuerpo esponjoso recibe sangre de la arteria peniana común, rama terminal de la arteria pudenda interna (fig. 110-29). Esta estructura también tiene una doble irrigación, con una irrigación proximal y una irrigación retrógrada a través de las arterias dorsales cuando se arborizan en el glande peniano.

Etiología

Todo proceso que lesiona el epitelio uretral o el cuerpo esponjoso subyacente y cura con una cicatriz puede producir una estrechez uretral. Actualmente la mayoría de las estrecheces uretrales son resultado de un traumatismo (habitualmente traumatismo en silla de montar). Este traumatismo de la uretra a menudo no es reconocido hasta que el paciente se presenta con síntomas miccionales como resultado de la obstrucción por la estrechez o cicatriz. Lamentablemente el traumatismo iatrogénico de la uretra aún existe, pero con el desarrollo de endoscopios pequeños y la limitación de las indicaciones para la cistoscopia en los varones, vemos menos estrecheces iatrogénicas en la actualidad que antes. **Sin embargo, observamos un incremento de las estrecheces asociadas con balanitis xerótica obliterante y esas estrecheces se comportan claramente de forma mucho más similar a las estrecheces inflamatorias que las cicatrices aisladas provocadas por un traumatismo.** Por último, las lesiones por separación uretral posterior, traumáticas por definición, conducen a "estrecheces" que se asocian con una fibrosis extensa interpuesta entre los extremos separados de la uretra.

Por otra parte, las estrecheces inflamatorias asociadas con la gonorrea eran las más observadas en el pasado y son menos frecuentes en la actualidad. Con el advenimiento de un tratamiento antibiótico rápido y eficaz, la uretritis gonocócica no progresa tanto hasta las estrecheces uretrales gonocócicas. No está claro el lugar de *Chlamydia* y *Ureaplasma urealyticum* (es decir, la uretritis no gonocócica) en el desarrollo de las estrecheces uretrales anteriores. Hasta la fecha, no se ha establecido ninguna asociación clara entre la uretritis inespecífica y el desarrollo de una estrechez uretral anterior.

Como mencionáramos, existe una asociación definida entre el desarrollo de una estrechez inflamatoria y la bala-

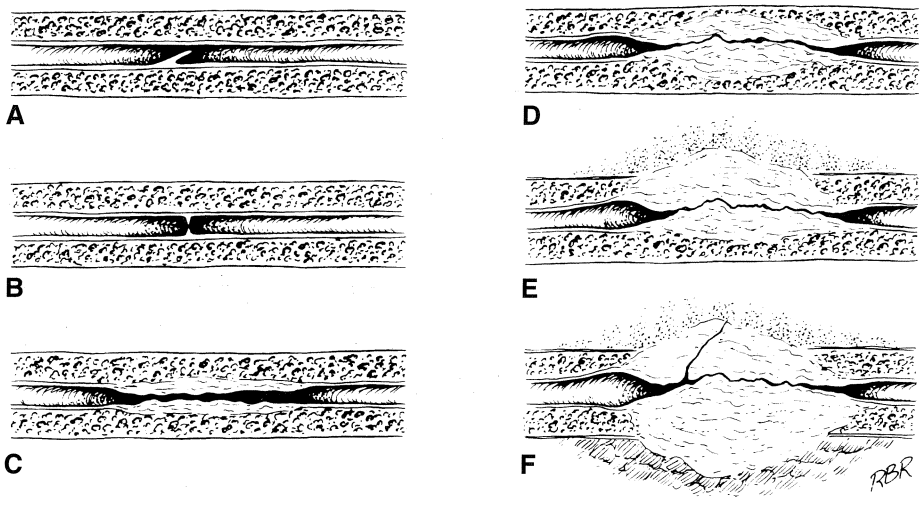


Fig. 110-27. Anatomía de las estrecheces uretrales anteriores. **A.** Pliegue mucoso. **B.** Constricción en iris. **C.** Compromiso del espesor completo con fibrosis mínima en el tejido esponjoso. **D.** Espongiofibrosis de espesor completo. **E.** Inflamación y fibrosis que afecta los tejidos fuera del cuerpo esponjoso. **F.** Estrechez compleja complicada por una fístula. Esto puede avanzar hasta la formación de un absceso, o la fístula puede abrirse hasta la piel o el recto. (**A-F**, tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. Probl Urol 1987;1:199-225.)

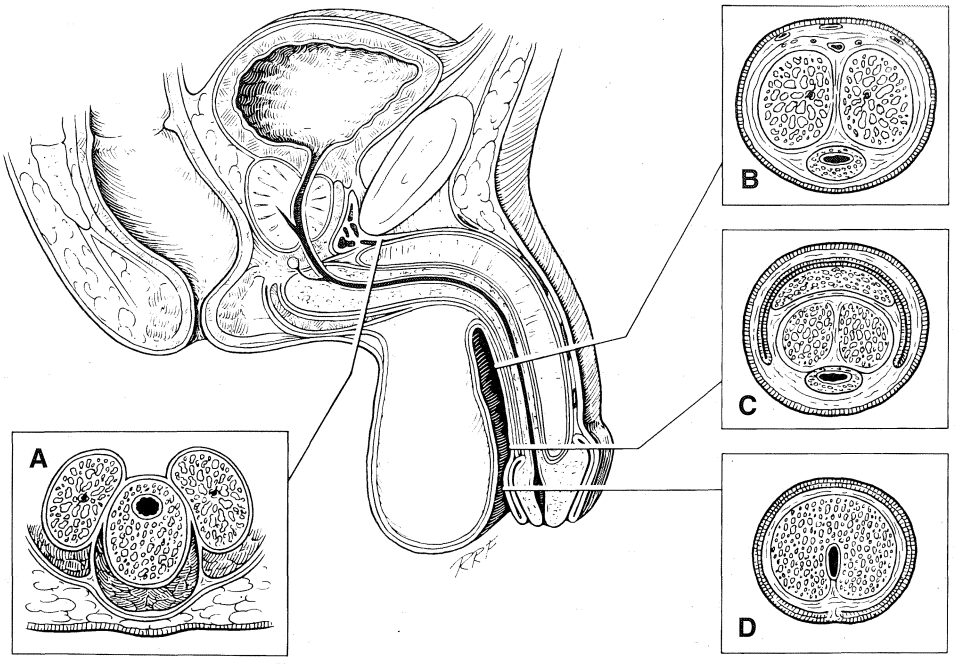


Fig. 110-28. Cortes transversales esquemáticos de la uretra anterior. **A.** La uretra bulbosa. La uretra está ubicada excéntricamente en el cuerpo esponjoso. Proximalmente los cuerpos cavernosos se han dividido en los pilares individuales y la uretra se ubica contra el ligamento triangular. **B.** En el cuerpo del pene, la uretra se encuentra ubicada más centralmente y los cuerpos cavernosos están íntimamente fusionados, separados solo por fibras septales. El tejido esponjoso del cuerpo esponjoso ha quedado incorporado como los tejidos profundos del glande. **D.** Se ensancha el calibre de la fosa navicular, que está rodeada totalmente por el tejido eréctil esponjoso del glande peniano. (**A-D**, tomado de Jordan GH: Complications of interventional techniques of urethral stricture disease: Direct visual internal urethrotomy, stents and laser. En Carson C [ed]: Topics in Clinical Urology: Complications of Interventional Techniques. New York, Igaku-Shoin, 1996, págs. 86-94.)

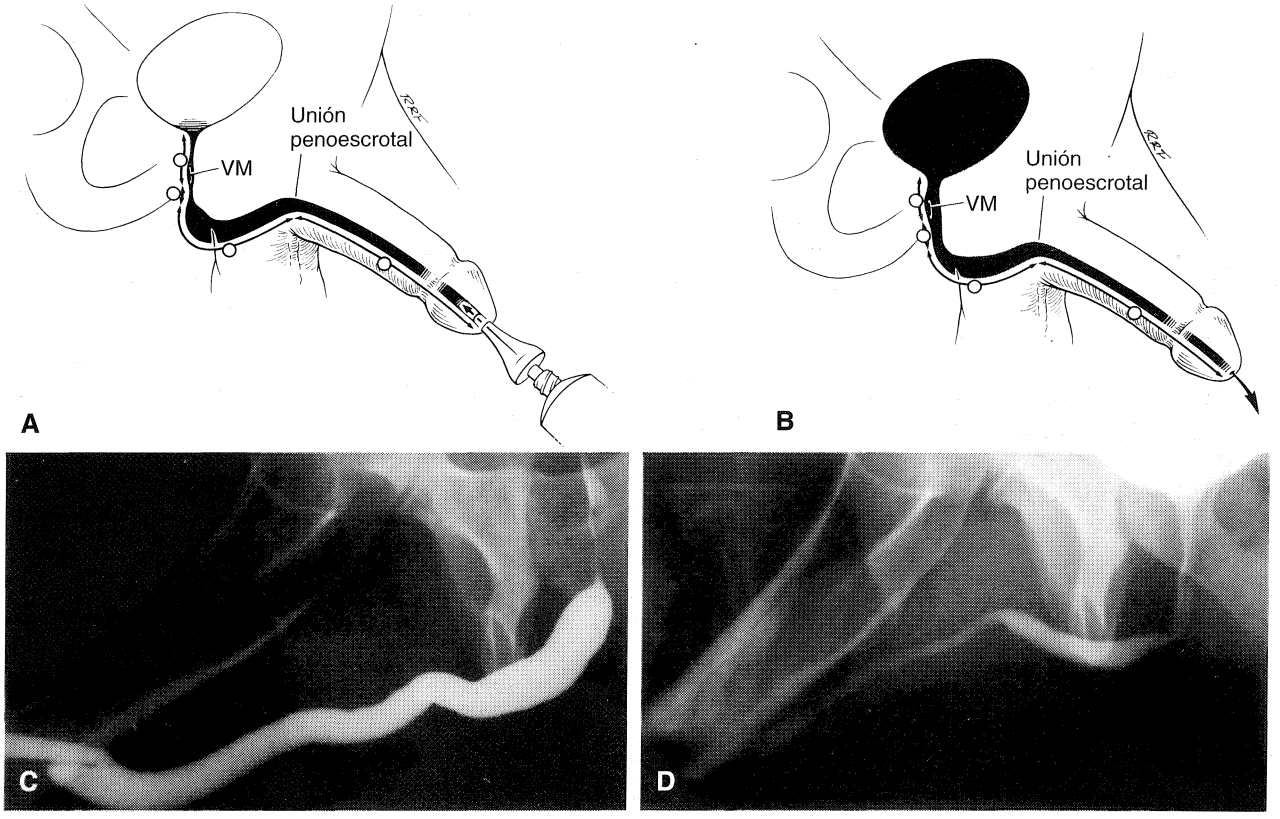


Fig. 110-29. A. Esquema del uretrograma retrógrado dinámico. **B.** Esquema de un uretrograma miccional dinámico. (**A** y **B**, tomado de McCallum RW: The adult male urethra. Urol Clin North Am 1979;17:227-244.)

nitis xerótica obliterante. En general la balanitis xerótica obliterante comienza con inflamación del glande y siempre conduce a una estenosis del meato, cuando no a una estrechez verdadera de la fosa navicular. La literatura sugiere la posibilidad de que la infección bacteriana sea la causa de los cambios cutáneos resultantes. Como se mencionó, existen ciertas evidencias que sugieren que la progresión de la estrechez hasta afectar finalmente la totalidad de la uretra anterior puede deberse a una micción forzada que produce intravasación de orina en las glándulas de Littre, inflamación de estas glándulas y tal vez microabscesos y espongiofibrosis profunda (véase fig. 110-12). Hasta lo que sabemos no se ha definido bien si los cambios uretrales y la fibrosis final también se relacionan con la lesión bacteriana. Aunque el uso de antibióticos parece limitar los síntomas miccionales obstructivos en estos pacientes, hasta lo que sabemos la literatura no muestra una resolución del proceso estenótico con el uso de antibióticos.

Lo que se conoce como estrechez congénita es una entidad difícil de comprender. **Cuando se observa el desarrollo embriológico de una estrechez donde naturalmente hay una fusión de estructuras (es decir, la uretra posterior y anterior), entonces es razonable sospechar estrechez congénita.** Sin embargo, el término *estrechez congénita* es usado por algunos autores para definir una estrechez para la cual no existe ninguna causa identificable. No obstante, nosotros proponemos que **solo es razonable definir una estrechez como congénita si no es una estrechez inflamatoria, si es corta y si no se asocia con antecedentes o posibilidades de traumatismo uretral.** Esto limitaría entonces el término *estrechez congénita* a las estrecheces de la uretra anterior halladas en lactantes antes de su deambulación. Definidas así las estrecheces congénitas serán claramente las más raras.



Fig. 110-30. "Venograma" del pene, la pelvis y la vena cava inferior después de un uretrograma retrógrado suave. (Tomado de Horton CE, Devine PC: Strictures of the male urethra. En Converse JM [ed.]: Reconstructive Plastic Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1977.)

Diagnóstico y evaluación

Los pacientes que tienen estrecheces uretrales presentan más a menudo síntomas miccionales obstructivos o infecciones del tracto urinario como prostatitis o epididimitis. Algunos pacientes también presentan retención urinaria. Sin embargo, con un interrogatorio cuidadoso, se observa que la mayoría de los pacientes han tolerado síntomas obstructivos miccionales severos durante mucho tiempo antes de progresar hasta la obstrucción completa.

No es raro que cuando un paciente no pueda evacuar, se intente pasar una sonda uretral. Cuando la sonda no pasa, se determina la naturaleza de la obstrucción mediante una uretrografía retrógrada dinámica. Así, la mayoría de los casos son manejados con dilatación aguda e indudablemente existen muchos casos en los cuales no es la mejor opción para el paciente. Cuando existen dudas, nosotros determinamos la naturaleza de la estrechez siempre que sea posible, y solemos colocar un catéter de cistostomía suprapúbica para tratar el cuadro agudo y dejar tiempo para diseñar un plan terapéutico más apropiado. **No se recomienda la práctica del pasaje a ciegas de sondas de calibre pequeño y de la dilatación a ciegas sin conocer la anatomía de la estrechez uretral.** Aunque no siempre se encuentran disponibles las imágenes detalladas, la endoscopia flexible se encuentra en casi todos los Estados Unidos. Como mínimo, es posible visualizar la estrechez y pasar un alambre guía bajo visión directa a través de la luz.

Para diseñar un plan terapéutico apropiado es importante determinar la localización, la longitud, la profundidad y la densidad de la estrechez (espongiofibrosis). La longitud y la localización de la estrechez se pueden determinar con radiografía, uretroscopia y ecografía. Se puede deducir la profundidad y la densidad de la cicatriz en el tejido esponjoso a partir del examen físico, el aspecto de la uretra en los estudios con contraste, el grado de elasticidad observado en la uretroscopia y la profundidad y la densidad de la fibrosis apreciada por la evaluación ecográfica de la uretra, aunque es posible que no se pueda evaluar toda la longitud de la espongiofibrosis con ecografía.

Es mejor llevar a cabo los estudios con contraste de la uretra mediante la supervisión directa del cirujano responsable del tratamiento del paciente o bajo ella. En 1979 McCallum y Colapinto describieron el uso de estudios radiológicos dinámicos y destacaron la necesidad de que estos estudios fueran dinámicos y no estáticos. En nuestra institución las imágenes incluyen estudios dinámicos que se logran durante la inyección retrógrada de material de contraste y mientras el paciente está evacuando. Aun con una maniobra suave, la extravasación durante la uretrografía retrógrada es posible en los pacientes en los cuales la uretra está muy inflamada (fig. 110-30). Por

esta razón, los estudios con contraste se deben llevar a cabo con material apropiado para la inyección IV y debe ser usado directamente del frasco o diluido según las pautas del fabricante. Los materiales de contraste que han sido espesados con jalea pueden ocasionar problemas y ofrecer poco en relación con el refuerzo de los estudios radiológicos. Morey y McAninch (1996a, 1996b) descubrieron la evaluación ecográfica en tiempo real de la uretra una vez llenada con una jalea lubricante o solución fisiológica. Sin embargo, es una concepción errónea la de que mediante la ecografía se logre siempre visualizar directamente la espongiofibrosis. No obstante, Morey y McAninch (1996a, 1996b) creen que la ecografía de la porción bulbar de la uretra determina con mayor exactitud la longitud de la estrechez, lo que podría ser importante cuando se considera una reparación de tipo anastomótico. Cuando el paciente no se encuentra en posición oblicua lateral exagerada para la uretrografía retrógrada, se subestima la longitud de la estrechez. Por último, es necesario saber que durante la uretrografía con contraste a veces se requiere más de una proyección para visualizar la estrechez (fig. 110-31).

Después de los estudios con contrate el examen endoscópico puede requerirse. El uso del cistoscopio flexible ha simplificado esta evaluación y, cuando se usa anestesia local, se observan pocos efectos adversos. Se puede pasar el endoscopio hasta la estrechez, y muchas veces no es necesario pasarlo más allá de este nivel. Además, no siempre es necesario y no suele ser beneficioso dilatar la estrechez en el momento de la evaluación endoscópica inicial. El equipo endoscópico pediátrico ha probado ser muy valioso para examinar la uretra cerca de un área de calibre estrecho sin necesidad de dilatar el área más estrecha. En el paciente que no puede orinar y que tiene un catéter suprapúbico los estudios de contraste combinados con endoscopia son muy útiles para definir la anatomía de la estrechez (fig. 110-32).

Sin embargo, debe evaluarse toda la uretra proximal y distal a la estrechez con endoscopia y colocación de bujías durante la cirugía para asegurarse de que toda la uretra afectada sea incluida en la reconstrucción. Aunque la presión hidráulica generada por la micción puede mantener permeables los segmentos proximales a la estrechez, a menos que estos segmentos estén incluidos en la reparación, corren riesgo de contracción después que se alivia la obstrucción del segmento de calibre estrecho con la reconstrucción. Por esta razón, cualquier área anormal de la uretra que sea proximal a un segmento de calibre angosto de la estrechez debe tratarse con cuidado. Cuando la luz no parece demostrar evidencia de poca distensibilidad, presu-

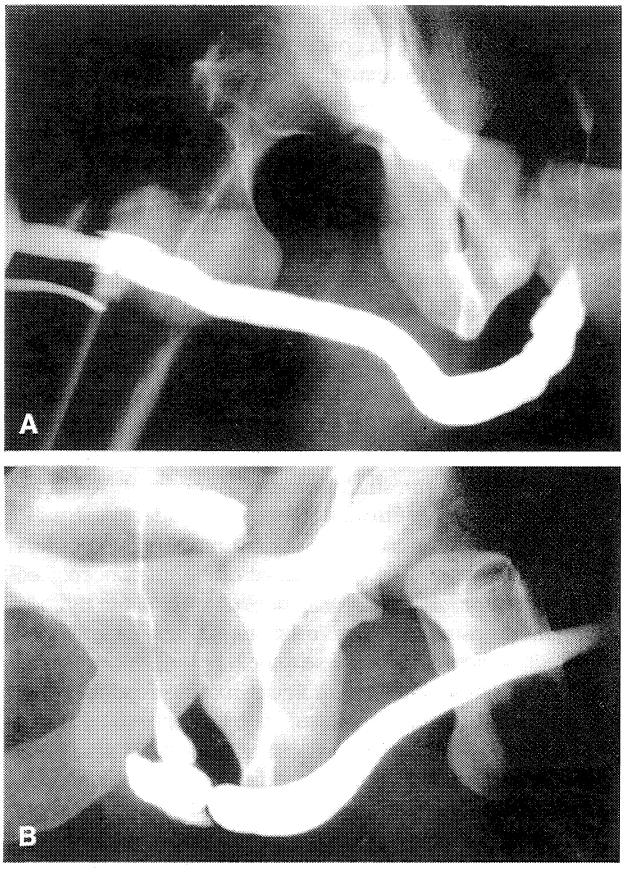


Fig. 110-31. Uretrograma retrógrado: **A.** Un uretrograma retrógrado dinámico oblicuo posterior derecho no define la situación. El material de contraste fluye pasando un área irregular en el bulbo posterior y a través del esfínter externo tónico del verumontanum. **B.** Un uretrograma retrógrado dinámico oblicuo posterior izquierdo muestra la estrechez en el mismo paciente con un divertículo interpuesto. (**A** y **B**, tomado de Walsh PC y col.: Campbell's Urology, 6th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1992.)

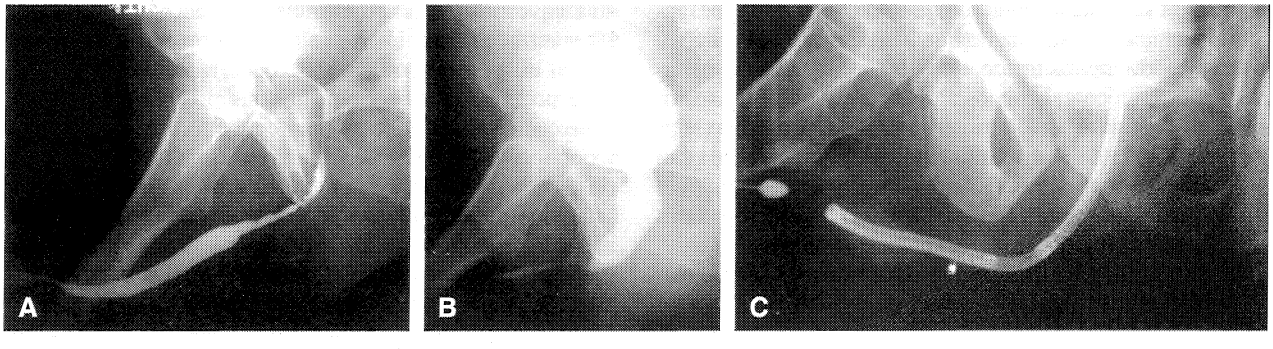


Fig. 110-32. Estudio que usa la endoscopia combinada con un estudio de contraste. Obsérvese que la técnica define bien la longitud de los segmentos obliterados de la uretra.

mimos que el área no está involucrada en una estrechez activa. Sin embargo, la conización de la uretra sugiere su participación en la cicatriz.

En algunos pacientes la uretra cerca de un área estrecha puede ser confusa en relación con su potencial para desarrollar una constricción continua después de la reconstrucción. En algunos pacientes hemos observado que es útil colocar un catéter suprapúbico para desfuncionalizar la uretra. Después de 6 a 8 semanas, puede observarse la constricción de un área que fue hidrodilatada con la micción.

TRATAMIENTO DE LA ESTRECHEZ URETRAL

Aunque el tratamiento de la estrechez uretral se remonta a las bases de nuestra especialidad, el progreso importante logrado en los últimos 30 años permite reconstruir de manera confiable muchas de las estenosis más complejas en una sola etapa. En el pasado se usaba un concepto conocido como *escalera reconstructiva* como pauta terapéutica para las estrecheces uretrales. Ese concepto se basó en el principio de que siempre se debe intenar primero el procedimiento más sencillo y a veces incluso repetirlo antes de elegir otros más complejos. Este enfoque se considera arcaico en la reconstrucción uretral moderna.

Tanto el paciente como el médico deben tener un buen conocimiento de la meta del tratamiento antes de efectuar la elección terapéutica. Para este fin se deben analizar las opciones terapéuticas con el paciente, tomando la precaución de destacar el probable resultado en relación con la "curación". Algunos pacientes prefieren el tratamiento de las estrecheces y deciden someterse a dilataciones periódicas en el consultorio, el hogar o en el hospital, en lugar de someterse a una cirugía a cielo abierto técnicamente compleja. Otros pacientes pueden tener una "curación" como objetivo y eligen el tratamiento quirúrgico; muchos procedimientos quirúrgicos actuales tienen tasas de éxito mayores del 90 al 95% para muchas estrecheces.

Dilatación

La dilatación uretral es el tratamiento más antiguo y más simple de la estrechez uretral, y en el paciente con una estrechez epitelial sin espongiofibrosis es curativa. La meta de este tratamiento, concepto que a menudo se olvida, es estirar la cicatriz sin producir otras nuevas. Si durante la dilatación se observa sangrado, la estrechez ha sido desgarrada en lugar de estirada, lo que ha lesionado más el área.

El método menos traumático para estirar la uretra consiste en usar técnicas menos agresivas en múltiples sesiones terapéuticas. Nosotros creemos que el método más seguro de dilatación uretral actualmente disponible es el uso de catéteres uretrales con balón. Estos catéteres pueden fijarse a una punta filiforme y pasarse sobre un alambre guía o bien tener una punta acodada.

Uretrotomía interna

La *uretrotomía interna* se refiere a cualquier procedimiento que abre la estrechez al realizar una incisión o una ablación de ella por vía transuretral. El procedimiento de la uretrotomía comprende la incisión del tejido sano para permitir que la cicatriz se amplíe (liberación de la contractura de la cicatriz) y aumentar la luz. El objetivo es mantener un calibre luminal más grande después de la cicatrización.

Con la aposición epitelial, la cicatrización de la herida ocurre por primera intención. La uretrotomía interna no permite una aproximación epitelial sino que más bien intenta separar el epitelio cicatrizado para que ocurra la curación por segunda intención. En la curación por segunda intención la epitelización progresa desde los bordes de la herida, haciéndose más lenta a medida que progresa. También participan las fuerzas de contracción de la herida, que no deben confundirse con la contracción de la cicatriz. La contracción de la herida cierra el defecto de ésta y limita el tamaño del área que requiere epitelización, lo que acelera la curación del defecto de superficie. Sin embargo, en el caso de la uretrotomía interna la contracción de la herida simplemente intenta reaproximar los bordes de la cicatriz, dando inicio al proceso de curación. Si la epitelización progresa totalmente antes de que la contracción de la herida estreche significativamente la luz, la uretrotomía interna puede ser un éxito. Si la contracción de la herida estrecha en forma significativa la luz antes de completada la epitelización, ha ocurrido una recurencia de la estrechez.

Muchos cirujanos han aprendido a realizar una uretrotomía interna realizando una sola incisión en la posición de hora 12. Sin embargo, esta localización podría ser cuestionada sobre la base de la localización de la uretra en el interior del cuerpo esponjoso (véase fig. 110-28). En el examen de un corte transversal del cuerpo esponjoso se puede ver que la porción más delgada de la cara anterior está en la posición entre hora 10 y hora 2. Asimismo, la distancia entre la pared anterior de la uretra y los cuerpos cavernosos es corta en la porción bulbar de la uretra y un solo corte en hora 12 podría penetrar rápidamente el cuerpo esponjoso y extenderse al ligamento triangular; aunque es posible que no ingresara en los cuerpos cavernosos, un corte profundo podría entrar en el espacio intracrural. Distalmente, aunque la porción anterior del cuerpo esponjoso es más gruesa, una incisión profunda en las porciones más distales de la uretra anterior también entraría en los cuerpos cavernosos y estas incisiones se han asociado con disfunción eréctil supuestamente debida a una disfunción venoclusiva cavernosa local. Las incisiones enérgicas en hora 10 y en hora 2 en la uretra bulbar corren el riesgo de causar el mismo problema. Se debe tener en mente que si se presenta una espongiofibrosis profunda, es imposible curar la estrechez mediante una uretrotomía interna y por lo tanto estas incisiones profundas son innecesarias.

La complicación más frecuente de la uretrotomía interna es la recurrencia de la estrechez. Las complicaciones menos frecuentes observadas de la uretrotomía interna incluyen sangrado (casi siempre asociado con erecciones inmediatamente después del procedimiento) y extravasación del líquido de irrigación en los tejidos periesponjosos. Sin embargo, estas complicaciones son raras actual-

mente debido al uso menos frecuente de una uretrotomía interna agresiva como modalidad terapéutica para las estrecheces uretrales. Se debe usar solución fisiológica como solución de irrigación cuando se realiza una uretrotomía interna bajo visión directa.

Un problema importante cuando se evalúan las tasas de eficacia de la uretrotomía interna es que no hay muchos datos sobre la etiología de las estrecheces tratadas con uretrotomía interna. Además, la literatura no es clara en relación con el objetivo de la uretrotomía interna. Para muchos autores una uretrotomía interna es satisfactoria si ofrece un alivio transitorio. Por lo tanto, en muchos casos se ha comunicado que la uretrotomía interna es exitosa a pesar del hecho de que se ha asociado con una recurrencia eventual de la estrechez. Una comunicación publicada por Santucci y McAninch (2001) en la que se emplearon técnicas actuariales muestra que la tasa de eficacia para la curación de la uretrotomía interna es de aproximadamente el 20%. Las evaluaciones de Pansadoro y Emiliozzi (1996) y de otros autores muestran que la tasa de eficacia para la curación de la uretrotomía interna bajo visión directa es de alrededor del 30 al 35%. Ese análisis también muestra que prácticamente no existe ningún aumento de la tasa de eficacia con una segunda uretrotomía interna. **Los datos muestran que las estrecheces en la uretra bulbar menores de 1,5 cm de longitud no asociadas con una espongiofibrosis profunda y densa (es decir, lesiones en silla de montar) pueden manejarse con uretrotomía interna con una tasa de eficacia a largo plazo del 74%. El estudio de Pansadoro no tuvo ningún éxito a largo plazo para las estrecheces tratadas fuera de la uretra bulbar.**

Debido a esta tasa de eficacia tan baja se han empleado varias técnicas para oponerse al proceso de contracción de la herida y evitar la recurrencia de la estrechez. Uno de los métodos consiste en dejar una sonda Foley permanente hasta durante 6 semanas después de la uretrotomía, con la esperanza de que la uretra se moldee alrededor de la sonda al cicatrizar. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que la tasa de fracaso del cateterismo a largo plazo después de la uretrotomía interna es similar a la observada con 3 a 7 días de cateterismo, e incluso 6 semanas no constituyen un tiempo suficiente para oponerse a las fuerzas de contracción de la herida.

Otra técnica usada para oponerse a las fuerzas de contracción de la herida después de la uretrotomía interna es la autocateterización doméstica o la obturación uretral doméstica. Después de la uretrotomía interna los pacientes generalmente tienen colocado una sonda permanente durante un período de 3 a 5 días. Cuando se retira la sonda, el paciente comienza con un régimen de obturación uretral. La mayoría de los regímenes requieren cateterizaciones más frecuentes al comienzo del período de recuperación, con un esquema de reducción en los 3 a 6 meses siguientes. Muchos autores han comunicado una mayor tasa de curaciones usando autocateterización combinada con uretrotomía interna. Sin embargo, nuestra experiencia ha sido que la estrechez siempre se repite cuando el paciente suspende la autobturación, independientemente del tiempo que la haya usado; si se comprende esto, se pueden manejar en forma eficaz los problemas cuando se indica un régimen de dilatación uretral con el paciente bien motivado.

Los tutores uretrales (transitorios o permanentes) constituyen otra modalidad usada para oponerse a las fuerzas de contracción de la herida después de la uretrotomía interna o la dilatación. Los tutores uretrales transitorios están ideados para evitar que el proceso de epitelización incorpore el tutor en la pared uretral y se dejan colocados hasta durante 6 meses a 1 año antes de retirarlos. La mayor experiencia con estos tutores transitorios proviene de Israel (Yacchia y Beyar, 1991) donde se comunica una buena tasa de eficacia en series pequeñas.

La mayor parte de la experiencia con los tutores permanentes proviene de Europa y el Reino Unido. Milroy (1993) ha comunicado una tasa de eficacia del 84% a los 4,5 años usando el Urolume® permanente (Rousseau y col., 1987; Sigwart y col., 1987; Milroy y col., 1988, 1989, 1996; Sarramon y col., 1990; Ashken y col., 1991; Krah y col., 1992; Sneller y Bosch, 1992; Verhamme y col., 1993; Badlani y col., 1995; Jordan, 1997; Tillem y col., 1997; Brandes y McAninch, 1998). El Urolume, fabricado a partir de una aleación, está ideado para ser incorporado en la pared de la uretra y el cuerpo esponjoso (fig. 110-33). Los datos disponibles muestran que es mejor emplear el tutor para las estrecheces relativamente cortas de la uretra bulbar asociadas con una espongiofibrosis mínima. Sin embargo, se trata de las estrecheces que son reconstruidas con mayor éxito con técnicas a cielo abierto, que ofrecen mejores tasas de eficacia a largo plazo.

Los tutores de implantación permanente se asocian con algunas complicaciones. Solo deben colocarse en la uretra bulbar, y cuando son colocados más allá del área de la uretra escrotal su colocación se ha asociado con dolor al sentarse y durante el coito. Algunos pacientes (sobre todo los pacientes jóvenes) refieren dolor perineal, a menudo con una actividad enérgica, aun después de implantar el tutor en la uretra bulbar profunda. Además, las estrecheces bulbares y más largas requieren el uso de dos tutores que se colocan superpuestos. Éstos pueden migrar lejos uno de otro y dejar una brecha entre ellos en donde la recurrencia de la estrechez es inevitable. Cuando esto ocurre se coloca un tercer tutor para atravesar la brecha.

También existen contraindicaciones específicas para el uso del Urolume. Se ha demostrado que los pacientes que se han sometido a una reconstrucción uretral previa por sustitución, sobre todo en donde la piel ha sido incorporada en la uretra, no son buenos candidatos para el Urolume porque el contacto del tutor con la piel se asocia con una reacción hipertrófica patológica. Estos pacientes experimentan goteo posmiccional y, en algunos casos, la reacción hipertrófica puede ser tan grave que aparece la recurrencia funcional de la estrechez. Otro subgrupo de pacientes que tampoco son buenos candidatos para el Urolume son aquellos con estrecheces asociadas con espongiofibrosis profunda. Los pacientes incluidos en esta categoría son aquellos que han sufrido lesiones con separación uretral y lesiones en silla de montar asociadas con fibrosis profunda. En el momento en que se escribe este libro el Urolume está aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos. El prospecto del producto contraindica claramente su uso en

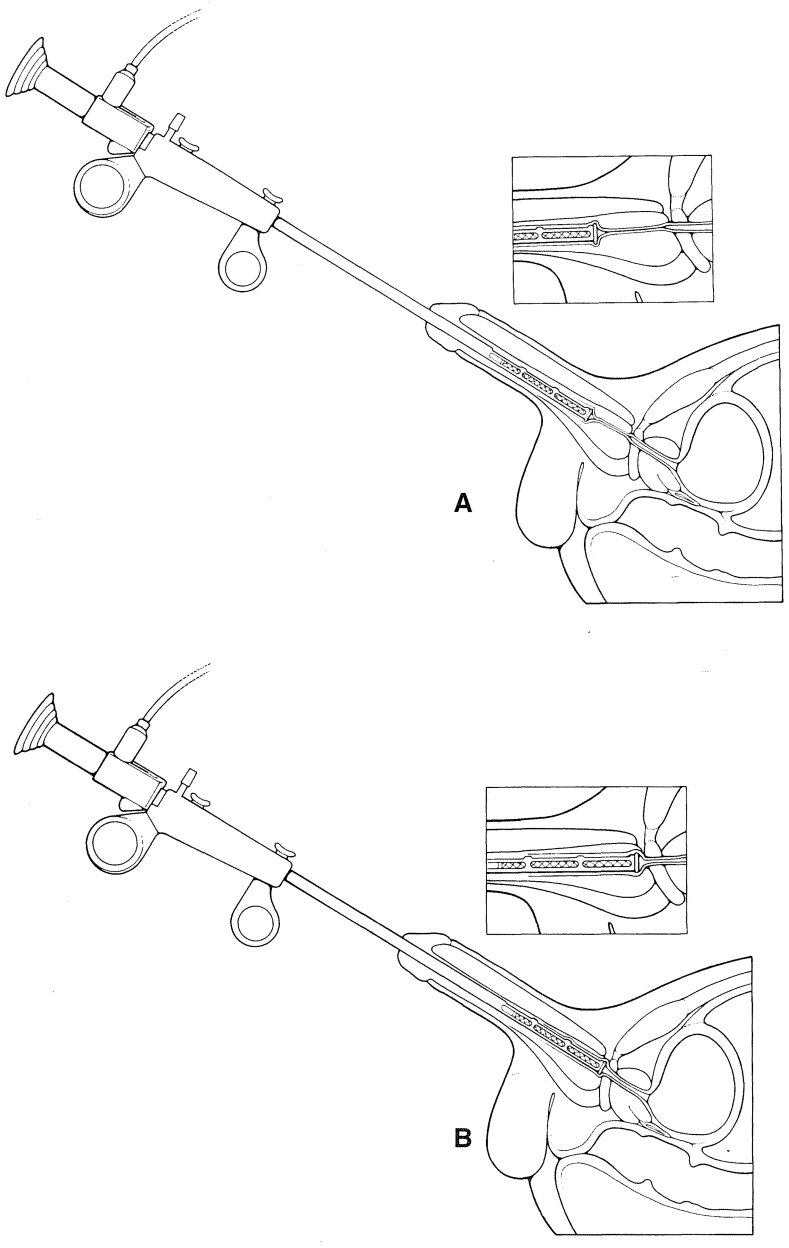


Fig. 110-33. Técnica de colocación de un tutor uretral permanente (Urolume®) para la estrechez de la uretra bulbar proximal. **A.** La estrechez uretral ha sido dilatada o incidida. Se hace avanzar el dispositivo con un tutor hasta el área de la estrechez. **B.** Se hace avanzar el dispositivo hasta el esfínter uretral externo.

La ilustración continúa en la página siguiente

los pacientes con defectos con separación de la uretra posterior. Muchos autores saludaron la llegada del Urolume como una panacea. Se está acumulando experiencia no solo con el uso del Urolume sino también con el mal uso del dispositivo, y por lo tanto se deben tomar precauciones para su uso. Algunos centros europeos lo están recomendando actualmente solo en los pacientes mayores de 50 años o que tienen otros problemas clínicos importantes y que consideran menos atractiva la opción de una reconstrucción uretral prolongada a cielo abierto. En nuestro centro hemos visto adolescentes con implantes, muchos por separación de la uretra posterior, pacientes con tutores palpables en el cuerpo del pene y pacientes que tienen tanto tutores prostáticos como uretrales, todas contraindicaciones absolutas. Hemos visto pacientes en los que se colocan hasta seis tutores, y si bien el número máximo no está definido de forma absoluta, si el tutor no funciona, probablemente sería prudente derivar al paciente para la reconstrucción, que es posible con resultados aceptables (86% con un seguimiento medio de 25 meses) (Barbagli y col., 1999). La colocación de otros tutores, excepto cuando se colocaron originariamente dos tutores que luego se desplazan separándose, es inútil.

Láseres

Los tipos de láseres que se han usado para el tratamiento de la estrechez uretral incluyen dióxido de carbono, argón, KTP, Nd:YAG, holmio:YAG (Ho:YAG) y láseres excimérico. La figura 110-34 muestra las longitudes de onda de los láseres en comparación con las de la hemoglobina y el agua.

El láser ideal para el tratamiento de la estrechez uretral sería uno que vaporice totalmente el tejido, no

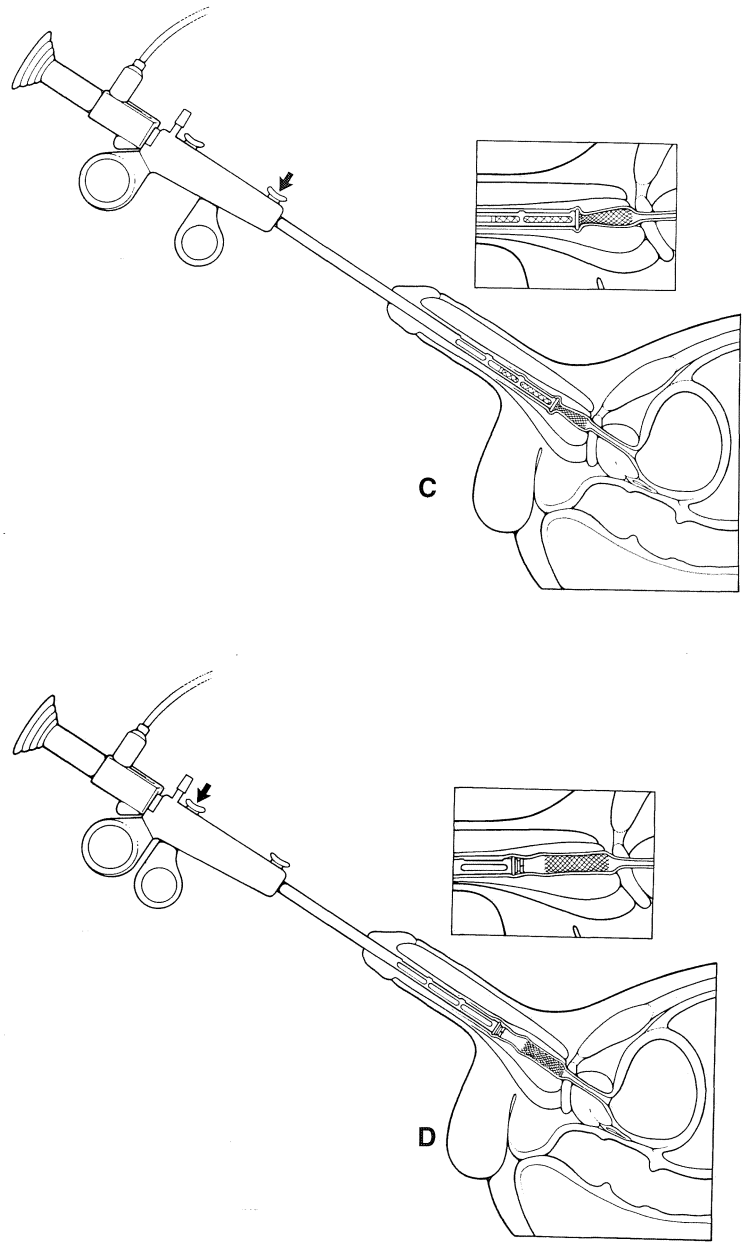


Fig. 110-33. *Cont.* **C.** Se hace avanzar el tutor, pero no es desplegado del dispositivo. La posición correcta en relación con el esfínter externo es visualizada directamente. **D.** El tutor, luego de ser colocado correctamente, es desplegado del dispositivo. *Continúa.*

afecte tanto el tejido periférico, no sea absorbido por el agua y se propague fácilmente a lo largo de una fibra. Aunque el láser de dióxido de carbono parece ser el más apropiado, debe usarse con un cistoscopio de gas, con el peligro potencial de una embolia de dióxido de carbono.

Tanto para los láseres de argón como para los Nd:YAG el mecanismo de acción es la necrosis térmica, que tiene un potencial importante de daño del tejido periférico en lugar de la vaporización. El láser de Nd:YAG también se ha usado con una fibra desnuda en el modo de contacto. Una fibra desnuda tiene el riesgo de dispersión anterógrada. Cuando se usa en el modo de contacto, la energía del YAG es transferida a una punta de zafiro. Los autores que recomiendan el uso de un láser de contacto sugieren que oblitera la cicatriz por vaporización; sin embargo, los resultados del uso de estas fibras no son mejores que los observados con el uso de la uretrotomía interna visual directa con criobisturí.

Un láser de KTP es esencialmente un láser de Nd:YAG que ha atravesado un cristal KTP, lo que reduce la profundidad de penetración. Una uretrotomía con láser de KTP se logra pasando la fibra sobre el tejido cicatrizal para realizar cortes de uretrotomía. El láser de Ho:YAG tiene propiedades similares al láser KTP y al igual que él proporciona un corte por contacto directo y vaporización con una dispersión anterógrada mínima. Se está acumulando experiencia con el láser de Ho:YAG; puede ocupar un lugar en el manejo de algunas estrecheces, en particular, las estrecheces que son relativamente aisladas y cortas. El láser excimérico es un verdadero láser vaporizador que se asocia con poca dispersión anterógrada o necrosis del tejido periférico. Se ha comunicado poca experiencia con este láser, pero se justifica indudablemente la investigación futura.

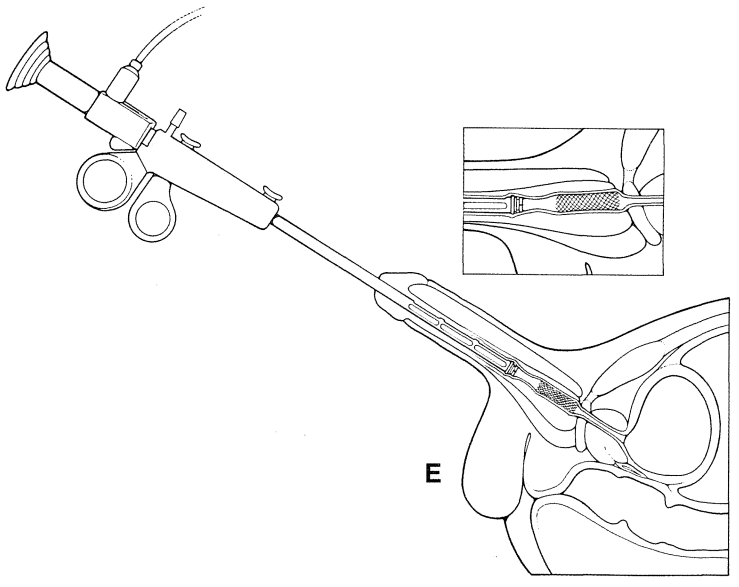


Fig. 110-33. *Cont.* **E.** Se retira la herramienta de entrega y se deja el tutor ubicado a través del área de la estrechez. En los Estados Unidos la endoprótesis Urolume de American Medical Systems se encuentra solo disponible para uso experimental. (**A-E**, cortesía de American Medical Systems, Inc., Minnetonka, Minn.)

Hasta la fecha los resultados de la uretrotomía con láser son variados. Sin embargo, con el advenimiento de los nuevos láseres y la experiencia con ellos, se pueden obtener mejores resultados.

Reconstrucción a cielo abierto

Escisión y reanastomosis

En la actualidad se ha demostrado con certeza que la técnica más confiable de reconstrucción uretral posterior es la escisión completa del área de fibrosis, con una reanastomosis primaria de los extremos normales de la uretra anterior (fig. 110-35). **Los mejores resultados se logran cuando se observan los siguientes puntos técnicos: 1) se escinde totalmente el área de fibrosis, 2) se espatula ampliamente la anastomosis uretral y se crea una anastomosis ovoide grande y 3) la anastomosis está libre de tensión.**

El éxito de este procedimiento reside en una movilización enérgica del cuerpo esponjoso. De esta forma, el desarrollo del espacio intercrural y el desprendimiento del músculo bulboesponjoso del cuerpo perineal, se pueden escindir y volver a anastomosar trayectos largos de estrechez. En algunos casos se pueden escindir totalmente estrecheces de hasta 3 a 4 cm y es factible una reanastomosis primaria de la uretra anterior. Para las estrecheces bulbares cortas muy proximales se puede facilitar una anastomosis sin tensión mediante la disección de la uretra membranosa (fig. 110-36). Como regla, cuanto más próxima esté la uretra membranosa de la estrechez, más larga puede ser y se puede reconstruir aun con técnicas anastomóticas. En muchos casos de estrecheces proximales es preferible una anastomosis de un solo plano.

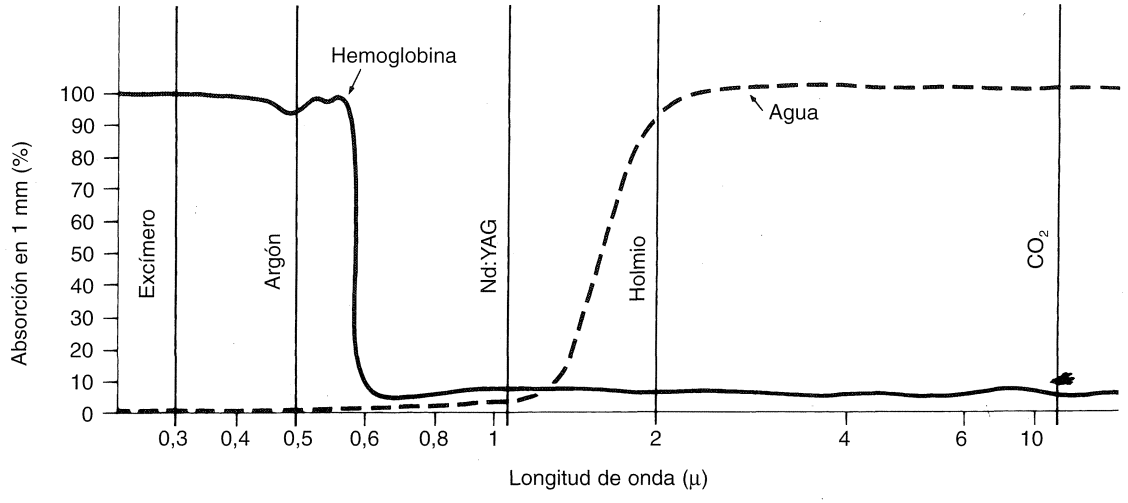


Fig. 110-34. Absorción de hemoglobina y agua en función de los láseres médicos que se han usado para el tratamiento de las estrecheces. (Tomado de Jordan GH: Complications of interventional techniques of urethral stricture disease: Direct visual internal urethrotomy, stents and laser. En Carson C [ed.]: Topics in Clinical Urology: Complications of Interventional Techniques. New York, Igaku-Shoin, 1996, págs. 86-94.)

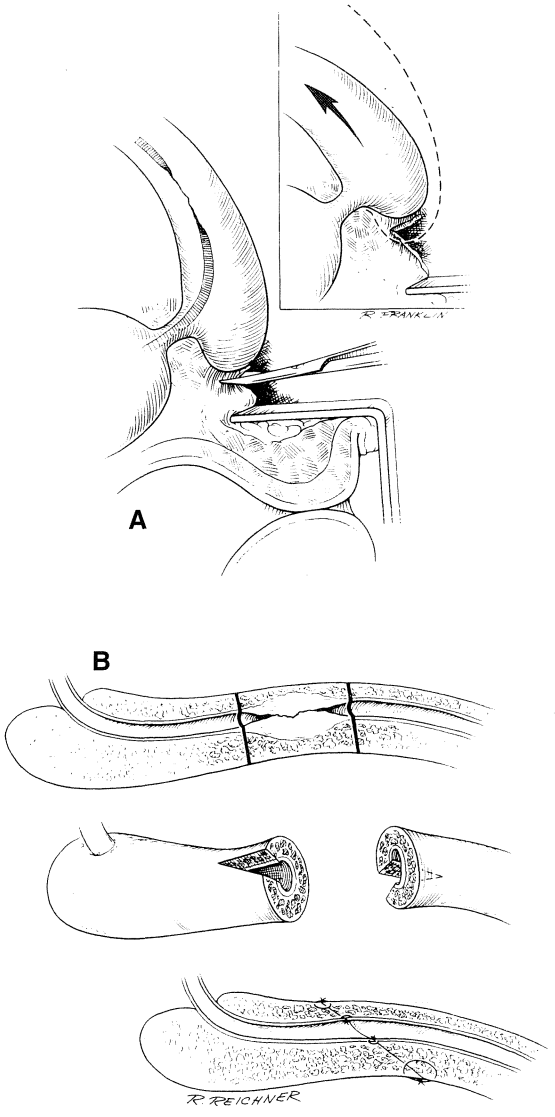


Fig. 110-35. Técnicas para escisión y reanastomosis primaria de la estrechez de la uretra anterior. **A.** El músculo bulboesponjoso es liberado de su inserción en los cuerpos perineales. No se seccionan las arterias para el bulbo. Esta técnica permite movilizar distalmente la uretra y, combinada con la disección del espacio intracrural, puede acortar el camino de la uretra aproximadamente en 1 a 1,5 cm. **B.** Técnica de una anastomosis espatulada primaria después de la escisión de una estrechez de la uretra anterior. (**A** y **B**, tomado de Jordan GH: Principles of plastic surgery. En Droller MJ (ed.): Surgical Management of Urologic Disease: An Anatomic Approach. Philadelphia, Mosby-Year Book, 1992, págs. 1218-1237.)

Cuando la longitud de la estrechez impide la escisión total de la fibrosis con una anastomosis primaria, se requiere la transferencia tisular.

Escisión y transferencia tisular

Cuatro injertos que se han usado para la reconstrucción uretral son el injerto cutáneo de espesor completo, el injerto cutáneo de espesor dividido, el injerto de epitelio vesical y el injerto de mucosa bucal (véase fig. 110-1). Las características y la microvascularidad de estos injertos se analizan antes en este capítulo en la sección "Principios de la cirugía reconstructiva".

En años anteriores casi se abandonó la reconstrucción de la uretra con injertos a favor de las técnicas de reconstrucción con colgajos. Sin embargo, desde fines de la década de 1990 existe el resurgimiento del interés en el uso de injertos y específicamente en el uso de injertos de mucosa bucal. Se ha demostrado que los injertos son empleados con más éxito en el área de la uretra bulbar cuando la uretra está envuelta por la musculatura de los músculos isquiocavernosos. Se pueden aplicar los injertos en la cara ventral de la uretra; sin embargo, una uretrotomía ventral solo parece ser ventajosa si se combina con la espongioplastia (fig. 110-37A). La espongioplastia requiere que el cuerpo esponjoso adyacente al área de la estrechez sea relativamente normal y esté libre de fibrosis. Nosotros preferimos realizar una uretrostomía lateral (véase fig. 110-37B) o un injerto dorsal (véase fig. 110-37C). La colocación de la uretrostomía lateralmente permite exponer la uretra mientras se corta a través del cuerpo esponjoso, en donde es relativamente más fina, lo que limita así el sangrado y aumenta al máximo la exposición. Además, se puede suturar el injerto al lecho muscular subyacente, con la esperanza de mejorar la movilización y la aproximación del lecho del injerto. La reconstrucción uretral de Monseur (1980) era una técnica que se aplicaba solo en algunos centros seleccionados. En esta técnica se creaba una uretrostomía a través de la estre-

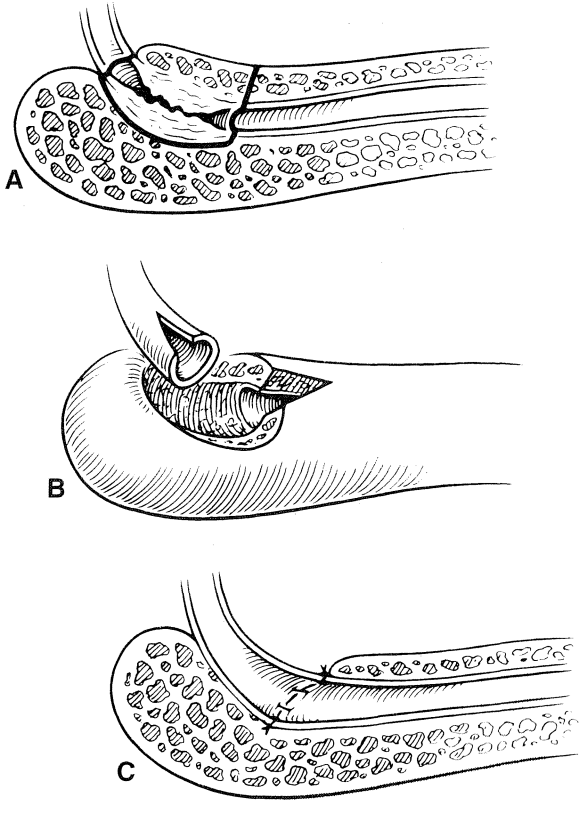


Fig. 110-36. Técnica de escisión de la estrechez muy proximal de la uretra bulbar con reanastomosis. Esta técnica se ve facilitada con la disección de la uretra membranosa.

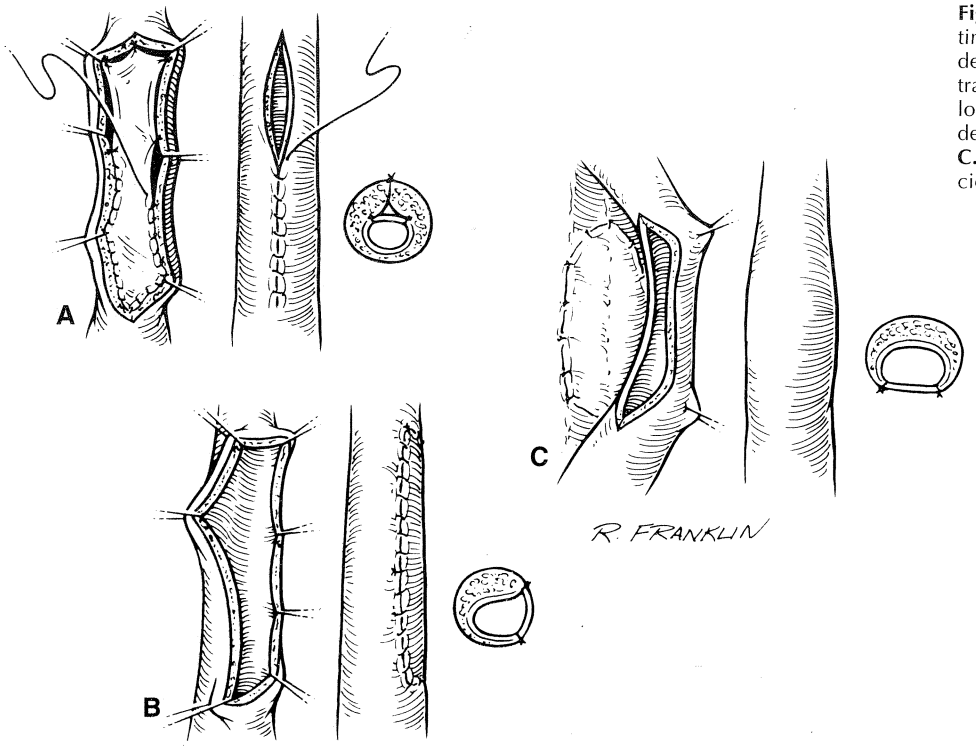


Fig. 110-37. Diagrama de distintas técnicas de colocación de injertos. **A.** Colocación ventral con espongioplastia. **B.** Colocación lateral con acolchado del músculo isquiocavernoso. **C.** Colocación dorsal con fijación separada del injerto.

chez sobre la pared dorsal. Se suturaban luego los bordes de la estrechez abiertos al ligamento triangular subyacente, a los cuerpos cavernosos o a ambos. Barbagli (1995) ha modificado la técnica de Monseur (fig. 110-38). En esa modificación la uretrostomía es a través de la estrechez sobre la pared dorsal. En el área de la uretrostomía se aplica luego un injerto, se lo fija extendido al ligamento triangular, a los cuerpos cavernosos o a ambos. Por su parte, se suturan luego los bordes de la estrechez a los bordes del injerto y a las estructuras adyacentes. Los resultados de esta técnica son promisorios. El seguimiento temprano ha dado resultados extremadamente buenos. La técnica del injerto dorsal puede emplearse con la escisión de la estrechez y una anastomosis en banda (procedimiento anastomótico aumentado). Otra opción es aplicar en dos etapas un injerto cutáneo de espesor dividido en malla, un injerto de mucosa bucal o el injerto cutáneo de espesor completo auricular posterior. En la primera etapa del procedimiento del injerto en malla nosotros colocamos un injerto cutáneo de espesor intermedio sobre la aponeurosis del dartos (fig. 110-39). Si se coloca inmediatamente en la túnica albugínea o los cuerpos cavernosos, la incapacidad para movilizar el injerto dificulta la tubularización de la segunda etapa. Sin embargo, existe

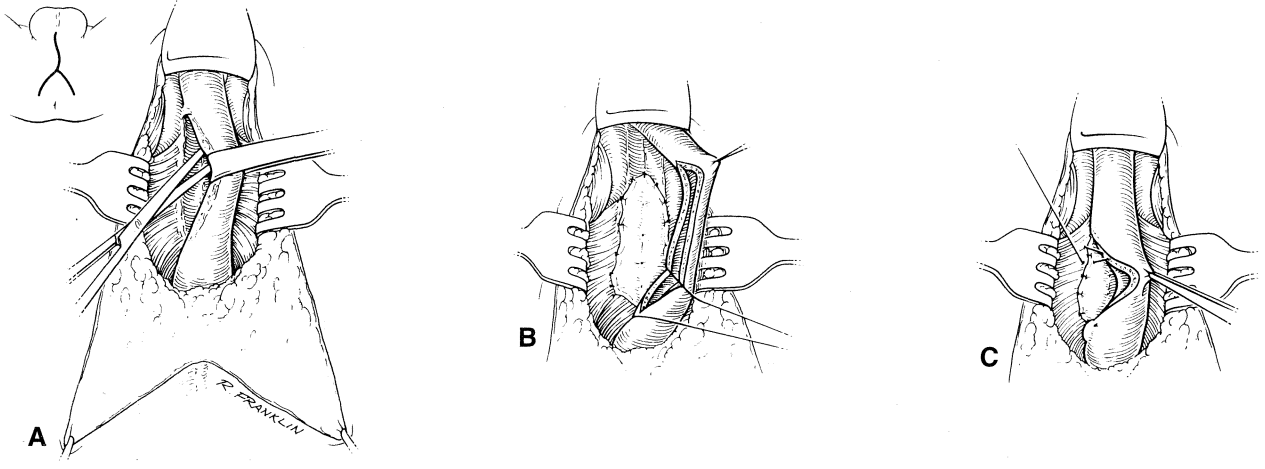


Fig. 110-38. Técnica de colocación dorsal de injerto –popularizada por Barbagli–. **A.** Se desprende el cuerpo esponjoso del ligamento triangular y los cuerpos cavernosos. **B.** Se crea una uretrolitotomía dorsal. Se extiende el injerto, se lo fija a los cuerpos cavernosos. Obsérvese la incisión en corteza de pastel. **C.** Se suturan luego los bordes del cuerpo esponjoso al injerto y a los cuerpos cavernosos.

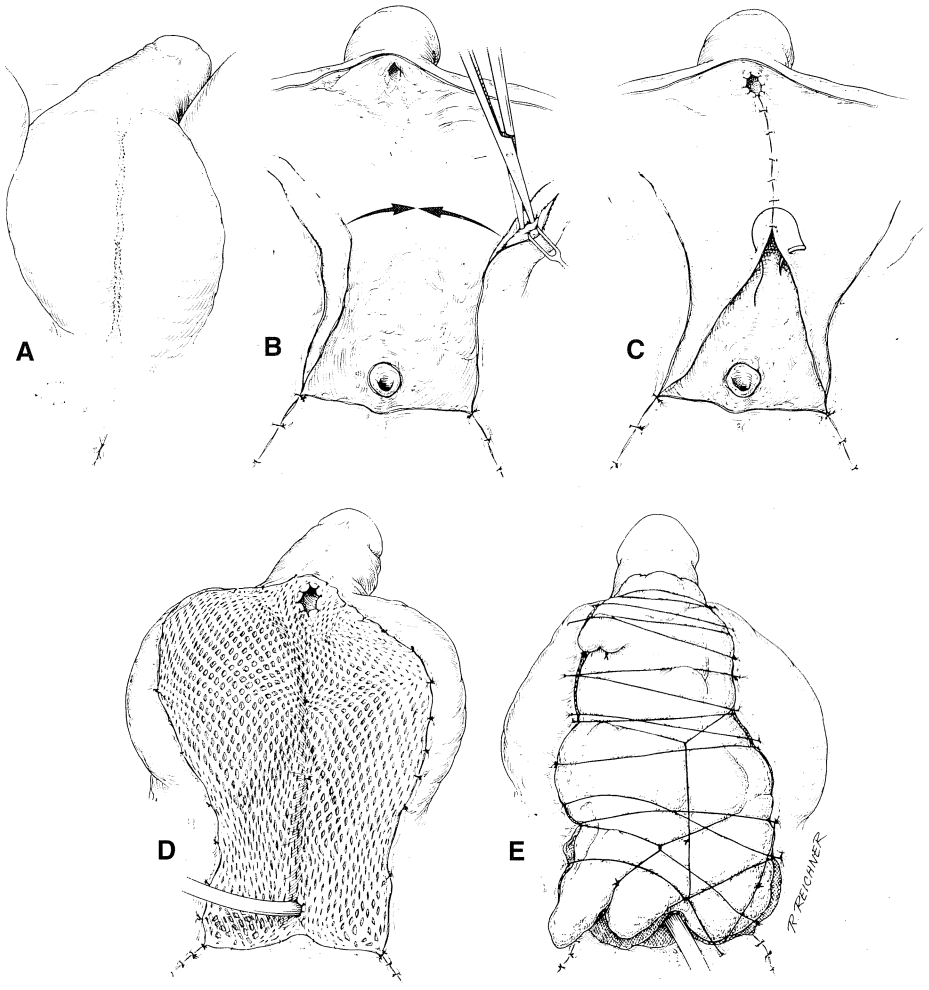


Fig. 110-39. Uretroplastia con injerto en malla, primera etapa, en pacientes con estrecheces largas en los cuales se ha usado el tejido disponible. **A.** Se escinde totalmente la uretra estrechada o solo se deja una banda dorsal de epitelio. Se moviliza la fascia del dartos (**B**) y se la trae (**C**) para cubrir la túnica albugínea y la cicatriz en el defecto con tejido vascularizado. **D.** Se toma un injerto de piel de espesor dividido de las nalgas o la superficie interna del muslo y se forma una malla en el dermatoma de Padgett con un transportador usando una razón 1:5:1 y se la coloca en el sitio de la uretra escindida como un injerto abierto, sin expandir la malla. Si se deja una banda como techo, se sutura el epitelio de la uretra al injerto. **E.** Se cubre el injerto con gasa xeroforme y se asegura un cabezal grueso de guata de Dacron en el lugar con puntos ligados. Se deja un catéter Foley en la uretra proximal (**A-E**, tomado de Devine JC hijo, Jordan GH: Strictures of the anterior urethra, Parte II. AUA Update Series 1990;9[26].)

la ventaja de contar al menos con una banda en la línea media del injerto adherida a los cuerpos cavernosos. Más tarde se realiza la cirugía de segunda etapa para tubularizar el injerto (fig. 110-40). Aunque Schreiter y Noll (1989), que describieron por primera vez el procedimiento, a menudo prosiguen hasta la segunda etapa en 3 a 4 meses, nosotros esperamos 12 meses entre ambas etapas. Se ha observado que este procedimiento es útil para determinados casos tanto en los Estados Unidos como en Europa; sin embargo, en los Estados Unidos su uso se ha limitado principalmente a los casos más difíciles y se sigue realizando la reconstrucción en una sola etapa en la gran mayoría de los casos. Como ya mencionamos, las técnicas de injerto en etapas han sido usadas con mucha eficacia en los pacientes con hipospadias complicado.

Se han propuesto algunas aplicaciones de los islotes de piel genital, movilizados sobre la aponeurosis del dartos del pene o la túnica dartos del escroto, para reparar la estrechez uretral. **En el pasado estas "operaciones de colgajo" se consideraban procedimientos separados. Nosotros sugerimos que todos estos procedimientos son realmente aplicaciones diferentes de un único concepto, propuesto por los estudios de microinyecciones de Quartey** (1983). Como mencionamos, los islotes de piel pueden considerarse transitorios sobre colgajos de fascia, y el diseño de los colgajos para la reconstrucción uretral puede ser similar al diseño de colgajos para la reconstrucción en general.

Existen tres consideraciones importantes en el uso de colgajos en la reconstrucción uretral: 1) la naturaleza del tejido del colgajo, 2) su vasculatura y 3) su mecanismo de transferencia. Además, respecto del sitio donante es más conveniente usar las áreas de piel genital redundante sin pelo.

Si la redundancia es dorsal, el islote de piel puede ser orientado en forma transversal y movilizado sobre la aponeurosis del dartos dorsal según las técnicas descritas por Duckett en Standoli en 1984 (fig. 110-41). Si hay redundancia de la piel ventral, el islote de piel puede movilizarse como un islote longitudinal ventral. Estos islotes pueden movilizarse sobre un colgajo aponeurótico del dartos de orientación ventrolateral para la transposición al periné, o bien movilizarse menos y transponerse e invertirse en un defecto de estrechez de la uretra péndula (figs. 110-42 y 110-43). Los islotes ventrales pueden orientarse en forma transversal (fig. 110-44) y longitudinal. Es posible movilizar islotes de piel más largos orientando el islote tanto de modo ventral como transversal en la extensión distante. Esta orientación en "palo de hockey" permite obtener islotes de 7 a 9 cm (fig. 110-45).

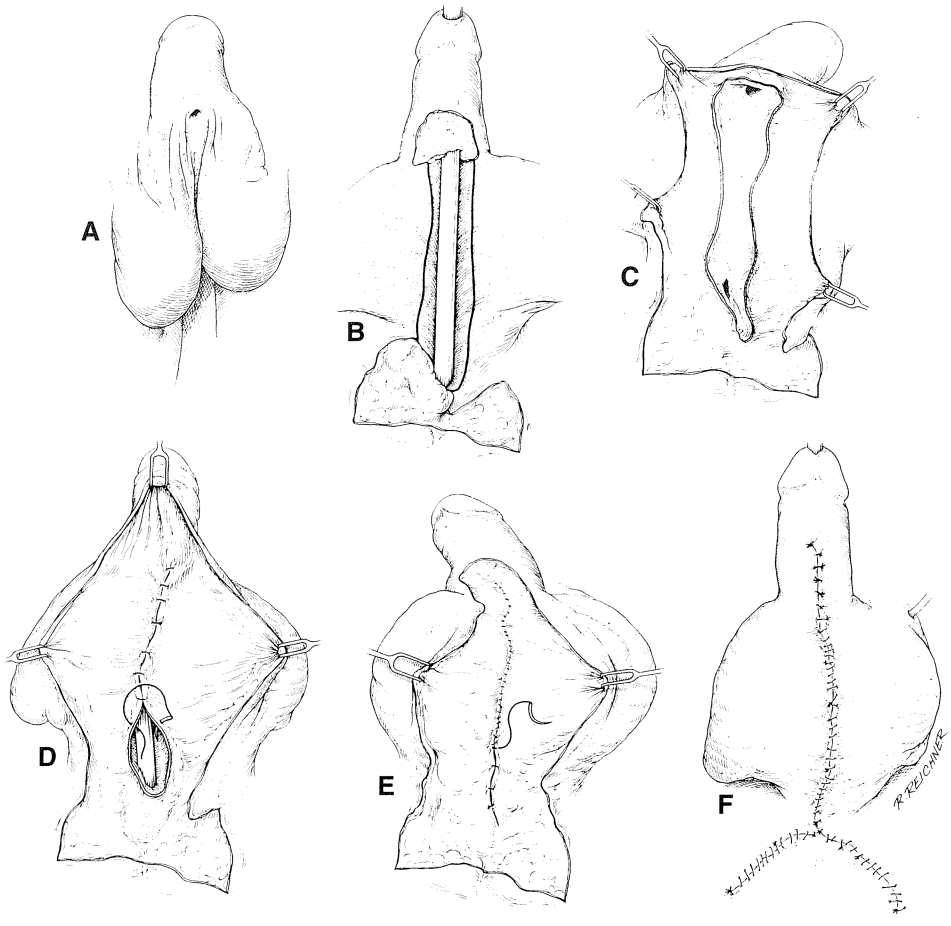


Fig. 110-40. Uretroplastia con injerto en malla, segunda etapa. **A.** En 3 a 6 meses, la nueva superficie epitelial es lisa y elástica. Al año el paciente es llevado nuevamente al quirófano. Se evalúan las porciones proximal y distal de la uretra con bujías y cistoscopia. **B.** Se pasa un catéter a través de la uretra peniana y en la vejiga. Se marca una banda de 3 cm de ancho para formar la nueva uretra, perfilando colgajos en cada extremo para adaptar la unión del tubo a la uretra existente. **C.** La banda no está socavada, sino que la incisión es llevada hacia afuera lateralmente para movilizar el injerto de piel remanente y la piel escrotal. **D.** Se colocan puntos de sutura separados para aproximar los bordes epiteliales, atando los nudos en la luz. **E.** Se coloca una sutura subepitelial continua de puntos absorbibles de monofilamento para doblar los bordes hacia adentro y volver hermética la línea de sutura. **F.** Se cierra la piel y se dejan drenajes de aspiración. Se deriva la orina con un tubo suprapúbico. (**A-F**, tomado de Devine JC h., Jordan GH: Strictures of the anterior urethra, Parte II. AUA Update Series 1990;9[26].)

En donde existe una redundancia general de la piel del pene los islotes pueden orientarse de manera circunferencial. Estos "islotes de piel circular" se movilizan sobre toda la aponeurosis del dartos, y el mecanismo de transposición sugiere que son más eficientes cuando tienen una base ventral, con la división del pedículo de localización dorsal. En algunos casos se obtienen islotes circulares de piel de hasta 15 cm.

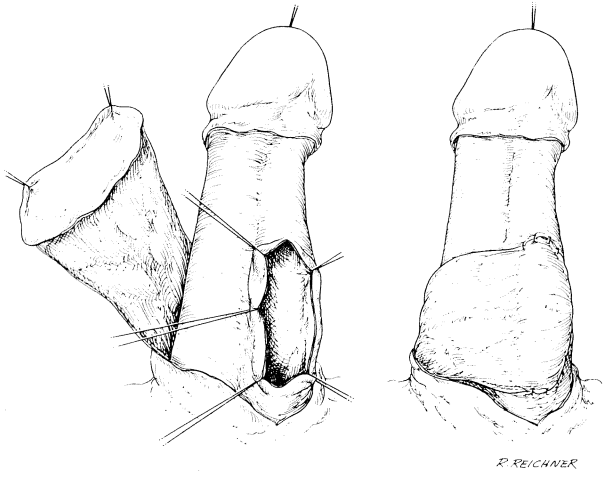


Fig. 110-41. Islote transverso dorsal (de Duckett) de piel del pene aplicado a una estrechez de la uretra. Se ha elevado el colgajo sobre la aponeurosis del dartos, y se ha realizado una incisión lateral en la uretra. Se asegura el colgajo en el lugar (*derecha*). (Tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD (ed): Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, pág. 217.)

Muchas veces es beneficioso combinar la escisión de la estrechez con la colocación de un islote de piel, como mencionamos (fig. 110-46) o de un injerto (anastomosis aumentada). Nosotros hemos observado que es difícil manejar los segmentos de calibre muy estrecho (casi obliterados o totalmente obliterados). Estos segmentos a menudo pueden escindirse totalmente; se realiza la anastomosis de una banda de techo o piso de la uretra y se llena el defecto de la uretrotomía remanente con un injerto o la colocación de un islote de piel. En algunos pacientes existen áreas sin pelo de la piel escrotal relativamente grandes que pueden elevarse sobre la túnica dartos del escroto (fig. 110-47). Este colgajo no ha sido muy aceptado. Sin embargo, nosotros y otros centros tenemos gran experiencia con estos colgajos, y en casos determinados hemos obtenido muy buenos resultados. El colgajo de aponeurosis debe tener una base lateral y se ha demostrado que cuando estos colgajos tienen esta orientación son muy confiables. Dado que la túnica dartos tiene un componente muscular importante el islote de piel debe adaptarse en forma cuidadosa. Si estos islotes de piel son adaptados correctamente al principio, no se acompañan

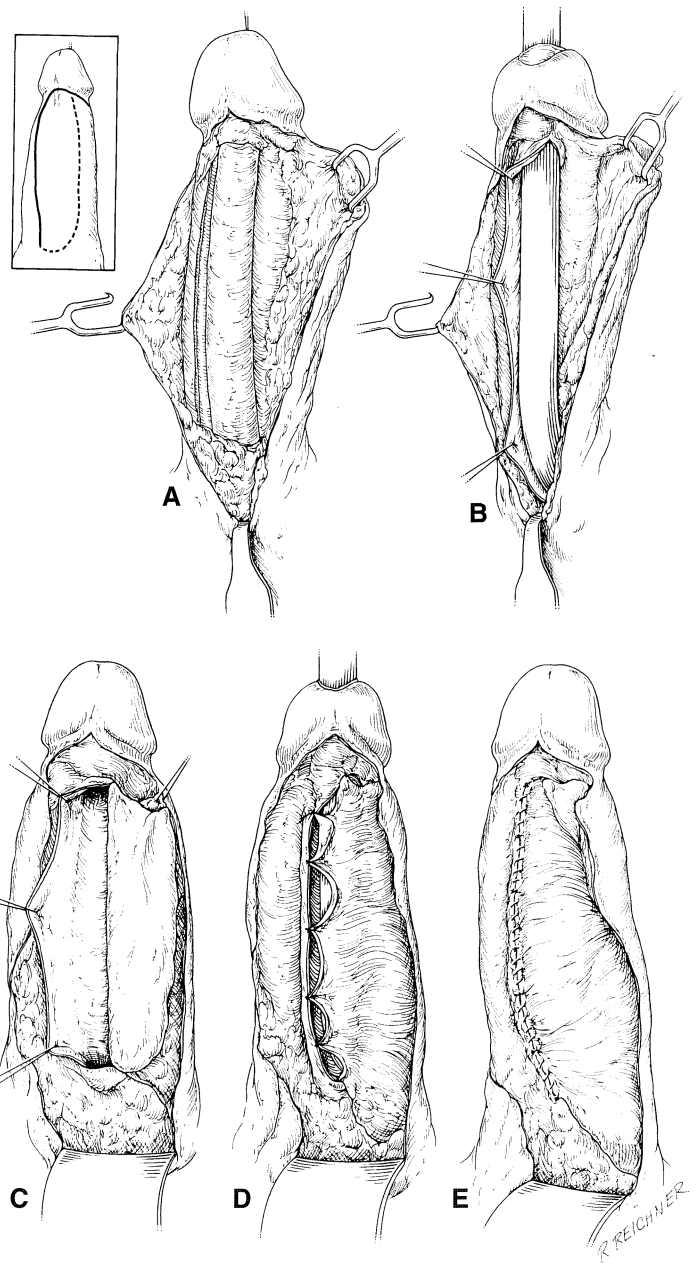


Fig. 110-42. Islote de piel longitudinal uretral (Orandi). En el recuadro se muestran las incisiones que se deben realizar para movilizar el colgajo. La *línea llena* es la incisión primaria realizada en el espesor completo a través de la fascia del dartos y la fascia de Buck superficial por fuera del cuerpo esponjoso. **A.** La disección eleva el colgajo de fascia del dartos bien pasado el cuerpo esponjoso en la línea media. **B.** Una uretrotomía lateral colocada para enfrentar el colgajo ha abierto la totalidad de la longitud de la estrechez. **C.** La almohadilla de piel del colgajo se ha desarrollado marcando la incisión señalada mediante una *línea de puntos* (véase el recuadro) y socavando la piel por fuera de ella. El borde medial del colgajo ha sido fijado al borde de la uretrotomía. **D.** El colgajo está invertido en el defecto. **E.** Se ha completado una línea de sutura subepitelial hermética con una sutura continua de puntos de monofilamento absorbible. Se cerrará la piel con puntos subcutáneos y puntos de sutura cutáneos separados. (Tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD (ed): Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, pág. 214.)

por el desarrollo de divertículos como algunos autores creían. Hemos utilizado recientemente estos colgajos en más de 80 pacientes con resultados excelentes y un buen seguimiento a largo plazo (> 12 años en el momento de escribir este libro).

Estos procedimientos que usan islotes de piel orientados sobre la aponeurosis del dartos del pene también han sido útiles para reconstruir la fosa navicular. Antes, las estrecheces del meato y de la fosa navicular se trataban con dilataciones repetidas o meatotomías secuenciales. Debido a que estas meatotomías rara vez eran útiles a largo plazo se desarrollaron técnicas que permitieron la espatulación de colgajos de piel peniana aleatorios en los defectos de la meatotomía (fig. 110-48). Estos procedimientos mejoraron los resultados desde el punto de vista funcional; sin embargo, el aspecto estético del pene fue menos que óptimo. Con el uso de islotes de piel elevados sobre la aponeurosis del dartos, los resultados funcionales y estéticos excelentes se convirtieron en la norma. Nuevamente, en el diseño de estos islotes se debe tener en cuenta la localización del pelo sobre el cuerpo del pene y las consideraciones del mecanismo de transferencia de colgajos (es decir, transposición o avance [fig.110-49]). Además, se ha usado la piel de espesor completo para reconstruir la fosa navicular, pero los injertos cutáneos no parecen ser apropiados para la reconstrucción en los casos de balanitis xerótica obliterante. Como ya mencionamos, existen dudas en relación con el uso de islotes de piel en general en los pacientes con balanitis xerótica obliterante; esto se trata más adelante con más detalles.

La literatura ha dejado claro que los procedimientos de implantación (injerto o colgajo) se acompañan

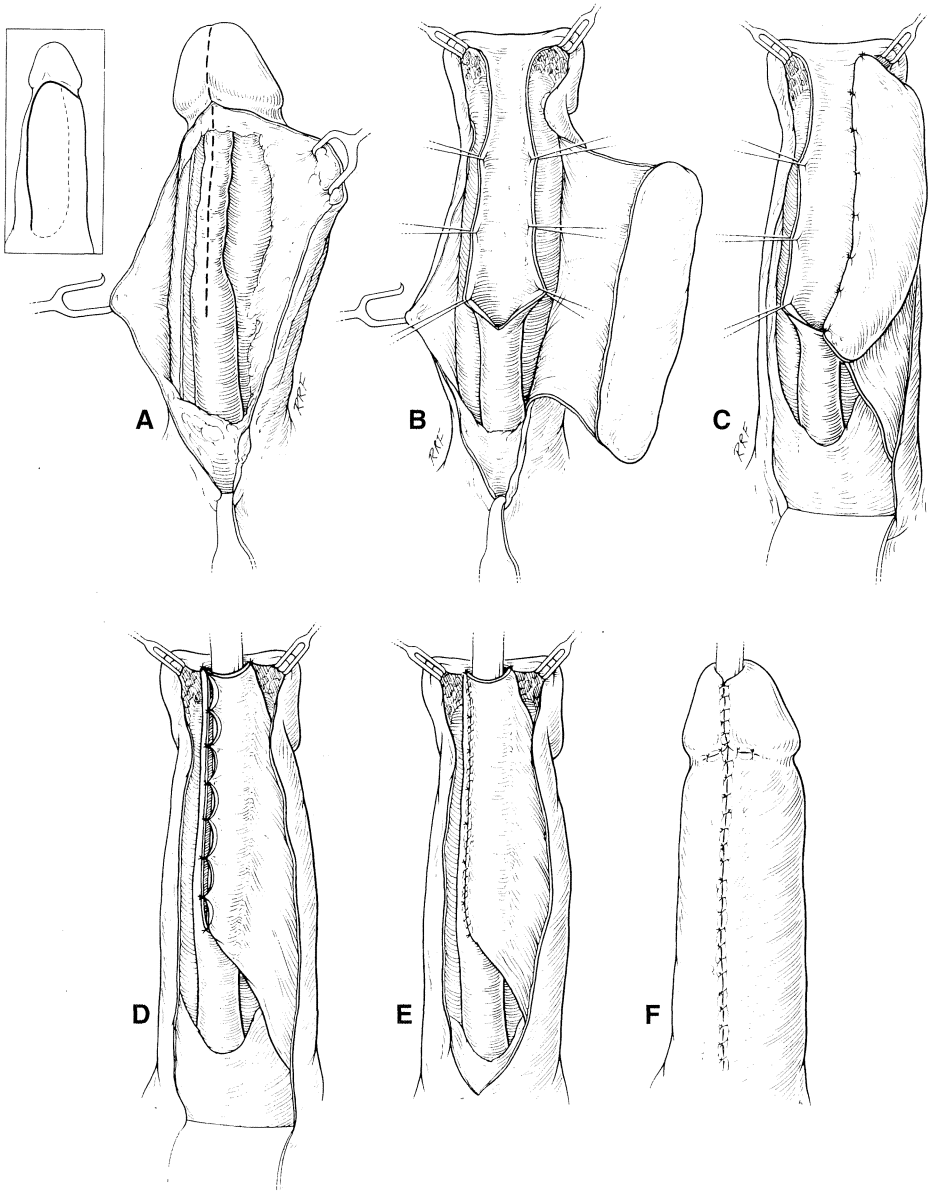


Fig. 110-43. Islote de piel longitudinal ventral aplicado para la estrechez de la uretra distal que se extiende hasta el meato. En este caso se eleva el colgajo en forma más agresiva sobre la aponeurosis del dartos, lo que permite elevar el islote de piel en el defecto con un avance hasta el meato. **A.** Se expone el cuerpo esponjoso. **B.** Se realiza la uretrostomía; se eleva el islote de piel sobre la aponeurosis del dartos. **C.** Se está logrando la colocación del islote de piel. **D.** El colgajo es invertido con la línea de sutura contralateral fijada. **E.** Se completa la colocación del islote de piel. **F.** Aspecto de la cara ventral del pene cerrado. (Tomado de Jordan GH: Reconstruction of meatus-fossa navicularis using flap techniques. En Schreiter F, Bartsch [eds.]: Plastic-Reconstructive Surgery in Urology. Stuttgart, George Thieme, 1999, págs. 338-344.)

por una tasa más alta de eficacia que los injertos tubularizados o los islotes de piel tubularizados. Por lo tanto, siempre que sea posible deben evitarse este tipo de injertos e islotes de piel. Cuando no se pueden evitar los segmentos tubularizados, es posible limitar su longitud combinando una movilización y escisión agresivas. Sin dudas, los colgajos tubularizados proporcionan mejores resultados que los injertos tubularizados.

Un procedimiento de colgajo que se puede usar como alternativa a los injertos cutáneos de espesor dividido cuando no se cuenta con piel sin pelo es el islote de piel genital de la línea media depilado. Al igual que el injerto de piel de espesor dividido, este procedimiento debe considerarse como un procedimiento en etapas y las depilaciones constituyen la etapa o las etapas iniciales. La depilación se puede lograr con una aguja de pequeño calibre y un cauterio monopolar o agujas y máquinas de depilación. El intervalo entre las depilaciones debe ser de 6 a 8 semanas y no se puede lograr la reconstrucción uretral hasta 10 a 12 semanas después de la última depilación. La reparación real de la estrechez comprende la elevación del islote de piel de la línea media, con una base tanto en la aponeurosis del dartos del pene como en la túnica dartos del escroto. Como sucede con los islotes de piel escrotal depilada en general, no debe minimizarse la importancia de una adaptación meticulosa de la porción escrotal del islote.

Mundy (1994) analizó una serie grande de reconstrucciones uretrales. Los datos de este investigador muestran que cuando el seguimiento se limita a 1 año, la tasa de eficacia con la transferencia tisular es de alrededor del 95%. Sin embargo, con un seguimiento más prolongado se observa una disminución. El análisis retrospectivo actuarial de Santucci y McAninch (2001) sugirió un fenómeno similar con la uretrotomía interna bajo visión directa. Sin embargo, con una escisión y anastomosis pri-

maria, el éxito observado al año parece ser perdurable y no deteriorarse con el tiempo.

Se debe hacer una mención especial en relación con la reconstrucción para las estrecheces asociadas con balanitis xerótica obliterante. Con el advenimiento de las técnicas de colgajo, muchas instituciones las adoptaron. Sin embargo, el análisis de los resultados de estos pacientes de varias instituciones grandes ha mostrado una tasa de recurrencia muy alta. En consecuencia, se realizaron ajustes y se aplicaron técnicas de injerto en etapas. Es interesante destacar que las técnicas de injertos en etapas utilizando injertos cutáneos también tuvieron una tasa de recurrencia muy alta en algunos análisis. Se postula la hipótesis de que como la balanitis xerótica obliterante es un trastorno cutáneo, el uso de piel como colgajo, injerto en una etapa o injerto en varias etapas no evita el compromiso de la piel con el proceso inflamatorio de la balanitis xerótica obliterante. **Por lo tanto, algunos autores piensan que para reconstruir las estrecheces asociadas con esta enfermedad se deben emplear técnicas de injerto bucal en etapas. Un seguimiento a corto plazo sugiere una mayor eficacia con este enfoque. No contamos con un seguimiento prolongado.** Hasta este momento este centro había completado una evaluación rápida de nuestra serie de pacientes con estrecheces asociadas con balanitis xerótica obliterante que se sometieron a una reconstrucción con técnicas de colgajo e islotes cutáneos e injerto cutáneo. Los resultados preliminares en nuestro centro no son tan malos como los de otros, pero la tasa de éxito es claramente inferior (cerca de un 60%) a la de las estrecheces no asociadas con balanitis xerótica obliterante.

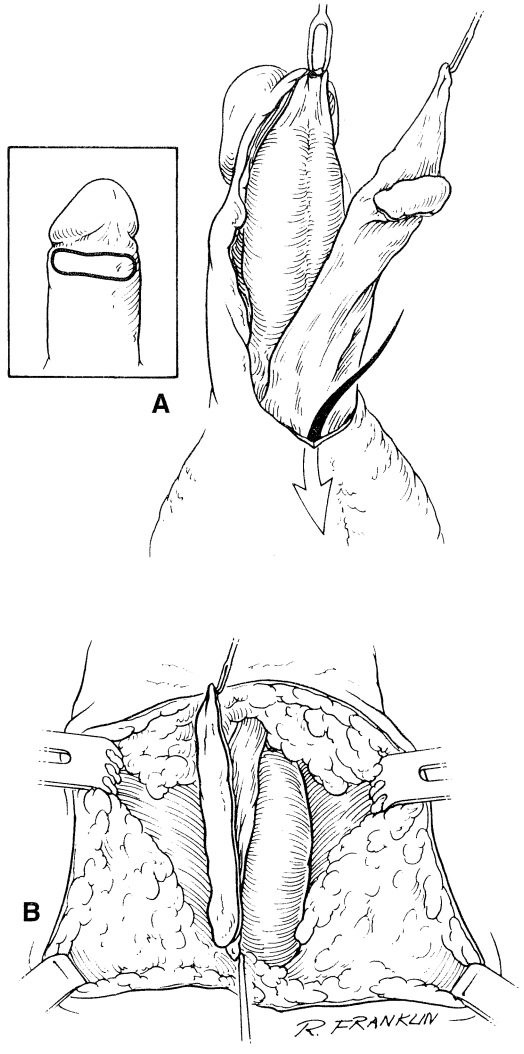


Fig. 110-44. Se eleva un islote de piel transversa ventral sobre la aponeurosis del dartos del pene, invertida hasta el área del periné en donde se logra la colocación del colgajo. **A.** Se eleva el islote de piel sobre la aponeurosis del dartos. **B.** Aspecto del colgajo traspuesto hasta el área del periné para su colocación en una estrechez de la uretra bulbar proximal.

LESIONES POR SEPARACIÓN DE LA URETRA

Las lesiones por separación de la uretra son resultado de un traumatismo pelviano no penetrante y acompañan a un 10% de las lesiones por fractura pelvianas. Aunque es posible que la uretra se seccione totalmente con una lesión en silla de montar, estas lesiones más a menudo afectan solo la uretra bulbar. Sin embargo, la espongiofibrosis resultante puede asociarse con la obliteración completa de la uretra. Las lesiones por separación son prácticamente exclusivas de la uretra membranosa. **Las lesiones por separación de la uretra membranosa se han comparado con arrancar una manzana (próstata) de su tallo (la uretra membranosa). Esta analogía implica que la lesión ocurre con mayor frecuencia en el vértice de la próstata. Sin embargo, la experiencia muestra que esto no es así y el punto de separación más frecuente es en la salida de la uretra membranosa del músculo bulboesponjoso.** Sin embargo, la separación puede afectar todas las porciones de la uretra membranosa entre la salida del músculo bulboesponjoso y el vértice de la próstata o cualquiera de ellas. En el varón pospúber la lesión pocas veces afecta la uretra prostática. En el varón prepúber, en quien la uretra prostática es más frágil, la lesión puede extenderse a esa área.

Muchas lesiones no seccionan toda la circunferencia de la uretra. En ocasiones queda intacta una banda de epitelio. En estos pacientes la colocación de un catéter de alineación puede permitir que la uretra cure prácticamente sin cicatrices o con una estrechez de fácil manejo. La colocación de un catéter de alineación es relativamente fácil con un endoscopio flexible. Cuando la sección es completa, el catéter sirve entonces para alinear los extremos uretrales obliterados, y facilitar la reconstrucción. Debido a la fácil disponibilidad de cistoscopios flexibles, en algunos centros se están evaluando de inmediato estas lesiones solo con endoscopia. Los investigadores que están entusiasmados con este enfoque creen que no solo se puede evaluar toda la lesión sino que se acelera el proceso, incluido la colocación de un catéter de alineación. Los catéteres de alineación son solo lo que el nombre implica, una guía, no un mecanismo para traccionar sobre la vejiga y la próstata.

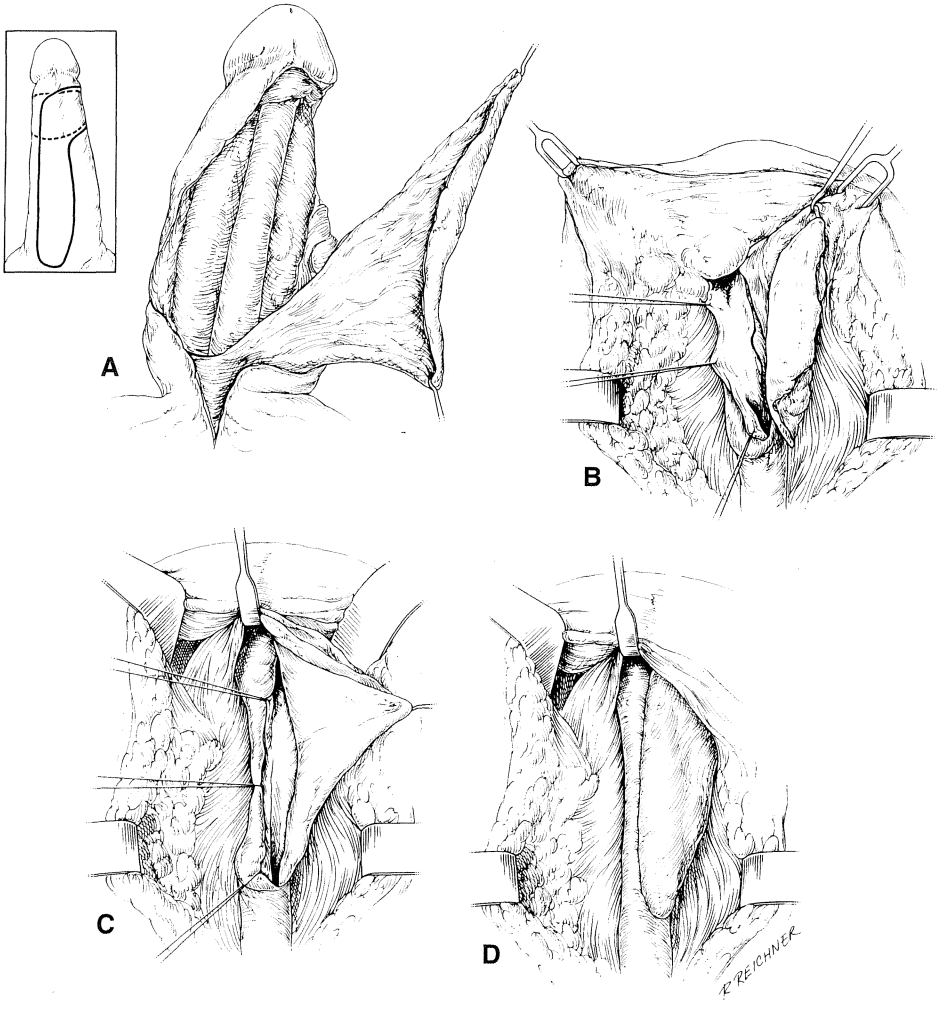


Fig. 110-45. Islote de piel ventral para una estrechez bulbar larga. Se desarrolla la almohadilla cutánea del colgajo sobre la línea media ventral del pene y puede extenderse alrededor del cuerpo del pene en su extremo distal. **A.** Se ha efectuado una incisión en la almohadilla del colgajo y se ha elevado su pedículo. Este pedículo incluye la fascia de Buck y la aponeurosis del dartos desnudando la túnica del cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos. El pedículo (la aponeurosis del dartos bilateral) se basa sobre los vasos pudendos externos superficiales y los vasos pudendos internos en el escroto. El desarrollo de este pedículo permite movilizar el colgajo hasta cualquier área de la uretra. **B.** El colgajo ha sido pasado a través de un túnel por debajo del escroto creado mediante una disección a lo largo del cuerpo esponjoso. Una uretrostomía situada lateralmente ha abierto la estrechez uretral. **C.** El borde profundo del colgajo se asegura empleando la técnica de sutura descrita antes. **D.** Se ha completado la anastomosis del colgajo. Se puede ver el pedículo extendiéndose por debajo del escroto. (**A-D**, tomado de Jordan GH, McCraw JB: Tissue transfer techniques for genitourinary surgery, Parte III. AUA Update Series 1988;7[11].)

Evaluación de las lesiones por sección de la uretra

Como sucede con la reparación de cualquier estrechez, es importante definir la anatomía precisa del defecto por sección antes de emprender el tratamiento; esto incluye profundidad, densidad, longitud y localización. En los defectos por sección de la uretra posterior es posible predecir la profundidad y la densidad de la fibrosis. Aunque se ha demostrado que la localización de la lesión por sección es un factor importante en la continencia después de la reconstrucción, esta información solo debe ser un factor para asesorar al paciente antes de la reconstrucción y no en el enfoque terapéutico. La longitud del defecto es un factor importante y se debe determinar con tanta precisión como sea posible.

Los estudios contrastados constituyen una herramienta de primera línea para la evaluación de los defectos por sección. Una cistografía muestra la vejiga e informa acerca del desplazamiento rostral de la uretra proximal. La ausencia de material de contraste en la uretra posterior proporciona cierta información, aunque no concluyente, acerca de la integridad del cuello vesical.

Cuando el paciente logra relajarse para evacuar y el cistograma muestra la uretra posterior, un uretrograma retrógrado perfila bien la longitud del defecto por sección. Sin embargo, esta situación es la excepción más que la regla, y los uretrogramas retrógrados son más útiles para determinar si la uretra anterior es normal. Cuando la uretra anterior es normal, nuestra experiencia así como la de otros ha indicado que es esencial una reparación anastomótica eficaz. **De hecho, se ha demostrado que una anastomosis primaria es posible aun con cierto compromiso de la uretra posterior. Por lo tanto, la anastomosis primaria es incuestionablemente la meta en todos estos pacientes hasta que se pruebe que es imposible realizarla.**

Cuando no se visualiza la uretra proximal en un cistograma con uretrograma simultáneo, se puede realizar la endoscopia junto con un uretrograma retrógrado para evidenciar el defecto. Una vez evaluado el aspecto endoscópico del cuello vesical, se puede hacer avanzar el endoscopio flexible a través del cuello vesical y la uretra posterior hasta el nivel de la obstrucción. El uretrograma retrógrado simultáneo mostrará la uretra anterior y el espacio que no se visualiza representará el defecto por sección.

Algunos autores también han recomendado la RM para evaluar a los pacientes con lesiones por sección. Sin embargo, nosotros hemos tenido poca experiencia con esta modalidad y no hemos observado que la información obtenida en los pocos estudios que hemos realizado sea muy útil.

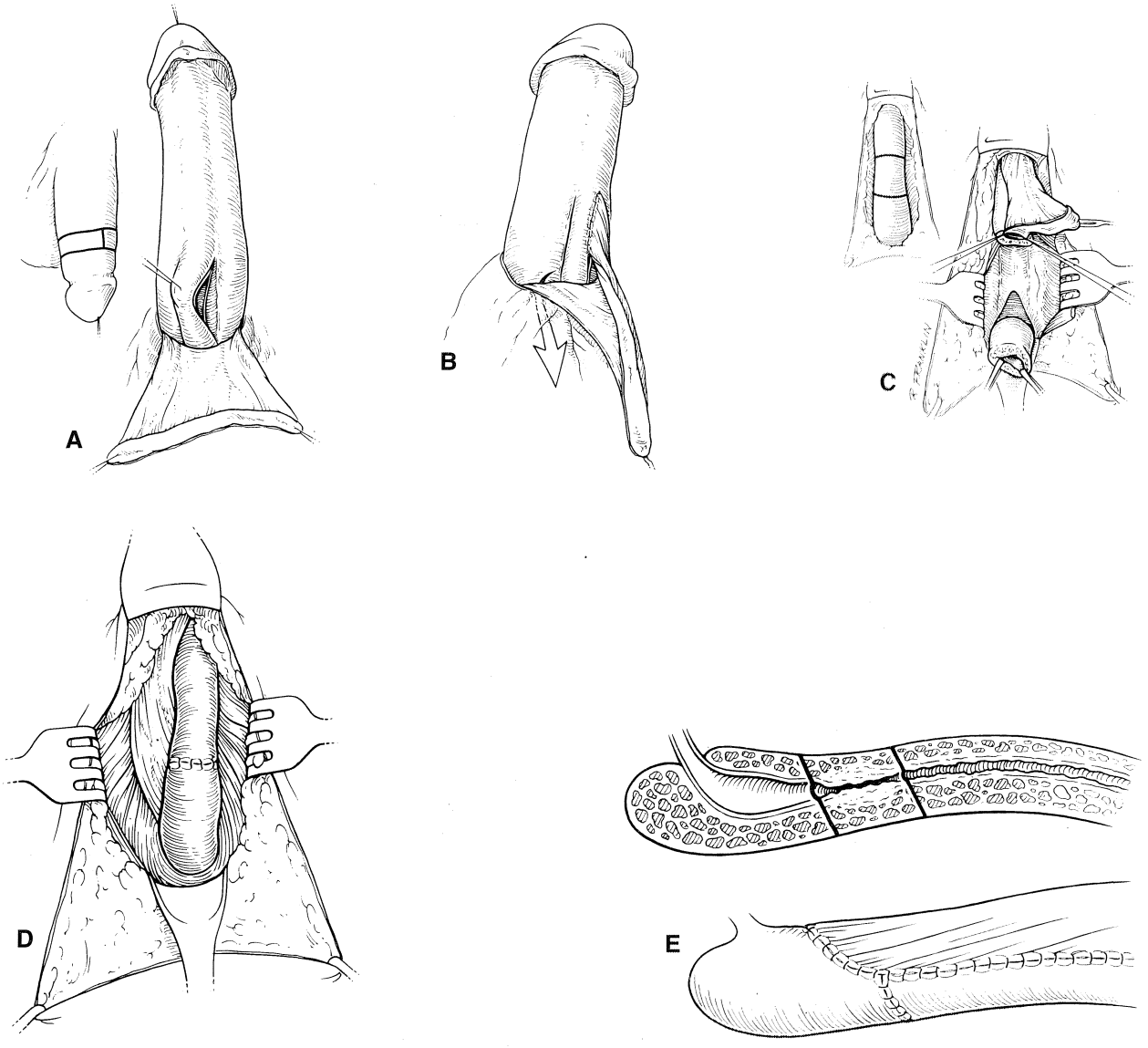


Fig. 110-46. Ilustración de la reconstrucción en un paciente con una estrechez larga de la uretra anterior con un corte de calibre estrecho relativamente corto (técnica de anastomosis aumentada). **A.** Se eleva un islote circular de piel sobre la aponeurosis del dartos. El paciente se ubica plano sobre la camilla. **B.** Se comienza la colocación del islote de piel, el resto del colgajo se coloca en la disección perineal, se cierra el pene y se cambia al paciente a una posición de litotomía. **C.** Se recupera el colgajo a través de la disección perineal. Se escinde el corte de calibre estrecho y se espatula la uretra sobre el dorso. **D.** Se completa la colocación y se cierra la anastomosis de la banda del piso. **E.** Esquema de la cirugía. (**A-E**, tomado de Stack RS, Schlossberg SM, Jordan GH: Reconstruction of anterior urethral strictures by the technique of excision and primary anastomosis. En Atlas of the Urological Clinics of North America. Reconstruction for Urethral Stricture, vol 5, Nº 1. Philadelphia, WB Saunders, págs. 11-21.)

Reparación de las lesiones por sección de la uretra

El momento oportuno para la reconstrucción de los defectos por sección es determinado por el tipo y la extensión de las lesiones asociadas. Siempre que sea posible es conveniente actuar dentro de los 4 a 6 meses del traumatismo. Sin embargo, las lesiones ortopédicas de las extremidades inferiores a menudo requieren un diferimiento para realizar la reconstrucción uretral. **Desde el punto de vista técnico, la reconstrucción se puede lograr antes de los 4 a 6 meses; sin embargo, nuestra experiencia es que las lesiones ortopédicas u otras lesiones asociadas a menudo impiden proseguir con la reconstrucción.**

En la mayoría de los casos las lesiones por sección no son largas y la obliteración resultante es pasible de una movilización técnicamente fácil del cuerpo esponjoso con una anastomosis primaria. La reconstrucción clásica consiste en una anastomosis con espatulado de la uretra anterior proximal hasta la uretra prostática apical. Sin embargo, la experiencia muestra que la anastomosis de la uretra anterior proximal a cualquier segmento de la uretra posterior (apical, prostático o por debajo) se puede lograr usando una anastomosis ampliamente espatulada en la que se logra una aposición epitelial óptima. Aproximadamente el 10% de las lesiones por sección se asocian con lesiones más complejas y a veces con fístu-

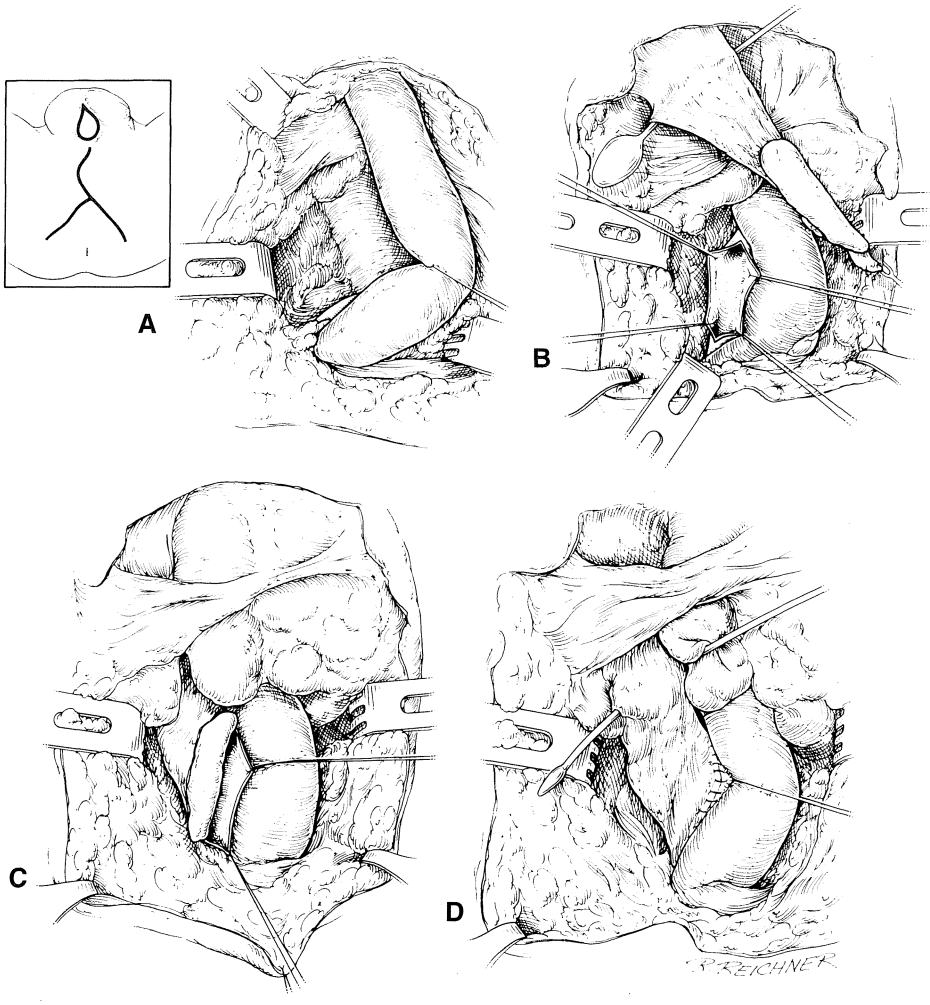


Fig. 110-47. Colgajo en islote escrotal sin vello. **A.** En el recuadro: se planifican las incisiones de modo que se pueda transferir un área de piel sin vello en la línea media del escroto, como la túnica dartos del escroto, para reparar una estrechez en la porción bulbomembranosa de la uretra. **D.** Se ha suturado el borde superficial del islote de piel en el sitio y el cierre es hermético. Por detrás del colgajo de fascia traspuesto se ubica una sonda. (Tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD [ed]: Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, págs. 199-225.)

las (principalmente fístulas uretrorrectales). La reconstrucción de estas lesiones es más exigente desde el punto de vista técnico.

Varias series apoyan el concepto de que la mayor parte de las lesiones por sección, aun los casos más difíciles, pueden manejarse mediante el abordaje perineal. De hecho, el uso de un abordaje transpúbico o abdominoperineal, del que fueron pioneros Waterhouse y col. (1973), no es necesario para la reconstrucción de estas lesiones. Además, la pubectomía se puede asociar con secuelas a largo plazo que incluyen acortamiento del pene, alteraciones en la erección y desestabilización de la pelvis, lo que conduce a un síndrome de dolor crónico con el ejercicio.

Como alternativa, debe considerarse el abordaje por arriba y por debajo cuando se planifica la cirugía simultánea en la región del cuello vesical. Nosotros hemos observado, e Iselin y Webster (1999) han informado que es difícil evaluar la competencia del cuello vesical con precisión antes de restablecer la continuidad uretral. En el pasado los cirujanos se basaban mucho en el hecho de que el cuello vesical estuviera cerrado o abierto en la cistografía. Sin embargo, ahora sabemos que el material de contraste puede opacificar la uretra prostática cuando el cuello vesical es más que competente para la continencia. Asimismo, se ha confiado en el aspecto del cuello vesical en el examen endoscópico a través del tubo suprapúbico. Aun cuando se observa que una cicatriz obvia afecta el cuello vesical, en el seguimiento de estos pacientes después de la reconstrucción uretral se observó que muchos pacientes tienen una continencia más que suficiente. Se cree que otros pacientes tienen incontinencia por incarceración del cuello vesical en la herida, creada por la extensa fibrosis que queda después de la resolución del hematoma. Sin embargo, en nuestra experiencia es un hecho infrecuente, y el aspecto del cuello vesical no es predictivo de continencia. **Por lo tanto, actualmente nuestra práctica consiste en restablecer la continuidad de la uretra y cuando existe preocupación acerca de la continencia, advertir de antemano al paciente antes de la reconstrucción uretral. Si estos pacientes observan que experimentan una continencia subóptima en el posoperatorio, el problema es encarado en un procedimiento ulterior**.

En el momento de la reconstrucción, antes de colocar al paciente en posición de litotomía, se realiza la endoscopia a través del meato y nuevamente a través de la cavidad del tubo suprapúbico. La endoscopia en la camilla está ideada para asegurarse de que no existe vesicolitiasis simultánea. Esta endoscopia se realiza con un tubo rígido, que se manipula a través de la cavidad del tubo suprapú-

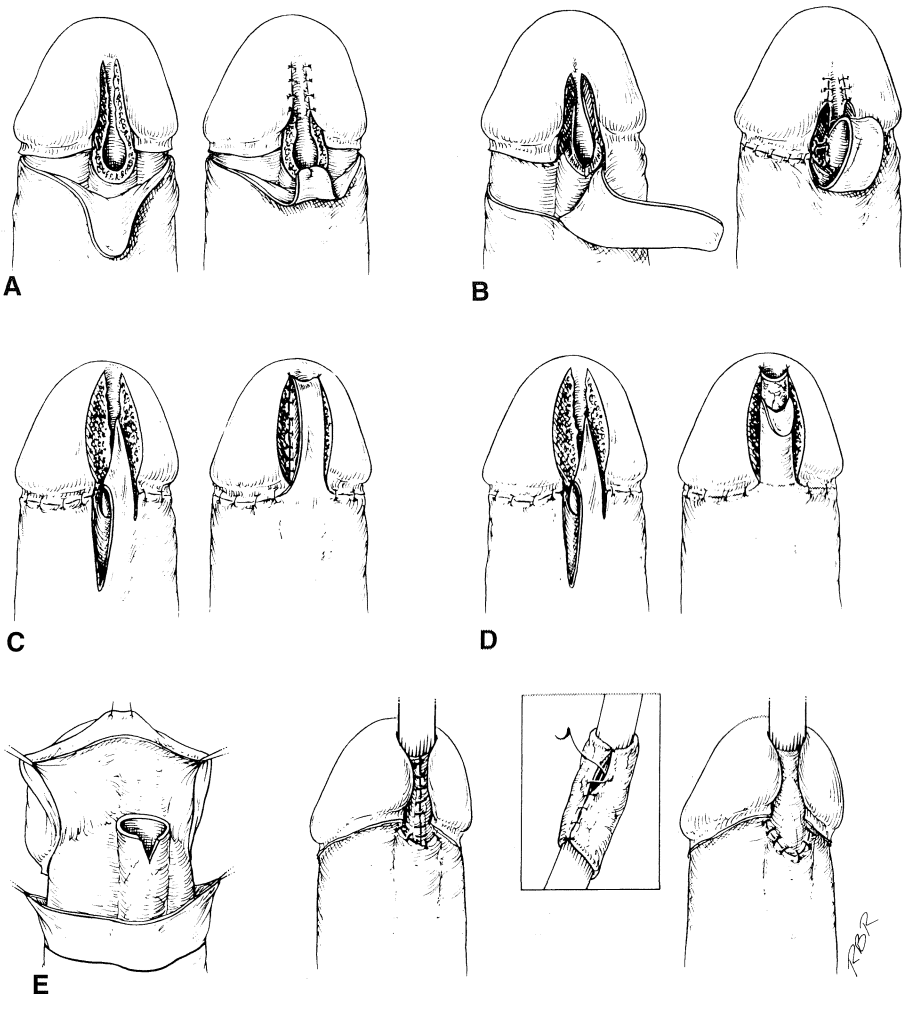


Fig. 110-48. Collage de técnicas para la reconstrucción de la fosa navicular y el meato. **A.** Técnica según Blandy en la que se hace avanzar un islote de piel peniana aleatoria en un defecto del meato. **B.** Técnica según Cohney en la que se hace avanzar un colgajo aleatorio de orientación transversa en el defecto de la meatotomía. **C.** Técnica según Brannen en la que se hace avanzar un colgajo aleatorio en la línea media en el defecto de la meatotomía. Esta técnica fue un intento para mejorar el resultado estético de los procedimientos anteriores. **D.** Técnica según DeSy en la que se hace avanzar un islote de piel longitudinal ventral en el defecto de meatotomía. El islote de piel se crea mediante la desepitelización de una porción del colgajo longitudinal. **E.** Técnica según Devine de creación de una nueva superficie en la fosa navicular. Se escinde toda la fosa navicular estenótica. Se tubulariza un injerto de piel de espesor completo para reemplazar a la fosa navicular y réstablecer el meato. Como lo describiera Devine, la línea de sutura era ventral. Sin embargo, la línea de sutura del injerto cutáneo puede ubicarse dorsalmente. (Tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD (ed): Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987, págs. 199-225.)

bico y el cuello vesical, y se coloca contra el área de obliteración total. Con una maniobra suave del endoscopio, si se percibe el impulso de la punta del endoscopio en el periné del paciente, será palpable en el momento en que se abra el periné y se maniobre el instrumento a través del cuello vesical durante la reconstrucción. Si el impulso no es palpable por vía perineal en este momento, es posible que no lo sea durante la disección, y en esos casos creamos una vesicostomía transitoria. Esto nos permite ubicar el instrumento con confianza a través del cuello vesical porque la vesicostomía permite al cirujano identificar mediante palpación el cuello vesical antes de estudiar la uretra posterior. Esta maniobra evita la creación de falsas vías usando una sonda como el tutor de Haygrove a través del sitio suprapúbico y también evita la aparición de una anastomosis errónea de la uretra anterior con segmentos distintos de la uretra proximal apical.

Nosotros preferimos usar la posición de litotomía exagerada para el abordaje perineal (fig. 110-50). Esta posición es segura y proporciona una exposición óptima del área de la uretra membranosa y prostática apical (Angermeier y Jordan, 1994). Preferimos una camilla Skytron® a medida, modificada para permitir la posición de litotomía exagerada, o una camilla Stille-Scandia®, ideada para colocar a los pacientes en posición de litotomía. Las piernas se colocan cuidadosamente en los estribos estilo Allen® o Guardian®. Se toman precauciones para evitar la presión sobre las caras laterales de las extremidades inferiores y los músculos de la pantorrilla (figs. 110-51 y 110-52). Se elevan las caderas del paciente levantando los glúteos de la camilla del quirófano. Se colocan las botas de modo de evitar las lesiones por estiramiento de los nervios peroneos comunes (véase fig. 110-50).

Una vez que el paciente está ubicado correctamente el abordaje perineal de la reconstrucción comienza con una incisión y disección por delante de los músculos transversos del periné (triángulo perineal anterior). Esto contrasta con el abordaje posterior a los músculos transversos del periné (triángulo anal posterior), útil para la prostatectomía perineal. Nosotros usamos una incisión con forma de λ (fig. 110-53) que se desciende de forma aguda hasta la fusión en la línea media de la musculatura isquiocavernosa, luego por debajo del escroto, para exponer la porción no revestida del cuerpo cavernoso. Nosotros colocamos entonces un separador circular autoestático.

La fusión de la musculatura isquiocavernosa se divide, y se diseca la musculatura del cuerpo esponjoso y el músculo bulboesponjoso. El cuerpo esponjoso se separa del ligamento triangular y los cuerpos cavernosos, el músculo bulboesponjoso se separa del cuerpo perineal y la di-

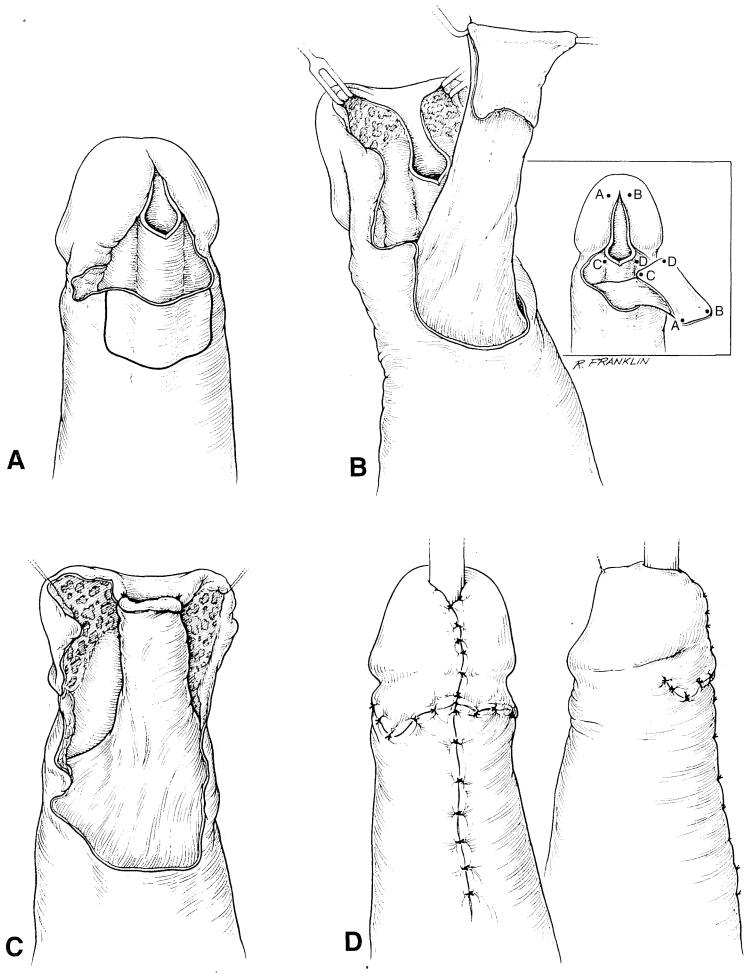


Fig. 110-49. Técnica de reconstrucción de la fosa navicular según Jordan. **A.** Se expone el cuerpo esponjoso ventral y se abre la uretra ventralmente a través del área de estenosis. Se señala un islote de piel ventral transversa sobre la piel del pene distal. **B.** El islote de piel se eleva sobre la aponeurosis del dartos ventral. **C.** Se traspone el islote de piel y se lo invierte en el defecto de la meatotomía (véase el recuadro). **D.** Aspecto del pene cerrado después del procedimiento. (**A-C**, tomado de Jordan GH: Reconstruction of the fossa navicularis. J Urol 1987;138:1210. **D**, tomado de Jordan GH: Reconstruction of meatus-fossa navicularis using flap techniques. En Schreiter F, Bartsch (eds.): Plastic-Reconstructive Surgery in Urology. Stuttgart, George Thieme, 1999, págs. 338-344.)

sección se lleva más hacia abajo hasta el espacio infrapúbico. Se lleva hacia adelante el desprendimiento posterior del bulboesponjoso y finalmente se realiza la disección a través del área de fibrosis.

En algunos casos la irrigación proximal debe ser controlada. Nosotros hemos observado que estas arterias se controlan fácilmente con una pinza hemostática de punta aguda y un cauterio monopolar. La ligadura de las suturas se debe evitar en el caso de las arterias cavernosas circunflejas a causa de su proximidad con los nervios cuando discurren en los cuerpos cavernosos.

Luego nosotros dividimos el ligamento triangular y disecamos el espacio intracrural hacia abajo hasta el pubis (fig. 110-54). Si se encuentra la vena dorsal, se la liga y secciona. Es importante asegurarse de que las arterias no fueron arrastradas hacia el espacio intercrural cuando se desplazaron los tejidos durante el traumatismo. Es frecuente ver la penetración de las arterias cavernosas, las arterias dorsales o ambas, arrastradas en este espacio. Cuando existen dudas sobre cuáles son los vasos hallados, se debe usar la ecografía Doppler. Cuando se expone el pubis, se puede introducir suavemente un elevador del periosteo en el espacio retropúbico, liberando y permitiendo el descenso de los tejidos desde debajo del pubis.

Nosotros introducimos luego un tutor de Haygrove en el seno suprapúbico y a través del cuello vesical, hasta los límites distales de la uretra posterior (véase fig. 110-53H). Se palpa el impulso y se diseca el área de fibrosis hasta que se encuentran planos de tejido normal. Se remite el tejido para examen histológico. La punta del tutor de Haygrove está oculta finalmente solo por el epitelio uretral normal, punto en el cual abrimos el epitelio y lo controlamos con un agrafe para piel o un punto. Luego realizamos la endoscopia para asegurarnos de que la uretrotomía está en los límites distales de la uretra posterior. Cuando no se considera posible realizar una anastomosis sin tensión, movilizamos el cuerpo esponjoso por debajo del escroto desde su inserción en los cuerpos cavernosos. La movilización agresiva del cuerpo esponjoso es la última maniobra que se lleva a cabo porque puede tener efectos adversos sobre la irrigación retrógrada, que en el paciente con una fractura pelviana puede ser leve. Un desprendimiento cuidadoso de la cubierta de la fascia de Buck del cuerpo esponjoso aumenta la distensibilidad del cuerpo y limita la necesidad de una movilización agresiva.

Es importante intentar evitar la creación de un encordamiento durante la reparación de las lesiones por sección. Para evitarlo, la fijación no se puede llevar más allá del área penopubiana. Sin embargo, se justifica en algunos casos asesorar antes de la operación a los pacientes que pueden tener algún grado de encordamiento después de una movilización agresiva que conduce a una reparación

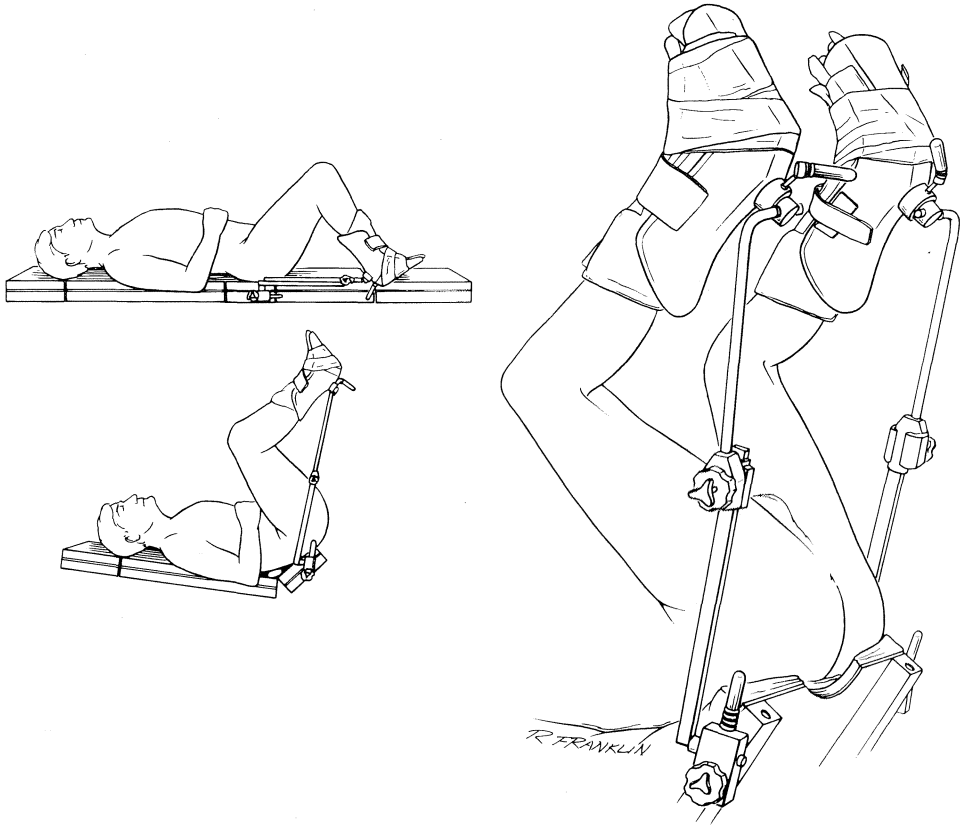


Fig. 110-50. Paciente colocado en posición de litotomía exagerada. Las caderas han sido rotadas en posición elevando la porción de las nalgas de una camilla modificada específicamente. Las piernas están suspendidas en estribos estilo bota y están suspendidas ya que el diseño de los estribos permite poca flexión de las caderas y las rodillas. (Tomado de Angermeier KW, Jordan GH: Complications of the exaggerated lithotomy position: A review of 177 cases. J Urol 1994;151:866-868.)

anastomótica primaria. Las reparaciones anastomóticas primarias tienen tasas de eficacia muy superiores al 90%. Cuando se requiere una técnica de transferencia de tejido, las tasas de curaciones a largo plazo pueden finalmente ser de solo alrededor del 80%. La gran mayoría de estos pacientes son jóvenes. Si ocurre un encordamiento, a menudo es leve, no produce discapacidad sexual y, pensamos que es un efecto adverso poco importante en la reconstrucción uretral. **La disección del espacio intracrural, la movilización del cuerpo esponjoso, la infrapubectomía y, si fuera necesario, el desplazamiento del cuerpo esponjoso acortan el recorrido que debe atravesar y permiten la reconstrucción sin encordamiento.**

Se realiza un espatulado de la uretrotomía proximal de modo que acepta como mínimo una bujía N° 32 Fr y se colocan 10 a 12 puntos de sutura anastomóticos y se los marca para identificarlos en la anastomosis proximal. Nosotros hemos usado una combinación de puntos de sutura de Monocryl® N° 3-0 y PDS N° 3-0 para este propósito. No se requieren agujas especiales para colocar estos puntos. Sin embargo, un portaagujas de Heaney y un portaagujas de Ravich pueden ser útiles en los casos difíciles. En este momento del procedimiento también es útil un aspirador con luz.

Después de espatular la uretra proximal y de colocar las suturas nosotros espatulamos la porción proximal de la uretra anterior (véase fig. 110-51). La espatulación se continúa hasta que la uretrotomía acepta una bujía N° 30 a 32 Fr y se colocan los puntos de sutura anastomóticos en sus respectivas localizaciones. Antes de asentar la anastomosis, introducimos un catéter uretral acanalado de silico-

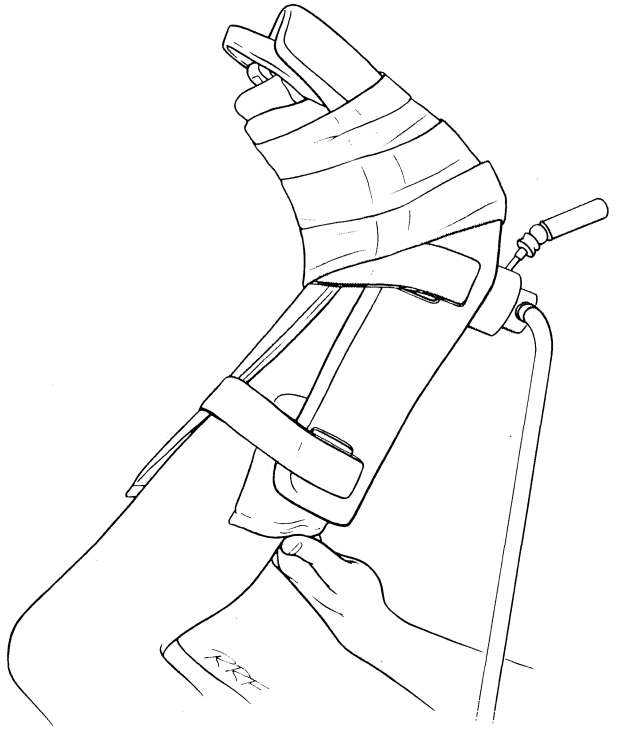


Fig. 110-51. Posicionamiento de los pies y las piernas en los estribos estilo bota. Obsérvese que no existe en absoluto presión sobre las pantorrillas y que los pies cuelgan en los estribos. (Tomado de Jordan GH: Management of anterior urethral stricture disease. En Webster GD (ed): Problems in Urology. Philadelphia, JB Lippincott, 1987;1:199-225.)

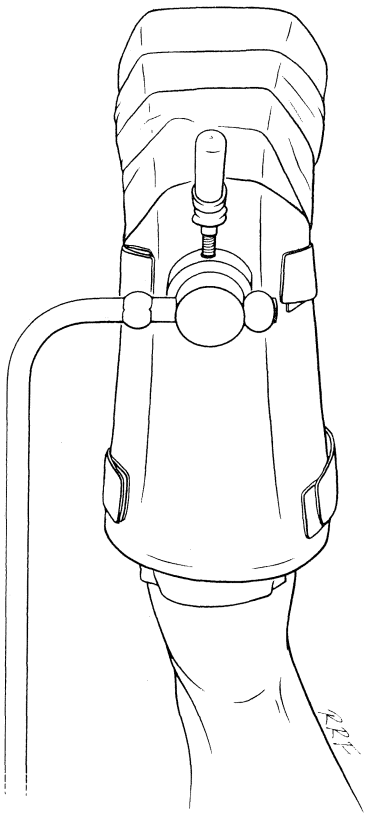


Fig. 110-52. Las piernas están suspendidas sin ninguna rotación interna de los pies en los estribos. Se cree que esta posición disminuye el potencial para lesiones por neuroapraxia asociadas con el posicionamiento prolongado. (Tomado de Angermeier KW, Jordan GH: Complications of the exaggerated lithotomy position: A review of 177 cases. J Urol 1994;151:866-868.)

nas blandas (Silastic®) a través de la anastomosis bajo visión directa (véase fig. 110-53K). A continuación se irriga copiosamente la herida para reducir el coágulo alrededor del área de la anastomosis, y se asienta la anastomosis.

Después volvemos a fijar el cuerpo esponjoso a los cuerpos cavernosos y al músculo bulboesponjoso del cuerpo perineal. Luego colocamos un drenaje pequeño de aspiración en la profundidad del cierre de la musculatura isquiocavernosa y la fascia de Colles, y uno segundo superficial al cierre y por debajo del cierre subcutáneo.

En los casos en los cuales la uretra proximal está muy separada el cirujano debe estar preparado para realizar la infrapubectomía (fig. 110-55), para cambiar el recorrido de los cuerpos o para ambas cosas. La realización de la infrapubectomía, junto con la disección del espacio intercrural, permite exponer la uretra prostática apical. Cuando la uretra prostática se mantiene desplazada, no es fácil detectar el impulso de la sonda o del instrumento colocado a través del trayecto de la cistostomía en el cuello vesical. En estas situaciones se recomienda palpar el cuello vesical y la sonda colocada correctamente antes de comenzar la disección por debajo del pubis. Además, si la separación es importante, el camino de la uretra anterior sobre el hilio del pene en la infrapubectomía a menudo no permite una anastomosis sin tensión, y se puede continuar la infrapubectomía por debajo de un lado de los cuerpos cavernosos, lo que permite cambiar el recorrido del cuerpo esponjoso (fig. 110-56).

Manejo posoperatorio de las reparaciones de las lesiones por sección

Nosotros usamos un pequeño catéter de Silastic. Se deriva la orina mediante una cistostomía suprapúbica y se tapa el catéter uretral que solo sirve como tutor. Después de la reconstrucción al principio los pacientes mantienen reposo en cama y luego deambulan y son dados de alta con el catéter suprapúbico y el catéter uretral colocados. También se indica al alta oxibutinina y un antibiótico. Los drenajes se retiran cuando no se observan secreciones.

Se realiza una prueba miccional con material de contraste entre los 21 y los 28 días del posoperatorio. Los pacientes deben suspender la oxibutinina 24 horas antes. En las anastomosis técnicamente fáciles la prueba se realiza a los 21 días y en los casos con una sección más anterior de la uretra proximal la prueba se difiere 3 a 5 días más. La prueba consta de la colocación del catéter uretral, el llenado de la vejiga del paciente con material de contraste y las instrucciones para que evacue. Nosotros no usamos uretrogramas retrógrados pericatéter en el seguimiento posoperatorio de los pacientes que se han sometido a una reconstrucción uretral. Se examina la radiografía miccional para asegurarse de que no existe ninguna evidencia de extravasación y que la reanastomosis es completamente permeable. También se obtiene un urocultivo y se tapa el catéter suprapúbico. Se permite al paciente evacuar a través de la uretra durante 5 a 7 días y luego se extrae el catéter suprapúbico. Los pacientes reciben antibióticos hasta que se retira el tubo y se obtiene un cultivo y una prueba de sensibilidad. En ese momento se les indica un régimen corto de antibióticos según el cultivo.

Aproximadamente a los 6 meses y nuevamente al año de la operación los pacientes son evaluados con un endoscopio flexible. En ese momento nosotros consideramos que la reconstrucción está madura y debe ser permeable. Si no se observan síntomas habitualmente no se realiza ningún seguimiento.

Nosotros hemos reemplazado casi por completo los estudios retrógrados posoperatorios por el uso del endoscopio flexible. No hemos observado que los estudios de flujo sean útiles para seguir a estos pacientes y hemos hallado en muchos casos (reconstrucción de la uretra anterior) que la uretrografía retrógrada confundía más de lo que ayudaba.

Con el uso de las técnicas comentadas o de técnicas similares, las tasas de curación para la reconstrucción de las lesiones por sección de la uretra posterior son muy superiores al 90%. En las instituciones grandes los fracasos no se deben a problemas técnicos (es decir, reestenosis de la anastomosis). En general los fracasos indican isquemia del cuerpo esponjoso proximal con una estenosis resultante del cuerpo esponjoso movilizado. Esto ocurre porque con la movilización el cuerpo esponjoso se convierte básicamente en un colgajo y el pedículo vascular es la vascularidad retrógrada de la arborización de las arterias dorsales a través del glande.

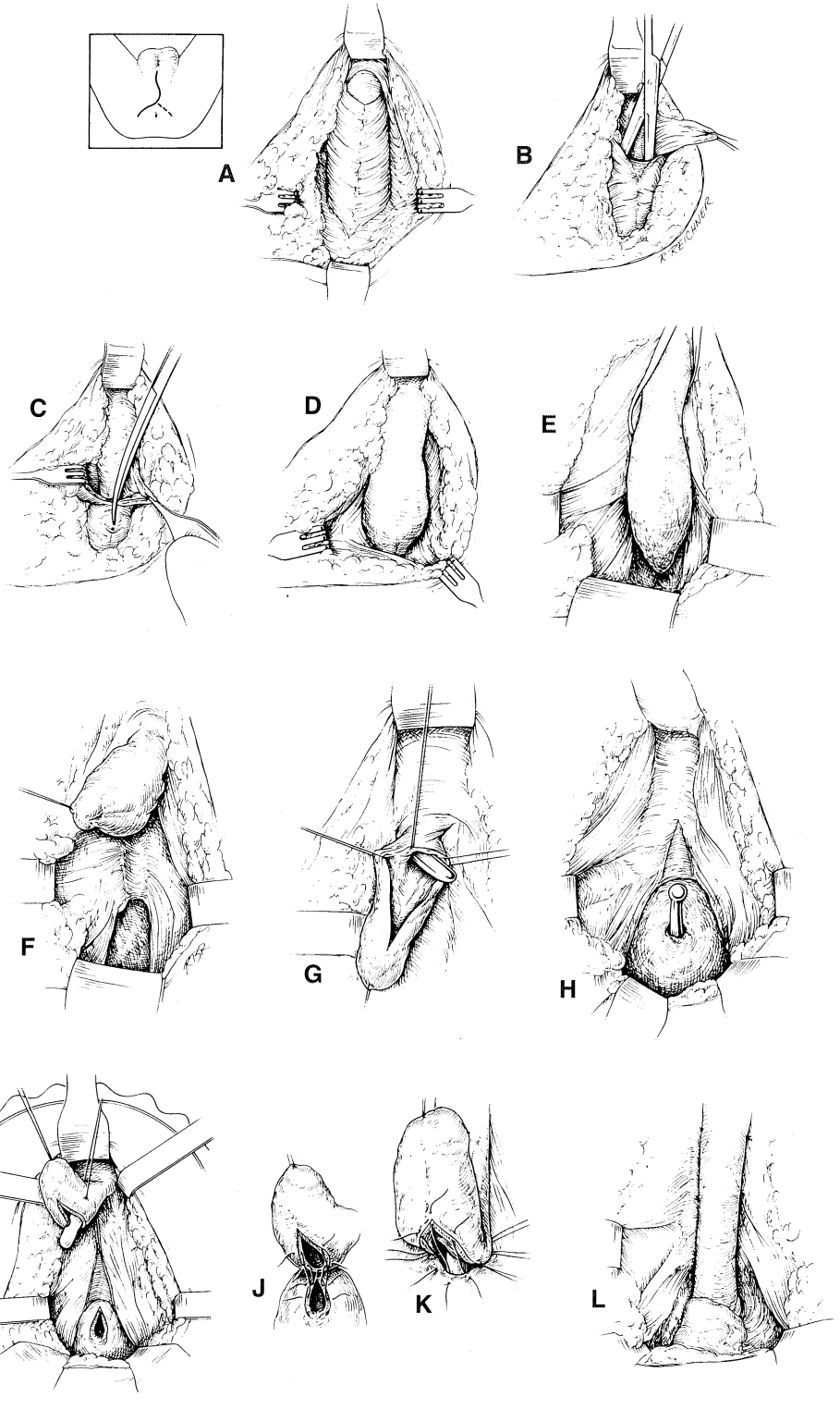


Fig. 110-53. Diagrama de una reparación perineal de una estrechez de la uretra membranosa. Se extiende una incisión en λ desde la línea media del escroto hasta las tuberosidades isquiáticas. **A.** Se ha abierto la fascia de Colles para exponer los músculos bulboesponjosos y la túnica del cuerpo esponjoso distal al borde de los músculos. **B.** Se introducen las tijeras para desarrollar el espacio entre el músculo y el bulbo de la uretra. **C.** Se realiza una incisión en la línea media con tijeras que exponen la longitud del bulbo. **E.** Se coloca el separador autoestático para exponer la fascia inferior del diafragma genitourinario. Se puede movilizar ahora el bulbo del cuerpo esponjoso (bulboesponjoso) para ganar acceso a la zona estrechada de la uretra. **F.** Se efectúa una incisión en la uretra estrechada y se libera el bulbo. **G.** Se abre la uretra para crear una luz suficiente. **H.** Se ha pasado un bastón a través de la cistostomía suprapúbica. La resección de la cicatriz ha permitido pasar al periné. **I**. Se ha eliminado el tejido cicatrizal de la cara anterior de la uretra prostática y se ha abierto la uretra para la anastomosis. **J.** Se han colocado suturas para aproximar los borde epiteliales de los segmentos proximal y distal de la uretra. **K.** Se ha pasado el catéter, se han ligado las suturas anteriores y las suturas posteriores se están por ligar. **L.** Se completa la anastomosis, con puntos de sutura de refuerzo entre la túnica del cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos en el lugar. (**A-L**, tomado de Walsh PC y col.: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.)

Hemos estudiado este fenómeno en nuestros pacientes con traumatismos y no hemos llegado a conclusiones que nos permitan predecir quiénes corren riesgo de atrofia isquémica. Al principio usábamos una angiografía pudenda para estudiar a todos nuestros pacientes con traumatismo con riesgo de sufrir una lesión bilateral de la arteria pudenda interna profunda en el momento del traumatismo. Éstos eran pacientes que tenían evidencias de lesión de los nervios pudendos penianos, pacientes en los cuales la reconstrucción en otros centros había fallado, pacientes con fracturas pelvianas de impacto lateral y pacientes cuyas fracturas pelvianas eran por contusión lateral. **Observamos que muchos pacientes tenían evidencias de lesiones unilaterales o bilaterales de la arteria pudenda, pero que la mayoría presentaba reconstitución vascular.** Los pacientes que tenían una arteria pudenda

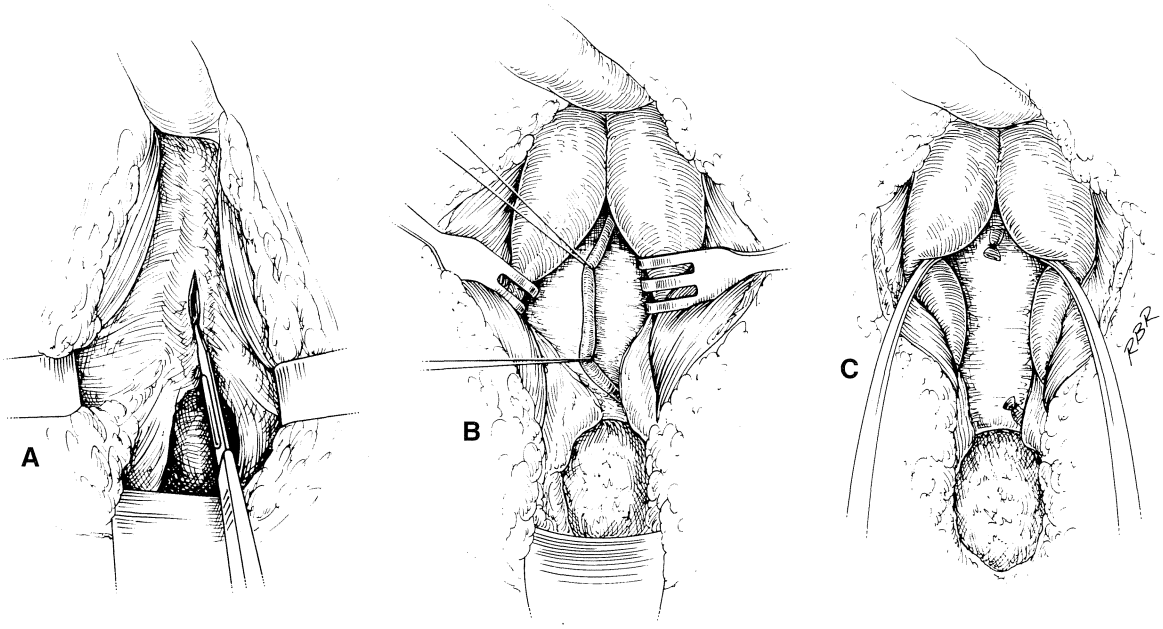


Fig. 110-54. Sección del ligamento triangular y desarrollo del espacio intracrural. Cuando la uretra prostática está desplazada y es necesario acortar el arco que debe atravesar la uretra, se puede acortar la longitud efectuando una incisión en el ligamento triangular (**A**). **B.** La incisión y la movilización del pericondrio y el periosteo de la sínfisis del pubis permiten la colocación de separadores sin traumatismo de los cuerpos eréctiles. El desplazamiento lateral de los pilares expone la vena dorsal del pene; después de la identificación cuidadosa se puede ligar y seccionar la vena. **C.** La terminación de la disección brinda una exposición adicional para la resección de la fibrosis que rodea la próstata y el extremo proximal de la uretra interrumpida. (Tomado de Jordan GH: Reconstruction of meatus-fossa navicularis using flap techniques. En Schreiter F, Bartsch [eds.]: Plastic-Reconstructive Surgery in Urology. Stuttgart, George Thieme, 1999, págs. 338-344.)

intacta de un lado a menudo eran potentes y se curaron de manera confiable con la reconstrucción; observamos en los que solo se habían reconstituido los vasos, sea en forma unilateral o bilateral, que eran impotentes pero la reconstrucción era eficaz, y que estos pacientes eran candidatos óptimos para la revascularización de las arterias de los cuerpos para mejorar la potencia. Como observamos esta relación con la potencia, comenzamos a evaluar a nuestros pacientes con ecografía Doppler doble y descubrimos que los pacientes con arterias pudendas normales, sea una o ambas, mostraban parámetros arteriales normales en la evaluación. Los que solo tenían arterias reconstituidas, sea una o ambas, nunca tenían parámetros normales en la ecografía Doppler doble.

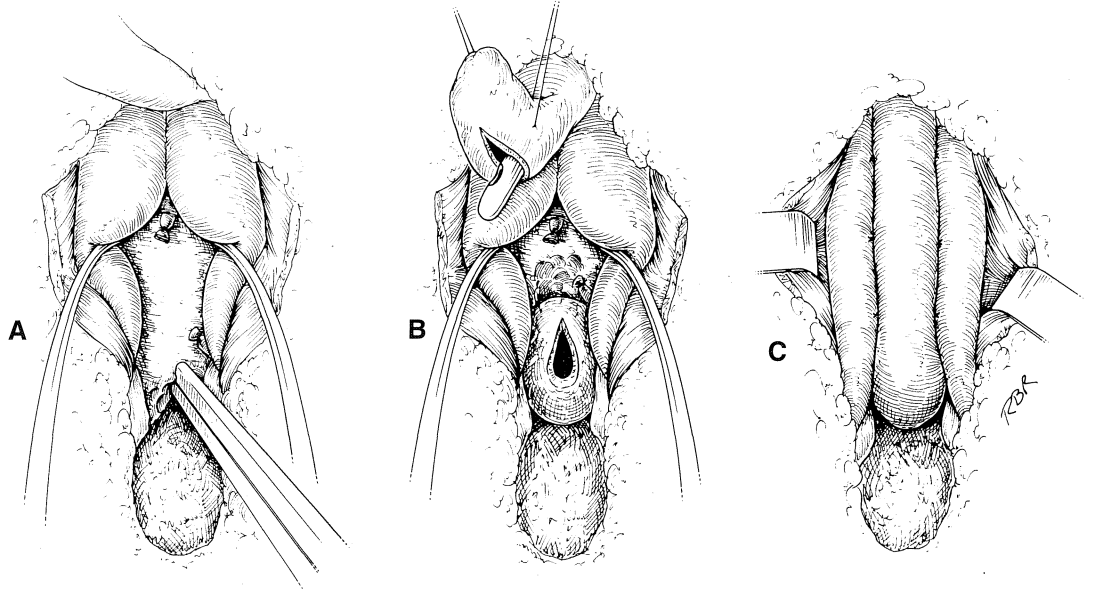


Fig. 110-55. Infrapubectomía. Si se eleva la próstata por detrás de la sínfisis del pubis (**A**), se reseca la cara inferior de la sínfisis usando una pinza raedora de Kerrison. Se puede eliminar tanto de hueso como sea posible (**B**) para proporcionar una aproximación simple de los extremos de la uretra (**C**). (**A-C**, Tomado de Walsh PC y col.: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.)

Esto nos permite ahora efectuar la angiografía pudenda solo en los pacientes con parámetros arteriales anormales en la ecografía Doppler doble, y los pacientes cuya ecografía era normal previsiblemente se hallaron bien con la reconstrucción. Nuestros datos también muestran que los pacientes se encuentran bien con la reconstrucción si ésta es al menos unilateral, y los pacientes que corren riesgo de estenosis isquémica son solo aquellos con obstrucción completa de los vasos pudendos internos. Ahora en un paciente así efectuaríamos una revascularización arterial de los cuerpos para aumentar la vascularidad, y al lograrla proseguiríamos hasta la reconstrucción uretral.

Resumen

Usando las maniobras señaladas antes hemos observado que casi todas las lesiones por sección pueden reconstruirse a través de un abordaje perineal mediante una técnica anastomótica. Aunque el abordaje por encima y por debajo se emplea cuando se realiza una cirugía simultánea del cuello vesical, la incapacidad para identificar con exactitud a esos pacientes nos ha conducido a realizar una cirugía del cuello vesical en una segunda instancia. Por lo tanto, no realizamos el abordaje transpúbico según se aplica a las lesiones por sección de la uretra posterior.

Aunque recomendamos la reconstrucción primaria de las lesiones por sección de la uretra posterior, otros elegirían manejar estas lesiones por vía endoscópica. **Hemos observado que el manejo endoscópico de los defectos por sección uretral no es un procedimiento sencillo y debe ser llevado a cabo por un cirujano entrenado y experimentado.** Muchos de estos procedimientos pueden categorizarse como de "corte para luz". **Aunque hay cirujanos que abogan por ellos, la mayor parte de estos procedimientos no se realizan con suficiente precisión como para permitir la realineación suficiente de la uretra. Hemos visto muchos desastres que han sido resultado de estos procedimientos y en la mayoría de los casos condenamos el uso de estas modalidades.** Además, ninguna serie se compara favorablemente, en relación con las tasas de éxito a largo plazo, con las series provenientes de grandes centros en los que se usan técnicas anastomóticas primarias.

En 1989 Marshall describió su método para usar las técnicas estereotácticas para la alineación endoscópica de los extremos de la uretra. Este autor destacó el tiempo que lleva obtener una alineación precisa antes de comenzar la parte endoscópica del procedimiento. En su procedimiento Marshall pasa un alambre a través de los extremos alineados de la uretra, que dilata mínimamente el canal, y lo ensancha con una resección transuretral. La cicatriz se estabiliza con un período de autocateterismo. Marshall ha limitado las aplicaciones de su procedimiento y no lo recomienda como primera opción. Los pacientes cuyo estado clínico, edad o lesiones ortopédicas simultáneas impiden colocarlos en la posición de litotomía exagerada o impiden que sean reconstruidos a través de un abordaje transpúbico pueden manejarse con esta técnica.

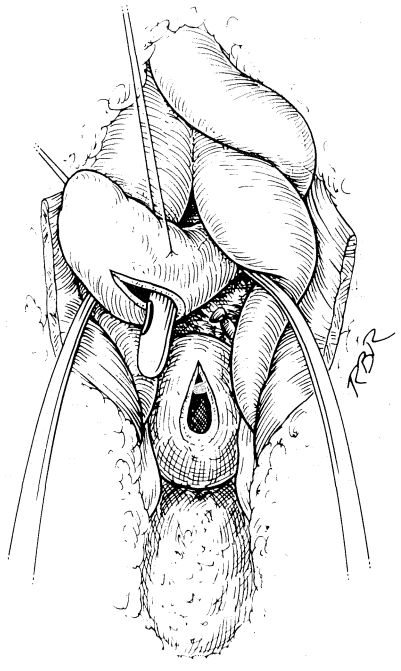


Fig. 110-56. Resección del pubis y cambio de dirección de la uretra sobre un pilar. Cuando la próstata se encuentra muy desplazada, puede ser necesario expandir la infrapubectomía. A veces, a pesar de que los pilares se han separado en la máxima extensión posible, los dos extremos de la uretra no se reúnen cuando son llevados directamente a través del pilar. Se debe llevar la uretra hacia afuera hasta uno de los pilares para recuperar su longitud. (Tomado de Walsh PC y col.: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.)

DEFECTOS POR SECCIÓN VESICOURETRAL

El empleo entusiasta de la prostatectomía radical lamentablemente ha conducido a una experiencia cada vez mayor con pacientes que han sufrido una obliteración total de su anastomosis vesicouretral. En algunos pacientes hay separación de la anastomosis vesicouretral, con un defecto por sección completamente obliterante o una estenosis grave de la anastomosis. Además, con la interposición de un tubo vesical, que podría aumentar la continencia, encontramos ahora una nueva entidad, la anastomosis vesicouretral estenótica u obliterada debida a isquemia del tubo vesical.

Como sucede con otros defectos, es importante determinar con exactitud su longitud. Esto se puede lograr usando la cistografía simultánea con la uretrografía retrógrada; una uretrografía retrógrada y una endoscopia anterógrada simultánea a través del tubo suprapúbico (fig. 110-57).

Colocamos a los pacientes en posición de litotomía baja y usamos un abordaje combinado abdominoperineal; realizamos una incisión en la línea media inferior, que expone la vejiga y la disecamos de la pared lateral y movilizamos más la vejiga anterior desde debajo del pubis tanto como se pueda sin correr peligro desde arriba; a continuación abrimos el peritoneo y desarrollamos el espacio retrovesical, tomando precauciones para completar la disección con tanta seguridad como se pueda lograr desde arriba.



Fig. 110-57. La radiografía muestra los resultados de la uretrografía retrógrada simultánea y la endoscopia anterógrada a través de un tubo suprapúbico en un paciente después de la prostatectomía radical con separación vesicouretral.

Un segundo cirujano comienza entonces la disección perineal, usando una incisión perineal curva como la usada para una prostatectomía perineal radical. La disección es posterior a los músculos perineales transversos (triángulo anal posterior) y se lleva a lo largo de la pared rectal anterior hasta el área en donde se encuentra la fibrosis por la disección de la prostatectomía radical previa. Por lo general, se puede sentir el impulso de los dedos del cirujano perineal y por fuera del área de fibrosis y sección. Además, el cirujano abdominal coloca su dedo en los límites de la disección retrógrada desde arriba, para proporcionar otros reparos palpables y asegurarse una disección segura por delante de la pared rectal y por detrás de la vejiga y el trígono. Luego se une la disección perineal a la disección abdominal, y se separa completamente la pared rectal del área de fibrosis asociada con el defecto por separación. Nosotros colocamos entonces drenajes entre el recto y el defecto por sección, que rodean el área de fibrosis.

La disección por debajo del pubis se facilita mediante la escisión de una elipse del reborde de la rama superior del pubis. No se requiere la pubectomía total. La pubectomía parcial es factible con la fijación recíproca del taladro quirúrgico de Aesculap®; esto facilita la colocación de los puntos de sutura y mejora la exposición para la disección y la resección de la fibrosis por separación.

En este punto se abre la vejiga y se determina el área del cuello vesical. Se coloca una sonda que se hace avanzar hasta el área de obliteración. Esto nos permite resecar completamente el área bien definida de fibrosis. Se expone y abre el muñón uretral, y se abre el sitio del cuello de la neovejiga que se ha identificado. Nosotros marsupializamos el epitelio vesical como fuera descrito por Walsh (1985), colocamos puntos de sutura anastomóticos en el muñón uretral y pasamos un tutor.

Antes de asentar la anastomosis vesicouretral se moviliza el epiplón y se lo coloca entre la pared posterior de la anastomosis y la pared rectal anterior. Asentamos luego la anastomosis y envolvemos el epiplón alrededor del área de anastomosis, marcándola en el lugar. Los espacios vesicales laterales son drenados con aspiración cerrada y se deja colocado un tubo suprapúbico cuando se cierra la vesicostomía.

Los cuidados posoperatorios son iguales que para una prostatectomía radical. Los pacientes son dados de alta cuando el drenaje y su deambulación lo permiten y han reanudado la dieta. Evaluamos a los pacientes 4 a 6 semanas después de la operación, retiramos el tutor y llenamos la vejiga a través del tubo suprapúbico.

Debido a que un intento ha fracasado en estos pacientes nosotros generalmente somos muy conservadores con el momento oportuno para la prueba miccional. En algunos casos las pruebas miccionales se realizan en 2 a 3 semanas, lo que es así más adecuado a la práctica actual después de la prostatectomía radical.

En la mayoría de estos casos, aunque es un catéter Foley, la sonda tutora no tiene el balón insuflado. La sonda es colocada y fijada mediante un punto de sutura de monofilamento que describe un bucle alrededor de un botón de pared abdominal. Cuando hay tensión sobre la anastomosis, esto se puede realizar en asociación con suturas de tipo VEST, aunque hasta la fecha nosotros no hemos tenido que efectuarlo.

Hemos reconstruido con éxito a siete de ocho pacientes con una anastomosis abierta; cinco de ocho han tenido una continencia adecuada para su estilo de vida, y a un paciente incontinente se le ha colocado un esfínter artificial.

FÍSTULAS COMPLEJAS DE LA URETRA POSTERIOR

El aumento en la realización de prostatectomías radicales también ha conducido a una mayor incidencia de fístulas vesicorrectales o vesicouretrorrectales. En la mayoría de los casos éstas son pequeñas y se manejan por vía transperineal, transanal-transesfinteriana o mediante un abordaje posterior. Sin embargo, algunos casos son muy complejos y las fístulas se asocian con grandes cavidades granuladas. El problema aumenta cuando la radiación, sea braquiterapia, terapia con haz externo o ambas, forma parte de la ecuación. En el caso de las fístulas por radiación en algunos centros se ha seguido la derivación por oposición a la reconstrucción funcional. Estos casos también se han manejado mediante el abordaje descrito antes para los problemas de separación vesicouretral. Sin embargo, el epiplón cumple un propósito incluso más importante en estos casos. Además, con la aplicación creciente de modalidades "mínimamente invasivas" para el carcinoma de próstata (es decir, braquiterapia, braquiterapia combinada con irradiación con haz externo, irradiación con haz externo de dosis más alta y crioterapia), sigue aumentando la complejidad de las fístulas uretroprostáticas, las cavidades granuladas o la lesión rectal grave. Hemos intentado abordar estos problemas de una forma agresiva, con enfoques que preservan la función siempre que sea posible. En muchos de estos casos se puede combinar una prostatectomía de rescate con una resección rectosigmoidea. En otros hemos reanastomosado con éxito la vejiga a la uretra mem-

branosa. La preservación de la continencia ha sido mixta. Cuando no es posible una anastomosis vesicouretral, se usa un colgajo de uraco y peritoneo para reforzar el cuello vesical cerrado, se aumenta la vejiga y se crea un canal cateterizable continente. En algunos casos no es posible restablecer la continuidad del colon y se crea una colostomía tan distal como sea posible sobre la porción descendente del colon. Siempre que se pueda restablecer la continuidad del colon, se realiza una anastomosis coloanal con reservorio en J. Se usa el epiplón para envolver el cierre rectal o separar el cierre uretral de la anastomosis vesicouretral. El abordaje abdominoperineal combinado que se describió antes proporciona una exposición segura y excelente para manejar estas situaciones complejas. La morbilidad de este enfoque ha sido aceptable. Debemos ser muy cuidadosos al encarar el colon irradiado. Tuvimos un paciente que respondió bien a una ampliación continente cateterizable y a la anastomosis intestinal, pero cuando se cerró la colostomía, desarrolló una colitis devastadora con una nueva fístula y finalmente murió séptico.

CURVATURAS DEL PENE

La elasticidad y la distensibilidad normal de todas las capas tisulares del pene son fundamentales para la función eréctil, la tumescencia y la rigidez. Los tejidos deben expandirse en todas las direcciones a medida que el pene se ingurgita con sangre, y finalmente los tejidos de la túnica albugínea y las fibras septales de los cuerpos cavernosos son estirados hasta los límites de su distensibilidad, y la tumescencia se convierte en rigidez. En el pene normal los tejidos son simétricamente elásticos y la erección es recta. En la curvatura del pene hay una asimetría relativa de una cara del pene erecto. En algunos casos esto surge por una distensibilidad disminuida de una cara de la túnica albugínea o un acortamiento completo de una cara de los cuerpos eréctiles.

En el uso correcto el término *encordamiento* significa curvatura. En el uso común se ha utilizado como si se refiriera a los tejidos que producen la curvatura. Este uso erróneo del término se observa en la afirmación "se resecó el encordamiento". El uso correcto del término sería "el encordamiento puede corregirse resecando los tejidos no elásticos que están produciendo el encordamiento".

Las curvaturas del pene pueden ser congénitas o adquiridas. Existe también cierta confusión relacionada con el uso del término *curvatura congénita del pene.* **A menudo se han usado los términos *curvatura congénita del pene* y *encordamiento sin hipospadias* de forma indistinta. Nosotros preferimos reservar el término encordamiento sin hipospadias para los pacientes en los cuales el meato está situado correctamente en la punta del glande peniano, aunque una curvatura ventral se asocia con anomalías de los tejidos de la fascia ventral, el cuerpo esponjoso o ambos.** Se sabe desde hace mucho tiempo que el hipospadias es un trastorno asociado en algunos varones con un pene diminuto o un micropene. Aunque un pene pequeño no es diagnóstico de hipospadias, es altamente inusual que un paciente con hipospadias tenga un pene erecto excepcionalmente grande. Por el contrario, otras curvaturas congénitas del pene (ventrales, laterales o dorsales) siempre se asocian con un pene erecto grande. Debido a que el traumatismo que conduce a la curvatura adquirida prácticamente siempre se asocia con el coito la aparición de una curvatura adquirida es nula antes del inicio de la pubertad. Hemos visto algunos pacientes con antecedentes de un traumatismo durante la masturbación enérgica, pero estos pacientes son la excepción. Como sucede con las curvaturas congénitas del pene, las curvaturas adquiridas pueden ser dorsales, laterales, ventrales o complejas.

Tipos de curvatura congénita del pene

La uretra comienza como un surco epitelial en la línea media de la superficie ventral del pene en desarrollo. A medida que el surco se extiende, se profundiza, y los bordes finalmente se unen para fusionarse en un tubo. La fusión comienza proximalmente y progresa distalmente. Durante el desarrollo normal la fusión del tubo uretral finalmente alcanza la punta del glande peniano. El mesénquima en proliferación rodea el tubo, separándolo de la piel, y se diferencia para formar el cuerpo esponjoso, la fascia de Buck, la aponeurosis del dartos y la piel ventral suprayacente del pene. El desarrollo fetal del pene es regulado por la testosterona, producida por el testículo fetal, que es convertida por la 5-α-reductasa en dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona actúa directamente sobre las células con receptores androgénicos y sobre todas las capas de los genitales externos masculinos. Este proceso embriológico explica el desarrollo de la uretra anterior, exclusivo de los varones.

La maduración de estos tejidos en estructuras normales depende de los mismos factores de crecimiento que controlan la formación de la uretra. Aun cuando el desarrollo uretral haya progresado normalmente, el desarrollo del tejido mesenquimático en el pene puede ser deficiente o anormal y conducir a capas de fascia disgenéticas o no elásticas. En datos no publicados Galloway y col. (El-Galley y col., 1997) han mostrado que al menos en el hipospadias, hay una deficiencia de factores de crecimiento en la piel ventral del pene. Actualmente se están investigando los niveles de estos factores de crecimiento en los tejidos más profundos.

En algunos pacientes hay una íntima asociación entre la curvatura congénita y el hipospadias (véase fig. 110-20). La curvatura ventral del pene se asocia más a menudo con hipospadias en el cual el mesénquima distal al meato finaliza la diferenciación correcta y se convierte en una capa aponeurótica disgenética con forma de abanico. El vértice de este tejido inelástico rodea el meato uretral y se inserta en la superficie inferior del glande peniano. En la mayoría de los casos de hipospadias el defecto representa una anomalía panventral de los tejidos penianos. En el hipospadias clásico hay una disfunción del glande ventral y la piel del prepucio está distribuida ventralmente. Sin embargo, como sucede con muchas anomalías congénitas, sino en todas, existe un espectro de penetrancia, desde una localización perineal del meato con una disfunción total de los tejidos ventrales que afecta el es-

croto y el cuerpo del pene, hasta un meato uretral localizado normalmente, piel prepucial fusionada y una piel peniana ventral al parecer correctamente fusionada pero con anomalías persistentes de las capas de fascia o el cuerpo esponjoso. En el hipospadias proximal, por ejemplo, existe un desarrollo inapropiado de todos los tejidos penianos ventrales, que comienza a nivel de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos y se extiende superficialmente. La fascia de Buck es anormal o no está presente, la aponeurosis del dartos es anormal o no está presente y la piel ventral es anormal. Al parecer la anomalía en el hipospadias se debe al cese prematuro de la producción de testosterona durante las fases críticas del desarrollo genital entre las semanas fetales 8 a 12 (Devine CJ y col., 1978).

En 1973 C. J. Devine y Horton propusieron una tipificación de las distintas curvaturas congénitas (fig. 110-58). En la curvatura congénita de *tipo I* el meato uretral está en la parte superior del glande. Sin embargo, ninguna de las capas circundantes está formada normalmente y la uretra epitelial se asocia con disfunción del cuerpo esponjoso y de todos los tejidos superficiales a la uretra. Se presenta una cobertura con piel del tubo epitelial. En el *tipo II* una banda disgenética de tejido fibroso que se cree es derivada del mesénquima, que hubiera producido la fascia de Buck y la del dartos, se sitúa por debajo y por fuera de la uretra. Sin embargo, la uretra está contenida dentro del cuerpo esponjoso normalmente fusionado y desarrollado.

En el *tipo III* la uretra, el cuerpo esponjoso y la fascia de Buck se desarrollan normalmente y se fusionan en la parte ventral. Sin embargo, hay un área corta de tejido no elástico en la capa del dartos del pene que produce un recodo relativamente agudo. El desarrollo anormal de la aponeurosis del dartos se asocia a menudo con curvaturas complejas. Con un compromiso excesivo, el dartos inelástico puede ser suficiente como para limitar el pene y ocultar el cuerpo peniano. En muchos de estos casos parecería haber una prominencia anormal de la paleta de grasa del pubis. Se cree que todos estos estigmas se asocian con una anomalía en la progresión correcta de la virilización durante el desarrollo fetal.

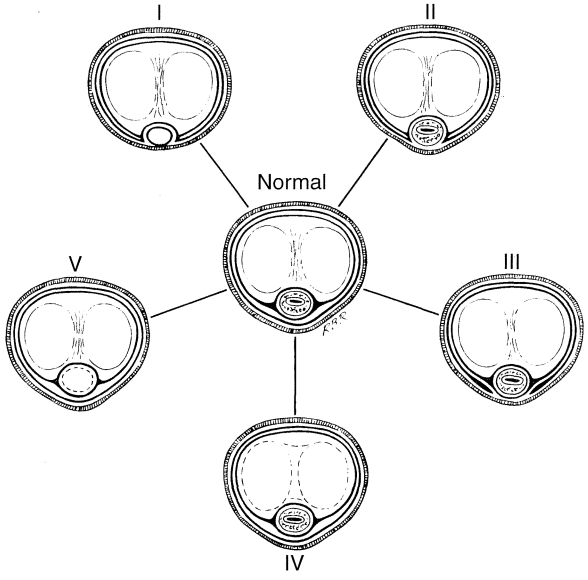


Fig. 110-58. El corte transversal del pene muestra las formas de curvaturas congénitas del pene. El pene normal está en el centro. Clase I: uretra epitelial por debajo de la piel. El tejido disgenético que está por debajo de ella representa el cuerpo esponjoso, la fascia de Buck y la aponeurosis del dartos subdesarrollados. Clase II: uretra y cuerpo esponjoso normales pero fascia de Buck y del dartos anormales. Clase III: aponeurosis del dartos anormal solamente. Clase IV: uretra y capas de fascia normales con desarrollo anormal de los cuerpos cavernosos. Clase V: "uretra corta congénita" (raro). (Tomado de Devine CJ: Bent penis. Semin Urol 1987;5:252.)

En el *tipo IV* aunque la uretra, el cuerpo esponjoso y las capas aponeuróticas se desarrollan normalmente, existe una brevedad relativa o inelasticidad de una cara de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos. La experiencia ha mostrado que la mayoría de los pacientes cuya curvatura congénita es de tipo IV tienen realmente una hiperdistensibilidad de la túnica albugínea. En estos pacientes el pene flácido es de tamaño normal y no necesariamente es muy grande, pero el pene erecto sí lo es. Se requiere la expansión de la túnica albugínea de los cuerpos cavernosos a través de un amplio intervalo y hay asimetría en la distensibilidad de la túnica, entonces aparece la curvatura. No es infrecuente que los pacientes con una curvatura de tipo IV hayan observado una aumento de la curvatura a medida que atraviesan la pubertad debido al brote de crecimiento hipertrófico del pene que ocurre durante este período.

La curvatura congénita de tipo V también se conoce como *uretra corta congénita.* Esto implica que ha ocurrido una fusión correcta de todos los elementos del pene (es decir, túnica albugínea, epitelio uretral, cuerpo esponjoso, aponeurosis de Buck, fascia del dartos y la piel ventral). Sin embargo, durante la erección la uretra y el cuerpo esponjoso correctamente fusionados no son lo suficientemente largos ni distensibles como para alcanzar la distensibilidad de las otras capas tisulares ventrales.

Si es que realmente existe la curvatura congénita de tipo V, es tan rara que cuando se encuentra se debe dudar de los hallazgos. Mientras en el pasado el examen del trastorno se centró en el mejor sitio para "cortar la uretra" durante la reparación, en las raras ocasiones en que se encuentra este trastorno creemos que solo debe ser diagnosticado y tratado por los cirujanos más experimentados. En general si el meato uretral se ha desarrollado hasta el extremo del glande, entonces no es necesario seccionar la uretra para corregir la curvatura ventral del pene. Aunque obviamente existen excepciones a esta afirmación deben cuestionarse.

Las curvaturas congénitas de tipos I, II y III representan formas del hipospadias, y nosotros preferimos referirnos a ellas en conjunto bajo el término *encordamiento sin hipospadias*. Este término implica que si bien el meato no se encuentra incorrectamente ubicado, se presenta una curvatura debido a un desarrollo fetal inapropiado de las estructuras ventrales del pene. **Preferimos referirnos a la anomalía de tipo IV como *curvatura congénita del pene*.** Si un paciente tiene hallazgos de hiperdistensibilidad de los cuerpos cavernosos y una curvatura ventral, se diagnostica que tiene una curvatura ventral congénita del pene; y si la hiperdistensibilidad produce una curvatura lateral, entonces se la denomina

curvatura lateral congénita del pene (izquierda o derecha). Aunque, como mencionamos, la anomalía de tipo V se encuentra tan rara vez que merece su propio diagnóstico, creemos que es mejor analizar su corrección con los tipos I, II y III bajo la categoría de encordamiento sin hipospadias.

Encordamiento sin hipospadias en hombres jóvenes

Los pacientes que tienen un encordamiento sin hipospadias habitualmente presentan una curvatura ventral o una curvatura ventral asociada con torsión (curvatura compleja). Estos hombres jóvenes no tienen típicamente una longitud del pene estirado mayor de la promedio (13,1 cm) (Schonfeld y Beebe, 1942) y no notaron la curvatura. Si son prepúberes, tienen una curvatura obvia con la erección y si son pospúberes, pueden presentar antecedentes de una curvatura creciente cuando pasan la pubertad.

En muchos casos hay anomalías de la piel ventral del pene, que podrían consistir en un elemento prepucial con capuchón o una inserción alta sobre la unión peneescrotal. Aunque los pacientes tienen una fusión de la piel prepucial, también a menudo existe un aspecto arrugado dorsalmente que ahora reconocemos que es una forma de la piel prepucial con capuchón clásica. Además, en muchos casos los tejidos sobre la cara ventral del pene parecen rígidos a medida que se examina el pene del paciente estirado. Esta inelasticidad palpable sobre el pene ventral consiste en tejido disgenético, que puede reemplazar las capas de la fascia de Buck y del dartos y en algunos casos consiste en un elemento de rigidez de la túnica propiamente dicha.

Durante la exploración quirúrgica C. J. Devine y Pepe obtuvieron tejido de estos pacientes para evaluar las concentraciones de 5α-reductasa. Estos datos sugirieron una deficiencia de la enzima en el tejido disgenético ventral. Aunque los valores no fueron concluyentes en el momento en que se suspendió el estudio, Galloway y col. (El-Galley y col., 1997) también buscaron una deficiencia en los tejidos de los hombres con hipospadias y observaron una correlación. Sin embargo, hasta lo que sabemos no se ha llevado a cabo un análisis de los factores de crecimiento en pacientes con encordamiento sin hipospadias.

Una parte importante de la evaluación preoperatoria son las fotografías Polaroid® del pene erecto, tomadas por el paciente, que documentan la curvatura. Las fotografías Polaroid son especialmente útiles para diferenciar entre los pacientes con encordamiento sin hipospadias de aquellos con curvaturas congénitas del pene. En un paciente que tiene encordamiento sin hipospadias la fotografía muestra un pene erecto proporcional al tamaño del pene flácido, mientras que en el paciente con curvatura congénita el pene erecto es notablemente grande.

Muchos de nuestros pacientes también son evaluados antes de la operación por nuestro colega de terapia sexual. A causa de su anomalía congénita estos pacientes a menudo se aíslan y tienen una mala imagen de sí mismos y sus genitales. Para obtener un resultado quirúrgico exitoso es importante encarar los aspectos psicológicos del trastorno como parte integral del tratamiento.

La cirugía correctiva para el encordamiento sin hipospadias es altamente eficaz y en casi todos los casos se puede lograr la corrección con una sola operación (Devine y col., 1991) (fig. 110-59). En algunos casos el pene ha

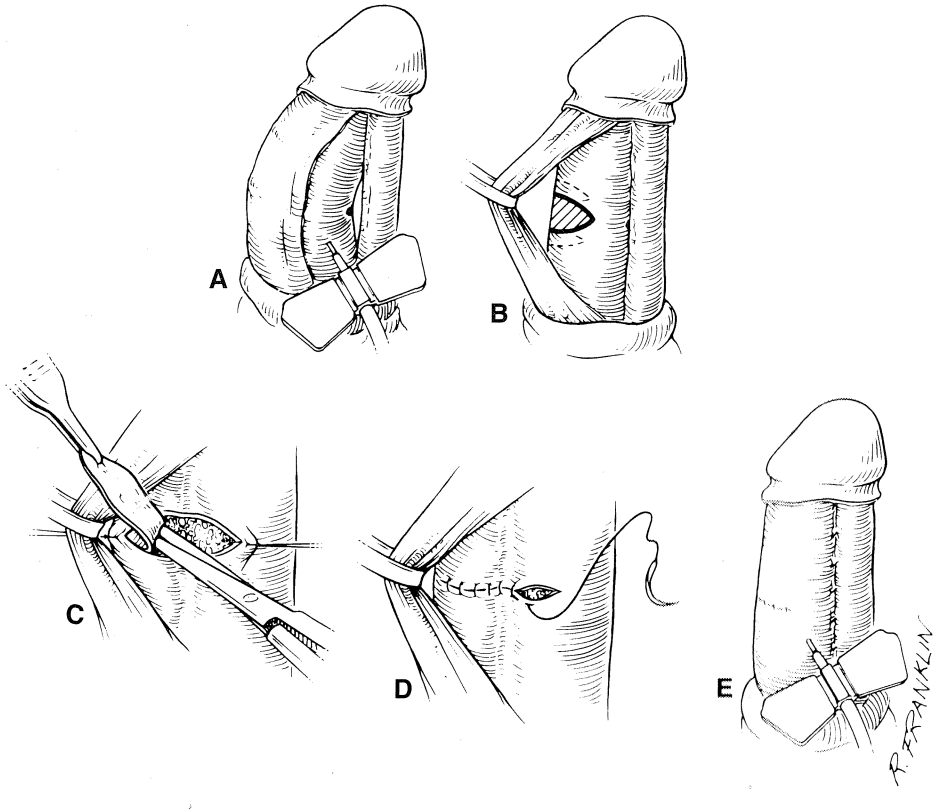


Fig. 110-59. Cirugía para encordamiento sin hipospadias. **A.** Se ha realizado una incisión de circuncisión y se ha movilizado la uretra y resecado la aponeurosis del dartos y de Buck. Se coloca una aguja para obtener una erección artificial. La erección muestra un encordamiento continuo. La uretra elástica no es la causa de esta curvatura. Se ha marcado el punto de máxima concavidad. **B.** Se señala una elipse de tejido opuesta al punto de máxima concavidad. Como alternativa, se muestran dos elipses más pequeñas. **C.** Escisión de la elipse de la túnica. Obsérvense las puntas de las bandas septales en la línea media. **D.** Cierre de los bordes de la incisión. **E.** Erección artificial que muestra un pene recto. Cuando la inclinación es más compleja, se deben escindir elipses en otras localizaciones.

sido enderezado escindiendo todos los tejidos disgenéticos de la cara ventral del pene y movilizando ampliamente el cuerpo esponjoso del glande peniano en el periné.

Aun en los pacientes con anomalías obvias del cuerpo esponjoso (es decir, mala fusión ventral o cuerpo esponjoso bífido franco), la movilización amplia suele poner en evidencia que no es el cuerpo esponjoso el que se mantiene como el factor limitante ventral. En la mayoría de los pacientes el pene se mantiene curvo debido a la rigidez de la cara ventral de los cuerpos cavernosos propiamente dichos. Más aun, como mencionamos, en algunos pocos pacientes el cuerpo esponjoso se torna atrésico distalmente sobre el cuerpo del pene, y la uretra propiamente dicha es solo un tubo revestido por epitelio. Aun en estos pacientes no suele observarse que con una movilización amplia de la porción distal epitelial y la elevación del cuerpo esponjoso proximal el cuerpo esponjoso o el tubo epitelial limitan la erección ventral. Si el tubo epitelial ha servido como una uretra adecuada (es decir, si no es estenótico), entonces es necesario considerar la morbilidad de la sección uretral y la eventual necesidad de la reconstrucción uretral antes de emprender este procedimiento. Como la evolución de las reparaciones para hipospadias logradas mediante una movilización amplia del cuerpo esponjoso y los elementos epiteliales y del cuerpo esponjoso distales al meato ha permitido los procedimientos de colocación, se deben considerar firmemente la morbilidad de la sección de la uretra y, creemos, que deben ser evitadas.

En los niños, después de la movilización y la escisión de los tejidos disgenéticos, el encordamiento residual habitualmente puede corregirse efectuando una incisión longitudinal, con un bisturí filoso, en la línea media ventral de los cuerpos cavernosos, mientras se mantiene una erección artificial. La incisión (septotomía ventral en la línea media) a menudo puede extenderse entre los cuerpos del pene por una distancia importante, lo que permite que los bordes de la túnica ventral se muevan lateralmente. El pene se enderezará notablemente con la erección.

Si la maniobra no es suficiente, las estructuras neurovasculares dorsales pueden movilizarse en relación con la fascia de Buck, y es posible escindir y cerrar con puntos de sutura de plicatura herméticos una pequeña elipse o elipses de túnica albugínea dorsal. Sin embargo, es importante ser cuidadoso cuando se movilizan las estructuras neurovasculares dorsales porque con el escaso desarrollo de las estructuras ventrales, que ocurre en algunos pacientes, la arborización de las arterias dorsales proporciona la mayor parte de la vascularidad al glande.

Curvaturas congénitas del pene

Los pacientes con curvaturas congénitas del pene pueden tener una curvatura ventral, lateral (más a menudo hacia la izquierda) o rara vez dorsal. Las fotografías del pene erecto muestran una curvatura suave que generalmente comprende toda la porción péndula del cuerpo del pene.

En general los pacientes se presentan como hombres jóvenes por otra parte sanos entre los 18 y los 30 años de edad. Muchos de estos pacientes han observado una curvatura antes de atravesar la pubertad pero presumían que era normal. Sin embargo, con la pubertad descubren que la curvatura no es normal, se vuelven sexualmente activos y descubren que la curvatura afecta su desempeño o notan una curvatura creciente a medida que atraviesan la pubertad y esto, en sus mentes, impediría claramente las relaciones sexuales. En ocasiones, un paciente espera hasta que tiene más de 30 años para tratar la anomalía e incluso, menos frecuentemente, se presenta un adolescente capaz de hablar sobre sus genitales con sus padres.

Nuestro enfoque quirúrgico de los pacientes con una anomalía ventral congénita se ilustra en la figura 110-59. La mayoría de nuestros pacientes han sido circuncidados y con ese procedimiento se han establecido los patrones de drenaje venoso y linfático de la piel. En los pacientes circuncidados realizamos una incisión a través de la cicatriz de la circuncisión, que en muchos casos está desplazada muy abajo sobre el cuerpo del pene. Aun con un desplazamiento relativamente importante de la cicatriz de la circuncisión sobre el cuerpo del pene, no obstante, la nueva incisión debe ser a través de la cicatriz de circuncisión. A continuación se descubre el pene disecando la capa inmediatamente superficial a la lámina superficial de la fascia de Buck.

Se obtiene una erección artificial con solución fisiológica. Se utiliza una bomba de alto volumen y alta presión. No recomendamos de manera sistemática un torniquete porque los dispositivos constrictivos pueden ocultar los límites proximales de la curvatura. Esto es de suma importancia en casos de curvaturas ventrales, que a menudo se extienden en dirección proximal. En ocasiones se requiere cierto elemento de presión perineal al comienzo, pero éstos son pacientes con una función eréctil normal y su función oclusiva venosa es normal. Tampoco usamos agentes farmacológicos para inducir la erección, aunque algunos centros recomiendan este enfoque.

La erección artificial muestra las características de la curvatura y la localización de la curvatura máxima. En los pacientes con una curvatura ventral puede haber cierta ilusión de un engrosamiento del dartos y de la fascia de Buck, y en estos casos, el tejido fibroso es movilizado y totalmente escindido. El cuerpo esponjoso es desprendido de los cuerpos cavernosos y movilizado desde el glande hasta la unión penoescrotal.

Una vez escindidos estos tejidos, se repite la erección artificial y en algunos pacientes se observa que se ha enderezado por completo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen una elasticidad diferente en las caras dorsal y ventral de los cuerpos y aunque la curvatura pueda haberse reducido, persiste a menos que se realicen otros procedimientos para enderezar el pene.

En el paciente adulto con una curvatura persistente hay dos opciones de corrección quirúrgica: 1) prolongar la cara ventral del pene efectuando incisiones transversas en la túnica ventral y colocando un injerto de tejido autólogo (recomendamos el injerto dérmico en nuestra institución) o 2) acortar la cara dorsal del pene elevando el haz neurovascular, escindiendo una elipse o elipses desde el dorso de la túnica albugínea y cerrando los defectos en forma hermética (procedimiento de Nesbitt [1965]). Dado que el tamaño del pene erecto no suele ser un pro-

blema en estos casos de curvatura congénita hemos elegido la segunda opción. El período de recuperación después de este procedimiento es mucho más corto y no es necesario considerar las variabilidades del injerto. Además, cuando se usa un injerto dérmico siempre existe la posibilidad aunque rara del desarrollo de una disfunción venoclusiva inducida por el injerto. **En una conferencia de consenso del año 2000 sancionada por la Organización Mundial de la Salud el comité sobre enfermedad de Peyronie y curvatura congénita del pene estuvo de acuerdo en que la mayoría si no todos los casos en hombres con el hallazgo clásico de curvatura congénita del pene eran tratados mejor con una técnica de plicatura o corporoplastia y no con técnicas de injerto** (Jardin y col., 2000). Por lo tanto en los pacientes con curvatura congénita es preferible acortar la cara más larga del pene. Sin embargo, si el paciente cabe en la categoría de encordamiento sin hipospadias y si el pene corto es un problema, nosotros no vacilamos en usar incisiones con injertos para corregir la curvatura (Devine CJ y Horton, 1975).

Una vez tomada la decisión de proseguir con las escisiones de elipses de la túnica dorsal se puede elevar la fascia de Buck, junto con las estructuras neurovasculares dorsales, comenzando inmediatamente por fuera del cuerpo esponjoso y llevando la disección hacia atrás a través de la línea media. Como alternativa se puede exponer la túnica escindiendo la vena dorsal profunda del pene y abriendo la lámina interna de la fascia de Buck. Se realiza la elevación de las estructuras neurovasculares disecando desde la línea media dorsal por fuera alrededor del cuerpo esponjoso, y desde el borde coronal hasta la unión penopubiana, lo que limita así los efectos del estiramiento de las estructuras dorsales con exposición del dorso del pene.

Se obtiene una erección artificial para planificar las escisiones elípticas propuestas. Preferimos usar varias elipses pequeñas en lugar de intentar corregir la curvatura con una elipse grande. La primera elipse suele ubicarse en el punto de máxima concavidad. Los bordes de la elipse planificada se colocan luego en aposición usando un punto de sutura de prolene. La erección artificial se repite para evaluar los efectos de esa escisión. Si hay un buen enderezamiento en esa área del cuerpo, se marcan otra vez las incisiones, se retiran los puntos de plicatura y se crean las elipses de túnica con una hoja de bisturí filosa. Mediante la disección en el espacio de Smith y la extirpación de solo una elipse de túnica, se escinden cuidadosamente las elipses para evitar el daño del tejido eréctil subyacente. Se vuelve a aproximar el borde de la elipse con una combinación de sutura de puntos separados de PDS Nº 4-0 y una sutura continua hermética de PDS Nº 5-0.

Después del cierre, repetimos la erección artificial para evaluar los resultados de la primera elipse con los otros. Una erección artificial final debe demostrar que el pene está perfectamente derecho. En los casos de curvatura ventral o cuando las curvaturas complejas se asocian con un elemento de curvatura ventral es aceptable un grado mínimo de curvatura dorsal después de la corrección. En la mayoría de los casos, a medida que las suturas se disuelven, el pene se mantiene mínimamente dorsiflexionado o se vuelve perfectamente derecho.

Se cierra la fascia de Buck. Se colocan dos drenajes de aspiración pequeños por encima de la fascia de Buck, pero en la profundidad de la aponeurosis del dartos. Entonces volvemos a colocar el mango de piel con sus bordes en aposición con una sutura de puntos pequeños separados de vicrilo o monocrilo. En todos los pacientes colocamos una sonda Foley pequeña, que es retirada el primer día del posoperatorio. Los dos drenajes de aspiración pequeños también son retirados a las 24 a 36 horas. De acuerdo con el grado de edema los pacientes son dados de alta del hospital el segundo o tercer día del posoperatorio.

Una curvatura lateral congénita del pene se asocia a menudo con cierta complejidad de la curvatura, y los pacientes a menudo notan una curvatura lateral asociada con una curvatura ventral o con menor frecuencia una dorsal. Sin embargo, algunos pacientes se presentan solo con la curvatura lateral, con el lado derecho más grande que el izquierdo y la curvatura hacia la izquierda.

En algunos casos una reparación de la curvatura lateral se puede abordar a través de una pequeña incisión en el punto de máxima curvatura (véase fig. 110-59). Sin embargo, preferimos una incisión para desguantar el pene después de la exposición de las estructuras penianas profundas; entonces se marca el punto de máxima concavidad. Se colocan suturas de prolene, y se realiza nuevamente una erección artificial. Se evalúa luego el tamaño de la elipse, se lo escinde y se lo cierra como se explicó.

Sin embargo, como mencionamos, la mayoría de los casos de curvatura lateral se asocian con curvaturas complejas. En estos pacientes la corrección de la curvatura es similar a la descrita para los pacientes con una curvatura ventral, usando una incisión de circuncisión con la piel replegada. Sin embargo, al contrario de una curvatura ventral, con una curvatura lateral no es necesario replegar la totalidad del haz neurovascular dorsal y, por lo tanto, rara vez es necesario, ni se considera beneficioso, escindir la vena dorsal profunda cuando se aborda el dorso del pene. Los cuidados posoperatorios son iguales que los descritos para la curvatura ventral.

Para los pocos pacientes con una curvatura dorsal congénita del pene la reparación se logra mejor movilizando la cara lateral del cuerpo esponjoso para colocar pequeñas elipses laterales a la línea media sobre la cara ventral del pene, usando la técnica descrita. Nuevamente, los cuidados posoperatorios son los mismos que los descritos para una curvatura ventral.

Aunque se ha descrito como método para la plicatura por curvatura asociada con la enfermedad de Peyronie, la corporoplastia, el procedimiento descrito por Yachia y Beyar (1991), también es útil para la corrección de las curvaturas congénitas. El procedimiento esencialmente consiste en crear incisiones longitudinales en la túnica albugínea con un cierre transverso. Así se pliega el "lado largo" sin necesidad de una escisión; sin embargo, la plicatura es perdurable ya que la túnica se abre y cierra con una cicatriz resultante, en lugar de confiar solo en la fuerza de las suturas como fuera descrito por primera vez por Nesbit (1965). Con esta técnica, el cierre se realiza con puntos de sutura de monofilamento absorbibles.

Curvaturas adquiridas del pene

Las curvaturas adquiridas del pene siempre se deben a traumatismos del pene. Muchos de estos casos se asocian con la enfermedad de Peyronie, que también se piensa está asociada con el traumatismo del pene durante el coito. También se presentan algunos pacientes que se han sometido a una uretrotomía interna enérgica, y la incisión se extendió por fuera de la uretra y el cuerpo esponjoso, y afectó la túnica de los cuerpos del pene, lo que produjo una cicatriz que es lo suficientemente importante como para asociarse con la curvatura.

Curvaturas adquiridas del pene que no constituyen la enfermedad de Peyronie

Cuando un hombre joven se presenta con una curvatura adquirida del pene, siempre se debe considerar la enfermedad de Peyronie. En muchos de estos pacientes un interrogatorio cuidadoso pone en evidencia el antecedente de una curvatura lateral mínima del pene y el antecedente claro de una lesión en pandeo lateral que ocurrió durante el coito. En algunos casos el paciente recuerda haber escuchado un "chasquido" y observa una detumescencia inmediata y una equimosis importante del pene. Estos pacientes a menudo son derivados con un diagnóstico de "pene fracturado". Debido a los acontecimientos notables asociados con la fractura del pene la mayoría de los pacientes se presentan ahora con el cuadro agudo y la reconstrucción se puede lograr en ese momento.

Sin embargo, en ocasiones, un paciente o su médico de cabecera ignoran los estigmas del traumatismo (a menudo descritos como "mínimos" por los pacientes) y el paciente se presenta con una cicatriz lateral notable que produce tanto indentación de la cara lateral del pene como, en algunos casos, una curvatura. Los pacientes que tenían una curvatura lateral preexistente pueden notar realmente que su pene se ha enderezado por el traumatismo, pero están perturbados por la concavidad causada por la cicatriz. En otros la pequeña cicatriz lineal produce una curvatura lateral importante.

Otro grupo de pacientes se presenta después de haber notado un traumatismo con pandeo similar en el pene pero no con detumescencia o equimosis asociada. Estos pacientes comunican haber notado que sus erecciones eran muy dolorosas durante un período posterior al traumatismo y luego se desarrolló un nódulo en la cara lateral del pene. Finalmente, estos pacientes se presentan con una cicatriz lineal que ha conducido a la curvatura y a la indentación en el sitio. Nosotros nos referimos a esta lesión como una *fractura subclínica del pene.*

Se piensa que la lesión de una fractura subclínica del pene se debe a la interrupción de la capa longitudinal externa de la túnica albugínea durante el traumatismo en pandeo. Sin embargo, la capa circular interna no es interrumpida y mantiene la impermeabilidad del cuerpo esponjoso. En algunos pacientes puede ser que ambas capas de la túnica albugínea estén interrumpidas, pero la fascia de Buck aplicada apretadamente se mantiene intacta, e impide así los hallazgos habituales de la fractura del pene.

En general estos pacientes tienen una función eréctil normal y no existe ninguna asociación con la disfunción venoclusiva cavernosa global simultánea. Sin embargo, se sigue observando la asociación de disfunción venoclusiva cavernosa y traumatismo del pene y algunos pacientes tienen problemas importantes con la disfunción eréctil después de las lesiones del pene tipo fractura. Estas lesiones no se asocian con acortamiento del pene. Es la ausencia de disfunción eréctil y el acortamiento del pene lo que ayuda a distinguir a estos pacientes de los pacientes con enfermedad de Peyronie. Cuando una anamnesis detallada nos conduce a sospechar una función eréctil disminuida, se debe realizar una evaluación de la función eréctil antes de proseguir con la cirugía. En nuestra institución comenzamos con un estudio de tumescencia peniana nocturna con una monitorización del sueño. Realizamos estos estudios en un laboratorio de sueño, pero también se puede usar un Rigiscan®. Cuando el estudio de tumescencia del sueño es anormal, el paciente debe ser evaluado con estudios más detallados (ecografía doble más cavernosografía, farmacocavernosografía y cavernosometría de infusión dinámica, o ambas modalidades).

Aunque el acortamiento del pene no es una característica de la lesión propiamente dicha o de la cicatriz resultante en ninguna de estas lesiones, no se piensa que sea mejor tratar a estos pacientes abordando la cara opuesta de la cicatriz y escindiendo una elipse de la túnica. Esto conduciría a cicatrices bilaterales, que causarían indentaciones bilaterales del pene, y aunque el pene hubiera sido enderezado mediante la corrección, la mayoría de los pacientes están molestos por los resultados estéticos y funcionales de una indentación casi circunferencial del pene. En su lugar, nosotros escindimos la cicatriz y colocamos un injerto dérmico para reemplazar el defecto de la corporotomía creado por la escisión de la cicatriz. Como estas cicatrices se encuentran sobre la cara lateral del pene, se requiere una mínima movilización de la fascia de Buck, las estructuras neurovasculares dorsales asociadas y el cuerpo esponjoso.

Los resultados de la corrección quirúrgica descrita han sido extremadamente eficaces y todos los pacientes tratados en esta institución se corrigieron con éxito con una sola operación.

RECONSTRUCCIÓN TOTAL DEL PENE

General

Las principales técnicas para la reconstrucción del pene fueron desarrolladas por vez primera para tratar a los pacientes con traumatismo, y en muchos casos estos pacientes eran víctimas de lesiones de guerra. En 1936 Bogaraz describió una técnica para la construcción del falo en una serie de pacientes con lesiones de guerra y en 1944 Frumkin siguió con una serie de la Unión Soviética. Conocedor del trabajo en la Unión Soviética, Gilles (1948) informó sobre una serie de pacientes en los que había logrado la reconstrucción del pene mientras ocupaba un puesto en un hospital grande en las afueras de Londres

durante la Segunda Guerra Mundial. En su serie había algunos pacientes con una ausencia completa del pene.

Al inicio todos los procedimientos de construcción del falo involucraban la formación tardía y la transferencia de colgajos abdominales tubulares. Estos tubos eran producidos a partir de colgajos aleatorios de piel y a causa de su tamaño tenían como base una irrigación leve. Para permitir que se establecieran nuevos patrones vasculares en el tejido transferido se formaban en etapas, con un "retardo" entre las etapas. En el diseño "telescópico", el tubo interno permitía la colocación de un báculo durante el coito y el tubo externo proporcionaba una cobertura cutánea. Los pacientes evacuaban a través de una uretrostomía proximal. Ésta siguió siendo la situación sobre la construcción fálica y la reconstrucción peniana hasta 1972, cuando Orticochea describió la reconstrucción total del pene usando el colgajo musculocutáneo del gracilis.

En 1978 Puckett y Montie informaron sobre una serie en la que construyeron el pene usando un colgajo inguinal tubular. En los primeros casos de esta serie el colgajo fue transferido en forma diferida hasta el área del muñón peniano. Más tarde en la serie se empleó una técnica de transferencia libre microvascular.

En 1984 Chang y Hwang popularizaron el colgajo de antebrazo, con base sobre la arteria radial, para la reconstrucción del falo (figs. 110-60 y 110-61). Biemer (1988) comunicó una modificación del colgajo de antebrazo, que también se basaba sobre la arteria radial; y en 1990 Farrow y col. comunicaron su "modificación en palo de cricket" del colgajo radial de antebrazo. Actualmente, los colgajos de antebrazo constituyen el método más empleado para la construcción total del falo y la reconstrucción peniana.

El colgajo de antebrazo se suele tomar del antebrazo no dominante. En el período preoperatorio se usa la prueba de Allen para evaluar cuidadosamente la presencia de insuficiencia arterial. Esta prueba comprende la palpación de las arterias radial y cubital en la muñeca, mientras el paciente cierra fuertemente el puño para exprimir la sangre desde su mano. A medida que abre la mano los dedos están pálidos, pero si la circulación palmar es normal y ambas arterias están permeables, los dedos se tornan rosados cuando se libera una de las arterias. Si, sobre la base de la prueba de Allen o de la anamnesis del paciente existe alguna duda acerca de la integridad de las arterias radial y cubital o del arco palmar, se realiza una angiografía de la extremidad superior.

Como describimos, el colgajo de antebrazo es un colgajo fasciocutáneo vascularizado por la arteria radial; sin embargo, la arteria cubital también vascularliza la fascia

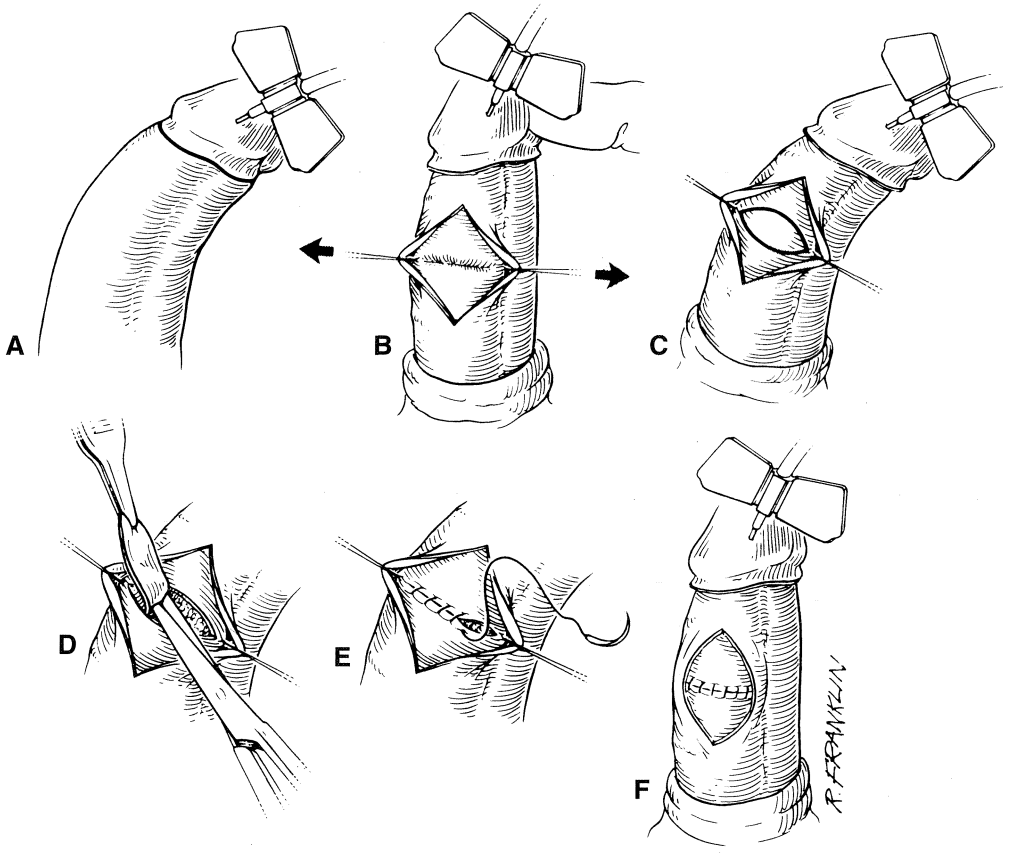


Fig. 110-60. Curvatura lateral congénita. **A.** Se realiza una incisión de circuncisión y una erección artificial demuestra la curvatura. **B.** Se ha expuesto la túnica albugínea movilizando la fascia de Buck y se han colocado puntos de sutura de Prolene en los extremos dorsal y ventral de la elipse potencial. Mientras se mantenga la erección artificial, se establece tensión sobre las dos suturas a medida que se endereza el cuerpo del pene. Se marca el pliegue producido en la túnica. **C.** Cuando el pene está relajado, esta marca define la elipse de la túnica a eliminar. **D.** Se escinde la túnica. **E.** Se aproximan los bordes. **F.** El pene está recto. La fascia de Buck y la piel se cerrarán. (**A-F**, tomado de Walsh PC y col.: Campbell's Urology, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.)

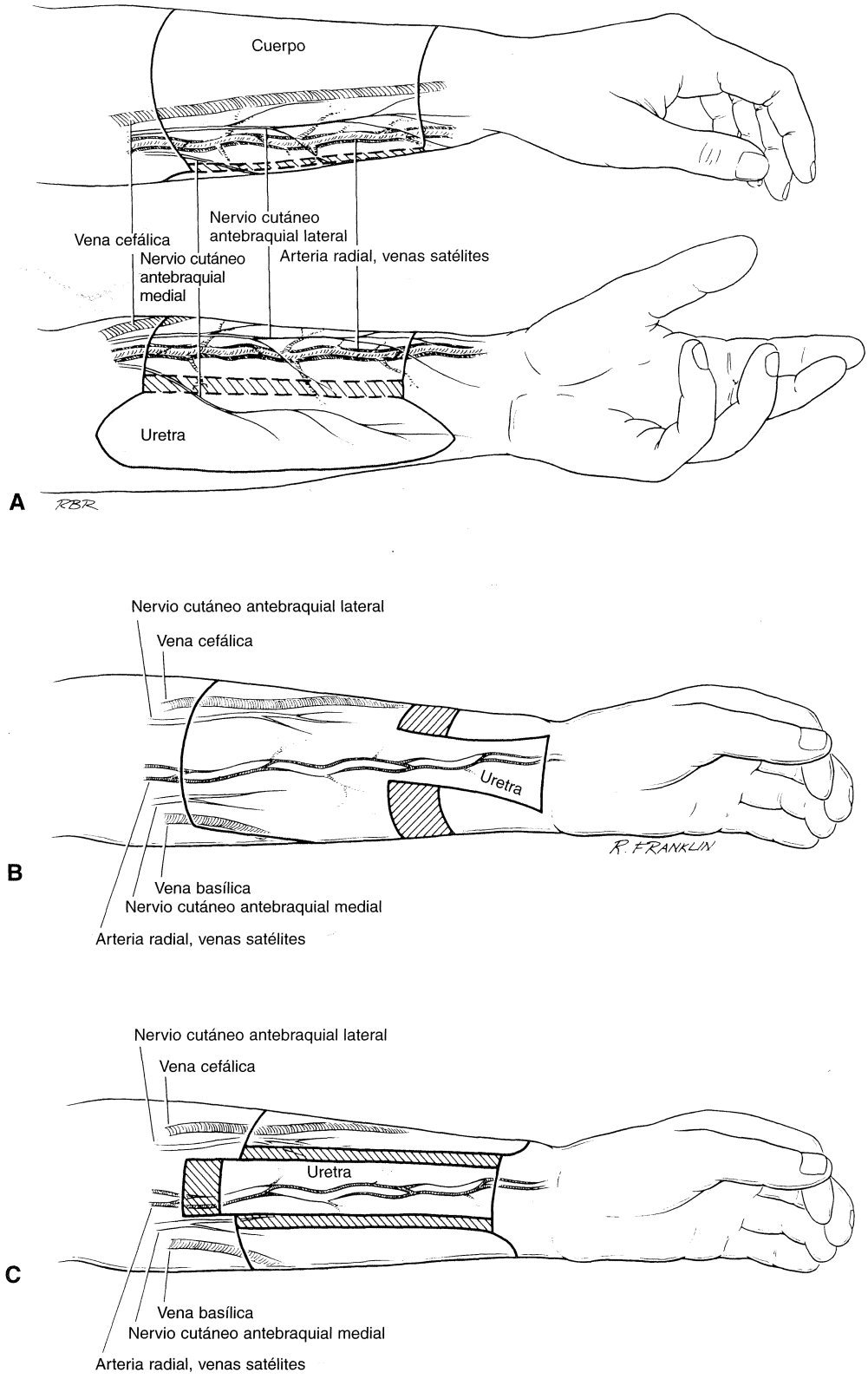


Fig. 110-61. Variaciones del colgajo del antebrazo para la construcción del falo. **A.** El colgajo "chino" Chang V con base sobre la arteria radial. Obsérvese que el islote de piel tiene dos almohadillas separadas. Una almohadilla "uretral" cubital está separada de la almohadilla de cobertura del cuerpo por una banda desepitelizada. **B.** "Modificación en palo de cricket" del colgajo de la cara radial del antebrazo propuesto por Farrow y Boyd. La porción uretral se extiende centrada sobre la arteria. La porción de cobertura del cuerpo está sobre el antebrazo proximal. Las áreas desepitelizadas (líneas cruzadas) agregan volumen al glande. La porción uretral es colocada en el centro del colgajo y tubularizada. **C.** Modificación del colgajo de antebrazo propuesta por Biemer (1988). La almohadilla uretra es una banda en la línea media separada por dos almohadillas laterales mediante una banda desepitelizada. Las almohadillas laterales están tubularizadas con la almohadilla uretral tubularizada en el centro.

del antebrazo y la mayor parte de la piel del antebrazo. La arteria radial nace como continuación de la arteria braquial y proximalmente se ubica por debajo de la cara anterior del músculo braquiorradial, para tornarse más superficial en la muñeca. La arteria cubital también es una continuación de la arteria braquial y vasculariza un área similar de piel y tejido adiposo subyacente. La vascularidad de la piel suprayacente se logra a través de la aponeurosis subyacente (antebraquial), que es la aponeurosis superficial que cubre la musculatura del antebrazo.

El colgajo de antebrazo puede ser elevado y transferido en la aponeurosis superficial. Los nervios cutáneos antebraquiales lateral y medial aparecen proximalmente por debajo de la aponeurosis. Las venas cefálica, basílica y antebraquial medial también están incluidas en el colgajo y forman parte del drenaje venoso. En algunos pacientes la vena satélite es el sistema de drenaje venoso dominante. En el momento de transferir el colgajo deben evaluarse tanto los satélites venosos como las venas superficiales para determinar cuál es el sistema dominante en cada paciente.

Las distintas modificaciones del colgajo del antebrazo no representan cambios en la técnica de elevación del colgajo sino más bien modificaciones en el diseño del islote cutáneo y en la posición relativa de la almohadilla uretral en relación con la piel que finalmente se convertirán en la cobertura del colgajo. Cada una de estas modificaciones tiene ventajas en diferentes situaciones.

En el colgajo del antebrazo como fuera descrito por Chang (véase fig. 110-61A) el cuerpo está cubierto por la cara radial de la almohadilla cutánea. Se crea una tira desepitelializada y se tubulariza un segundo islote de piel, sobre la cara cubital de la almohadilla cutánea para formar la uretra. A continuación se introduce el tubo uretral dentro del tubo de piel para formar un diseño "telescópico". En la población blanca este colgajo ha mostrado una tendencia a conducir a la estenosis isquémica de la almohadilla lateral, en donde se construye la uretra.

En la modificación en "palo de cricket" (véase fig. 110-61B) el tubo uretral se extiende distalmente y cubre en forma estrecha la arteria radial o cubital. Nosotros tenemos experiencia con la modificación de la elevación en palo de cricket sobre ambas arterias. Cerca de la banda uretral, una porción más ancha de la almohadilla cutánea proporciona cobertura al cuerpo. La porción uretral se tubulariza y se transpone invirtiéndola en el centro de la porción del cuerpo de la almohadilla cutánea. La ventaja de esta modificación reside en centrar la porción uretral sobre la arteria respectiva, al contrario del diseño chino, en el cual la cara cubital se encuentra muy lejos de la arteria radial, con riesgo de una estenosis isquémica o la pérdida de esa porción. La modificación en palo de cricket ha sido útil en los pacientes traumatizados, sobre todo en aquellos en los que queda un muñón importante de cuerpos eréctiles y uretra después de la lesión.

La modificación de Biemer (1988) (véase fig. 110-61C) también centra la porción uretral del colgajo sobre la arteria. Como lo describiera Biermer, el colgajo es elevado sobre la arteria radial e incluye una parte vascularizada del hueso radial destinado a proporcionar rigidez al nuevo pene. Sin embargo, la inclusión de cartílago y hueso no ha sido del todo satisfactoria y la rigidez en estos colgajos se obtiene mediante el uso de una próstesis aplicada externamente o implantada en el interior. Cuando el hueso no es elevado, se puede elevar el diseño del colgajo de Biemer sobre la arteria radial o cubital. En nuestro centro por lo general elevamos el colgajo sobre la arteria cubital, en una modificación del diseño de Biemer.

Las modificaciones del diseño de Biemer también incluyen la técnica de construcción del glande que originariamente fue descrita por Puckett y Montie (1978). En el diseño original de Biemer una banda central se convierte en la uretra, y por fuera de esa banda se fusionan dos porciones desepitelializadas y dos islotes laterales (caras laterales de esa almohadilla cutánea) en forma dorsal y ventral para cubrir el cuerpo. Con la modificación de Pucket y col. (1982), se deja distalmente un islote grande que se dobla hacia atrás sobre la punta de los colgajos tubulares, creando la ilusión del glande peniano. El diseño de Biemer, especialmente cuando se combina con el diseño de Puckett para la construcción del glande, ofrece los mejores resultados estéticos.

Existen varias desventajas en el uso de un colgajo de antebrazo para la construcción del falo. La principal desventaja de los colgajos del antebrazo, que dejan una cicatriz desagradable, es la deformidad obvia del sitio donante. Nosotros hemos reconstruido el sitio donante usando injertos cutáneos de espesor completo tomados del área del surco inguinal y el resultado estético es muy superior al obtenido cuando se reconstruye el sitio donante usando piel de espesor dividido (aun piel de espesor dividido gruesa). Una segunda desventaja reside en la posibilidad de desarrollar intolerancia al frío en la mano del sitio donante. Al comienzo de nuestra experiencia con el colgajo de antebrazo reconstruimos la arteria radial usando un injerto venoso de interposición. Desde entonces hemos abandonado este procedimiento en la mayoría de nuestra serie y no hemos observado intolerancia al frío en nuestros pacientes. Otra desventaja ocurre tanto en los pacientes de sexo masculino como en los transexuales virilizados cuando la piel del antebrazo es hirsuta, ya que el pelo puede ser problemático si está incluido en la porción del colgajo utilizado para la construcción uretral. En estos pacientes intentamos identificar el posible riesgo en este aspecto y los derivamos para depilación antes de la cirugía.

En el caso de los pacientes que solo requieren tejido vascularizado para cubrir el cuerpo del pene hemos usado el colgajo de parte superolateral del brazo (fig. 110-62). Éste es un colgajo fasciocutáneo, y su territorio vascular cutáneo está centrado sobre la arteria colateral radial. La piel de la parte superolateral del brazo es delgada, con poca adiposidad subcutánea. Para marcar la localización del tabique intramuscular lateral y el recorrido de la arteria colateral radial superior dibujamos una línea que une la inserción del deltoides con el epicóndilo lateral. Comenzamos la disección hacia atrás, elevando la aponeurosis superficial hasta que se haya identificado la porción lateral del tabique intramuscular. Una desventaja potencial de este colgajo reside en el hecho de que todo el drenaje venoso depende de la vena satélite, y aunque las venas superficiales atraviesan el colgajo, ninguna de ellas parece proporcionar un drenaje venoso impor-

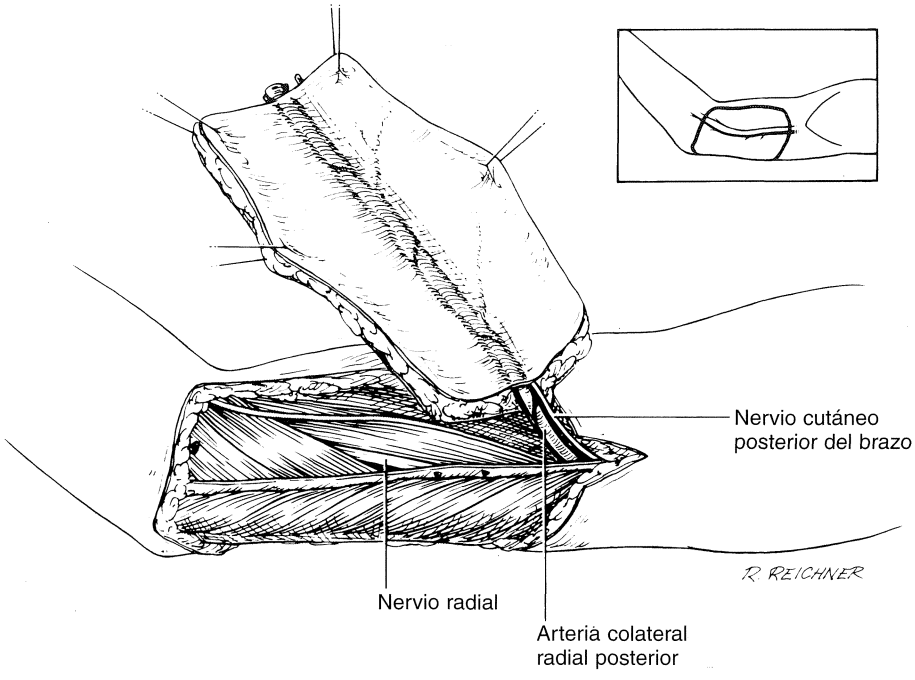


Fig. 110-62. Colgajo de porción superolateral del brazo. Este colgajo fasciocutáneo con base en la arteria colateral radial posterior, una de las primeras ramas de la arteria axilar localizada en el tabique interóseo en la parte superior del antebrazo, se eleva con la fascia superficial de la parte superior del brazo. El territorio vascular cutáneo está centrado aproximadamente sobre una línea entre el surco del deltoides y el epicóndilo lateral del codo. Cuando se elevan los vasos, se deben tomar precauciones en no lesionar el nervio radial, que discurre próximo a la arteria colateral radial posterior. (Tomado de Jordan GH: Tissue transfer techniques for genitourinary reconstructive surgery. AUA Update Series 1988;7[10].)

tante. Aunque esto es preocupante, hemos observado que el colgajo es completamente confiable hasta ahora, sin ninguna pérdida debida a insuficiencia venosa.

Este colgajo también se ha usado para la construcción fálica total. Para este fin, el colgajo se expande a través del expansor tisular y se eleva a través del codo, elevando el colgajo distal sobre la arteria radial recurrente. Como sucede con el colgajo de antebrazo, el sitio donante de un colgajo de la porción superolateral del brazo puede ser muy desfigurante. Sin embargo, como la cicatriz está sobre la parte superior del brazo, se oculta más fácilmente por debajo de la manga de la camisa que una cicatriz en el antebrazo. Todos los colgajos descritos permiten una coaptación microneuroquirúrgica de los nervios cutáneos del colgajo con los nervios receptores. Con una construcción total del falo, los nervios cutáneos pueden ser fijados a los nervios dorsales del pene o a los nervios dorsales del clítoris en el paciente transexual. Cuando estos nervios no se encuentran disponibles, pueden coaptarse con el nervio pudendo, que en la mayoría de los pacientes requiere un injerto de interposición. Se cree que estos nervios proveen el mejor restablecimiento de la sensibilidad cutánea erógena. También coaptamos los nervios cutáneos del colgajo a los nervios ilioinguinales, que proporcionan sensibilidad a la cara interna del muslo y la cara lateral del escroto, y han logrado un grado razonable de sensibilidad erógena.

En la mayoría de los pacientes la vasculatura receptora para la transferencia del colgajo son los vasos epigástricos inferiores profundos. Estos vasos son ramas mediales del sistema ilíaco y se ubican sobre la cara dorsal del músculo recto. En general la arteria se mantiene en la profundidad del músculo, aunque en algunos pacientes se puede observar una penetración temprana de la arteria en el músculo. La arteria clásicamente se bifurca a nivel del ombligo y generalmente es acompañada por dos o más venas satélite. Estos vasos se han elevado mediante varios métodos y Lund y col. (1995) describieron su elevación para la revascularización peniana usando técnicas laparoscópicas. Cuando se utilizan los vasos epigástricos inferiores profundos, a menudo es necesario incluir también una vena safena para una mayor salida venosa.

Sin embargo, en algunos pacientes estos vasos no están disponibles y hemos utilizado un injerto de interposición safeno a la arteria femoral superficial. Mediante esta técnica movilizamos la vena safena muy debajo de la cara superior del muslo y luego fijamos la vena a la arteria femoral, para crear una fístula arteriovenosa transitoria. La fístula es seccionada y la vena safena se convierte en la vía venosa y el injerto de interposición proporciona el influjo arterial. Este sistema de vasos receptores es muy inferior a una anastomosis arterial directa. En consecuencia, en algunos pacientes hemos seccionado el vaso femoral profundo y lo hemos disecado enérgicamente de sus otras ramas. Hemos realizado entonces una anastomosis terminoterminal (arterioarterial) de la arteria cubital con la arteria femoral profunda. Sin embargo, las consecuencias a largo plazo para el paciente de seccionar la arteria femoral profunda no son claras. La reconstrucción inmediata de la femoral profunda no parece ser ventajosa, ya que la disección requerida para movilizar la femoral profunda y convertirla en un vaso receptor requiere la sección de algunas ramas proximales, y éstas no serían recuperadas con una reconstrucción inmediata de la femoral profunda. El procedimiento tiene consecuencias a largo plazo inaceptables.

En la última parte de nuestra serie incluimos la transferencia sistemática del músculo gracilis para cubrir el área de la anastomosis uretral, aumentando la vascularidad de esa zona y alterando de manera significativa la in-

cidencia de formación de fístulas y estrecheces en la anastomosis. También hemos elevado un colgajo bipediculado desde el área de la base del cuerpo del pene, que se traspone por debajo del colgajo fálico. Este colgajo proporciona un mayor volumen y una pequeña cantidad de reconstrucción escrotal y, cuando se combina con el músculo grácil, su espesor proporciona una cobertura excelente para la unión del colgajo con la base del neoescroto. La movilización de un colgajo de túnica del dartos con un pedículo de túnica vaginal o un colgajo de Martius en el paciente transexual puede obviar la necesidad de elevar y trasponer un colgajo de músculo gracilis.

Durante el procedimiento de construcción del falo se deriva orina por medio de un tubo de cistostomía suprapúbica y se coloca un tutor en la uretra con una sonda Silastic N° 14. En general se realiza un estudio miccional entre la tercera y la cuarta semana del posoperatorio.

Como ya mencionamos, la rigidez para el coito en el paciente con una construcción del falo se suele lograr mediante una prótesis aplicada externamente u otra implantada internamente. La implantación de la prótesis nunca se lleva a cabo hasta 1 año después de la construcción del falo, ya que se debe demostrar sensibilidad protectora en el colgajo. Cuando el colgajo es transferido, por definición se vuelve insensible. Sin embargo, aproximadamente a los 3 a 4 meses después de la reconstrucción, a medida que ocurre la regeneración nerviosa, se comienza a notar sensibilidad. Además, antes de emprender la implantación de la prótesis, la uretra debe estar permeable y debe probarse que es perdurable.

En nuestro centro, contamos en la actualidad con una serie grande de pacientes con dispositivos implantados internamente. Hemos implantado tanto prótesis hidráulicas como articuladas encerradas en neocuerpos de Gore-Tex®. Estos dispositivos están fijados a la tuberosidad isquiática y al pubis al fijar los neocuerpos a estas estructuras óseas. En la mayoría de los pacientes implantamos dos cilindros o varillas. Al comienzo de nuestra serie tuvimos inconvenientes con la formación de hematomas y seromas y una infección ulterior. Sin embargo, desde la modificación de nuestro régimen antibiótico y la inclusión del uso sistemático de drenajes de aspiración con el procedimiento de implante hemos disfrutado de un éxito excelente con la implantación.

También hemos implantado prótesis testiculares en algunos pacientes. En los pacientes en los que hemos usado un dispositivo hidráulico, hemos implantado la bomba en un neohemiescroto y una prótesis testicular en el opuesto.

Reconstrucción después de traumatismo

Los problemas del paciente con traumatismo son más difíciles de resolver que los problemas de los pacientes que requieren una construcción total del falo. Hemos tratado una gran cantidad de pacientes que han sufrido lesiones devastadoras en su pene después de una cirugía protésica complicada o de una cirugía para corregir curvaturas penianas de enfermedad de Peyronie. **La meta en estos pacientes es preservar las estructuras y la función del pene tanto como sea posible y corregir las deficiencias que son impuestas al paciente por el traumatismo.**

En condiciones agudas la orina debe ser desviada, el tejido necrótico debe ser cuidadosamente debridado y debe extraerse cualquier cuerpo extraño que pueda haber sido implantado. El tratamiento inmediato enérgico de la herida estabiliza las heridas y permite que avance el proceso de granulación activa. En todos los pacientes con traumatismo se debe realizar un intento por salvar tantas estructuras penianas como sea posible.

Alrededor de 3 a 6 semanas después del traumatismo es factible una reconstrucción primaria, aunque en algunos pacientes hemos decidido esperar 4 a 6 meses, de acuerdo con el cuadro. Cuando ha ocurrido una pérdida importante de tejido adyacente, las áreas adyacentes deben reconstruirse bien antes de proseguir con la construcción o bien la reconstrucción del pene.

En el paciente con traumatismo es imperativo trasponer finalmente tejidos bien vascularizados al área adyacente, y la reconstrucción de estas áreas se puede lograr con algunos colgajos. Para la reconstrucción inguinal ha sido útil el colgajo del tensor de la fascia lata. El colgajo del recto femoral, característicamente largo y ancho, puede ser traspuesto al área del abdomen inferior y ha sido un colgajo extremadamente útil para la reconstrucción inguinal y abdominal inferior. El músculo gracilis es un colgajo excelente para reconstruir el periné y la ingle. Como alternativa, se puede usar el colgajo de cara posterior del muslo para la reconstrucción de la ingle y el periné, y en algunos casos, trasponer a la porción más baja del abdomen inferior. El colgajo del recto del abdomen es un colgajo muy útil y puede elevarse con una almohadilla cutánea vertical o transversa. Además, el colgajo puede trasponerse al lado homolateral o contralateral. Se deben tomar precauciones en el paciente que se ha sometido a irradiación abdominal inferior con haz externo.

Se han aplicado con éxito variaciones del diseño de los colgajos descritas para la reconstrucción fálica completa en pacientes seleccionados para la reconstrucción del pene. Se observa un ejemplo en un paciente que sufrió una lesión en el pene por una explosión de un arma de fuego. La explosión lesionó una gran porción de los cuerpos cavernosos derechos del paciente, y la mayor parte de la piel del pene fue destruida o usada para la reconstrucción uretral. En este paciente se elevó un colgajo basado en el diseño chino. Sin embargo, como la reconstrucción uretral se logró con un islote de piel de pene, la porción cubital del colgajo no fue necesaria para ese propósito. Por lo tanto, la porción cubital fue desespitelizada y tubularizada para formar volumen y un nuevo cuerpo derecho. Este paciente es ahora sexualmente activo, y la mayor parte de la sección dérmica del tubo brinda apoyo suficiente a su pene para el coito.

Otro paciente requirió solo construcción uretral distal y reconstrucción del glande. Para este paciente basamos un colgajo sobre el diseño de Biemer para crear un glande. Las porciones proximales del colgajo fueron desepitelizadas, lo que permitió la fijación del neoglande sobre las puntas de los cuerpos del pene y se logró un excelente resultado funcional y estético para este paciente.

TRANSEXUALIDAD MUJER A HOMBRE

Los pacientes transexuales mujer a hombre presentan una dificultad singular, y ningún paciente debe ser considerado para la cirugía de reasignación definitiva del sexo sin haberse sometido a un screening complejo y a una evaluación por un equipo de profesionales de salud mental y cirujanos que estén entrenados en emprender una cirugía de transexualismo. Es imperativo establecer una relación continua, estable y terapéutica entre el paciente y un profesional de salud mental en el momento de la cirugía de reasignación definitiva del sexo. En nuestra institución se cumplen estrictamente los criterios de Harry Benjamin (Ramsey, 1996) y la cirugía es realizada por un equipo de urólogos, cirujanos plásticos y ginecólogos.

En la mayoría de los pacientes la primera etapa de la cirugía para la transexualidad mujer-hombre consiste en una salpingooforectomía bilateral, histerectomía, vaginotomía y alargamiento uretral con colpocleisis. Aun en la paciente virgen, nuestros cirujanos están entrenados en realizar una histerectomía y una salpingooforectomía bilateral a través de una cirugía transvaginal. Nosotros realizamos una vaginectomía en la misma operación y dejamos la pared vaginal anterior para que sea traspuesta como un colgajo aleatorio para alargar la uretra femenina y permitir la colpocleisis. El alargamiento de la uretra femenina lleva la base de la uretra nativa hacia arriba hasta lo que será la base del colgajo fálico y, junto con la transferencia del músculo gracilis, ha alterado de manera significativa nuestros resultados quirúrgicos en relación con la fístula y la estrechez de la anastomosis uretral. La orina es derivada con un tubo suprapúbico y se realiza una prueba miccional en cerca de 21 días. En general los pacientes permanecen en el hospital durante 2 a 3 días y retornan 3 a 4 meses más tarde para la reconstrucción del falo.

Para la reconstrucción del falo en el paciente transexual elevamos un colgajo bipediculado de piel, como ya describimos, del área en donde se implantará la estructura del falo y la trasponemos a la superficie inferior del neopene. En general el paciente se encuentra en el hospital por un período de 10 a 14 días después de la construcción total del falo y se realiza una prueba miccional con medio de contraste aproximadamente a los 28 días de la operación. Después de 1 año, cuando se demuestra sensibilidad erógena y se prueba que la uretra es perdurable, se considera la implantación de la próstata.

BIBLIOGRAFÍA

Aboseif SR, Breza J, Lue TF, Tanagho EA: Penile venous drainage in erectile dysfunction: Anatomical, radiological and functional considerations. Br J Urol 1989;64:183-190.

Akporiaye LE, Jordan GH, Devine CJ Jr: Balanitis xerotica obliterans (BXO). AUA Update Series 1997;16(21):166-167.

Allen JS, Summers JL: Meatal stenosis in children. J Urol 1974;112:526-527.

Angermeier KW, Jordan GH: Complications of the exaggerated lithotomy position: A review of 177 cases. J Urol 1994;151:866-868.

Ashken MH, Coulange C, Milroy EJ, et al: European experience with the urethral Wallstent for urethral strictures. Eur Urol 1991;1:181.

Badlani GH, Press SM, Defalco A, et al: Urolume endourethral prosthesis of the treatment of urethral stricture disease. Long-term results of the North American multicenter Urolume trial. Urology 1995;45:846-856.

Bainbridge DR, Whitaker RH, Shepheard BG: Balanitis xerotica obliterans and urinary obstruction. Br J Urol 1971;43:487-491.

Barbagli G, Menghetti I, Azzaro F: A new urethroplasty for bulbous urethral strictures. Acta Urol Ital 1995;9:313-317.

Barbagli G, Palminteri E, Guazzoni G: Surgical removal of urethral stents. J Urol 1999;161(Suppl 383):102.

Barbagli G, Selli C, Tosto A: Reoperative surgery for recurrent strictures of the penile and bulbous urethra. J Urol 1996;156:76-77.

Barry JM: Visual urethrotomy in the management of the obliterated membranous urethra. Urol Clin North Am 1989;16:319-324.

Biemer E: Penile construction by the radial arm flap. Clin Plast Surg 1988;15:425-430.

Blandy JP, Tresidder GC: Meatoplasty. Br J Urol 1967;39:633.

Bogaraz NA: Plastic restoration of the penis. Sovet Khir 1936;8:303-307.

Brandes SB, McAninch JW: Predictive factor for penile fasciocutaneous flap urethroplasty restricture. (Abstract.) Urology 1998;9:54.

Brannen GE: Meatal reconstruction. J Urol 1976;116:319-321.

Burger RA, Muller SC, El Damanhoury H, et al: The buccal mucosal graft for urethral reconstruction: A preliminary report. J Urol 1992;147:662-664.

Chang TS, Hwang WY: Forearm Rap in one-stage reconstruction of the penis. Plast Reconstr Surg 1984;74:251-258.

Cohen JK, Berg G, Carl GH, et al: Primary endoscopic realignment following posterior urethral disruption. J Urol 1991;146:1548-1550.

Cohney BC: A penile flap procedure for the relief of meatal stricture. Br J Urol 1963;35:182-183.

Cormack GC, Lamberty BG: A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularization. Br J Plast Surg 1984;37:80-87.

Datta C, Dutta SK, Chaudhuri A: Histopathological and immunological studies in a cohort of balanitis xerotica obliterans. J Indian Med Assoc 1993;9(16):146-148.

De Sy WA: Aesthetic repair of meatal stricture. J Urol 1984;132:678-679.

Devine CJ Jr, Blackley SK, Horton CE, Gilbert DA: The surgical treatment of chordee without hypospadias in men. J Urol 1991;146:325-329.

Devine CJ Jr, Franz JP, Horton CE: Evaluation and treatment of patients with failed hypospadias repair. J Urol 1978;119:223-226.

Devine CJ Jr, Gonzales-Serva L, Stecker JF Jr, et al: Utricular configuration in hypospadias and intersex. J Urol 1980;123:407-411.

Devine CJ Jr, Horton CE: Chordee without hypospadias. J Urol 1973;110:264-271.

Devine CJ Jr, Horton CE: Use of dermal graft to correct chordee. J Urol 1975;113:56-58.

Devine PC, Fallon B, Devine CJ Jr: Free full thickness skin graft urethroplasty. J Urol 1976;116:444-446.

Devine PC, Horton CE: Strictures of the male urethra. In Converse JM (ed): Reconstructive Plastic Surgery, vol 7, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1977, pp 3883-3895.

Dillon WI, Ghassan MS: *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. J Am Acad Dermatol 1995;33:617-620.

Doré B, Irani J, Aubert J: Carcinoma of the penis in lichen sclerosus atrophicus: A case report Eur Urol 1990;18:153-155.

Duckett JW: The island flap technique for hypospadias repair. Urol Clin North Am 1981;8:503-511.

Duckett JW: Hypospadias techniques—update 1984. In Standoli L (ed): Advances in Hypospadias (Symposium). Rome, Acta Medica Edizione e Congressi, 1986, pp 131-148.

Duckett JW: Hypospadias. In Walsh PC (ed): Campbell's Urology, vol 2, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 1914.

Duckett JW, Baskin L, Uedio K, et al: The onlay island flap hypospadias repair: Extended indications. J Urol 1993;149(Suppl)334.

Eggleston JC, Walsh PC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Pathological findings in the first 100 cases. J Urol 1985;134:1146.

El-Galley RE, Smith E, Cohen C, et al: Epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in hypospadias. Br J Urol 1997;79:116-l 19.

El-Kasaby AW, Alla MF, Noweir A, et al: One stage anterior urethroplasty. J Urol 1996;156:975-978.
El-Kasaby AW, El-Bialy MH, El-Halaby MR, et al: Urethroplasty using transverse penile island flap for hypospadias. J Urol 1986;136:643-644.
El-Kasaby AW, El-Bialy MH, El-Halaby MR, et al: Urethroplasty in severe hypospadias: Description and evaluation of a one-stage technic used in 54 cases. Ann Urol 1985;19:244-247.
Farrow GA, Boyd JB, Semple JL: Total reconstruction of the penis employing the "cricket bat flap" single stage forearm free graft. AUA Today 1990;3:7.
Follis HW, Koch MO, McDougal WS: Immediate management of prostatomembranous urethral disruptions. J Urol 1992;147:1259-1262.
Frumkin AP: Reconstruction of male genitalia. Am Rev Soviet Med 1944;2:14-21.
Fuchs JC, Mitchener JS 3d, Hagen PO: Postoperative changes in autologous vein grafts. Ann Surg 1978;188:1-15.
Garat JM, Chechile G, Algaba F, et al: Balanitis xerotica obliterans in children. J Urol 1986;136:436-437.
Gearhart JP, Leonard MP, Burgers JK, Jeffs RD: The Cantwell-Ransley technique for repair of epispadias. J Urol 1994;15:457-459.
Gearhart JP, Rock JA: Total ablation of the penis after circumcision and electrocautery: A method of management and long-term followup. J Urol 1989;42:799-801.
Gilles HD, Harrison RH: Congenital absence of the penis. Br J Plast Surg 1948;1:8-28.
Goolamali SK, Barnes EW, Irvine WJ, et al: Organ-specific antibodies in patients with lichen sclerosus. BMJ 1974;4:78-79.
Haertsch PA: the blood supply to the skin of the leg: A post-mortem investigation. Br J Plast Surg 1981;34:470-7.
Hendren WH: Penile lengthening after previous repair of epispadias. J Urol 1979;121:527-534.
Hendren WH, Crooks KK: Tubed free skin graft for construction of male urethra. J Urol 1980;123:858-861.
Hendren WH, Reda EF: Bladder mucosa graft for construction of male urethra. J Pediatr Surg 1986;21:189-192.
Herschorn S, Thijssen A, Radomski SB: The value of immediate or early catheterization of the traumatized posterior urethra. J Urol 1992;148:1428-1431.
Horton CE, Devine CJ Jr: Peyronie's disease. Plast Reconstr Surg 1973;52:503-510.
Humby G: One stage operation for hypospadias. Br J Surg 1941;29:84-92.
Iselin CE, Webster GD: The significance of the open bladder neck associated with pelvic fracture urethral distraction defects. J Urol 1999,162:34-51.
Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al: Erectile dysfunction. Ist International Consultation on Erectile Dysfunction—July 2-3, 1999, Paris. Co-Sponsored by World Health Organization (WHO)—International Society for Impotence Research (SIR), Societe International d'Urologie (SIU) United Kingdom, Plymbridge Distributors. Health Publications, 2000.
Jeffs RD: Exstrophy. In Harrison JH, Gittes RF, Perlmutter A, et al (eds): Campbell's Urology, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1979.
Johnston JH: The genital aspects of exstrophy. J Urol 1975;113:701-705.
Jordan GH: Reconstruction of the fossa navicularis. J Urol 1987;138:102-104.
Jordan GH: The application of tissue transfer techniques in urologic surgery. In Webster G, Kirby R, King L, et al (eds): Reconstructive Urology. Oxford, Blackwell Scientific, 1993, pp 143-169.
Jordan GH (guest ed): Reconstruction for urethral stricture. In Atlas of Urologic Clinics of North America, vol 5, No. 1. Philadelphia, WB Saunders, 1997.
Kelley JH, Eraklis AJ: A procedure for lengthening the phallus in boys with exstrophy of the bladder. J Pediatr Surg 1971;6:645-649.
Koff SA, Eakins M: The treatment of penile chordee using corporeal rotation. J Urol 1984;131:931-932.
Koraitim M: Experience with 170 cases of posterior urethral stricture during 7 years. J Urol 1985;133:408-410.
Krah H, Djamilian M, Seabert J, et al: Significant obliteration of the urethral lumen after Wallstent implantation. J Urol 1992;148:1901-1902.
Laymon CW, Freeman C: Relationship of balanitis xerotica obliterans to lichen sclerosus et atrophicus. Arch Dermatol Syph 1944;49:57-59.
Ledwig PA, Weigland DA: Late circumcision and lichen sclerosus et atrophicus of the penis. J Am Acad Dermatol 1989;20:211-214.
Lee SJ, Phillips SM: Recurrent lichen sclerosus et atrophicus in urethroplasties from multiple skin grafts. Br J Urol 1994;74:802-803.
Levine LA, Merrick PF, Lee RC: Intralesional verapamil injection for the treatment of Peyronie's disease. J Urol 1994;151:1522-1524.
Lue TF: Penile venous surgery. Urol Clin North Am 1989;16:607-611.
Lund GO, Winfield HN, Donovan JF: Laparoscopically assisted penile revascularization for vasculogenic impotence. J Urol 153:1923-1926, 1995.
Mark SD, Perez LM, Webser GD: Synchronous management of bladder neck contracture and stress urinary incontinence following radical prostatectomy. (Abstract 80.) J Urol 1993;149:233A.
Marren P, Yell J, Charnock FM, et al: The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. Br J Dermatol 1995;132:197-203.
Marshall FF: Endoscopic reconstruction of traumatic urethral transections. Urol Clin North Am 1989;16:313-318.
McAninch JW: Reconstruction of extensive urethral strictures: Circular fasciocutaneous penile flap. J Urol 1993;149:488.
McCallum RW, Colapinto V: The role of urethrography in urethral disease. Part I. Accurate radiological localization of the membranous urethra and distal sphincters in normal male subjects. J Urol 1979a;122:607-611.
McCallum RW, Colapinto V: The role of urethrography in urethral disease. Part II. Indications for transsphincter urethroplasty in patients with primary bulbous strictures. J Urol 1979b;122:612-618.
McDougal WS: Scrotal reconstruction using thigh pedicle flaps. J Urol 1983;129:757-759.
McKay DL Jr, Fuqua F, Weinberg AG: Balanitis xerotica obliterans in children. J Urol 1975;114:773-775.
Memmelaar J: Use of bladder mucosa in a one stage repair of hypospadias. J Urol 1947;58:68-73.
Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P: Lichen sclerosus et atrophicus causing phimosis in boys: A prospective study with 5-year follow-up after complete circumcision. J Urol 1994;152:987-989.
Miller KS, Lee-Quen P, Pranikoff K, et al: Neurologic complications of the exaggerated lithotomy position during urethral reconstructive surgery: A prospective study. J Urol (submitted).
Miller KS, McAninch JW: Circular fasciocutaneous flap urethroplasty. J Urol 1993;149:505A.
Milroy E: Treatment of sphincter strictures using permanent Urolume stent. J Urol 1993;150:1729-1733.
Milroy E, Allen A: Long-term results of Urolume urethral stent for recurrent urethral strictures. J Urol 1996;155:904.
Milroy E, Chapple CR, Cooper JE, et al: A new treatment for urethral strictures. Lancet 1988;1:1424.
Milroy EJ, Chapple CR, Eldin A, et al: A new stent for the treatment of urethral strictures: Preliminary report. Br J Urol 1989;63:392.
Monseur J: Widening of the urethra using the supra-urethral layer. (Author's translation.) J Urol 1980;86:439-449.
Morey AF, Bruce JE, McAninch JW: Reconstruction of traumatic posterior urethral strictures: Outcome analysis in 82 patients. (Abstract 768.) J Urol 1996;155:503A.
Morey AF, McAninch JW: Ultrasound evaluation of the male urethra for assessment of urethral stricture. J Clin Ultrasound 1996a,24:473-479.
Morey AF, McAninch JW: Buccal mucosa grafts in reconstruction of bulbar urethral strictures. (Abstract 767.) J Urol 1996b;155:502A.
Mundy AR: The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra. Br J Urol 1991;68:273-276.
Mundy AR: A comparison of urethral reconstruction techniques. Presented at the meeting of the GURS, London, June 21, 1994.
Nesbit RM: Congenital curvature of the phallus. Report of three cases with description of corrective operation. J Urol 1965;93:230-232.
O'Connor VJ Jr, Kropp KA: Surgery of the female urethra. In Glen JF, Boyce WH (eds): Urologic Surgery. New York, Harper & Row, 1969, p 572.
Oesterling JE, Gearhart JP, Jeffs RD: A unified approach to early reconstructive surgery of the child with ambiguous genitalia. J Urol 1987;138:1079-1082.
Orandi A: One stage urethroplasty: 4 year follow up. J Urol 1972;107:977-780.
Orticochea M: The musculo-cutaneous flap method: An immediate and heroic substitute for the method of delay. Br J Plast Surg 1972;25:106-110.

Pansadoro V, Emiliozzi P: Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: Long term followup. J Urol 1996;156:73-75.

Peña A, Devries PA: Posterior sagital anorectoplasty. Important technical considerations and new applications. J Pediatr Surg 1982;17:796-811.

Poland RL: The question of routine neonatal circumcision. N Engl J Med 1990;322:1312-1315.

Ponten B: The fasciocutaneous flap: Its use in soft tissue defects of the lower leg. Br J Plast Surg 1981;34:215-220.

Pressman D, Greenfield DL: Reconstruction of the perineal urethra with a free full thickness skin graft from the prepuce. J Urol 1953;69:677-680.

Pride HB, Miller OF 3rd, Tyler WB: Penile squamous cell carcinoma arising from balanitis xerotica obliterans. J Am Acad Dermatol 1993;29:469-473.

Puckett CL, Montie JE: Construction of male genitalia in the transsexual, using a tubed groin flap for the penis and a hydraulic inflation device. Plast Reconstr Surg 1978;61:523-530.

Puckett CL, Reinisch JF, Montie JE: Free flap phalloplasty. J Urol 1982;128:294-297.

Quartey JK: One stage penile/preputial cutaneous island flap urethroplasty for urethral stricture: A preliminary report. J Urol 1983;129:284-287.

Ramsey G: Appendix B: Standards of care: The hormonal and surgical sex reassignment of gender dysphoric persons. In Transsexuals: Candid Answers to Private Questions. Freedom, Calif, Crossing Press, 1996, pp 155-168.

Ransley PG, Duffy PG, Oesch IL, et al: The use of bladder mucosa and combined bladder mucosa/preputial skin grafts for urethral reconstruction. J Urol 1987;138:1096-1098.

Rickwood AM, Hemalatha V, Batcup G, Spitz L: Phimosis in boys. Br J Urol 1980;52:147-150.

Rosen MA, Nash PA, Bruce JE, et al: The actuarial success rate of surgical treatment of urethral strictures. (Meeting abstract.) J Urol 1994;151:370.

Ross SA, Sanchez JL, Taboas JO: Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Am Dermatopathol 1990;12:357-362.

Rousseau H, Puel J, Joffre F, et al: Self-expanding endovascular prosthesis: An experimental study. Am J Radiol 1987;164:709.

Russell RH: The treatment of urethral stricture by excision. Br J Surg 1914;2:375.

Santucci RA, McAninch JW: Actuarial success rate of open urethral stricture repair in 369 patient open repairs, compared to 210 DIV or dilation. (Abstract.) 2001 AUA Meeting (submitted).

Sarramon JP, Joffre F, Rischmann P, et al: Use of the Wallstent endourethral prosthesis in the treatment of recurrent urethral strictures. Eur Urol 1990;18:281.

Schoen EJ: The status of circumcision of newborns. (Sounding Board.) N Engl J Med 1990;322:1308-1312.

Schonfeld WA, Beebe GW: Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. J Urol 1942;48:759-777.

Schreiter F, Koncz PM: Traitement des stenoses uretrales compliquees par suture uretrale bout-a-bout et ureteroplastie par greffe libre du prepuce. Les implant cutanes dans la reparation de stenoses uretrales. J Urologiques de l'Hopital Necker 1983:34-41.

Schreiter F, Noll F: Mesh graft urethroplasty using split thickness skin graft or foreskin. J Urol 1989;142:1223-1226.

Secrest CL, Jordan GH, Winslow BH, et al: Repair of the complications of hypospadias surgery. J Urol 1993;150:1415-1418.

Shelley WB, Shelley ED, Grunenwald MA, et al: Long-term antibiotic therapy for balanitis xerotica obliterans. J Am Acad Dermatol 1999;40:69-72.

Sigwart U, Puel J, Miarkovitch V, et al: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 1987;316:701.

Sneller ZW, Bosch RJ: Restenosis of the urethra despite indwelling Wallstent. J Urol 1992;148:145.

Snyder H: The surgery of bladder exstrophy and epispadias. In Frank JD, Johnston JH (ed): Operative Paediatric Urology. London, Churchill Livingstone, 1990, pp 153-185.

Spence HM, Duckett JW Jr: Diverticulum of the female urethra: Clinical aspects and presentation of a simple operative technique for cure. J Urol 1970;104:432-437.

Staff WG: Urethral involvement in balanitis xerotica obliterans. Br J Urol 1970;42:234-239.

Szilagyi DE, Elliott JP, Hageman H, et al: Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes: Clinical, angiographic and histopathologic observations in femoro-popliteal operations for atherosclerosis. Ann Surg 1973;178:232-246.

Tillem SM, Press SM, Badlani GH: Use of multiple Urolume endourethral prostheses in complex bulbar urethral strictures. J Urol 1997;157:1665.

Tolhurst DE, Haeseker B: Fasciocutaneous flaps in the axillary region. Br J Plast Surg 1982;35:430-435.

Tuffanelli D: Do some patients with morphea and lichen sclerosus et atrophicus have a *Borrelia* infection? Am J Dermatopathol 1987;9:371-373.

Tzarnas CD, Raezer DM, Castillo OA: A unique fasciocutaneous flap for posterior urethral repair. Urology 1994;43:379-381.

Verhamme L, Van Poppe CH, Van DeVoorde W, et al: Total fibrotic obliteration of urethral stent. Br J Urol 1993;72:389.

Waterhouse K, Abrahams J, Gruber H, et al: The transpubic approach to the lower urinary tract. J Urol 1973;109:486-490.

Webster GD, Brown MW, Koefoot RB, et al: Suboptimal results in full thickness skin graft urethroplasty using an extrapenile skin donor site. J Urol 1984;131:1082-1083.

Webster GD, Mathes GL, Selli C: Prostatomembranous urethral injuries: A review of the literature and a rational approach to their management. J Urol 1983;130:898-902.

Webster GD, Ramon J, Kreder KJ: Salvage posterior urethroplasty after failed initial repair of pelvic fracture membranous urethral defects. J Urol 1990;144:1370-1372.

Webster GD, Sihelnik S: The management of strictures of the membranous urethra. J Urol 1985;134:469-473.

Wee JT, Joseph VT: A new technique of vaginal reconstruction using neurovascular pudendal-thigh flaps: A preliminary report. Plast Reconstr Surg 1989;83:701-709.

Wessells H, McAninch JW: Use of free grafts in urethral stricture reconstruction. J Urol 1996;155:1912-1915.

Winslow BH, Horton CE, Gilbert DA, Devine CJ Jr: Epispadias and exstrophy of the bladder. In Mustarde JC, Jackson IT (eds): Plastic Surgery in Infancy and Childhood, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1988, pp 511-527.

Winslow BH, Vorstman B, Devine CJ Jr: Complications of hypospadias surgery. In Marshall FF (ed): Urologic Complications, Medical and Surgical, Adult and Pediatric. Chicago, Year Book Medicl, 1986, pp 411-426.

Yachia D, Beyar M: Temporarily implanted urethral coil stent for the treatment of recurrent urethral stricture: A preliminary report. J Urol 1991:146:1001-1004.

ÍNDICE ANALÍTICO

Los números de página seguidos por *f* indican una figura; los seguidos por *c* un cuadro

A

Abdomen
  anatomía de corte transversal, 12*f*
  defectos, en niños, evaluación, 1983, 1984*c*
  distensión al nacer, 1994
  equimosis, con laparoscopia, 3830
  examen, en niños, 1994
  radiografía simple, 132
  salida, en laparoscopia. Véase *Cirugía laparoscópica, salida del abdomen*
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 1994
Abdominoplastia de Monfort, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2320*f*, 2325, 2325*f*
  y reconstrucción de uropatía, 2320*f*
Abelcet, costo, 888*c*
Ablación
  androgénica neoadyuvante, con prostatectomía radical, 3392, 3394*c*
  con láser visual de la próstata, 1535, 1561
  laparoscópica del linfocele, 4055
    complicaciones, 4056
    contraindicaciones, 4056
    imágenes anatómicas, 4056
    resultados, 4056, 4057*c*
    técnica, 4056
  de tejido intersticial por radiofrecuencia, renal, 4031
  transuretral con aguja de la próstata, 1518, 1561
    efectos adversos y colaterales, 1521
    entrega de energía de radiofrecuencia, 1518
    equipamiento/instrumentación, 1518, 1519, 1520*f*
    estudios
      experimentales, 1519
      de presión-flujo ulteriores, 1521, 1522*c*
    indicaciones, 1522
    reoperación ulterior, 1522
    resultados clínicos, 1521, 1521*c*
    técnica, 1520
Abordaje(s) por el flanco
  para cirugía
    renal, 3922, 3923-3925*f*, 3934, 3934*f*, 3935*f*
    suprarrenal, 3895, 3897*f*, 3898*f*
  paravesical, para cirugía de vesículas seminales, 4247
  de Pereyra, modificado, para la cirugía vaginal, para incontinencia de esfuerzo, 1217
  retroperitoneal/es
    de la cirugía renal laparoscópica, 3997, 4011, 4013*f*
      para quistes renales, 4018
    de la suprarrenalectomía laparoscópica, 3901, 3902*f*, 3904
  retrovesical, de la cirugía de las vesículas seminales, 4247, 4248*f*
  subcapsular, para nefrectomía, 3935, 3936*f*
  toracoabdominal
    de la cirugía
      renal, 3930, 3932*f*, 3933*f*
      suprarrenal, 3897
  transabdominal, de la cirugía suprarrenal, 3898, 3899*f*
  transcoccígeo, de la cirugía de las vesículas seminales, 4248, 4249*f*
  transperineal, de las cirugía de las vesículas seminales, 4245, 4245*f*
  transperitoneal/es
    de la cirugía renal laparoscópica, 3997
      para quistes renales, 4016, 4016*f*
    de la disección laparoscópica de ganglios linfáticos retroperitoneales, 4047, 4047*f*
    de la nefrectomía, 3936, 3937*f*
    de la suprarrenalectomía laparoscópica, 3902
  transvesical, de la cirugía de las vesículas seminales, 4246, 4246*f*
Abortos recurrentes, análisis del cariotipo de la pareja masculina, 1649
Abridores de los canales del potasio
  para disfunción miccional neuromuscular, 1061
  efecto, sobre la función ureteral, 439
  urofarmacología, 929*c*, 939, 1062
Absceso/s
  por cándidas, tratamiento, 873
  inguinales, mucormicóticos, 879
  pelvianos, en infección por *Torulopsis glabrata*, 874
  perinéfrico, 609, 610*f*
    bacteriología y hallazgos de laboratorio, 610
    por *Candida,* 869
    drenaje percutáneo, 3667, 3668*f*
    hallazgos radiológicos, 610
    manejo, 611
    en niños, 2026
    y pielonefritis aguda, 611
    presentación clínica, 609
    con traumatismo renal, 4069
    versus pielonefritis aguda, 611
  perirrenal, en infección por *Torulopsis glabrata*, 874
  perinéfrico, 609
  periuretral, 643
  perivesical, en infección por *Torulopsis glabrata*, 874
  prostático
    en blastomicosis, 880
    por cándida, 868, 868*f*
    en infección por *Torulopsis glabrata*, 874
    en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
  renal, 606, 607*f*, 608*f*
    drenaje percutáneo, 3665
    hallazgos
      de laboratorio, 607
      radiológicos, 607, 607*f*, 608*f*
    manejo, 608
    en niños, 2026
    presentación clínica, 606
  tuboovárico, 459, 460*c*
    en blastomicosis, 880
    en obstrucción
      ureteral, 460
      de las vías urinarias, 459, 460*c*
  de las vesículas seminales, 4242
    en prostatitis, 568
Absidia, especies, 878
ABT-627, para cáncer de próstata, 3533
Abuso
  de analgésicos, riesgo de cáncer de vejiga, 2990, 3022
  infantil, 1983, 1987, 1996
    evaluación, 1983, 1987
    traumatismo genital, 1996
  sexual, 1987, 1996
    comunicación, 1997
    incidencia, 1996
    investigación, 1997
    manifestaciones conductuales, 1997
    del niño, evaluación, 1987
    signos y síntomas, 1997
    tipos, 1996

Acantosis nigricans, de genitales masculinos, 791
Acceso
  renal
    anterógrado, dilatación percutánea de las vías durante, 3629
    para nefrolitotomía percutánea. Véase *Nefrolitotomía, percutánea*
  ureteral
    anterógrado, 3636
    para uteroscopia. Véase *Ureteroscopia*
Accidentalomas, 3867, 3867*f*, 3868*c*
Accidente cerebrovascular
  después
    de revascularización renal, 273
    de trasplante renal, 406
  disfunción
    eréctil ulterior, neurofisiología, 1747
    miccional ulterior, 974, 1015*c*, 1019
      prostatismo, 1020, 1023
  incidencia, 1019
  incontinencia ulterior, 1019
  posprostatectomía, 1571
  prevalencia, 1019
  tronco encefálico, disfunción miccional ulterior, 1020
  y vejiga neurogénica no inhibida, 972
Acetato
  de ciproterona
    para cáncer de próstata, 3496, 3500, 3500*c*, 3503
      dosis y efectos colaterales, 3500
      estudios clínicos, 3501
    disfunción eréctil, 1759
  de nafarelina, para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
Acetilcolina (ACh)
  en contracción del músculo liso, 908, 909*c*, 909*f*
  en erección peniana, 1748
  en función sexual femenina, 1877
  urofarmacología, 1053
Aciclovir, para herpes genital, 741, 741*c*
  profiláctico, 742
Ácido/s
  acetohidroxámico, para cálculos de estruvita, 3577
  alfa-hidroxi, para ingeniería tisular, 2827
  aminosalicílico, en el tratamiento de la tuberculosis
    dosificación y administración, 822*c*
    efectos adversos y efectos colaterales, 822*c*
  cítrico, en plasma seminal, 1352, 1394
  desoxirribonucleico (DNA), 2858
    complementario (cDNA), definición, 2858*c*
    contenido
      en neuroblastoma, 2691
      en tumor de Wilms, 2708
    hipermetilación, 2864
    mutación, carcinogénesis, 2863
    nuclear, 2861
    polimerasa, HIV-1, 755
    reparación, 2874, 2875*f*, 2877
      apoptosis, 2877
      errores, 2876
      escisión
        de bases, 2876
        de nucleótidos, 2875
      de rupturas, de doble cadena, 2877
    traducción, 2862
    transcripción, 2859, 2859*f*, 2860*f*
      modificación postranscripcional, 2861
      regulación, 2860
    ubicuitinización, 2862
    viral, transcripción, 754
  dietilentriaminopentaacético de tecnecio 99m
    en centellograma radionuclear, 165, 165*f*
    radiorrenograma
      en niños, 2001
      en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
      con ureterocele, 2210
    en renografía diurética, 450
  dimercaptosuccínico (DMSA), centellograma renal
    en nefropatía por reflujo, 2016
    en niños, 2001, 2026, 2044, 2046*f*
    en reflujo vesicoureteral, 2252, 2253*f*
    en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
    de uréter ectópico, 2201
    con ureterocele, 2210
  excreción renal. Véase *Equilibrio ácido-base*
  gamma-aminobutírico (GABA)
    benzodiazepinas, 1101
    funciones, 1101
    $GABA_A$
      agonistas, urofarmacología, 939, 942
      antagonistas, urofarmacología, 942
      urofarmacología, 939
    $GABA_B$
      agonistas, urofarmacología, 939, 942
      antagonistas, urofarmacología, 942
      urofarmacología, 942
    supraespinal, y reflejo miccional, 942
  hialurónico
    en cáncer de vejiga, 3011
    de próstata, 1359
    y microesferas de dextranómero, para terapia de inyecciones, 1291
  nalidíxico
    para infecciones de las vías urinarias pediátricas
      dosificación y administración oral, 2040*c*
    profiláctico, 2042
    niveles séricos y urinarios, 583*c*
  retinoicos, para prevención del cáncer de próstata, 3305
  ribonucleico (RNA)
    mensajero (mRNA) viral, en infección por HIV, 754
    modificación postranscripcional, 2861
  úrico, 212
  urinario, 213
Acidosis
  con anión restante, 233, 233*c*. Véase también *Acidosis metabólica*
    índice de filtración glomerular, 236
  definición, 231
  luego de cistoplastia de ampliación, 2758
  metabólica, 232
    alteración de la secreción neta de ácido, 235
    brecha aniónica, 233, 233*c*
    hiperclorémica, 233, 234*c*
      con derivación urinaria de conducto, 4138
      índice de filtración glomerular, 236
      en síndrome de Fanconi, 2017
    hiperpotasemia, 235
    respuestas compensadoras, 232*c*
    tratamiento, 236
    tubular renal
      distal, 235
      proximal, 234, 234*f*
  renal tubular
    cálculos de fosfato de calcio relacionado, 3568, 3569*f*, 3571*f*
    clasificación, 1936
    diagnóstico, 3570, 3570*c*, 3571*f*
    distal, 235
    en nefropatía por células falciformes, 2013
    en niños, 1936
      causas, 1936, 1937
      diagnóstico, 1936, 1936*f*
      secuelas, 1936
      tratamiento, 1937
    proximal, 234, 234*f*
  respiratoria, 237
    respuestas compensadoras, 232*c*
Acoplamiento
  de capacitancia, 3825, 3826
  directo, 3825, 3826
  excitación-contracción, en músculo liso, 417
Acrocordones (pólipos cutáneos), 790
Acrodisostosis, criptorquidia asociada, 2576*c*
ACTH (hormona adrenocorticotrófica), secreción, 1577
Actina, 1357
  del músculo liso, 412, 416
Actinomicetos
  biología, 886
  infección, 886
Activación de la superficie celular, de la respuesta inmune, 344
  células B, 348
  complejo de histocompatibilidad mayor, 344, 345*f*
  presentación de antígeno, 346
  receptor de células T, 345, 346*f*
  reconocimiento de aloantígenos, 347, 348*c*
  señales de células T, 347, 347*f*
Actividad
  contráctil, del músculo liso, 416, 416*f*, 417*f*
  eléctrica, del músculo liso, 412
    propagación, 415
  de la esterasa leucocitaria, en análisis de orina, 113
  de fosfodiesterasa, en peristaltismo ureteral, 419
  de marcapasos, del músculo liso ureteral, 415, 415*f*
    latente, 415
  en peristaltismo ureteral, 417, 417*f*
  de renina plasmática
    en hiperaldosteronismo primario, 3876, 3877*f*
    en hipertensión renovascular, 263
  sexual, como factor de riesgo para cáncer de próstata, 3296
  del trifosfato de adenosina (ATPasa), en el peristaltismo ureteral, 416, 417*f*
Activina(s), y secreción de FSH, 1576
Acu-Clip, 3808
Acupuntura
  para cistitis intersticial, 713
  para disfunción miccional, 1073
Adenocarcinoma(s)
  con derivación urinaria, 4143
  de la pelvis renal y el uréter, 3025
  de la red testicular, 3184
  de vejiga, 2998
    metastásico, 2999
    primario, 2998
  de las vesículas seminales, 4243
Adenofibroma metanéfrico, 2715
Adenohipófisis, 1576*f*, 1577
Adenoma(s)
  nefrogénico, en cáncer de vejiga, 2993
  papilar, de las vesículas seminales, 4243
  productor de aldosterona, 3877, 3879
  renal
    cortical, 2918, 2919*f*
    metanéfrico, 2919, 2919*f*
  suprarrenal
    benigno, 3870, 3870*f*
    síndrome de Cushing, 3866
Adenovirus, como vectores de la genoterapia, 2898
Adherencia/s
  en carcinoma de células renales, 2933
  homofílica, en interacciones células T-células endoteliales, 363
  de los labios vulvares, en niños, 1997
    manejo, 2002
  del prepucio al glande, en niños, 1995
    manejo, 2002
Adhesinas
  bacterianas, en infección de las vías urinarias, 568, 569*f*

E. coli, en nacimientos prematuros, 632
X, 570
Adhesión homofílica, en interacciones células T-células endoteliales, 363
Adisplasia renal familiar, 2109, 2111, 2143
Adolescente(s)
configuraciones del himen, 1997, 1997*f*
dolor pelviano, causas, 460*c*
enfermedades de transmisión sexual, 730
menstruación tardía/ausente, 1989
urolitiasis, 3607, 3607*c*
varicocele. Véase *Varicocele*
Adrenalina, para priapismo, 1822, 1822*c*
Adrenarca, 1879
Adrenomieloneuropatía
disfunción miccional, 1048
epidemiología, 1048
Aerobactina, 2024
Afalia, 2551, 2552*f*
AG-3340, para cáncer de próstata, 3531
Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), panel de pautas para la incontinencia urinaria, recomendaciones, 1168
Agenesia
del conducto deferente, 2601
del pene, 2551, 2552*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
del riñón, 2062. Véase también *Riñón(es), agenesia*
sacra, 2450
definición, 2450
diagnóstico, 2450, 2450*f*, 2451*f*
disfunción miccional con, esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
factores de riesgo, 2450
hallazgos, 2450, 2452*f*
incidencia, 2450
manejo, 2452
reflujo vesicoureteral, 2244
de uretra, con uréteres ectópicos de sistema único bilateral, 2205
de la vagina. Véase *Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster*
de la vejiga, 2384
con uréteres ectópicos bilaterales de sistema único, 2205
de las vesículas seminales, 4241, 4241*f*
Agente(s)
ansiolíticos, priapismo causado, 1762*c*
anticolinérgicos
para contracciones involuntarias del detrusor, 1139
contraindicaciones, 1139
para disfunción miccional neuromuscular, 1054
efectos adversos y efectos colaterales, 1139
para espasmo vesical, después de reparación de hipospadias, 2510
incontinencia
causada por, en ancianos, 1329, 1330, 1330*c*
mixta, 1188
mecanismo de acción, 1139
y relajantes del músculo liso, combinados, para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340-1341, 1340*c*
urofarmacología, 928, 929*c*, 2435*c*
para vejiga hiperactiva, 1173, 1175, 1188
anticongestivos de venta libre, incontinencia causada por, en ancianos, 1331
antihipertensivos
para control de la presión arterial, en insuficiencia renal crónica, 329
disfunción eréctil, 1759, 1805
priapismo, 1762
retención urinaria, en ancianos, 1331
antiinflamatorios
no esteroides (AINE)
para cistitis intersticial, 710
para cólico renal, 469-470
para enfermedad de Peyronie, 1861
nefritis tubulointersticial, 2016
para prevención del cáncer de vejiga, 3019
para prostatitis, 673, 678*c*
para prostatitis, 673
antineoplásicos y disfunción eréctil, 1759
antiparkinsonianos e incontinencia, en ancianos, 1330*c*
bloqueantes parasimpáticos, efecto, sobre la función ureteral, 423
colinomiméticos
contraindicaciones, 1092
efectos adversos y efectos colaterales, 1092
urofarmacología, 1091
de filtración glomerular, en centellograma con radionúclidos, 164
ácido dietilenetriaminopentaacético con tecnecio 99m, 165, 165*f*
glucoheptonato de tecnecio 99m, 166, 167*f*
fitoterapéuticos, para prostatitis, 674, 678*c*
formadores de volumen. Véase *Terapia de inyecciones*
producción, ingeniería tisular, 2846, 2847*f*
para reconstrucción del cuello vesical, en niños, 2742
para morfología cortical renal, en centellograma con radionúclidos, 168
tecnecio 99m
ácido dimercaptosuccínico, 170, 173*f*
glucoheptonato, 169
parasimpaticomiméticos, en disfunción miccional, 1091
peptidérgicos, efecto, sobre la función ureteral, 425
progestacionales, para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
serotoninérgicos, para disfunción eréctil, 1810
similares a la hormona antidiurética, para disfunción miccional, 1084
simpaticolíticos
incontinencia, 1132
urofarmacología, 2435*c*
simpaticomiméticos
y hiperplasia prostática benigna, 1435
incontinencia, 1132
urofarmacología, 2435*c*
tubular(es) renal(es), en centellograma con radionúclidos, 166
ortoyodohipurato con yodo 131, 168, 172*f*
tecnecio 99m mercaptoacetiltriglicina, 166, 169*f*
Agonista/s
de la adenosina A1, urofarmacología, 941
adrenérgicos, efectos, sobre la función ureteral, 424
alfaadrenérgicos
para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1077
efectos adversos y efectos colaterales, 1077
incontinencia, en los ancianos, 1330, 1330*c*
para incontinencia
de esfuerzo, 1077, 1140, 1173
y estrógenos, interacciones, 1080, 1173
geriátrica, 1342
posprostatectomía, 1142, 1161
precauciones, 1078
para priapismo, 1822, 1822*c*
para síntomas de las vías urinarias inferiores, con hiperplasia prostática benigna, 1561
urofarmacología, 929*c*, 931, 940, 1078
betaadrenérgicos
para incontinencia de esfuerzo, 1080
urofarmacología, 929*c*, 931, 1062, 1080
colinérgicos, efecto, sobre la función ureteral, 423
dopaminérgico(s)
para disfunción
miccional, 1068*c*
eréctil, 1810
purinérgicos, para disfunción miccional, 1068*c*
Agua
excreción
angiotensina II, 197
renal, medición, 218
ingreso, litiasis urinaria relacionada, 3543
pérdida
insensible, 216
sensible, 216
reabsorción
libre de electrólitos, 219
renal, medición, 218
retención, fármacos asociados, 216*c*
AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research), panel de pautas para incontinencia urinaria, recomendaciones, 1168
AINE. Véase *Agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE)*
Aire ambiente, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3814
Alambre/s. Véase también *Alambres guía*
cauterio, 514*f*
guía
para dilatación del trayecto, en nefrostomía percutánea, 3652, 3652*f*
pasaje en el uréter, 3635*f*, 3636
perforación ureteral, 3638
ruptura durante la ureteroscopia, 3639
en ureteroscopia, 3625, 3626*c*
tipos, 3626
indicaciones, 3627
Alarma urinaria, terapia de condicionamiento que utiliza, para enuresis nocturna, 2483
Albendazol
para enterobiasis pelviana, 854
para filariasis, 853
para hidatidosis, 855
Albúmina sérica humana, en el transporte plasmático de testosterona, 1361*f*, 1364
Alcalinización, en el tratamiento antimicótico, 890
Alcaloides del cornezuelo del centeno, fibrosis retroperitoneal asociada, 548
Alcalosis
definición, 231
luego de cistoplastia de ampliación, 2759
metabólica, 236, 236*c*
diagnóstico diferencial, 237*c*
hipocalémica, hipoclorémica, con derivación urinaria de conducto, 4138
resistente al cloro, 237
respuestas compensadoras, 232*c*
respiratoria, 238
respuestas compensadoras, 232*c*
Alcoholismo
en antecedentes del paciente, 96
y criptococosis, 877
disfunción eréctil causada, 1759
efecto, sobre la espermatogénesis, 1654
e hiperplasia prostática benigna, 1434
incontinencia, en ancianos, 1330, 1330*c*
priapismo, 1762*c*
Aldosterona
acciones, 3855
en equilibrio ácido-base, 230
en excreción de potasio, 202
liberación, 3855, 3855*f*, 3856*f*
en reabsorción renal de sodio, 195
secreción, efecto de la angiotensina II, 256
tumores corticales suprarrenales secretores, 3871

Aldosteronismo. Véase también *Hiperaldosteronismo*
  dependiente de glucocorticoides, 3877
  primario, 3875
Alelo/s
  definición, 2104, 2858*c*
  recesivos, definición, 2858*c*
  de tipo salvaje, 2104
Alergia(s)
  en antecedentes del paciente, 97
  y cistitis intersticial, 690, 690*f*
  y enuresis nocturna, 2480
  orquitis, 373
Alfa
  bungarotoxina, 1104
  fetoproteína (AFP), en tumores testiculares, 2718, 3159
  $_1$-glucoproteína, en el transporte plasmático de testosterona, 1364
  17-hidroxicortisona, para hiperplasia prostática benigna
    dosificación y administración, 1489*c*
    mecanismo de acción, 1489*c*
  mercaptopropionilglicina, para cálculos de cistina, 3579
  metilparatirosina, para feocromocitoma, 3893
  5-reductasa, 1878
    actividad, 1362, 1366*f*, 1367, 1367*f*, 1418, 1577
    deficiencia, 1368, 2635, 2636*f*
      hipospadias, 2494
    para prostatitis, 674
    tipo
      I, 1362, 1368, 1368*c*, 1420
      II, 1362, 1368, 1368*c*, 1420
  talasemia, ligada al cromosoma X, criptorquidia asociada con, 2579*c*
Alfuzosín
  para hiperplasia prostática benigna, 1485, 1485*c*
    comparación con otros bloqueantes alfaadrenérgicos, 1488
    dosificación y administración, 1488
    eficacia, 1488
  indicaciones, 1100
  para prostatitis, 673, 678*c*
  urofarmacología, 1100
Alginato
  para ingeniería tisular, 2826
  sembrado con condrocitos, en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, 2283
Alilaminas, en el tratamiento antimicótico, 891
Aloantígeno(s). Véase también *Antígeno(s)*
  reconocimiento, en respuesta inmune, 347, 348*c*
Alopurinol
  para cálculos de ácido úrico, 3573
  cálculos de xantina relacionados, 3580
  para hiperuricosuria, 3565
  para litiasis urinaria, 3599, 3600*f*
  pretratamiento, para litotricia con ondas de choque, 3745
  para prostatitis, 675
Alprazolam, 1102
Alprostadil
  para disfunción eréctil
    inyección intracavernosa, 1815*c*, 1816
    terapéutica intrauretral, 1814
    a través del glande, 1815
  formulación pediátrica, 1816
  inyección intracavernosa, 1794
  inyectable, 1794
Altura, como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3296
Amamantamiento, efecto protector, contra las infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2036
Amebiasis, 855
American Medical Systems, esfínter artificial, 1162
American Urological Association (AUA)
  Best Practice Policy Panel on Microscopic Heamturia, recomendaciones, 109
  índices de síntomas, 92, 979
Amikacina
  para bacteriemia, 620*c*
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos, 822*c*
  mecanismo de acción, 820*c*
  resistencia por mutación, 820*c*
Amikin. Véase *Amikacina*
Amilo nitrito, para la prevención de la erección, en el período posoperatorio después de cirugía peniana, 2510
Amiloide, de vesículas seminales, 4243
Amiloidosis, 1028
  diabetes insípida nefrogénica, 2017
Amilorida, para diabetes insípida nefrogénica, 2017
Aminas aromáticas, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2988
Aminoácidos
  inhibidores, urofarmacología, 939
  reabsorción, en niños, 1938
Aminoaciduria
  en niños, evaluación, 1938
  en síndrome de Fanconi, 2017
Aminobenzoato de potasio, para enfermedad de Peyronie, 1861
Aminofilina, pretratamiento, para litotricia con ondas de choque, 3745
Aminoglucósido/s
  para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración parenteral, 2039*c*
  para infecciones de las vías urinarias, 585*c*, 586, 586*c*, 586*f*
  más
    clindamicina, para bacteriemia, 620*c*
    piperacilina, para bacteriemia, 620*c*
  piperacilina/tazobactam, para bacteriemia, 620*c*
  reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
  más ticarcilina, para bacteriemia, 620*c*
Aminopiperacilinas, para infecciones de las vías urinarias, 585, 586*c*, 587*c*
Amitriptilina
  para cistitis intersticial, 709
  contraindicaciones, en ancianos, 1340
  incontinencia, en ancianos, 1330*c*
  urofarmacología, 929*c*, 939
Amoníaco, excreción renal, 229
Amoxicilina
  clavulanato (Augmentin), para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración oral, 2040*c*
  para infecciones de las vías urinarias pediátricas
    dosificación y administración oral, 2040*c*
    profiláctica, 2041*c*
  para infecciones de las vías urinarias, 585, 586*c*
    durante el embarazo, 635*c*
  reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
Ampicilina
  para actinomicosis, 886
  efecto, sobre la función ureteral, 439
  para infecciones de las vías urinarias pediátricas
    dosificación y administración
      oral, 2040*c*
      parenteral, 2039*c*
    resistencia bacteriana, 2040
  para infecciones de las vías urinarias, 586, 586*c*
    durante el embarazo, 635*c*
  nefritis tubulointersticial aguda, 2016
  niveles séricos y urinarios, 583*c*
  profiláctica, para nefrolitotomía percutánea, 3752
  reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
Ampliación vesical. Véase también *Cistoplastia de aumento*
  esfínter artificial, 1299, 1299*f*
  expansión tisular, 2830, 2830*f*, 2831*f*
  en extrofia cloacal, 2376
  laparoscópica, 4058
  en paciente con extrofia, 2368
Amplificación
  definición, 2858*c*
  génica, en cáncer de vejiga, 2987
Ampolla/s, 1352
  de brote ureteral, 1904, 1906, 1906*f*, 1908*f*
  embriología, 1352
Amputación del pene, 4280, 4281*f*
  durante la circuncisión, 4273
Anaerobios en el aparato urinario, 567
Anafilotoxina/s, C3 y C5, 338
Analgesia, inducida por vanilloide, mecanismos, 938
Analgésicos
  para cistitis intersticial, 710
  como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990, 3022
  diabetes insípida nefrogénica, 2017
  efecto, sobre la función ureteral, 438
Análisis
  computarizados de semen, 1623
  de imágenes, en cáncer de vejiga, 3008
  de orina, 103
    anormal, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 770
    con cálculos urinarios, 3583, 3583*c*, 3584*f*
    color, 104, 104*c*
    densidad, 105
    en diagnóstico de tuberculosis genitourinaria, 816
    en evaluación neurourológica, 981
    en hiperplasia prostática benigna, 1465
    en infecciones de las vías urinarias, 575
    en insuficiencia renal aguda, 305, 306*c*
    microscopia del sedimento, 114
      bacterias, 115. Láminas color l-13 a l-16
      células, 114. Láminas color l-1 a l-9
      cilindros, 115. Láminas color l-10 a l-12
      cristales, 115, 115*f*
      levadura, 116. Lámina color l-6
      parásitos, 116. Lámina color l-17
      preparación de la muestra, 114
      secreciones prostáticas exprimidas, 116. Láminas color l-18 a l-19
      técnica, 114
    en niños, 2006
    osmolalidad, 105
    para paciente pediátrico, 2021
    pH, 105
    químico, 105
      actividad de la esterasa leucocitaria, 113
      bilirrubina, 113
      cetonas, 112
      glucosa, 112
      hematuria, 106, 107*c*, 108*f*
      proteinuria, 110, 112*f*
      urobilinógeno, 113
      pruebas de nitritos, 113, 114*f*
      tiras reactivas, 105
    recolección de las muestras, 103
      del paciente pediátrico, 2020
    con tiritas reactivas, 2006
    turbidez, 104
  de repeticiones microsatélites, en cáncer de vejiga, 3012
  del semen, 1620
    algoritmos diagnósticos para infertilidad basada sobre, 1626
    computarizado, 1623

hallazgos
distribución de pacientes infértiles sobre la base de, 1626
normales, en infertilidad, 1631
1627*c*
interpretación, 1624
metodología, 1621
posoperatorios, para el paciente con vasectomía, 1691
preoperatorio, en candidado a la vasovasostomía, 1693
rangos de referencia, 1625
recolección de muestras, 1620
Análogos
de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Véase también *Cetrorelix*
para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
desventajas, 1495
de la vitamina D, para prevención del cáncer de próstata, 3305
Anastomosis
arteria renal-arteria ilíaca, en trasplante renal, 393, 393*f*
de Bricker, 4125, 4125*f*
y cierre del cuello vesical, en prostatectomía radical retropúbica, 3422, 3422*f*, 3423*f*
engrapada, intestinal, 4113
con engrapadora circular, 4114, 4114*f*
terminoterminal, 4115, 4115*f*
estenosis, luego de prostatectomía radical, 3385
en hamaca, 4127
ileocolónica
suturada
terminolateral, 4112, 4112*f*, 4113*f*
terminoterminal, con tamaños intestinales discrepantes, 4113, 4113*f*
terminolateral, 4112, 4112*f*, 4113*f*
terminoterminal, 4113, 4113*f*
del intestino, 4110
delgado, 4125
de Bricker, 4125, 4125*f*
en hamaca, 4127
técnica
de LeDuc, 4127, 4127*f*
de Wallace, 4125, 4126*f*
tetilla seccionada, 4127, 4127*f*
tunelizada, 4126, 4126*f*
sutura
en dos planos, enteroenterostomía, 4111, 4111*f*, 4112*f*
en un plano, enteroenterostomía, 4112, 4112*f*
terminoterminal, epididimovasostomía microquirúrgica con, 1704*c*, 1709, 1710*f*
ureterocólica, 4123
técnica
combinada de Leadbetter y Clarke, 4123, 4123*f*, 4214*c*
Cordonnier, 4125
de Nesbit, 4125
de Pagano, 4125, 4125*f*
de Strickler, 4124, 4124*f*
transcolónica de Goodwin, 4123, 4214*f*
ureterocolónica, 4123
ureterointestinal, 4121
complicaciones, 4129
del intestino delgado, 4125, 4125*f*, 4126*f*, 4127*f*
ureterocolónica, 4123, 4123*f*, 4214*c*, 4214*f*
válvulas intestinales antirreflujo, 4128, 4128*f*, 4129*f*
vascular
en testículo, 79, 80*f*
en trasplante renal, 392, 393*f*
Ancianos. Véase *Pacientes geriátricos*
accidente cerebrovascular, disfunción miccional ulterior, 1019
coccidioidomicosis, 881
guiño anal, 1336
hiperactividad del detrusor
con deterioro de la contractilidad, 1332
tratamiento, 1339*c*
evaluación, 1333
incontinencia, 1331
tratamiento, 1328, 1328*f*, 1338, 1339*c*, 1340*c*
hiperplasia prostática benigna, tratamiento farmacológico, 1487
incontinencia de urgencia
impacto, 1167
riesgo
de caídas, 1168
de fractura, 1168
tratamiento, 1338, 1339*c*, 1340*c*
incontinencia, 1327
anamnesis, 1333
categorización diagnóstica empírica, 1337
causas
transitoria, 1329, 1329*c*
vías urinarias inferiores, 1329, 1331
consecuencias para la salud, 1327
costos, 1327
enfoque diagnóstico, 1333
establecida, 1331
causas de las vías urinarias inferiores, 1331
evaluación, 1333
examen físico, 1336
factores predisponentes, 1328
funcional, 1333
investigación en el laboratorio, 1337
medición residual posmiccional, 1336
nocturia, 1328, 1334, 1334*c*
desmopresina, 1085
prevalencia, 1327
prostatismo, evaluación, 1335
pruebas de esfuerzo, 1336
relacionada con fármacos, 1329, 1330, 1330*c*
síntomas molestos, evaluación, 1335
transitorias, 1127
tratamiento, 1338, 1339*c*
evaluación urodinámica, 1338
medidas auxiliares, 1341, 1342
registro miccional, 1335
infecciones de las vías urinarias, 636
bacteriología, 638, 638*f*
epidemiología, 637, 637*f*
fisiopatología, 638
importancia, 638
manejo, 639
presentación clínica, 637
obstrucción uretral, tratamiento, 1339*c*
retención urinaria, 1332
inducida por fármacos, 1330, 1341
tratamiento, 1341
de sexo femenino
dispareunia, 1886
incontinencia urinaria de esfuerzo, terapia de inyecciones, 1287, 1291
problemas
con el deseo sexual, 1882
del despertar sexual, 1883
orgásmicos, 1885
subactividad del detrusor, 1333
tratamiento, 1339*c*, 1343
Androblastoma/s, testicular, 3181
Andrógeno/s. Véase *Antiandrógeno/s; Dihidrotestosterona; Testosterona/s*
acción(es)
matriz nuclear, 1377
sobre el sistema nervioso central, 1878
localización, 1878
mecanismo, 1878
administración materna, hiperplasia suprarrenal congénita, 2630
anomalías, infertilidad masculina, 1646
cambios relacionados con la edad, en las mujeres, 1878
cáncer de próstata resistente a, quimioterapia. Véase *Quimioterapia, para cáncer de próstata*
como factor de riesgo para cáncer de próstata, 3291
débil, 1362, 1363
deprivación, mecanismo, 3486
en desarrollo gonadal masculino, 1919, 1922, 2405
y desarrollo de hipospadias, 2494
en descenso testicular, 2568
efectos
en mujeres posmenopáusicas, 1878
sobre
el epidídimo, 1603
la próstata, 1359, 1360*f*, 1418, 1419*f*
a nivel celular, 1365
sinergismo de estrógenos, 1369, 1498
estimulación, antes de la reparación del hipospadias, 2499
exceso, en los varones, 1645
fisiología, en las mujeres, 1877
y función
miccional, 948
sexual femenina, 1877, 1878, 1892
metabolismo, en la próstata, 1367, 1367*f*
para micropene, 2549, 2550
orígenes, 3486, 3486*f*
ovárico, en pubertad, 1879
preparaciones, 1807*c*
orales, 1808
parenterales, 1807
transdérmicas, 1807
suplemento, antes de la reparación del hipospadias, 2499
suprarrenal
efectos, sobre la próstata, 1362
producción, 1362, 1363*f*
terapia de reposición
antes de la reparación del hipospadias, 2499
en disfunción eréctil, 1807
para infertilidad masculina, 1656
en mujeres, 1877, 1878
dosificación y administración, 1892
testicular, producción, 1360, 1361*c*, 1361*f*, 1363*f*
tratamiento, en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
Androstenodiona, 3853, 3854*f*
efectos, sobre la próstata, 1360, 1360*f*
fisiología, 1362
y función sexual femenina, 1877
síntesis, 1362, 1363, 1363*f*
Anemia
aplásica, ibuprofeno, 1992
de células falciformes
afectación renal, 2013
epidemiología, 2013
glóbulos rojos, 2013
hematuria, 2010
priapismo, 1761
tratamiento, 1822
secuelas urológicas asociadas, 95
como efecto colateral de la hormonoterapia, 3494
materna, como complicación de la bacteriuria durante el embarazo, 634
perniciosa
disfunción miccional, 1015*c*, 1037
distensibilidad vesical, 986
vejiga neurogénica sensitiva, 971
Anestesia
para acceso ureteral, 3633
para cirugía laparoscópica
complicaciones relacionadas, 3832
en niños, 2805
complicaciones, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314
para ecografía transrectal, 3330
para extirpación de feocromocitoma, 3893, 3894*c*
para litotricia por ondas de choque, 3736

Anestesia *(Cont.)*
local
para reparación de hipospadias, 2508
para terapia de inyecciones, 1282, 1284
para vasectomía, 1687, 1687*f*
para nefrolitotomía percutánea, 3752
priapismo relacionado, 1762
para procedimiento de cabestrillo pubovaginal, 1262
para prostatectomía
a cielo abierto, 1563
radical
perineal, 3431
retropúbica, 3410
transuretral, 1541
regional, para prostatectomía a cielo abierto, 1563
para reparación
de extrofia vesical completa, 2398
de hipospadias, 2508
para terapia de inyecciones, 1282, 1284
para trasplante renal, 391, 392*c*
para ureteroscopia, 3768
para varicocelectomía inguinal o subinguinal, 1721
para vasectomía, 1687, 1687*f*
para vasovasostomía, 1694
Aneuploidía, definición, 2858*c*
Aneurisma/s
de la aorta
abdominal, en obstrucción de las vías urinarias, 464, 465*f*
como contraindicación para la cirugía laparoscópica, 3796
de arteria
ilíaca
como contraindicación para la cirugía laparoscópica, 3796
en obstrucción de las vías urinarias, 465, 466*f*
renal, 284, 285*f*, 2088
arteriovenoso, 2089
diagnóstico, 2090
disecante, 284, 285*f*, 2089
fusiforme, 284, 285*f*, 2089
incidencia, 2088
intrarrenal, 284, 285*f*
en poliquistosis renal autosómica dominante, 2089
sacular, 284, 285*f*, 2089
signos y síntomas, 2090
tratamiento, 2090
renovascular, reconstrucción de la arteria renal, 3964, 3968-3969, 3969*f*
sacular
de arteria renal, 284, 285*f*
en poliquistosis renal autosómica dominante, 2126
Anexos testiculares, tumor/es, 3186
adenomatoide, 3186
cistoadenoma, 3187
epitelial, 3186
mesotelioma, 3186
paratesticular, 3187
leiomiosarcoma, 3188
manejo, 3188
rabdomiosarcoma, 3187
Anfentanilo, para litotricia por ondas de choque, 3736
Anfotericina B
para aspergilosis, 876, 891*c*
en próstata, 875, 891*c*
en riñón, 875, 891*c*
para blastomicosis, 880, 891*c*
para candidiasis, 891*c*
con epididimoorquitis, 867
con infección invasiva o diseminada, 873
intravenosa, 873
lavados, 872
liposomal, 873
en niños, 870
en próstata, 868
en vías urinarias superiores, 868
para coccidioidomicosis, 881, 891*c*
costo, 888, 888*c*
para criptococosis, 877, 878, 891*c*
dosificación y administración, 891*c*
efectos adversos y efectos colaterales, 873, 887, 890*c*
farmacología, 887
para histoplasmosis, 883, 891*c*
para infección por *Torulopsis glabrata*, 874
liposomal, 887
para mucormicosis, 879, 891*c*
resistencia fúngica, 869, 888
Angina
por estreptococos, betahemolíticos del grupo A, glomerulonefritis causada por, 2011
de pecho y disfunción eréctil, 1760
Angiogénesis
activadores, 2889
en cáncer, 2889
carcinoma de células renales, 2931
en desarrollo vascular renal, 1912
inhibidores, 2890, 3487
Angiograma. Véase también *Arteriografía*
anatomía renal, 174, 174*f*
de fibroplasia
de la media en la arteria renal, 251, 252*f*
de la íntima de la arteria renal, 251, 252*f*
perimedial de la arteria renal, 252, 252*f*, 253*f*
de hiperplasia fibromuscular de la arteria renal, 253
indicaciones, 173
de malacoplaquia, 615, 615*f*
en pielonefritis aguda, 600
RM. Véase *Angiorresonancia magnética*
técnica, 172
Angiomiolipoma, 2921, 2922*f*
en esclerosis tuberosa, 2137, 2137*f*, 2138
en niños, 2715, 2716*f*
Angiotensina/s
descubrimiento, 248
en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*
Angioplastia transluminal percutánea, 3964
con colocación de tutor endovascular, 281. Véase también *Tutor (colocación de tutores), arteria renal*
complicaciones, 277
para displasia fibrosa, 277, 278*c*, 278*f*
para estenosis arterioesclerótica de la arteria renal, 277, 279*c*, 279*f*, 280*c*
para estenosis inflamatoria de la arteria renal, 280
para hipertensión renovascular, 276, 3964
mecanismo, 277
en niños, 281
técnica, 276
Angioqueratoma
del cuerpo difuso universal (Enfermedad de Fabry), 802*f*
de Fordyce, 789, 800*f*
Angiorresonancia magnética, 156, 161
del hilio renal, 158, 160*f*
en hipertensión renovascular, 266
de las masas renales, 2916, 2916*f*
en niños, 2001
del pene, 1801
del riñón, 157
tridimensional con contraste, 161, 164*f*
Angiosarcoma, de vejiga, 3021
Angiostatina, como inhibidor de la angiogénesis, 2891
Angiotensina
I, 197
II
efectos
medulares, 256
sobre la circulación glomerular, 255
tubulares, 255
vasculares, 256
en equilibrio ácido-base, 230
en excreción de sodio y agua, 197
en homeostasis del volumen, 198, 199*f*
en hemodinámica renal, 185, 186*f*, 197
en mantenimiento de la presión arterial, 199, 200*f*
en obstrucción de las vías urinarias, 481, 481*c*
receptores, 198
en sistema
de la renina, 197
angiotensina-aldosterona, 255
en vasoconstricción arteriolar, 197
Angiotensinógeno, en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 253
Angiotomografía computarizada
de la arteria renal, 155, 155*f*
en donantes renales vivos, 386, 386*c*
en hipertensión renovascular, 266
renovascular, 150
Ángulo del hisopo, en incontinencia esfinteriana, 1125
Anhidrasa carbónica-9, en carcinoma de células renales, 2930
Animales transgénicos, definición, 2858*c*
Ano
defectos, en paciente con extrofia, 2335
imperforado, 2452
características clínicas, 1997
diagnóstico prenatal, 1957
evaluación, 1983, 2454
urodinámica, 2454
hallazgos asociados, 2452, 2453*f*
en los neonatos, manejo, 1975
onfalocele, 1994
y reflujo vesicoureteral, 2264
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
tratamiento, 1984
Anomalía/s
de la cloaca, 2661, 2663*f*
diagnóstico prenatal, 1957
evaluación radiológica y endoscópica, 2665, 2666*f*, 2667*f*
evaluación, 2662
historia y examen físico, 2662
en neonato, manejo, 1974
reconstrucción quirúrgica, 2678
descompresión del aparato gastrointestinal, 2679
genitourinaria, 2679, 2679*f*
manejo inicial, oportunidad y principios, 2678
reparación
definitiva, 2680
de patología urinaria obstructiva, 2679
resultados, 2681
técnica quirúrgica, 2680, 2680*f*
tratamiento, 3078
de los conductos de Müller, con extrofia cloacal, 2374
cromosómica(s)
asociadas con anomalías genitourinarias, 1986*c*
en cáncer de vejiga, 3005
con criptorquidia, 2497
hipospadias, 2497, 2498*c*
en infertilidad masculina, 1640
en neuroblastoma, 2688
en tumor de Wilms, 2702, 2708
electrolíticas, con derivación urinaria de conducto, 4138
con conducto yeyunal, 4134, 4135*c*
escrotal(es), 2554
escroto
bífido, 2556, 2557*f*
ectópico, 2556, 2556*f*
hipoplasia, 2556, 2557*f*
e hipospadias, 2497, 2498*c*
transposición penoescrotal, 2554, 2554*f*
peniana(s), 2541
afalia, 2551, 2552*f*

curvatura, 2551. Véase también *Curvatura del pene; Enfermedad de Peyronie*
diagnóstico prenatal, 1957
difalia, 2553, 2553*f*
fimosis, 99, 2542, 4272
fístula uretral, 2553, 2553*f*
linfedema, 2551, 2552*f*
megaprepucio, 2551
micropene, 2547, 2549*c*. Véase también *Micropene*
en paciente
con epispadias, 2378
con extrofia, 2333, 2335, 2336*f*, 2343*f*
pene inconspicuo, 2546
atrapado, 2547, 2548*f*
con membranas, 2546, 2546*f*
oculto (escondido), 2547, 2547*f*, 4268
quistes uretrales parameatales, 2554, 2554*f*
quística, 2545, 2546*f*
torsión de pene, 2550, 2550*f*
de los tejidos blandos, abdominales, radiografía simple, 132
vertebrales, en el paciente con extrofia, 2377
Anorgasmia
en antecedentes del paciente, 94
en mujeres, tratamiento, 1893
Anorquidia bilateral, 1649
ANP. Véase *Péptido natriurético auricular*
Ansiedad
benzodiazepinas, 1101
y medición de la presión del punto de pérdida de Valsalva, 991
Antagonistas
de AMPA, urofarmacología, 939, 941, 942*f*
del calcio
para disfunción miccional neuromuscular, 1061
efecto, sobre la función ureteral, 439
de la endotelina
para cáncer de próstata, 3532
para disfunción miccional, 1068*c*
para hiperplasia prostática benigna, 1503
del glutamato, para disfunción miccional, 1068*c*
de la histamina (H_2), interacciones con azoles, 889*c*
del N-metil-D-aspartato, urofarmacología, 939, 941, 942*f*
de los opiáceos
tratamiento, para facilitar la evacuación vesical, 1094
urofarmacología, 1094
purinérgicos, para disfunción miccional, 1068*c*
del receptor
H1, efecto, sobre la función ureteral, 437
nicotínico, para disfunción miccional, 1068*c*
Antecedentes
familiares, 95
de hipertensión, 260
del paciente, 87
alcoholismo, 96
alergias, 97
anorgasmia, 94
antecedentes familiares, 95
ausencia de eyaculación, 94
coágulos sanguíneos, 90
en disfunción eréctil, 1776, 1777*c*
disfunción sexual, 93
dolor, 88
peniano, 89
prostático, 89
renal, 88
testicular, 89
vesical, 89
enfermedad(es)
actual, 88
de Peyronie, 1860
previas, 95
enuresis, 93
en evaluación neurourológica, 977
eyaculación prematura, 94
fiebre y escalofríos, 95
hematuria, 89
hemospermia, 95
en hiperplasia prostática benigna, 1465
impotencia, 94
en incontinencia geriátrica, 1333
incontinencia, 93, 1132
en infertilidad masculina, 1616, 1616*c*
medicaciones, 96, 96*c*
neumaturia, 95
pediátricos, 1991
pérdida de la libido, 94
procedimientos quirúrgicos previos, 96
con prolapso de los órganos pelvianos, 1208
de prostatectomía con incontinencia, 1157
secreción uretral, 95
síntoma(s)
principal, 88
urinarios
de irritación, 90
obstructivos, 91, 92*c*
tabaquismo, 96
Antiácido(s), interacciones con azoles, 889, 889*c*
Antiandrógeno(s)
para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
para prevención del cáncer de próstata, 3305
para tratamiento del cáncer de próstata, 3500
bloqueo androgénico máximo, 3503
dosis, efectos colaterales y estudios prospectivos, 3501
esteroides, como monoterapia, 3500
mecanismo de acción, 3500, 3500*c*
puro, como monoterapia, 3500
Antibióticos
para absceso
periuretral, 643
renal, 608
para actinomicosis, 886
para aspergilosis, 875
para cálculos de estruvita, 3577
como inhibidor de la angiogénesis, 2891
efecto, sobre la función ureteral, 439
para enfermedad inflamatoria pelviana, 460
y fertilidad masculina, 1656
para infección(es)
por *Candida*, 866
por *Torulopsis glabrata*, 874
urinarias pediátricas, 2039, 2039*c*, 2040*c*
orales, 2040, 2040*c*
parenterales, 2039, 2039*c*
profilácticos, 2038, 2040, 2040*c*, 2041*c*
resistencia bacteriana, 2040
de las vías urinarias
aminoglucósidos, 585*c*, 586, 586*c*, 586*f*, 587*c*
aminopenicilinas, 585, 586*c*, 587*c*
en ancianos, 639
aztreonam, 586, 586*c*, 587*c*
cefalosporinas, 585, 586*c*, 587*c*
durante el embarazo, 634, 635*c*
elección, 589
eliminación de bacteriuria, 583
fluoroquinolonas, 586*c*, 587*c*, 588
mecanismo de acción, 585*c*
nitrofurantoína, 585, 585*c*, 586*c*, 588*c*
niveles séricos y urinarios, 583, 583*c*
en pacientes
asintomáticos, 592
con infecciones no resueltas o complicadas, 590, 591*c*
patógenos habituales, 585*c*, 586*c*
profilácticos
biopsia prostática transrectal con aguja, 592
procedimientos transuretrales, 591
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*, 588*c*
resistencia bacteriana
factores modificadores, 584
mutantes resistentes, 584
natural, 584
transferible, 584
trimetoprima-sulfametoxazol, 585, 585*c*, 586*c*, 588*c*
nefritis tubulointersticial, 2016
para paciente con extrofia, después de reconstrucción, 2350
perioperatorios
para cirugía reconstructiva, 4109
para prostatectomía transuretral, 1541
preoperatorios, para prostatectomía transuretral, 1541
que producen cistitis intersticial, 693
profilácticos, 561
para ecografía transrectal, 3330
en evaluación urodinámica, 984
para nefrolitotomía percutánea, 3751-3752
en paciente con esfínter artificial, 1300
para traumatismo vesical, 4080
con ureterocele, 2207, 2208
para prostatitis, 671, 678*c*
datos de ensayos clínicos, 671, 672*c*
farmacología y farmacocinética, 671
fundamentos, 671
con reflujo vesicoureteral, 2267, 2268*c*
después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
y nefropatía por reflujo, 2258
para reparación
de extrofia primaria completa, 2398
de hipospadias, 2508
síndrome de Fanconi, 2017
supresores, 561
por terapias con inyección, 1285
Anticipación genética, 2125
Anticoagulación, posoperatoria, en receptores de trasplante renal, 396
Anticoagulantes, priapismo, 1762*c*
Anticolinesterasa, efectos, sobre función ureteral, 423
Anticoncepción
y función sexual femenina, 1880
síndrome urémico-hemolítico, 2012
Anticonceptivos orales
y función sexual femenina, 1880
síndrome urémico-hemolítico causado por, 2012
Anticuerpo(s). Véase también *Inmunoglobulina*
antiespermatozoides, 373, 1631, 1632*c*, 1658, 1692
antimembrana basal glomerular, en glomerulonefritis, 2013
bacterias recubiertas, 579
cadenas pesadas y livianas, 343, 343*f*
citoplasmáticos antineutrófilos, en vasculitis sistémica necrosante, 2013
contra la endotoxina, 617
digestión enzimática, 343-344, 343*f*
isotipos, 343
monoclonales, 344
para terapia tumoral seleccionada, 371
región
constante, 344
hipervariable, 344
variable, 344
Antidepresivos. Véase también *Antidepresivos, tricíclicos*
para cistitis intersticial, 709
disfunción eréctil, 1759, 1806
y disfunción sexual, 1885
heterocíclicos, disfunción eréctil, 1759
y hiperplasia prostática benigna, 1435

Antidepresivos. *(Cont.)*
para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340*c*, 1341
priapismo, 1762, 1762*c*
tricíclicos. Véase también *Antidepresivos*
cardiotoxicidad, 1065
para cistitis intersticial, 709
disfunción
eréctil, 1759
miccional, 1064
sexual, 1065
efectos adversos y colaterales, 1065
en ancianos, 1066
efectos
colaterales en el sistema nervioso central, 1065
sobre la función sexual, 1065
fenómenos alérgicos, 1065
para hiperactividad del detrusor, 1139
incontinencia
en ancianos, 1132
de urgencia, en ancianos, 1173, 1174*c*
inhibidores de la monoaminooxidasa, interacciones, 1066
mecanismo de acción, 1064
urofarmacología, 929*c*, 938, 1064
Antiespermatozoides, anticuerpos, 373
análisis
en hombre infértil, 1631, 1632*c*
métodos, 1631, 1632*c*
preoperatorio, en candidato a la vasovasostomía, 1693
formación, supresión, 1659
en la mujer, 1633
posvasectomía, 1692
en varón infértil, 1631, 1632*c*, 1658
tecnologías reproductivas artificiales, 1659
Antigenemia del antígeno de superficie del virus hepatitis B, nefropatía membranosa, en niños, 2015
Antígeno(s), 342, 343. Véase también *Aloantígeno/s*
asociado con tumores, 365, 366*c*
en vacunas contra el cáncer, 369-370
carcinoembrionario (CEA), reconocimiento por las células T, 366
dependiente de células T, 348
independiente de células T, 348
K, de *Escherichia coli*, 568
Lewis, 572
de la membrana específico de la próstata (PSMA), 1399
penfigoide ampollar, 783
presentación
alterada, mecanismo de escape tumoral, 367
en respuesta inmune, 346
prostático específico (PSA), 103
actividad, 1397, 1398*c*
análisis preoperatorio
antes de la prostatectomía a cielo abierto, 1563
en candidato para vasovasostomía, 1694
anticuerpos monoclonales contra, 1399
en cáncer de próstata, 3322, 3323, 3489
como respuesta y parámetro de progresión, 3490
luego de crioterapia, 3480
pronóstico, 3380, 3381*f*, 3382*c*
respuesta terapéutica medida por, con quimioterapia citotóxica, 3521*c*, 3522, 3522*c*
en complejos, 3356
en diagnóstico del cáncer de próstata, 1397, 1398, 3349
densidad, 3354
factores que influyen, 3349
formas moleculares, 3355
umbrales, 3353, 3353*c*
uso clínico, 3350, 3351*c*, 3352*f*
velocidad, 3355
en estadificación del cáncer de próstata, 3362, 3362*f*
medición, en disfunción eréctil, 1779
formas moleculares, 1398
gen, 1398
libre, 3355
perspectiva histórica, 1397
postratamiento, valor pronóstico, 3447, 3448*c*
asociados con tumores, 365, 366*c*
en cáncer de vejiga, 3004
en vacunas anticancerosas, 370
de grupo sanguíneo
en cáncer de vejiga, 3004, 3026
e infecciones de las vías urinarias en niños, 2034
de histocompatibilidad, en rechazo de aloinjerto renal, 396, 396*c*, 397*f*
leucocitarios humanos (HLA)
clases, 345
en infecciones de las vías urinarias, 571
en rechazo de aloinjerto renal, 396, 396*c*
en síndrome de Reiter, 780
Antihistamínicos
para cistitis intersticial, 710
e hiperplasia prostática benigna, 1435
incontinencia, en ancianos, 1331
Antimicrobianos. Véase *Antibióticos*
Antipsicóticos
disfunción eréctil, 1759
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
priapismo, 1762, 1762*c*
Anuria
en agenesia renal bilateral, 2065
en infección por *Candida*, 866
en neonato, manejo, 1976, 2065
Aorta
abdominal, 6, 14*f*
aneurisma, en obstrucción de las vías urinarias, 464, 465*f*
complicaciones que afectan, en revascularización renal, 3985
APC. Véase *Células presentadoras de antígenos*
Apéndice(s)
epididimario, 1919, 1920*f*
torsión, 2593
testicular, 1919, 1920*f*
torsión, 2593
en pielocecocistoplastia, 2752
Apendicitis
por esquistosomas, 847
en los niños
crónica, 1988*c*
dolor, 1993*c*
Aplasia germinal, 1641*f*, 1642
Apomorfina
para disfunción eréctil, 1810
para enfermedad de Parkinson, efecto sobre la función miccional, 1023
mecanismo de acción, 1810
Apoptosis (muerte celular programada), 316, 357, 2877
defectos globales, 2880
definición, 1392
en desarrollo renal fetal, 1912, 1931
inducción tumoral, en las células T, 369
inducida por p53, 2879, 2879*f*, 2881
en lesión renal, 316
mediada por miembros de la familia bcl-2, 2879, 2881
muerte celular, 2880
en obstrucción de las vías urinarias, 478
en próstata, 1392, 1420
inducción, mediante tratamiento por microondas transuretrales, 1525
período
D1a, 1393
D1b, 1393
D2, 1393
F, 1393
receptores de muerte inducida, 2878, 2878*f*
regulación por NFkB, 358
terapia génica para promover, para el cáncer de próstata, 3466
trastornos malignos genitourinarios, 2880
vía mitocondrial, 357
vía del receptor de muerte, 357, 358*f*
Apósito(s), absorbentes
en evaluación neurourológica, 980
para incontinencia geriátrica, 1134
confiabilidad prueba-reprueba, 1134
Árbol ciruelo africano. Véase *Pygeum africanum*
Arco
reflejo, integridad, evaluación, 1007*f*, 1008
tendinoso, 1122
del elevador del ano, 50, 53*f*, 1197, 1197*f*, 1204*f*
de la fascia pelviana, 50, 53*f*, 1199, 1202*f*, 1203*f*, 1204*f*
Área preóptica medial, en función sexual, 1746, 1747*c*
Arenilla hidatídica, 855*f*
Arginina y fertilidad masculina, 1656
Aristolochia fangchi, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2991, 3023
Aromatasa, 1878
Armillifer armillatus, 856
Arritmia/s
con antidepresivos tricíclicos, 1065
cisaprida, 1092
neumoperitoneo, 3815
raras (torsades de pointes), terodilina, 1061
relacionadas con la anestesia, con cirugía laparoscópica, 3832
Arrugas escrotales, 77
Arteria(s)
aberrante, en obstrucción de la unión pieloureteral, 504
bulbouretral, 75, 1742, 1742*f*
capsular, 67, 67*f*
cavernosa, 75, 76*f*, 1742, 1742*f*, 1757
del pene, 1742, 1742*f*
circunfleja, 76*f*, 77*f*
cremastérica, 79, 79*f*, 1581
deferencial, 1581, 1582*f*
dorsal del pene, 76, 76*f*, 77*f*, 1742, 1742*f*
de Drummond, 7
epididimaria, 79, 79*f*
epigástrica, 51, 55*f*
inferior, para revascularización peniana, 1851, 1852*f*
espermática, 7
externa, 1581
interna, 1581, 1582*f*
esplénica, 6
femoral, 51, 55*f*
frénica inferior, 6, 14*f*
gástrica, 7
glútea inferior, 53
gonadal, 7, 14*f*
helicina, 1742
hepática, 6
lesión, durante la revascularización renal, 3985
ilíaca, 7, 14*f*
aneurisma
como contraindicación para cirugía laparoscópica, 3796
en obstrucción de las vías urinarias, 465, 466*f*
común, 51, 55*f*
externa, 51, 55*f*, 1741, 1742*f*
interna, 51, 53, 55*f*
preureteral, 2232, 2233*f*
lumbar, 8, 14*f*
mesentérica
inferior, 7, 14*f*
superior, 7, 14*f*
lesión, durante la revascularización, 3985
en obstrucción de las vías urinarias, 464
obturatriz, 52, 55*f*

accesoria, 51, 55*f*
ovárica, 7
peniana común, 75, 1741, 1742*f*, 4262*f*, 4263
rama
bulbouretral, 1742, 1742*f*
cavernosa, 1742, 1742*f*, 1757
dorsal, 1742, 1742*f*
pudenda
accesoria, 76, 77*f*
externa, 80*f*
interna, 52, 55*f*, 77*f*, 1741, 1742*f*, 1757
rectal, 51
renal/es, 7, 14*f*, 26, 31*f*
aberrante, 2086
accesoria, 2086
anatomía, normal, 2087, 2087*f*
aneurisma, 284, 285*f*, 2088
arteriovenoso, 2089
diagnóstico, 2090
disecante, 284, 285*f*, 2089
fusiforme, 284, 285*f*, 2089
incidencia, 2089
intrarrenal, 284, 285*f*
luego de revascularización renal, 3984, 3984*f*
manejo, 2090
en poliquistosis renal autosómica dominante, 2089
sacular, 284, 285*f*
signos y síntomas, 2090
angiografía por TC con aumento del colesterol, 161, 164*f*
angiotomografía, 155, 155*f*
anómala, 2086
aterosclerosis, 249, 250*f*. Véase también *Aterosclerosis, arteria renal*
embolia, 287, 287*c*
colesterol, 259
embriología, 1907
estenosis. Véase también *Hipertensión renovascular*
angioplastia transluminal percutánea, 277, 279*c*, 279*f*, 280*c*
bilateral, 258
cociente renoaórtico, 265
colocación de tutor endovascular, 281, 282*c*, 282*f*
después de trasplante renal, 400
diagnóstico, 262
luego de revascularización renal, 3983
nefropatía isquémica debida a, 258, 259*f*
características clínicas, 261, 261*c*
en niños, 281
velocidad sistólica máxima, 265
fibroplasia
de la íntima, 249*c*, 251, 251*f*
perimedial, 249*c*, 252, 252*f*, 253*f*
hiperplasia fibromuscular, 249*c*, 253
lesión traumática, 4065-4066
ligadura, en nefrectomía laparoscópica, 4002, 4003*f*, 4004*f*
múltiple, 2086
neurofibromatosis, 287
obstrucción extrínseca, 288
reconstrucción, 3963
complicaciones, 3981
consideraciones preoperatorias, 3965
indicaciones, 3964
reconstrucción microvascular extracorpórea, 3977, 3977*f*, 3978*f*
resultados clínicos, 3980
síndrome de la aorta media, 288, 288*f*
trombosis, 287, 287*c*
angioplastia transluminal percutánea, 277
luego de revascularización renal, 3982, 3983*f*
en neonato, 1977
variantes anatómicas, 28, 32*f*, 2086
descripción, 2087, 2087*c*
diagnóstico, 2088
embriología, 2086
incidencia, 2086
pronóstico, 2088
signos y síntomas, 2088, 2089*f*
y venas renales, relación, 2088, 2088*f*
sacra, 8, 14*f*, 51, 55*f*
suprarrenal, 19*f*, 20
testicular(es), 7, 78, 79*f*
lesión, en varicocelectomía, 1725
umbilical única, 1976
uretral, 67, 67*f*
uterina, 52, 69*f*, 70
vasal, 79, 79*f*
vesical inferior, 67, 67*f*
vesiculodeferencial, 69
Arterial intrarrenal, aneurisma, 284, 285*f*
Arteriografía
con contraste, en hipertensión renovascular, 267
peniana, 1802, 1802*f*
renal
en carcinoma de células renales, 2958, 2958*f*
de masas renales, 2916
en traumatismo renal, 4065
en tuberculosis genitourinaria, 819
Arteritis de Takayasu, en hipertensión renovascular, 280
Artificios, en la ecografía transrectal, 3335
Artritis
y disfunción sexual femenina, 1883, 1885
reumatoidea, y disfunción sexual femenina, 1883
Artrogrifosis distal, criptorquidia asociada, 2576*c*
Asa
diuréticos
en insuficiencia renal aguda, 307
en reabsorción renal de sodio, 194
de Henle, 35. Véase también *Nefrona/s*
concentración y dilución urinarias, 216
excreción de potasio, 201
reabsorción
de calcio, 208
de sodio, 193, 194*f*
Ascitis
como contraindicación para la cirugía laparoscópica, 3796
fetal y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
en neonatos, 1966, 2408, 2410*f*
emergencia urológica, 1970*c*
manejo, 1976
quilosa, luego de disección de ganglios retroperitoneales, 3217
Asesoramiento, antes de la prostatectomía radical, 3430
Asignación de sexo, 2639
en micropene, 2550
prenatal, precauciones, 1957
Asma, para cistitis intersticial, 690*f*, 691
Asociación
aniridia-tumor de Wilms, hipospadias, 2498*c*
megavejiga-megauréter
evaluación y manejo posnatal, 1967
reflujo vesicoureteral, 2264
VACTERL, 2452
agenesia renal unilateral, 2068
reflujo vesicoureteral, 2264
VATER, 2452
afectación multisistémica, 1985*c*
e hidronefrosis, 2182
y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
y reflujo vesicoureteral, 2182
Aspergilosis, 874
bezoares, 875*f*, 876, 876*f*
diagnóstico, 875
epidemiología, 874
factores predisponentes, 874
microbiología, 874-875
perspectiva histórica, 874
prostática, 875
renal, 875, 875*f*, 876*f*
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 765, 766
tratamiento, 876, 891*c*
Aspermia, evaluación del paciente, 1627, 1627*c*
Aspiración
con aguja fina. Véase también *Biopsia/s*
en cáncer escamoso peniano, 3245
en carcinoma de células renales, 2944
de espermatozoides, 1714, 1714*c*, 1715*f*
de masas renales, 2916
en cirugía laparoscópica, 2804
del contenido gástrico, relacionada con anestesia, con cirugía laparoscópica, 3832
de espermatozoides testiculares, 1659, 1659*c*, 1714*c*, 1715
percutánea, 1681, 1682, 1714, 1716*f*
técnica a cielo abierto, 1715
instrumentación endoscópica, 3809
microquirúrgica de espermatozoides epididimarios (AMEE), 1660, 1660*c*, 1662, 1714*c*, 1715*f*
percutánea de espermatozoides epididimarios, 1659, 1660*c*, 1662, 1714, 1714*c*, 1716*f*
suprapúbica de la vejiga, 574, 575*f*
vesical suprapúbica, 574, 575*f*
Aspirador cavitacional ultrasónico para laparoscopia, 3806
Aspirina
para cistitis intersticial, 710
y síndrome de Reye, 1992
Astemizol, interacciones con azoles, 889*c*
Astenospermia
definición, 1629
evaluación del paciente, 1630, 1630*f*
Atamestano, para hiperplasia prostática benigna, 1498
Ataxia cerebelosa, disfunción miccional, 1021
Atelectasias lobular, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314
Ateroembolia, disfunción renal, 259
Aterosclerosis
arteria renal, 249, 250*f*. Véase también *Hipertensión renovascular*
angioplastia transluminal percutánea, 276
colocación de stent endovascular, 281, 282*c*, 282*f*, 283*c*
consideraciones epidemiológicas, 261, 261*c*
detección, 261
evolución natural, 250*c*
histopatología, 271, 273*f*
injerto de derivación aortorrenal, 274
resultados, 274
nivel de función renal, 270, 270*f*, 272*f*
revascularización quirúrgica, 272
fracaso, 275
preparación preoperatoria, 272
resultados, 274, 274*c*
técnica, 274
revascularización secundaria, 275
severidad anatómica y magnitud de la enfermedad, 269, 269*f*
disfunción eréctil, 14757, 1760, 1777, 1805
hipertensión renovascular debida a, reconstrucción de la arteria renal, 3964
tabaquismo como factor de riesgo, 260
Atipamezol, urofarmacología, 940
Ativan. Véase *Lorazepam*
Atópico, eccema, de los genitales femeninos, 781
ATP (trifosfato de adenosina), depleción, en isquemia renal, 301
ATPasa/s, tipo P, 908
Atrapamiento intestinal, en laparoscopia, 3828
Atresia cervical, 2653

Atrofia
multisistémica
disfunción
eréctil, 1024
miccional, 1023
parkinsonismo, 1022, 1024
prostatectomía, 1022, 1024
olivopontocerebelosa esporádica. Véase *Atrofia multisistémica*
Atropina
para disfunción miccional neuromuscular, 1053, 1055
efecto, sobre función ureteral, 423
urofarmacología, 929*c*
Augmentin (amoxicilina-clavulanato), para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración oral, 2040*c*
Ausencia de eyaculación, en antecedentes del paciente, 94
Autoampliación
ingeniería tisular, 2829, 2829*f*
en niños, 2767, 2768*f*
laparoscópica, 2815
Autocateterismo, intermitente, en receptores de trasplante renal, 383
Autocateterización intermitente, en receptores de trasplante renal, candidatos, 383
Autoinmunidad, en cistitis intersticial, 699
Autónoma, vejiga, 1063
Autotrasplante
para estrechez ureteral, 544
para lesiones ureterales superiores, 4074
microvascular, de los testículos, 2588
Avelox. Véase *Moxifloxacina*
Avulsión ureteral, uteroscopia, 3771
Azatioprina
como inmunosupresor, 397, 398, 398*c*, 398*f*
toxicidad, órganos blanco, 400*c*
Azitromicina
para chancroide, 743
para uretritis
clásica, 732*c*
no gonocócica, 732*c*, 735
Azoospermia, 1625
anomalías cromosómicas, 1640
base genética, 1595
biopsia testicular, 1679
definición, 1627
evaluación del paciente, 1628, 1629*f*
con infección de las vías respiratorias superiores, 1618
no obstructiva
y anomalías cromosómicas, 1715
manejo quirúrgico, 1678
recuperación de espermatozoides, 1662
obstructiva
manejo quirúrgico, 1678
posquimioterapia, recuperación de espermatozoides, 1717
recuperación de espermatozoides, 1662
en síndrome
del abdomen en ciruela pasa, 2313
de Klinefelter, 1647
vasografía, 1682
Aztreonam
para infecciones de las vías urinarias, 586, 586*c*, 587*c*
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
Azul de metileno, en traumatismo ureteral, 4072
Azuprostat, extracto, para hiperplasia prostática benigna, 1502, 1503*c*

B

Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
para cáncer de vejiga, superficial, 3050
contraindicaciones, 3053
efectos colaterales, 3053
indicaciones, 3051
mecanismo de acción, 3050
preparación y administración, 3050
profilaxis antitumoral, 3051, 3052*c*, 3052*f*
con quimioterapia combinada, 3055
para tumor residual, 3051
para cistitis intersticial, 712
y prostatitis granulomatosa, 657
en tratamiento de la tuberculosis, 828
Baclofeno
dosificación y administración, 1101
indicaciones, 1101
infusión intratecal, 1102
urofarmacología, 940, 943, 1101
Bacterias
adhesinas, en infecciones de las vías urinarias, 568, 569*f*
colonización, en niños, 2035
fecal, 2036
periuretral, 2035
piel prepucial, 2035
degradadoras de urea, en infecciones de las vías urinarias, 593, 594*f*
fimbrias, 2023
opsonizadas, 371
persistencia en las vías urinarias, 561, 563, 564*c*, 628
pielonefritis, y cicatrices renales, 2024, 2024*f*, 2026, 2027, 2027*f*, 2028*f*, 2258
pili, 2023
en prostatitis
anaerobias, 658
por gramnegativos, 657
por grampositivos, 658
recubiertas por anticuerpos, 579
resistencia a los antibióticos, 583
respuesta del huésped, y nefropatía por reflujo, 2258
susceptibilidad del huésped, y nefropatía por reflujo, 2258, 2259*f*
virulencia
y cicatrices renales, 2258
en infecciones de las vías urinarias, 568
marcadores, 2023
Bacteriemia, 616. Véase también *Sepsis; Shock séptico*
agentes etiológicos, influencia de los factores, 620*c*
Bacteriuria. Véase también *Cistitis; Pielonefritis; Infecciones de las vías urinarias*
en ancianos, 636
estudios poblacionales, 637*c*
asintomática
en nefropatía por células falciformes, 2013
tratamiento, 592
asociada con catéteres, 596
definición, 560
durante el embarazo
complicaciones asociadas, 633
diagnóstico, 634
historia natural, 632
screening, 632
tratamiento, 634, 635*c*
en embarazo, 2037
localización del sitio, cateterismo ureteral, 578, 578*c*
luego de cistoplastia de ampliación, 2761
en niños, factores que modifican el riesgo, 2033, 2033*c*
no resuelta
causas, 562*c*
durante el tratamiento, 562
en paciente con lesión medular, 639
prevalencia, 564
pruebas de tiritas reactivas, 576
recurrente, 565, 565*f*, 566*f*
screening
durante el embarazo, 632
infecciones sintomáticas versus infecciones detectadas durante, 629
Bacteroides, en sepsis, 620*c*
Balance de agua, regulación, 213
composición de los líquidos corporales, 213, 214*c*, 215*f*, 216*c*, 216*f*
concentración y dilución de orina
mecanismos renales, 216, 217*f*
sitios, 216
excreción y reabsorción renal, medición, 218
trastorno/s, 219
hipernatremia, 223. Véase también *Hipernatremia*
hiponatremia, 219. Véase también *Hiponatremia*
Balanitis, 4272
por células plasmáticas (eritroplastia de Zoon), 790, 800*f*
circinada (enfermedad de Reiter), 780, 796*f*
de los genitales femeninos, 786
de células plasmáticas (de Zoon), 790, 800*f*
circinada (enfermedad de Reiter), 780, 796*f*
micácea, de los genitales masculinos, 786
queratótica, 3227
seudoepiteliomatosa
de los genitales femeninos, 786
micácea del pene, 3227
xerótica obliterante (liquen escleroso), 780, 790, 796*f*, 3227, 4268
después de reparación de hipospadias, 2529
Balanoplastia
en reparación de hipospadias, 2507
y tubularización in situ, en reparación de hipospadias, 2514
Balanopostitis, de genitales masculinos, 787
Balística, litrotricia, 3727, 3728*f*
técnica, 3729
ventajas y desventajas, 3728, 3728*c*
Banda vaginal, sin tensión
colocación, para incontinencia de esfuerzo, 1220, 1220*f*
para procedimientos de cabestrillo, 1266, 1267
resultados, 1271
Banthine. Véase *Metantelina*
Barotrauma, con neumoperitoneo, 3819
Barrera
hematoepididimaria, 1598
hematotesticular, 373, 1588
Basiliximab, como inmunosupresor, 398, 398*c*, 398*f*
Basófilos, 342
Bax, mediación de apoptosis, 2880
Bay K 8644, efecto, sobre la función ureteral, 439
Bazo
función, 339, 340*f*
lesión, como complicación de la nefrostomía percutánea, 3662
torsión, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
BCG. Véase *Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)*
BCL2, y apoptosis celular renal, 1912
Benchekroun, válvula ileal hidráulica, para derivación urinaria continente, 4188
Bendroflumetiazida, para litiasis urinaria, 3597, 3598*c*
Bentyl. Véase *Clorhidrato de diciclomina*
Benzodiazepinas
como ansiolíticos, 1101
efectos adversos y efectos colaterales, 1101
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
indicaciones, 1101
urofarmacología, 1101
Beta
inhibina, 1400
microseminoproteína, 1398*c*, 1400
sitosterol, para hiperplasia prostática benigna, 1503, 1503*c*

Betanecol
  para disfunción miccional, 1091
  dosificación y administración, 1091
  indicaciones, 1091
  urofarmacología, 942, 1091, 2435*c*
Bezoar(es)
  en aspergilosis, 875*f*, 876, 876*f*
  micótico(s)
    imágenes, 871, 871*f*
    en los niños, 2049, 2050
    tratamiento, 873
      percutáneo, 3675, 3676*c*
    en la vejiga, 867, 868*f*
BF-2, en el desarrollo renal, 1910*f*, 1911*c*, 1912
Bicalutamida
  para cáncer de próstata, 3501, 3503
  para hiperplasia prostática benigna
    dosificación y administración, 1489*c*
    mecanismo de acción, 1489*c*
Bicarbonato
  lavado vesical, para candidiasis, 872
  nivel en suero, en síndrome de Fanconi, 2017
  reabsorción, en el neonato, 1934, 1936
Bicuculina, urofarmacología, 943
Bilharziomas, 847
Bilirrubina, en la orina, 113
Biología molecular, glosario de términos, 2858*c*
Biomateriales, para ingeniería tisular, 2825
  diseño y selección, 2825
  tipos, 2826, 2827*f*
Biomatriz, de próstata, 1381
Bioplastique, terapia de inyecciones, 1282
Biopsia(s)
  aspiración con aguja fina. Véase *Aspiración con aguja fina*
  del ganglio linfático centinela, en cáncer de pene, 3271
    epidermoide
  de las lesiones del tracto urinario superior, ureteroscópica, 3637
  mucosas, en cáncer de vejiga, 3014
  próstata, 669
    positiva, radioterapia, 3446, 3447*f*
    posradioterapia, 3449
  prostática
    con aguja, transrectal, profilaxis con antibióticos, 592
    bajo guía ecográfica transrectal, en cáncer de próstata, 3356
    transrectal con aguja, profilaxis antibiótica, 592
  renal(es), 320
    a cielo abierto, 3986*f*, 3987
    en glomeruloesclerosis segmentaria focal, 2015
    laparoscópica, 4012
      consideraciones posoperatorias, 4014
      indicaciones, 4012
      posición del paciente, 4012
      procedimiento, 4012, 4013*f*, 4014*f*
      resultados, 4014
    percutánea, 3672
    en síndrome nefrótico
      por cambios mínimos, 2015
      congénito, 2016
  testicular, 1679
    bilateral, 1680
    a cielo abierto, técnica microquirúrgica, 1680, 1680*f*, 1681*f*
    complicaciones, 1682
    diagnóstica, pautas, 1680
    hallazgos normales, 1641, 1641*f*
    indicaciones, 1628, 1678, 1679
    en infertilidad, 1640
    percutánea, 1682
  vejiga
    en cistitis intersticial, 702
    en tuberculosis genitourinaria, 819
Biorretroalimentación, 1052
  para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1077
  definición, 1171
  entrenamiento, para el paciente pediátrico, 2001
  para hiperactividad del detrusor, 1139
  para incontinencia
    esfinteriana, 1139
    de esfuerzo, 1141
    posprostatectomía, 1142, 1161
      para prostatitis, 675
  para tratamiento de incontinencia, 1169, 1185
    basado sobre la presión, 1171, 1186
    en consultorio, 1171, 1185
    doméstico, 1170, 1185
    electromiográfico, 1171, 1186
Biotesiometría, en disfunción eréctil, 1787, 1787*c*
Biovidrio, como agente para terapia con inyecciones, 1291
Birmingham Reflux Study, 2270
Bisturí(es)
  activados ultrasónicamente, para laparoscopia, 3806
  armónico, para laparoscopia, 3806
  laparoscópicos, 3805
Blastema metanéfrico, 1904, 2192, 2194*f*
Blastomicosis, 879
  diagnóstico, 880, 880*f*
  epidemiología, 879
  factores predisponentes, 879
  manifestación genitourinaria, 880
  sudamericana, 879, 885
  tratamiento, 880, 891*c*
Bleomicina, como inhibidor de la angiogénesis, 2890
Bloqueante/s
  adrenérgicos
    disfunción eréctil causada, 1759
    efecto, sobre la función ureteral, 424
  alfaadrenérgicos
    clasificación, 1478, 1478*c*
    desarrollo, 1478
    para disfunción
      eréctil, 1811
        inyección intracavernosa, 1816
      del esfínter liso, 1098
      miccional, 1063
    para disinergia/disfunción del cuello vesical, 1098
    efectos adversos y efectos colaterales, en los ancianos, 1487
    hiperplasia prostática benigna, 1477, 1478*c*, 1480*c*, 1480*f*, 1481*f*, 1482*f*, 1483*c*, 1484*c*, 1485*c*
      adelantos (direcciones futuras), 1488
      en ancianos, 1487
      comparación de distintos agentes, 1487
      dosificación y administración, 1488
      efectos
        sobre retención urinaria aguda, 1486
      eficacia, 1488
      estudios, diseño, 1478
      fundamento, 1477
      con hipertensión coexistente, 1487
      literatura
        interpretación, 1478
        revisión, 1479
      respuesta a la dosis, 1478
    incontinencia
      causada por, en ancianos, 1330, 1330*c*
      geriátrica, con obstrucción del tracto de salida vesical, 1342
    mecanismo de acción, 1098
    priapismo, 1762*c*
    profiláctico, para retención urinaria posoperatoria, 1046
    para retención urinaria no obstructiva, 1093
    selectividad de los receptores, 1098, 1478
    urofarmacología, 940, 1063, 1098
  betaadrenérgicos
    disfunción eréctil, 1759, 1805
    y enfermedad de Peyronie, 1857
    para feocromocitoma, 3893
    para incontinencia de esfuerzo, 1080
    urofarmacología, 1080
  de los canales del calcio
    para disfunción miccional neuromuscular, 1061
    efecto
      sobre
        espermatogénesis, 1618, 1654
        la función ureteral, 439
    efectos adversos y colaterales, 1061
    incontinencia
      causada por, en ancianos, 1330*c*, 1331
      de urgencia, en ancianos, 1340*c*
    para insuficiencia renal aguda, 309
    para obstrucción ureteral, 309
    urofarmacología, 929*c*, 938, 1061
Bloqueo
  máximo de andrógenos, para cáncer de próstata, 3503
  de nervios vasales, para vasectomía, 1687, 1687*f*
  peniano, para reparación de hipospadias, 2508
  del receptor de taquiquinina, para hiperactividad vesical, 1068
  subaracnoideo, para desnervación vesical, 1073
BMP-7, en el desarrollo renal, 1910*f*, 1911, 1911*c*
Bolas fúngicas
  candidiásicas, imágenes, 871, 871*f*
  obstrucción ureteral, 868
Bombesina, cáncer, 2883
Botox. Véase *Toxina botulínica*
Bóveda vaginal
  eversión, 1207, 1207*f*
  prolapso
    colposacropexia abdominal, 1232, 1233*f*
    fijación de ligamento sacroespinoso, 1230, 1231*f*
    reparaciones, 1230
    suspensión
      ileococcígea, 1232
      al ligamento uterosacro, 1231, 1232*f*
Bradicinesia esfinteriana, 1006
Braquiterapia
  para cáncer de próstata, 3456, 3456*f*, 3457*f*
    aspecto ecográfico después, 3337
    biopsias posimplante, 3457, 3458*c*
    dosis alta, 3462
    implantación, resultado, 3457
    intersticial bajo guía de resonancia magnética, 3458, 3460*f*
    con irradiación externa, 3459, 3461*c*
      calidad del implante, 3460
      toxicidad, 3461
    isótopos, 3457
  para tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter, coadyuvante, 3139
Brecha
  aniónica
    alteraciones, trastornos asociados, 233*c*
    aumento, etiologías de la acidosis metabólica, 233*c*
    cálculo, 233
      en niños, 1936
    definición, 233
    normal, 233, 234*c*
    urinario, en niños, cálculo, 1937
  vasal, y vasovasostomía, 1693, 1695, 1695*f*
Bricker, anastomosis, 4125, 4125*f*
BRL 38227, efecto, sobre la función ureteral, 439
Bromocriptina
  y fertilidad masculina, 1656
  urofarmacología, 943
Broncodilatadores, e hiperplasia prostática benigna, 1435

Broncopulmonares, infecciones, insuficiencia renal crónica, 331
Bropirimina, para cáncer de vejiga superficial, 3057
Brote/s ureteral/es, 1903, 1905*f*, 1906*f*, 2192, 2194*f*
  desarrollo, 412
    mecanismos moleculares, 1907, 1910*f*
  y mesénquima metanéfrico (blastema), interacción, 1903, 1905*f*, 1906*f*, 1907, 1909*f*, 2192
Brucelosis, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Brugia malayi. Véase *Filariasis*
Bulbo
  gubernacular, 1923
  sinovaginal, 1921, 1922*f*
  del vestíbulo, 1874
Bulla/s cutánea/s, 778
Bumetanida, incontinencia causada por, en ancianos, 1330*c*
BUN (nitrógeno ureico sanguíneo), en insuficiencia renal aguda, 295
Bupivacaína, para reparación de hipospadias, 2508
Bupropiono, priapismo, 1762*c*
Butoconazol, para candidiasis vaginal, 867
Bypass
  aortorrenal, 3965, 3966*f*, 3967*f*
  torácico, 3973, 3974*f*
  hepatorrenal, 3971, 3972*f*, 3973*f*
  iliorrenal, 3975, 3975*f*
  mesenterorrenal, 3975, 3976*f*

C

c-RET, en desarrollo renal, 1910, 1910*f*, 1911*c*, 2106, 2108*c*
C3. Véase *Componente del complemento C3 (C3)*
C4. Véase *Componente del complemento C4 (C4)*
C5. Véase *Componente del complemento C5 (C5)*
Cabello, examen, en los niños, 1993
Cabestrillo(s)
  de aponeurosis, para reconstrucción del cuello vesical, 2741
  con banda de Marlex, resultados, 1273
  con malla
    de Marlex, 1266, 1267
      resultados, 1271
    de Mersilene, 1266
      resultados, 1271
  de la pared vaginal de Raz, para incontinencia de esfuerzo, 1218
  puborrectal, en extrofia vesical, 2334
  pubovaginal. Véase también *Procedimientos de cabestrillo*
    cirugía de suspensión retropúbica versus, 1252
    complicaciones, 1272
    evaluación preoperatoria, 1259
    fracasos quirúrgicos, caracterización, 1268
    indicaciones, 1244
    materiales autólogos, 1265
      combinado, resultados, 1270
    resultados, 1268
      condición del paciente preoperatorio, 1267
      evaluación, 1267
        caracterización
          de los fracasos quirúrgicos, 1268
          del paciente preoperatorio, 1267
        definición de curación, 1267
        grupo control, 1267
      revisión de la literatura, 1268, 1269*c*
    utilizando aponeurosis del recto, 1262
      abordaje
        abdominal, 1262, 1262*f*
        vaginal, 1263, 1263*f*
      anestesia, 1262
      colocación de cabestrillo y fijación, 1263, 1263*f*
      preparación del paciente, 1262
      resultados, 1268, 1273
      tensión del cabestrillo
        determinación, 1264
        requerida para la continencia, 1264
      túneles retropúbicos, desarrollo, 1262
Cabeza
  lesión, y disfunción sexual masculina, 1883
  tamaño, en los niños, 1994
Cadena liviana de miosina, cinasa, 416, 417*f*
Cadherina E, 2887
  en cáncer
    de próstata, 3302
    de vejiga, 3004-3005
Cadherinas, 1380, 1381
Cadmio, toxicidad, afectación renal, 2017
Cafeína
  efecto, sobre la espermatogénesis, 1618, 1654
  ingesta, e inestabilidad del detrusor, 1187
Caja TATA, 1376
Calcificación(s)
  escrotales, en filariasis, 850, 850*f*
  renales, en tuberculosis, 811, 812*f*, 814*f*
  vesical, en esquistosomiasis, 833, 833*f*, 834, 836, 837*f*, 838*f*
Calcio. Véase también *Hipercalcemia; Hipercalciuria*
  en acoplamiento excitación-contracción, 417, 1061
  en células del músculo liso, 412, 908, 909*c*, 909*f*, 1061-1062
  de la dieta
    como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3295
    litiasis urinaria relacionada, 3594, 3595*f*
  excreción renal, 206, 210
    en neonato, 1934, 1938
  excreción urinaria, en niños, 2009
    medición cuantitativa, 2009
    valor normal, 2009
  intracelular, activación, 350
  metabolismo, 3550, 3550*f*
  en peristaltismo ureteral, 416*f*, 417
  en potencial de acción, 413
  reabsorción renal
    asa de Henle, 208
    diuréticos, 194, 210
    hormona paratiroidea, 209, 209*f*
    mecanismos, 209
    receptores sensores de calcio, 210, 211*f*
    túbulo
      colector, 208
      distal, 208
      proximal, 208
    vitamina D, 209
    volumen líquido extracelular, 210
Cálculo(s). Véase *Litiasis urinaria*
  de ácido úrico, 3571
    cristalización del ácido úrico, 3571, 3571*f*
    evaluación, 3572, 3573*f*
    presentación clínica, 3572
    secundaria, 3572
    tratamiento, 3573
  de brushita, tratamiento, 3697
  de cistina, 3578
    diagnóstico, 3578
    genética, 3578
    tratamiento, 3579, 3697
  coraliformes
    de estruvita, 3575, 3575*f*
    renales, 3694
      clasificación, 3694, 3695*f*
      historia natural, 3691
      manejo quirúrgico, 3695
  cultivados, en infecciones de las vías urinarias, 580, 581*f*
  de dihidroxiadenina, 3580
  y divertículos ureterales, 1316
  espurios, 3581
  de estruvita, 3574
    bacteriología, 3574, 3574*c*
    coraliformes. Véase *Cálculos coraliformes*
    patogenia, 3574
    presentación clínica, 3575, 3575*c*
    tratamiento, 3575, 3576*c*
  de fosfato de calcio, acidosis tubular renal, 3568, 3569*f*, 3570*c*
  iatrogénicos, 3580
  de indinavir, 3581
    tratamiento, 3697
  inducidos por fármacos, 3581
  de infección, 3574
    bacteriología, 3574, 3574*c*
    patogenia, 3574
    presentación clínica, 3575, 3575*f*
    tratamiento, 3575, 3576*c*
  de la matriz, 3580
  en niños
    tomografía computarizada, 2001
    con uréter ectópico, 2200
    con ureterocele, 2208, 2219
  de prepucio, 3606
  prostáticos, 657, 660
  renales. Véase *Litiasis urinaria, renal*
  de silicato, 3580
  de triamtereno, 3581
  de urato ácido de amonio, 3581
  uretrales
    en hombres, 3605
    en mujeres, 3606
  vesicales, 3603, 3603*f*, 3714
    después de trasplante renal, 403
    luego de cistoplastia de ampliación, 2761
    en niños, endémicos, 3608
  videourodinamia, 1005
  de xantina, 3580
Cáliz(ces) renal(es), 36, 36*f*
  anomalías, 2091
  anómalo (seudotumor de riñón), 2095, 2095*f*
  diámetro máximo, según la edad gestacional, 458, 459*c*
  divertículos, 2091, 2091*f*, 2163, 2164*f*, 2165*f*
    dilatación, 3629
    formación de cálculos urinarios, 3699
    tratamiento
      laparoscópico, 4021
      percutáneo, 3676
        en niños, 2798
        resultados, 3678, 3678*c*
        técnica, 3676, 3677*f*
  embriología, 1906, 1908*f*
  extrarrenal, 2094*f*, 2095
  hidrocalicosis, 2092, 2092*f*
  megacalicosis, 2093, 2093*f*, 2094*f*
Calicreína humana 2
  actividad, 1398*c*, 1399
  y fertilidad masculina, 1656
  L1
    actividad, 1398*c*
    propiedades, 1398*c*, 1399
  propiedades, 1398*c*, 1399
Calidad de vida
  con cáncer de próstata, 3490
  después de derivación urinaria, 4228
  hiperplasia prostática benigna, 1431, 1436, 1436*f*
  incontinencia
    evaluación, 1209
    posprostatectomía, 1149
    de urgencia, 1167
Calmodulina, en contracción del músculo liso, 908, 909*c*, 909*f*
Calor, efectos sobre la espermatogénesis, 1653
Calymmatobacterium granulomatis, en granuloma inguinal, 740*c*, 744

Cambios
  hemodinámicos, en obstrucción ureteral unilateral, afectación de los mediadores, 473
  de pigmento posinflamatorios, de los genitales masculinos, 792
cAMP (monofosfato cíclico de adenosina)
  en función sexual masculina, 1750
  en peristaltismo ureteral, 418, 418*f*
Canal(s)
  de agua, concentración y dilución urinaria, 218
  del calcio
    en función sexual masculina, 1749, 1750, 1750*f*, 1751*f*
    en músculo liso, 907, 908
  iónicos, en función sexual masculina, 1750, 1750*f*, 1751*f*
  de potasio
    en función sexual masculina, 1750*f*, 1751*f*, 1752
    en músculo liso, 908, 929
  del sodio, del urotelio, 914
Canastillas para cálculos, con ureteroscopia, 3638
Cáncer
  angiogénesis, 2889
  apoptosis, 2880
  colorrectal, 2865*c*
    no polipósico hereditario, 2865*c*, 2868
  después de trasplante renal, 406
    riesgo de recurrencia, 381, 382*c*
  diagnóstico molecular, 2895
    genética molecular, 2896
    inmunohistoquímica, 2895
    proteomas, 2897
    tecnología de biochips, 2896
  y disfunción sexual femenina, 1882, 1883
  disregulación
    genes supresores tumorales, 2864
    hipermetilación, 2864
    mutación, 2863
    oncogenes, 2863
  genoterapia, 2898
  hipercalcemia, 3559, 3559*c*
  de mama, 2865*c*
    y disfunción sexual masculina, 1882
    terapia de reposición de estrógenos, 1140, 1329
  metastásico. Véase *Metástasis*
  modelos en el ratón, 2893
    ingeniería genética, 2894
    mutagénesis, 2893
    ratones noqueados, 2894
    tumorigénesis inducida por oncogenes, 2894
  moléculas de adherencia, 2886
  no polipósico hereditario, colorrectal, 2865*c*, 2868
  de pene, 100, 797*f*, 3267
    evaluación y estadificación ganglionar, 3270
      biopsia del ganglio centinela, 3271
      consideraciones anatómicas, 3270, 3271*f*, 3272*f*
      disección ganglionar inguinal radical, 3273, 3274*f*, 3275*f*
      linfadenectomía inguinal modificada, 3272, 3272*f*, 3273*f*
      con metástasis inguinales, 3270
    primaria, 3267
      cirugía de Mohs, 3268
      laserterapia, 3267
      penectomía
        parcial, 3269, 3269*f*, 3270*f*
        total, 3269, 3271*f*
      técnicas de biopsia, 3267
  reguladores del crecimiento, 2882
  superficie celular, 2884
  susceptibilidad hereditaria, 2865, 2865*c*
    polimorfismos, 2869
    procesos malignos esporádicos y hereditarios, 2865-2866, 2866*f*, 2867*f*
    en síndromes genitourinarios, 2866
  telomerasa, 2881, 2882*f*
  de uretra
    femenino, 3281
      evaluación y estadificación, 3282
      patología, 3282, 3282*f*
      recurrencia del cáncer de vejiga, luego de cistectomía, 4210
      tratamiento, 3282, 3282*c*, 3283*f*
    masculino, 3276
      para carcinoma
        de uretra
          distal, 3277
          rostática, 3278
      evaluación y estadificación, 3276, 3277*c*
      patología, 3276, 3276*f*
      radiación y terapia de múltiples modalidades, 3279, 3279*c*
      recurrencia del cáncer de vejiga, luego de cistectomía, 4208
      tratamiento, 3277
        para carcinoma de uretra bulbomembranosa, 3277, 3278*f*
    recurrencia de cáncer de vejiga, luego de cistectomía, 4208
      en el hombre, 4208
      en la mujer, 4210
  de vejiga, 2981
    anatomía patológica, 2992
      displasia urotelial, 2992, 2993*f*
      hiperplasia y metaplasia epitelial, 2992
      urotelio vesical normal, 2992
    carcinoma
      de células transicionales. Véase *Carcinoma de células transicionales, de vejiga*
      del uraco, 2999
      urotelial, 2994
        adenocarcinoma, 2998
        carcinoma
          del epitelio de transición, 2994
            arquitectura tumoral, 2994, 2995*f*, 2996*f*
            elementos metaplásicos, 2997
            estadificación tumoral, 2995
          espinocelular, 2997
            etiología, 2997
            histología, 2998, 2998*f*
          in situ, 2994, 2994*f*
    catéteres permanentes, 1088
    cistectomía. Véase *Cistectomía*
    en cistitis intersticial, 690
    detección temprana, 3008
      ácido hialurónico/hialuronidasa, 3011
      análisis de repetición microsatélites, 3012
      biopsias de mucosa, 3014
      cistoscopia, 3013
      estudios
        con marcadores combinados, 3012
        publicados, 3009
      fundamento, 3008
      proteínas de la matriz nuclear, 3011
      resección tumoral, 3013
      screening, 3009
        exposición a carcinógenos, 3012
      sesgos y problemas asociados, 3009
      telomerasa, 3012
      urografía excretora, 3013
    diagnóstico, 3007
      análisis de imágenes, 3008
      citología microscópica, 3007
      citometría de flujo, 3007
      recolección de muestras, 3008
      signos y síntomas, 3007
    epidemiología, 2982
      datos de autopsia, 2984
      diferencias regionales y nacionales, 2984
      edad, 2983
      sexo y raza, 2982
    esquistosómico (bilharziásico), 840, 841*f*, 842
    estadificación, 3014
      centellografía ósea, 3017
      ecografía, 3016
      linfadenectomía, 3016
      objetivos, 3014
      radiografía de tórax, 3016
      resonancia magnética, 3015
      sistemas de estadificación, 3017
      tomografía computarizada, 3015
    etiología, 2984
      amplificación y sobreexpresión, 2987
      fundamentos biológicos, 2984
      gen(es)
        del retinoblastoma, 2986
        p53, 2985
        supresores tumorales, 2985
    evolución natural, 3002
    factor(es) de riesgo, 2987
      abuso de analgésicos, 2990, 3022
      Aristolochia fanghi, 2991
      ciclofosfamida, 2991
      edulcorantes artificiales, 2990
      enfermedad de los pies negros, 2991
      por exposición profesional, 2987
      hereditario, 2992
      infecciosos, 2990
      ingesta
        de café y té, 2990
        reducida de líquidos, 2992
      irradiación pelviana, 2991
      metabolitos del triptófano, 2991
      tabaquismo, 2988
      trasplante renal, 2992
    fundamentos biológicos, 2981
    indicadores pronósticos, 3003
      anomalías cromosómicas, 3005
      antígenos
        asociados con el tumor, 3004
        de grupo sanguíneo, 3004
      componentes de la matriz extracelular, 3004
      factores de crecimiento y sus receptores, 3005
      parámetros clínicos y biológicos, en cáncer de vejiga superficial, 3003
      parámetros de laboratorio, 3003
    invasor, 3067
      cistectomía radical. Véase *Cistectomía, radical, para cáncer de vejiga invasor*
        resección transuretral versus, 3074
      estadificación laparoscópica, 3069
      examen bimanual, 3068
      hipertermia, 3077
      presentación clínica, 3067
      quimioterapia
        con cistectomía parcial y resección transuretral, 3074
        intraarterial, 3076
        protocolos de preservación vesical, 3075, 3076*c*, 3077*f*
      radioterapia, 3074
        intersticial, 3075
      resección transuretral, 3068
        cistectomía parcial versus, 3074
        para la reestadificación, 3068
      resonancia magnética, 3068
      tomografía
        computarizada, 3068
        por emisión de positrones, 3069
    metastásico
      cistectomía de salvataje, 3078
      marcadores moleculares, 3078
      quimioterapia, 3078
    no epitelial, 3020
      feocromocitoma, 3020
      linfoma, 3021
      neurofibroma, 3020
      sarcoma, 3021
    no urotelial, 3020
      carcinoma
        de células pequeñas, 3020
        metastásico, 3020
      carcinosarcoma, 3020

Cáncer *(Cont.)*
prevención, 3017
agentes antiinflamatorios no esteroides, 3019
estrategias de evitación, 3019
factores dietarios, 3019
inhibidores de la síntesis de poliaminas, 3018
megavitaminas, 3018
vitaminas, 3017
recurrencia, después de cistectomía, 4208
pelviana, 4212
uretral, 4208
superficial, 3045
cistectomía, 3048
genoterapia, 3057
laserterapia, 3047
manejo endoscópico, 3046
biopsia tisular del urotelio contiguo, 3047
efectos colaterales de la resección transureteral, 3047
quimioprevención, 3049
difluorometilornitina, 3049
inhibidores de la ciclooxigenasa, 3050
productos de la soja, 3049
vitaminoterapia, 3049
quimioterapia, 3050
bacilo de Calmette-Guérin, 3050, 3052*c*, 3052*f*
bropirimina, 3057
combinada, 3055
doxorrubicina, 3054
epirrubicina, 3054
etoglúcido, 3055
extractos de ajo, 3057
instilación posoperatoria inmediata, 3055, 3056*c*
interferón, 3056
interleucinas, 3057
mitomicina C, 3054
tiotepa, 3054
valrubicina, 3054
radioterapia con haz de rayos externo, 3049
terapia fotodinámica, 3048
vigilancia, 3058
citología urinaria, 3058
marcadores tumorales, 3059
recurrencia en tracto urinario superior, 3059
seguimiento cistoscópico, 3058, 3059*f*
uretrectomía, 3096
indicaciones, 3096
manejo posoperatorio y complicaciones, 3099
técnica quirúrgica, 3097
Candida
cistitis causada por, después de trasplante renal, 404
cultivo
de orina, 870
de la sangre, 871
glabrata. Véase *Torulopsis glabrata*
identificación, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), 871
en la orina, 865, 870, 870*f*. Véase también *Candiduria*
en prostatitis, 659
resistencia a fármacos, 869, 888, 890
en la sangre, 866, 869
identificación del laboratorio, 870
infección bacteriana, 869
en niños, 870
en pacientes quirúrgicos, 869-870
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 759
Candiduria
epidemiología, 865
factores predisponentes, 866
identificación del laboratorio, 870*f*, 871
en infección local versus diseminada, 871
en los niños, 2049
persistente, e infección diseminada, 866
riesgo de candidiasis sistémica, 869
sintomatología, 866
Capa de glucosaminoglucanos
de la próstata, 1357, 1359
del urotelio, 911, 912*f*
Capastat. Véase *Capreomicina*
CAPB, cáncer de próstata, 3297
Capilar/es
intertubulares, 1581
peritubulares, 1581
en hemodinámica renal, 189, 190*f*
Capreomicina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
mecanismo de acción, 820*c*
resistencia por mutación, sitio, 820*c*
Capsaicina
acciones farmacológicas de los vainolloides en el receptor, 937
para disfunción miccional, 1067
efectos de excitación, 938, 1067
terapia intravesical, 1067
fundamento, 919, 1066
urofarmacología, 929*c*, 933, 936, 937, 1066
Cápsula
de Bowman, 27, 34, 34*f*, 35*f*
glomerular. Véase *Cápsula de Bowman*
Capsure (dispositivo meatal uretral), para incontinencia de esfuerzo, 1177
Captopril, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Caquexia, disfunción eréctil, 1760
Características faciales, dismórficas, 1994
Carbenicilina, niveles séricos y urinarios, 583*c*
Carboplatino, para cáncer de próstata, 3524*c*
Carcinoide(s), testicular, 3184
Carcinoma
adenoescamoso de superficie, peniano, 3257
adenoide quístico, de la próstata, aspecto ecográfico, 3337
basocelular, peniano, 3256
de células
de los islotes pancreáticos, 2865*c*
pequeñas, de vejiga, 3020
renales, 2865*c*, 2926
adherencia, 2933
angiogénesis, 2931
antígenos tumorales, 367
de células
claras, 2865*c*
cromófobas, patología, 2936, 2937*f*
cirugía laparoscópica, 4022. Véase también *Nefrectomía laparoscópica*
común (convencional), patología, 2935, 2935*f*
conducto colector (conducto de Bellini), patología, 2937
diagnóstico, 2943, 2944
enfermedad
quística renal adquirida, 2160
renal en estadio terminal, 2160
de von Hippel-Lindau, 2140
enucleación simple, 3959
esclerosis tuberosa, 2139
estadificación, 2941, 2942*c*, 2942*f*, 2943*c*, 2943*f*
etiología, 2926
factores
de crecimiento, 2932
pronósticos, 2945, 2945*c*, 2946*c*
familiar, 2927
en enfermedad de von Hippel-Linadu, 2928, 2928*c*
papilar, 2929
genética molecular, 2927
incidencia, 2926
inmunobiología y tolerancia inmunológica, 2930
localizado, tratamiento, 2948
cirugía ahorradora de nefronas, 2949, 2951*c*, 2952*f*
en enfermedad de von Hippel-Lindau, 2954, 2954*f*
con riñón contralateral normal, 2952, 2953*c*
criocirugía, 2954, 2956*f*
nefrectomía radical, 2948, 2949*c*
observación, 2956
localmente avanzado, tratamiento, 2957
con afectación de la vena cava inferior, 2957, 2957*f*, 2958*f*
localmente invasivo, 2959
recurrente, después de nefrectomía radical o parcial, 2959, 2960*c*
matriz extracelular, 2933
medular, patología, 2937
metastásico, tratamiento, 2960
hormonoterapia, 2960
nefrectomía, 2960
quimioterapia, 2961
radioterapia, 2961
terapia
inmunobiológica, 2961, 2962*c*, 2963*c*
multimodal, 2964
nefrectomía
parcial. Véase *Nefrectomía, parcial, para neoplasia maligna*
radical, 3937, 3938*f*. Véase también *Nefrectomía, radical*
en los niños, 2715
oncocitomas versus, 2921
papilar (tubulopapilar), 2865*c*
hereditario, 2865*c*, 2867, 2929
patología, 2935, 2936*f*
patología, 2933, 2933*c*, 2934*c*, 2935*f*, 2936*f*, 2938*f*
pielonefritis xantogranulomatosa asociada, 614
poliquistosis renal autosómica dominante, 2128
presentación clínica, 2938, 2939*c*
priapismo, 1762
proteasas, 2933
quístico multilocular, 2147*f*, 2148, 2149
tratamiento, 2149
regulación del ciclo celular, 2932
resistencia a múltiples fármacos, 2931
variantes sarcomatoides, patología, 2937, 2938*f*
transicionales, 2685*c*
en niños, 2716
de la pelvis renal y los uréteres, 3025
de la próstata, 3321
aspecto ecográfico, 3337
de vejiga, 2994, 2999
arquitectura tumoral, 2994, 2994*f*
diseminación
linfática, 3002
metastásica, 3001
vascular, 3002
con elementos metaplásicos, 2997
estadificación tumoral, 2995
histopatología y correlaciones clínicas, 3001
implantación, 3002
con origen multicéntrico, 2999
patrones de diseminación, 3000
cervical invasivo, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 768
embrionario testicular, 3149
espinocelular
in situ, del glande peniano, 785, 798*f*
de la pelvis renal y los uréteres, 3025
del pene, 797*f*. Véase también *Tumor(es) del pene, epidermoide*
de la próstata, aspecto ecográfico, 3337
de vejiga, 2997

etiología, 2997
histología, 2998, 2998*f*
in situ
del testículo, 3150
en niños, 2717
de vejiga, 2994, 2994*f*
quimioterapia, 3051
de la próstata, 102, 1352, 2865*c*, 3285
adenocarcinoma
anatomía patológica, 3314
biopsias con aguja, 3318
diseminación, 3315
efecto del tratamiento, 3320
grado, 3315, 3316*f*
muestras de resección transuretral, 3319
piezas de prostatectomía radical, 3319
subtipos, 3321, 3322*f*
ubicación, 3314
volumen tumoral, 3315
ecografía, 3336, 3336*f*
estadificación local, con ecografía transuretral, 3341
mucinoso, 3321, 3322*f*
carcinoma
adenoide quístico, aspecto ecográfico, 3337
de células transicionales
aspecto ecográfico, 3337
patología, 3321
epidermoide, aspecto ecográfico, 3337
crioterapia. Véase *Crioterapia, para cáncer de próstata*
detección, 3347
detectado clínicamente
historia natural, 3377, 3377*c*, 3378*f*
importancia clínica, 3376, 3376*c*
diagnóstico, 3348
antígeno prostático específico. Véase *Antígeno prostático específico*
biopsia dirigida por ecografía transrectal, 3356
concentración en plasma seminal de citrato, 1395
examen rectal digital, 3356
marcadores tumorales de calicreína, 3349
epidemiología, 3287
edad en el momento del diagnóstico, 3289
estadio en el momento del diagnóstico, 3289, 3289*f*, 3290*f*
incidencia, 3287, 3288*f*
esporádico, etiología y genética molecular, iniciación del cáncer, 3298
estadificación, 3358
antígeno prostático específico, 3362, 3362*f*
centellograma nuclear con anticuerpos monoclonales, 3368
clínicos y patológicos, 3358, 3359*c*, 3360*c*, 3360*f*
datos clínicos combinados, 3363, 3365*c*
disección de ganglios linfáticos pelvianos, 3367
examen rectal digital, 3361, 3361*c*
fosfatasa ácida prostática, 3362
grado histológico, 3363, 3363*c*
imágenes, 3364
molecular, 3367
sistemas de clasificación, 3358, 3359*c*
etiología y genética molecular, 3296, 3297*f*
iniciación del cáncer, 3296
cáncer esporádico, 3298
herencia, 3297
progresión del cáncer, 3300, 3300*f*
exclusión, antes de la prostatectomía a cielo abierto, 1563
factor(es) de riesgo, 3290
actividad sexual, 3296
altura y peso, 3296
andrógenos, 3291
para cáncer de próstata hereditario, 3291
consumo de alcohol, 3296
de la dieta, 3294
factor de crecimiento similar a la insulina 1, 3293
polimorfismos genéticos, 3292
tabaquismo, 3296
vasectomía, 3296
factores de crecimiento, 3518
con ganglios positivos, radioterapia, 3464
herencia, 2867
etiología y genética molecular, iniciación del cáncer, 3297
factores de riesgo, 3291
hormonoterapia. Véase *Hormonoterapia, para cáncer de próstata*
inmunoterapia, 3466
interacciones célula-célula y matriz extracelular, 1381
localizado clínicamente, resultados de la prostatectomía, 3378, 3379*c*
localmente avanzado
prostatectomía, 3383
radioterapia, 3463
mesenquimatoso, patología, 3321
modelo de célula pluripotencial, 3299
mortalidad, 3289
niveles de lactato deshidrogenasa, 1401
oculto, exacerbación, terapia androgénica, 1808
prevención, 3303
intervención dietética, 3304
modulación versus, 3303
quimioprevención, 3305
screening, 3303
priapismo, 1762
procesos malignos hematolinfoides, aspecto ecográfico, 3338
prostatectomía. Véase *Prostatectomía*
radioterapia. Véase *Radioterapia, para cáncer de próstata*
resistente a las hormonas, quimioterapia. Véase *Quimioterapia, para cáncer de próstata*
terapia génica, 2899, 3465, 3466
tratamiento
bloqueo androgénico total, 1360
castración, 1360
vasectomía y, 1693
suprarrenal, 3866, 3867*c*, 3870*f*
manejo, 3871
en niños, 3871
del uraco, 2999
urotelial. Véase *Cáncer de vejiga, carcinoma urotelial*
cirugía a cielo abierto que respeta la nefrona, 3116
indicaciones, 3116, 3116*f*
resultados, 3117
técnica, 3116
citología positiva aislada del tracto urinario superior, 3138
epidemiología, 3021, 3113
estadificación, 3030
etiología, 3022
evolución natural, 3025
localización y distribución tumoral, 3023
metastásica
evaluación, 3030
reestadificación, 3142
tratamiento, 3142, 3142*f*
nefroureterectomía. Véase *Nefroureterectomía*
patología, 3025
de la pelvis renal y el uréter, 3021, 3113, 3115*c*
asociación con nefropatía balcánica, 3022
diagnóstico, 3028
estudios por imágenes, 3028
nefroscopia, 3029
ureteroscopia, 3029
indicadores diagnósticos, 3026
antígenos de grupo sanguíneo, 3026
citometría de flujo del DNA, 3026
estadio y grado tumoral, 3026
marcadores
moleculares, 3026
de proliferación, 3027
tratamiento
adyuvante, 3139
braquiterapia, 3139
después
de la escisión completa, 3140, 3140*c*
del tratamiento con preservación del órgano, 3139
terapia de instilación, 3139, 3139*f*
endoscópico, 3130
abordaje percutáneo, 3135, 3135*f*
biopsia y tratamiento definitivo, 3132, 3134*f*, 3135*f*
etapas, 3132
principios básicos, 3130, 3131*f*
técnica e instrumentación, 3131, 3132*f*
seguimiento, 3140
evaluación de recurrencia, 3140, 3141*f*
procedimientos
específicos, 3141
generales, 3140
reestadificación metastásica, 3142
signos y síntomas, 3027
ureterectomía. Véase *Ureterectomía*
verrugoso, de los genitales masculinos, 786, 798*f*, 3230
Carcinosarcoma/s
de la pelvis renal y el uréter, 3025
de vejiga, 3020
Cardiopatía
con extrofia cloacal, 2374
en receptor de trasplante renal, 381
Cardura. Véase *Doxazosín*
Carga alcalina, excreción renal, 231
Carga
de cloruro de potasio, en cistitis intersticial, 705
de sodio, en hiperaldosteronismo primario, 3881
Cariotipo, definición, 2858*c*
Caspa (dermatitis seborreica), genital, 780
Caspasas, en regulación de la apoptosis, 357, 358*f*
Castración
médica, para cáncer de próstata, 3495*c*, 3496, 3497*f*
y muerte celular en la próstata, 1392
química, 1360
quirúrgica, para cáncer de próstata, 3495, 3495*c*, 3497*f*
Catalasa urinaria, prueba, en infección pediátrica, 2021
Catecolaminas
acciones, 3858, 3858*f*
en cistitis intersticial, 698
con feocromocitoma, 3889, 3890*c*
metabolismo, 3858, 3858*f*
Catenina(s), 1381
en desarrollo renal, 2106, 2107*f*, 2108*c*
Catéter(s)
con balón, metálico, 3655, 3655*f*
en cistometría, 984
condón, para ancianos, 1341, 1342
de Councill, 122, 123*f*
con extremo acodado, 120, 120*f*
filiforme, 122, 123*f*
para dilatación uretral, 124
de Foley, 120, 120*f*
para drenaje de nefrostomía, 3657

Catéter(s) *(Cont.)*
infecciones de las vías urinarias asociadas, 596
etiología, 596
prevención, 597
tratamiento, 597
intrauretral (Nissenkorn), 1514
de Malecot, 120, 120*f*
permanente, 1085
y aspergilosis, 875
y cáncer de vejiga, 1088
complicaciones, 1086
infección(es)
por *Candida*, 866
de las vías urinarias asociadas, 596
antibióticos profilácticos, 597
de Pezzer, 120, 120*f*
en pielografía retrógrada, 129, 129*f*, 137
en puente prostático, 1515
retiro inadvertido, durante la prostatectomía radical, perineal, 3443
de Robinson, 120, 120*f*
suprapúbico, 1087
ureteral
en infecciones de las vías urinarias, 596
para localizar el sitio de la bacteriuria, 578, 578*c*
uretral. Véase también *Cateterismo uretral*
para incontinencia de esfuerzo, 1177
y medición del punto de pérdida de Valsalva, 991
permanente
en ancianos, 1341, 1343
complicaciones, 1343-1344
cuidados, 1344, 1344*c*
para detrusor subactivo, en ancianos, 1343
extracción, 1343*c*
precauciones, 1344
tipos, 120, 120*f*
Cateterismo uretral, 119
dificultad
en hombre, 121, 122*f*
en la mujer, 122*f*, 123
para incontinencia de esfuerzo, 1177
indicaciones, 119
en infecciones de las vías urinarias, 596
para localizar el sitio de la bacteriuria, 578, 578*c*
en la mujer, 575
preparación del paciente, 121
en reparación de hipospadias, 2509
técnica, 121
tipos de catéteres utilizados, 120, 120*f*
Cateterización
continuo, 1086
complicaciones, 1086
después de cirugía pelviana, 1040
en disinergia detrusor-esfínter, 1043
intermitente limpia
candidatos, 1085
complicaciones, 1086
educación del paciente, 1086
equipamiento, 1085
indicaciones, 1085
en niños, y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2038, 2040
para reconstrucción de las vías urinarias, 2732, 2761
intermitente, en ancianos, con detrusor subactivo, 1342
en lesión de la médula espinal, 1086
y cáncer de vejiga, 1088
en mujeres, 1035-1036
sacra, 1031
Caveolina, 2887
Caverject. Véase *Alprostadil, inyección intracavernosa*
Cavernosografía, 1803, 1803*f*
Cavernosometría, 1803
Cavernótomo peniano, 1848, 1848*f*
Cavidades preauriculares, 1994
Cavitación, fragmentación de cálculos, 3742
CEA (antígeno carcinoembrionario), reconocimiento por las células T, 366
Cecocistoplastia, 2750
Cecoureterocele, 2193*f*
definición, 2192
Cefaclor, para infecciones de las vías urinarias
durante el embarazo, 635*c*
en niños, 2040*c*
Cefadroxilo, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2040*c*
Cefalexina
para infecciones de las vías urinarias
durante el embarazo, 635*c*
pediátricas
dosificación y administración oral, 2040*c*
profiláctica, 2041*c*, 2042
niveles séricos y urinarios, 583*c*
profiláctica, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 627, 628*c*
Cefalosporinas
para infecciones de las vías urinarias, 585, 586*c*
durante el embarazo, 635, 635*c*
pediátricas
dosificación y administración oral, 2040*c*
parenteral, 2039*c*
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
profiláctica, para nefrolitotomía percutánea, 3752
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
síndrome de Fanconi, 2017
Cefazolina, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2039*c*
Cefixima
para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2040*c*
para uretritis clásica, 732*c*
Cefotaxima, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2039*c*
Cefoxitina
para bacteriemia, 620*c*
para enfermedad inflamatoria pelviana, 460
Cefpodoxima, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2040*c*
Cefprozilo, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2040*c*
Ceftazidima, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2039*c*
Ceftriaxona
para chancroide, 743
para infecciones de las vías urinarias pediátricas, 2039*c*
para sífilis, 743
para uretritis gonocócica, 732*c*, 733
Ceguera del río, 848, 853
africano, 848, 853
Célula(s)
B, 339, 341. Véase también *Célula/s T*
activación, 312
autorreactivas, 359
específicas de antígenos, expansión clonal, 344
especificidad de anticuerpos, 341
de memoria, 356. Véase también *Célula/s, B*
basal(es), de próstata, 1355, 1355*c*
blanco, citólisis, 355, 356, 356*f*
de captación y descarboxilación de precursores de aminas (APUD), de la próstata, 1355*c*, 1356
dendríticas
activación de células T CD4/CD8, 353*f*
como blanco en la infección por HIV, 754
en respuesta inmune, 352
endoteliales vasculares, 343
expresión de moléculas de adhesión, 362
interacción de las células T, 362, 363*f*
envejecimiento, 1391
epiteliales
de próstata, 1354, 1355*c*
en hiperplasia prostática benigna, 1421
interacciones con células de la estroma, 1379, 1380*f*
receptividad, en infecciones de las vías urinarias, 571, 573*f*
variación, 573, 573*f*
en sedimento urinario, 115. Lámina color 1-9
epitelioides, en inflamación crónica, 372
de la estroma, de la próstata, 1355*c*, 1357
y células epiteliales, interacción, 1379, 1380*f*
en hiperplasia prostática benigna, 1421
forma, y función celular, 1359
germinativa(s)
y células de Sertoli, relación, 1587, 1588*f*, 1590, 1590*f*
del túbulo seminífero, 1587, 1588*f*
primordiales
migración, 1578, 1917, 1918*f*
origen, 1917, 1918*f*
testiculares, tipos, 1592, 1592*f*
granulares, mioblastoma, de vejiga, 3021
inmortalidad, 1391
de Kupffer, 338, 342
de Leydig, 2563
aplasia, 2631
cambios relacionados con la edad, 1578
esteroidogénesis, 1583, 1584*f*, 1585*f*
fetal, 1577, 1578
fisiología, 1583, 1584*f*, 1585*f*
microencapsulada, para suplemento de testosterona, 2848, 2848*f*
producción de andrógenos, 1360
madre
para ingeniería tisular, 2850, 2850*f*
de médula ósea, diferenciación, 339. Véase también *Célula(s) B; Célula(s) T*
de la próstata, 1356
en hiperplasia prostática benigna, 1418
músculo liso. Véase también *Músculo liso*
anatomía, 411
natural killer (NK), 342
papel, en inmunología tumoral, 366
neuroendocrinas, de la próstata, 1355*c*, 1356
APUD, 1355*c*, 1356
ricas en serotonina, 1355*c*, 1356
presentadoras de antígeno, 342
en reconocimiento de aloantígenos, 347
proliferación
marcadores, en cáncer de vejiga, 3006
en obstrucción de las vías urinarias, 478
redondas, en semen, 1622, 1633
en sedimento urinario, 114. Láminas color 1-1 a 1-9
senescencia, 1391
de Sertoli, 1918, 1920*f*, 2562
y células germinales, asociaciones, 1587, 1588*f*, 1590, 1590*f*
en espermatogénesis, 1589, 1590*f*
esteroidogénesis, 1588
fisiología, 1587, 1588*f*
funciones, 1587
productos secretorios, 1588
en sombrilla, del urotelio vesical, 912, 912*f*
T, 339, 341. Véase también *Célula/s B*
activación, 347, 347*f*
expresión regulada de moléculas de adhesión, 361, 362*c*
NFAT, 350

paso de señal
1, 347
2, 347
alorreactivas, 347
anergia clonal, 360
antígenos tumorales reconocidos, 366*c*
autorreactivas, 359
CD4+
activación y expansión, 352, 353*f*
en cistitis intersticial, 700
en infección por HIV, 755, 761
en inmunología tumoral, 365
presentación del antígeno, 353, 354, 355*f*
en rechazo de aloinjerto renal, 396
CD4/CD8, 341
CD8+
activación y expansión, 353, 353*f*
en cistitis intersticial, 700
en citólisis de las células blanco, 355, 356, 356*f*
en infección por HIV, 761
en inmunología tumoral, 365
preparación del antígeno, 354
en cistitis intersticial, 700
deleción periférica, 360
específicas de antígenos, activación, 352
cambios fenotípicos, 356
citólisis de las células blanco, 355, 356, 356*f*
desarrollo de células memoria, 356
expansión clonal, 344, 352, 353*f*
producción de citocinas, 353, 354*c*, 355*f*
interacción, con células endoteliales, 362, 363*f*
de memoria, 356. Véase también *Célula/s T*
papel, en inmunología tumoral, 365
reguladoras, 361
vírgenes (sin experiencia con antígenos), tráfico, 361
tubulares renales, en sedimento urinario, 115
yuxtaglomerulares, síntesis de renina, 196
Celulitis
enfisematosa, candidiásica, 867
de los genitales masculinos, 788, 798*f*. Véase también *Gangrena de Fournier*
Centellograma. Véase *Imágenes con radionúclidos*
de anticuerpos monoclonales nucleares, en estadificación del cáncer de próstata, 3368
óseo
en cáncer
de próstata, 3364
de vejiga, 3017
con radionúclidos
de citrato de galio, 171
en niños, 2001
de leucocitos marcados con indio 111, en niños, 2001
Centers for Disease Control and Prevention
clasificación de la infección por HIV, 761, 761*c*
Division of Parasitic Diseases, 829
Centrax. Véase *Prazepam*
Centro de micción
protuberancial, 921*f*, 922, 925, 941, 942, 1123
y centro sacro de la micción, lesiones, disfunción miccional, 1128
neurotransmisión, farmacología, 941, 942
sacro, 1123, 1128
Cepillo para biopsia, ureteroscópica, 3638
Cerniltón, para prostatitis, 674
Cervicitis, esquistosomiasis, 840
Cetanserina, urofarmacología, 936
Cetonas, en orina, 112
Cetrorelix, para hiperplasia prostática benigna, 1494
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*, 1494
cGMP (monofosfato cíclico de adenosina)
efectos, sobre el músculo liso del clítoris y vaginal, 1881
en erección peniana, 1748
en peristaltismo ureteral, 418
Chancro
de pene, 805*f*
sifilítico, 742
Chancroide, 740*c*, 743
de pene, 805*f*
Chaperonina, unión, por receptor de andrógenos, 1371, 1372*f*
Chlamydia en infecciones de las vías urinarias, 740*c*, 743
Chlamydia
pneumoniae, en cistitis intersticial, 693
trachomatis
en enfermedad inflamatoria pelviana, 460, 733
en esquistosomiasis urinaria, 835
en linfogranuloma venéreo, 740*c*, 743
en prostatitis, 658
en uretritis no gonocócica, 732*c*, 733, 734, 735, 736
Cianosis, en lactantes, 1993
Ciclamatos, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2990
Ciclina(s)
y cinasas dependientes de la ciclina, punto de control G1S ty, 2871
en ciclo celular, 1390
mitótica, 1390
Ciclitas de larga distancia, y disfunción eréctil, 1805
Ciclo
celular, 1383, 1384*f*, 2869, 2869*f*
apoptosis, 2877
fase S, 2873
punto de control G_1S, 2870
ciclina y cinasas dependientes de la ciclina, 2871
función
de Cip y Kip, 2872
INK4, 2872
inhibidores de la cinasa dependiente de la ciclina, 2872
p53 en los procesos malignos urológicos, 2871
proteína del retinoblastoma, 2873
regulación de *p53*, 2870, 2870*f*
punto de control G_2M, 2874, 2874*f*
regulación
en carcinoma de células renales, 2932
en crecimiento de la próstata, 1390
p53, 2870, 2870*f*
menstrual, receptividad de las células epiteliales de *E. coli,* variación, 573, 573*f*
de micción
concepto de dos fases, 974
fases, 963
llenado/almacenamiento vesical, 963, 967
anormalidades, 967
reseña general, 974
vaciamiento/emisión, 963, 967
anormalidades, 967. Véase también *Incontinencia; Disfunción miccional*
de respuesta sexual, femenino, 1879, 1880
vital, del virus de la inmunodeficiencia humana, 752, 752*f*
Ciclofosfamida
para cáncer de próstata, 3523*c*, 3524*c*, 3525, 3526*c*, 3527*c*
como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2991, 3023
para lupus eritematoso sistémico, 2013
para nefritis tubulointersticial aguda relacionada con infección, 2016
Ciclosporina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
Ciclosporina
para cistitis intersticial, 709
como inmunosupresor, 397, 398, 398*c*, 398*f*
interacciones
con azoles, 889*c*
medicamentosas, 399*c*
síndrome urémico-hemolítico, 2012
supresión de la vía NFAT, 350
toxicidad, órganos blanco, 400*c*
Cilindros
eritrocíticos, en sedimento urinario, 115. Láminas color l-10 a l-11
leucocitarios, en sedimento urinario, 115. Láminas Color l-12
en sedimento urinario, 115. Láminas color l-10 a l-12
Cimetidina
disfunción eréctil, 1759
efecto, sobre espermatogénesis, 1618
interacción con azoles, 889
Cinasa dependiente de la ciclina, 1391
Cinc
y fertilidad masculina, 1656
en plasma seminal, 1397
Cininas, efecto, sobre función ureteral, 438
cinta, para procedimientos de cabestrillo, 1266
Cip y Kip, punto de control G_1S, 2872
Cipro. Véase *Ciprofloxacina*
Ciprofloxacina
para actinomicosis, 887
para chancroide, 743
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
niveles séricos y urinarios, 583*c*
para prostatitis, 672*c*, 678*c*
para uretritis clásica, 732*c*
Circulación
glomerular, 182, 182*f*
efecto de angiotensina II, 182, 230, 255
pelviana, 51, 55*f*
Circuncisión, 2543, 4273, 4274*f*
accidentes, 4273
carcinoma escamoso peniano, 3231, 3232, 3233
clamp, 1995
y colocación de prótesis peniana, 1834
complicaciones, 1989, 1995, 2002, 2544
controversia relativa, 2543
estenosis del meato ulterior, 2545, 2545*c*
uretral, 1989
femenina, 2654, 2654*f*
e infecciones de las vías urinarias, 2240
lesión, manejo, 1972
procedimiento en el consultorio, 2001
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
técnicas, 2002
Cirugía
ahorradora de nefronas
para carcinoma de células renales localizado, 2949, 2951*c*, 2952*f*
en enfermedad de von Hippel-Lindau, 2954, 2954*f*
con riñón contralateral normal, 2952, 2953*c*
a cielo abierto, para tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter, 3116
indicaciones, 3116, 3116*f*
resultados, 3117
técnica, 3116
antirreflujo, 2270
evaluación posoperatoria, 2279
indicaciones, 2267, 2270
en niños, 2737
fijación del psoas, 2738, 2739*f*
laparoscópica, 2816
reimplante ureteral única, 2737
transureteroureterostomía, 2737, 2738*f*
obstrucción ureteral ulterior, 2279, 2280
principios, 2270

Cirugía *(Cont.)*
recomendaciones, 2268*c*
reflujo ulterior, 2279, 2280
reimplantación ureteral
complicaciones
tardías, 2280
tempranas, 2279
extravesical, 2270, 2275, 2276*f*
fracaso
manejo, 2280
opciones quirúrgicas, 2281, 2281*f*
intravesical, 2270
y extravesical combinadas, 2270
técnica
de Gil-Vernet, 2276, 2277*f*
de Glenn-Anderson, 2275, 2276*f*
de Lich-Gregoir, 2277, 2278*f*
de Lich-Gregoir/detrusorrafia, 2278, 2278*f*
de Politano-Leadbetter, 2270, 2272-2274*f*
trigonal cruzada de Cohen, 2274, 2275*f*
túnel submucoso
infrahiatal, 2270
suprahiatal, 2270
uréteres duplicados, 2279
de bypass, 3965, 3970*c*, 3970*f*, 3971*f*
aortofemoral, lesión ureteral durante, 4070
aortoilíaco, lesión ureteral durante, 4070
aortorrenal, 3965, 3966*f*, 3967*f*
torácico, 3973, 3974*f*
complicaciones, 3981
cuidado posoperatorio, 3980
esplenorrenal, 3970, 3971*f*, 3972*f*
hepatorrenal, 3971, 3972*f*, 3973*f*
iliorrenal, 3975, 3975*f*
mesenterorrenal, 3975, 3976*f*
reconstrucción microvascular extracorpórea de la rama de la arteria renal, 3977, 3977*f*, 3978*f*
resultados clínicos, 3980
de cabestrillo. Véase también *Cabestrillo pubovaginal*
eficacia, 1142
en hombres, 1301
con prostatectomía, 1301
para incontinencia
geriátrica, 1342
posprostatectomía, 1162
en mujeres, indicaciones, 1301
en paciente con prostatectomía, 1301
pubovaginal fascial autólogo, indicaciones, 1141, 1142
resultados, 1286
seguridad, 1142
suburetral, en las mujeres, 1301
gastrointestinal, fístula vesicovaginal, 1304
en hombres, infertilidad, 1617
intrarrenal ureteroscópica retrógrada
para cálculos
del polo inferior, 3702
renales, no coraliformes, 3694
composición de los cálculos, 3697
en obesidad mórbida, 3704
laparoscópica
con asistencia manual, renal, 3997, 4011
vesical, en niños, 2815
autoampliación, 2815
enterocistoplastia, 2815
reconstructiva, 2816, 2816*f*
micrográfica de Mohs, para cáncer peniano, 3268
mínimamente invasiva, para prostatitis, 676
pelviana
radical, disfunción miccional ulterior, 1015*c*, 1039
y vejiga paralítica motora, 971
y prolapso de órganos pelvianos, 1196
reconstructiva
generalidades, 4266
ingeniería tisular. Véase *Ingeniería tisular*
principios, 4253, 4254*f*
segmentos intestinales. Véase *Segmento/s intestinal/es, en cirugía reconstructiva*
para traumatismo uretral, diferida, 4084, 4085*f*
renal, 3917. Véase también *Nefrectomía*
abordaje(s) quirúrgico(s), 3922
abordaje a través del flanco, 3922, 3923*f*, 3924*f*, 3925*f*, 3926*f*, 3934, 3934*f*, 3935*f*
incisión(es)
abdominales, 3928, 3928*f*, 3929*f*, 3930*f*, 3931*f*, 3932*f*
de lumbotomía dorsal, 3926, 3927*f*
toracoabdominal, 3930, 3932*f*, 3933*f*
anatomía quirúrgica, 3918, 3918*f*, 3919*f*, 3920*f*
aspectos históricos, 3918
bypass, 3965, 3970
autorrenal, 3965, 3966*f*
torácico, 3973, 3974*f*
complicaciones, 3981
cuidados posoperatorios, 3980
esplenorrenal, 3970, 3971*f*, 3972*f*
hepatorrenal, 3971, 3972*f*, 3973*f*
iliorrenal, 3975, 3975*f*
mesentorrenal, 3975, 3976*f*
reconstrucción de la arteria renal rama microvascular extracorporal, 3977, 3977*f*, 3978*f*
resultados clínicos, 3980
escisión de tumor de la pelvis renal, 3989*f*, 3990*f*, 3991
inserción nefrostómica a cielo abierto, 3988, 3988*f*
isquemia renal, 3921
caliente, tolerancia renal, 3921
prevención, 3921
istmectomía del riñón en herradura, 3990
laparoscópica, 3995. Véase también *Nefrectomía laparoscópica*
abordajes quirúrgicos, 3997
con asistencia manual, 3997
biopsia, 4012
consideraciones posoperatorias, 4014
indicaciones, 4012
posición del paciente, 4012
procedimiento, 4012, 4013*f*, 4014*f*
resultados, 4014
complicaciones, 4032
diverticulectomía calicinal, 4021
evaluación y preparación del paciente, 3996
nefropexia, 4019, 4020*f*
para neoplasia maligna renal, 4022. Véase también *Nefrectomía, laparoscópica*
en niños, 2809
acceso, 2810
retroperitoneal, 2810, 2811*f*
transperitoneal, 2810, 2810*f*
manejo posoperatorio, 2813
nefrectomía, 2811, 2813*f*
pieloplastia, 2813, 2813*f*
resultados, 2814
pielolitotomía, 4020
para quistes renales. Véase *Quiste/s renal/es, cirugía laparoscópica*
reseña histórica, 3995, 3996*c*
técnicas de ablación, 4031
criocirugía, 4031
por radiofrecuencia, 4031
para poliquistosis renal, 3989
preparación preoperatoria, 3920
para quistes renales simples, 3987, 3987*f*
reconstrucción de arteria renal, 3963
complicaciones, 3981
consideraciones preoperatorias, 3965
indicaciones, 3964
microvascular extracorpórea, 3977, 3977*f*, 3978*f*
resultados clínicos, 3980
reconstructiva, para traumatismo renal, 4067, 4067*f*, 4068*f*
resección transversa, nefrectomía parcial y, 3956, 3958*f*
suprarrenal, 3894. Véase también *Suprarrenalectomía*
ablación, 3899
abordaje toracoabdominal, 3897
criocirugía, 3899
para feocromocitoma
abordaje
por los flancos, 3895
toracoabdominal, 3897
transabdominal, 3898, 3898*f*
anestesia, 3893, 3894*c*
opciones, 3894, 3894*c*
técnica(s), 3894
abordaje
por los flancos, 3895, 3897*f*, 3898*f*
posterior, 3895
modificado, 3895, 3896*f*
abordaje
toracoabdominal, 3897
transabdominal, 3898, 3898*f*
de suspensión retropúbica
y cabestrillo pubovaginal, comparación, 1252
y colporrafia anterior, comparación, 1252
complicaciones, 1250
disfunción miccional ulterior, 1250
hiperactividad vesical ulterior, 1251
para incontinencia femenina, 1243. Véase también *Culposuspensión de Burch; Procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz*
comparación con otros procedimientos, 1252
disección retropúbica, 1244
drenaje(es), 1245
vesical posoperatorio, 1245
indicaciones, 1244
material de sutura, 1245
mecanismo de acción, 1243
principios, 1243
procedimientos, 1244
laparoscópica, 1249
y procedimiento de suspensión con aguja, comparación, 1252
prolapso vaginal ulterior, 1251
resultados, 1256
vaginal
para incontinencia de esfuerzo, 1217
para prolapso, 1222, 1222*c*
vascular del pene, 1850. Véase también *Revascularización peniana*
acortamiento ulterior del pene, 1854
adormecimiento peniano (hipoestesia) ulterior, 1854
anastomosis microvasculares, 1853*f*
arterial
incisión, 1851
resultados, 1855, 1856*c*
complicaciones, 1854
criterios de selección del paciente, 1851
disección y ligadura venosas, 1834, 1853, 1854*f*
edema peniano ulterior, 1854
hiperemia ulterior del glande, 1855
resultados, 1855, 1856*c*
técnicas, 1851, 1852*f*, 1853*f*
para trastornos venooclusivos, 1850
criterios de selección del paciente, 1851
resultados, 1855, 1855*c*
venoso, 1833

criterios de selección de los pacientes, 1851
incisión, 1851, 1854*f*
Cisaprida
contraindicaciones, 1092
efectos adversos y colaterales, 1092
indicaciones, 1092
urofarmacología, 1092
Cisplatino
para cáncer de próstata, 3523*c*, 3525
descubrimiento, 2897
Cistectomía
para cáncer de vejiga superficial, 3048
para cistitis intersticial
subtotal, 714
supratrigonal, 714
para derivación urinaria continente, procedimiento, 4152, 4153*f*
laparoscópica, 4056, 4057
parcial, 4056
radical, 4057
simple, 4056
parcial, 3108
consideraciones preoperatorias, 3109
indicaciones, 3109
manejo posperatorio y complicaciones, 3111
seguimiento, 3111
técnica quirúrgica, 3109, 3110*f*
preservación de la continencia, 4205
en el hombre, 4206
en la mujer, 4207
radical
para cáncer de vejiga invasor, 3069, 3086
análisis de cortes congelados del uréter, 3071
complicaciones, 3072
eficacia, 3071, 3071*c*
indicaciones, 3069
linfadenopatía, 3071
seguimiento ulterior, 3072
técnica quirúrgica, 3069, 3069*f*, 3070*c*
tratamiento neoadyuvante, 3073, 3073*c*
uretrectomía, 3070
en hombres, 3090
abordaje con preservación de los nervios, 3092, 3095, 3095*f*, 3096*f*
complicaciones, 3095
evaluación y manejo preoperatorio, 3090
indicaciones, 3090
manejo posoperatorio, 3095
técnica quirúrgica, 3091, 3091*f*
en mujeres, 3099
disección
anterior, 3103, 3105*f*
pelviana, 3102, 3103*f*, 3104*f*, 3105*f*
vaginal, 3105, 3106*f*
evaluación preoperatoria, 3100
finalización, 3105
indicaciones, 3100
linfadenectomía pelviana, 3101, 3101*f*, 3102*f*, 3103*f*
manejo posoperatorio y complicaciones, 3106
técnica quirúrgica, 3101, 3101*f*
de salvataje, para cáncer de vejiga metastásica, 3078
simple, 3106
indicaciones, 3107
manejo posoperatorio y complicaciones, 3108
técnica quirúrgica, 3107, 3107*f*, 3108*f*
uretra masculina remanente ulterior, 3279
uretrectomía total, 3279, 3280*f*, 3281*f*
Cistina, metabolismo, 3554
Cistinosis
nefropática del lactante, 2017
en los niños, 2017
Cistitis, 622
por *Candida*, después de trasplante renal, 404
coccidiódica, 881
crónica, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2990
definición, 560
después de trasplante renal, 404
diagnóstico
diferencial, 622
de laboratorio, 622
enfisematosa, candidiásica, 867, 868
glandular, en el cáncer de vejiga, 2992
hematuria microscópica, 576
hemorrágica
aguda, en niños, 2047
después de trasplante renal, 404
intersticial, 685
acupuntura, 713
alergias, 690, 690*f*
ampliación, cistoplastia, 715
analgésicos, 710
antibióticos que producen, 693
antidepresivos, 709
tricíclicos, 709
antihistamínicos, 710
áreas de investigación, 717*c*
asma, 690*f*, 691
biopsia de vejiga, 702
carcinoma de vejiga, 690
catecolaminas, 698
células T, 700
$CD4^+$, 700
$CD8^+$, 700
Chlamydia pneumoniae, 693
ciclosporina, 709
cistectomía
subtotal, 714
supratrigonal, 714
cistometría, 703
cistoplastia de ampliación, 715
cistoscopia, 704
cistouretrectomía, 715
criterios de elección para el ensayo Interstitial Cystitis Data Base, 688*c*
definición, 686
derivación urinaria, 715
diabetes, 691
diagnóstico, 703
estudios, 703, 704*f*
marcadores, 705
presuntivo, 703
endometriosis, 690*f*, 691
enfermedad intestinal inflamatoria, 690*f*, 691
epidemiología, 687
enfermedades asociadas, 690, 690*f*
estudios poblacionales, 688
estimulación nerviosa transcutánea, 713
estímulo con cloruro de potasio, 705
estradiol, 701
estrógenos, 701
etiología, 691
anormalidades urinarias, 699
autoinmunidad, 699
infección, 692
mecanismos neurogénicos, 697, 698*c*
mediadores de la inflamación, 700
modelos animales, 691
papel de las hormonas, 701
participación de los mastocitos, 693, 694*f*
permeabilidad epitelial, 695
secreción simpática, 698
fibromialgia, 690, 690*f*
Gardnerella vaginalis, 693
glomerulaciones, 704, 704*f*, 705
glucoproteína 1, 696
glucosaminoglucano, 692, 696, 697
hipoxia, 698
incontinencia urinaria, 690*f*, 691
inmunoglobulina E, 694
inmunosupresores, 709
L-arginina, 709
lavado
con ácido hialurónico, 712
del bacilo de Calmette-Guérin, 712
con capsaicina, 713
con clorpactina WCS-90, 711
con DMSO, 712
con doxorrubicina, 712
con heparina, 712
con nitrato de plata, 711
con oxibutinina, 713
con resiniferatoxina, 713
lupus eritematoso sistémico, 690*f*, 691
migrañas, 690*f*, 691
Mycoplasma hominis, 693
nalmifeno, 709
neuromodulación, 713
de la raíz sacra, 1140
nifedipina, 709
en niños, 2048
patología, 701, 701*f*, 702*f*, 703*c*
pentosanpolisulfato de sodio de polisacáridos, 710, 712
perspectiva histórica, 686
prostatitis, 661
proteína de Tamm-Horsfall, 696
proteinasas, 694
distrofia simpática refleja, 698
receptores de N-metil-D-aspartato, 698
síndrome
de fatiga crónica, 690*f*, 691
de Sjögren, 691
de vestibulitis vulvar, 691
sustancia P, 695
terapia con láser Nd:YAG, 714
tratamiento, 706
enfoque inicial, 706
estimulación nerviosa, 713
farmacológico, 708
lavado intravesical, 711
principios, 715, 716*f*, 717*c*, 717*f*
quirúrgico, 713
resultados, evaluación, 706, 707*f*
úlcera de Hunner, 702*f*, 704*f*, 705
resección transuretral, 714
Ureaplasma urealyticum, 693
vulvodinia, 690*f*, 691
manejo
antibióticos, 623
duración del tratamiento, 624
en niños
patogenia, 2024
signos y síntomas, 2025, 2025*c*
posprostatectomía, 1571
presentación clínica, 622, 623*f*
Torulopsis glabrata, 874
tratamiento, 589, 589*c*
tuberculosa, 813, 814*f*, 816
virulencia bacteriológica, 2023
por zoster, 1040
Cistoadenoma/s
testicular, 3187
de las vesículas seminales, 4243
Cistocele
anterior (lateral), 1206, 1206*c*
defectos combinados que producen, 1206, 1206*c*
y medición de la presión de punto pico de Valsalva, 991
patogenia, 1203*f*
posterior (central), 1206*c*, 1207
procedimientos de cabestrillo, 1272
reparación
abdominal, 1224, 1225*c*
paravaginal por vía vaginal, 1225, 1225*c*
Cistografía, 982
diagnóstico, en reflujo vesicoureteral, 2242
ecográfica, en reflujo vesicoureteral, 2251, 2251*f*
estática, en el traumatismo vesical, 4078
indirecta, en reflujo vesicoureteral, 2251
en reflujo vesicoureteral, 2250, 2251*f*
tomografía computarizada, en traumatismo de vejiga, 4078, 4079*f*
en traumatismo vesical, 4077, 4078*f*, 4079*f*

Cistografía *(Cont.)*
manejo poslesión, 4080
del ureterocele, 2210, 2211*f*, 2212*f*
Cistolitolapaxia, para cálculos vesicales, 3715
Cistolitotomía
abierta, para cálculos vesicales, 3716
percutánea, para cálculos vesicales, 3716
Cistometría, 984, 1131. Véase también *Cistometrograma*
artificios, 989
en la cistitis intersticial, 703
errores, 989
gaseosa, 984
líquida, 985
en paciente incontinente, 1135
Cistometrograma, 984
artificios, 989
cambio de presión vesical, 986, 987*f*
catéteres, 984
errores, 989
en hiperplasia prostática benigna, 1471
en incontinencia posprostatectomía, 1158
maniobras de provocación, 985
medios de llenado, 984
velocidad de llenado, 985, 987
pH, 985
temperatura, 985
normal, 988, 988*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311
variables
del estudio, 984
de medición, 986
de vejiga de baja distensibilidad, 1260
Cistopatía diabética, 1040
Cistoplastia
de ampliación
cálculos que complican, manejo quirúrgico, 3719
para cistitis intersticial, 715
en incontinencia posprostatectomía, 1161
en niños, 2749, 2749*f*
alternativas de la cistoplastia intestinal, 2766
autoampliación, 2767, 2768*f*, 2815
enterocistoplastia seromuscular, 2769, 2770*f*
regeneración vesical, 2770
ureterocistoplastia, 2766, 2767*f*
cálculos ulteriores, 2761
cecocistoplastia, 2750
cistoplastia sigmoidea, 2752, 2754*f*
complicaciones metabólicas, 2758
distensibilidad vesical ulterior, 2757, 2758*f*
efectos gastrointestinales, 2756
elección del segmento intestinal, 2765
embarazo ulterior, 2764
formación de tumores, 2762
gastrocistoplastia, 2754
técnica
del antro, 2754
del cuerpo, 2754, 2755*f*
ileocecocistoplastia, 2750
apéndice, 2752
técnica, 2750
válvula ileocecal, 2752
ileocistoplastia, 2750, 2751*f*
infecciones de las vías urinarias ulteriores, 2761
manejo posquirúrgico, 2756
alejado, 2756
inicial, 2756
de los segmentos intestinales, 2749
perforación vesical tardía, 2762, 2763*f*
para problemas de llenado/almacenamiento, 1076
en tuberculosis, 827
de reducción, 1094
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2320
sigmoidea, 2752, 2754*f*
Cistosarcoma filoides, de las vesículas seminales, 4244
Cistoscopia
antes de la prostatectomía a cielo abierto, 1562
en cáncer de vejiga, 3013, 3029
superficial, 3046
para vigilancia, 3058, 3059*f*
en candidato al esfínter artificial, 1297
en la cistitis intersticial, 704
en esquistosomiasis, 837
en hiperplasia prostática benigna, 1467, 1541
hiperreflexia autonómica, 1035
en incontinencia
de esfuerzo, 1215
posprostatectomía, 1160
indicaciones, 1215
en infección por herpes zoster, 1040
en lipomatosis pelviana, 458
con megauréter, 2291
en paciente
con extrofia, después de la reconstrucción, 2350
con fístula genitourinaria, 1305, 1305*f*
incontinente, 1137
para reconstrucción de las vías urinarias, 2737
en reflujo vesicoureteral, 2254
indicaciones relativas, 2254, 2254*c*
en tuberculosis genitourinaria, 819
en la vejiga hiperactiva, 1188
Cistostomía
percutánea de Stamey, 123, 124*f*
suprapúbica
para lesiones uretrales, 4088
para traumatismo uretral, 4084
Cistouretrectomía, para cistitis intersticial, 715
Cistouretrografía miccional, 139, 140*f*, 982
en asociación megacistis-megauréter
cíclica, en reflujo vesicoureteral, 2250
de divertículo uretral, 1318, 1319*f*
en espina bífida, 1986
con fístula vesicovaginal, 1305, 1307*f*
en incontinencia posprostatectomía, 1161
indicaciones, con anomalías congénitas
en infecciones de las vías urinarias, 582
de megauréter, 2290
en neonato, 1967, 1976
en niños, 2000, 2044
de obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
en pielonefritis crónica, 603
radioscópica, en reflujo vesicoureteral, 2250
screening, para reflujo vesicoureteral, 2242, 2246, 2249
de uréter ectópico, 2201, 2202*f*
de ureterocele, 2209, 2211*f*
Cistouretrograma, 139
anatomía de las vías urinarias, 141
complicaciones, 141
estática, 139, 140*f*
indicaciones, 141
con lesión de la médula espinal suprasacra, 1030, 1030*f*
miccional, 139, 140*f*
en infecciones de las vías urinarias, 582
en pielonefritis crónica, 603
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
retrógrada, 140, 140*f*
técnica, 139, 140*f*
Cistouretropexia. Véase *Procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz; Cirugía de suspensión retropúbica*
Citocina(s)
en control del crecimiento, 1365, 1366*f*
durante la preparación de péptido/MHC clase II, 353
en obstrucción de las vías urinarias, 480
producción, 353
propiedades quimiotácticas, 363
en prostatitis no bacteriana, 670
en regresión tumoral, 369
representativas, 354*c*
en shock séptico, 618, 618*f*, 619*f*
tipo
1, 353
2, 353, 354
en tratamiento de tuberculosis, 821
Citocromo P450 1A2, en cáncer vesical, 2989
Citología
microscópica, en cáncer de vejiga, 3007
urinaria, en cáncer vesical, para vigilancia, 3058
Citomatriz, de próstata, 1355*c*, 1357, 1358, 1358*f*
filamentos mediadores, 1357
Citomegalovirus (CMV)
infección, después del trasplante renal, 399
pruebas antes del trasplante renal, 381
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 759, 765, 769
Citometría de flujo, en cáncer de vejiga, 3007, 3026
Citopatología, en cáncer de vejiga, 3029
Citoplasma, de célula de músculo liso ureteral, 411
Citrato(s)
de clomifeno, para infertilidad masculina, 1655
para litiasis urinaria, 3599
metabolismo, 3553
de sildenafil
contraindicaciones, 1813
para disfunción sexual femenina, 1886
dosificación y administración, 1812
efectos adversos y colaterales, 1812
eficacia, 1772, 1812
fracaso, androgenoterapia, 1809
para la disfunción eréctil, 1811
mecanismo de acción, 1771, 1811
patrones de prescripción, 1771
seguridad, 1813
en terapia de combinación, 1813
para trastorno de la excitación sexual femenina, 1893
Clasificación
de Bors-Comarr de la disfunción miccional, 969, 969*c*, 972
de Bradley de la disfunción miccional, 970
de Hald-Bradley de la disfunción miccional, 970, 970*c*
de Lapides de la disfunción miccional, 971, 971*c*
del National Institutes of Health (NIH), de prostatitis, 662
del NIH (National Institutes of Health) de la prostatitis, 662
de sistema de circuitos (Bradley) de la disfunción miccional, 970
urodinámica, de la disfunción miccional, 972, 972*c*
de Wingspread, de malformaciones anorrectales, 2452, 2452*c*
Clearance osmolar
definición, 493
porción electrolítica, cálculo, 493
Clenbuterol
para disfunción miccional, 1062
indicaciones, 1080
urofarmacología, 1080
Clima, litiasis urinaria relacionada, 3542
Climaterio masculino, como efecto colateral de la hormonoterapia, 3493
Clips LaparTy, 3808
Clítoris, 81, 81*f*
anatomía, 1874, 1875*f*
bífido
en paciente
con epispadias, 2378*f*, 2381
con extrofia, 2337, 2337*f*, 2357

cuerpo, 1874
embriología, 1922, 1924*f*
glande, 1874
inervación, 1875*f*
ligamento suspensorio, 71*f*, 72
pilares, 1874
tejido de ingeniería, 2839
Cloaca, 1913, 1913*f*, 2331, 2332*f*
desarrollo, 2646
persistente, 2661
Clonación, para ingeniería tisular, 2850
Clonazepam, 1102
Clonidina
disfunción eréctil, 1759
incontinencia, 1132
Cloranfenicol, para bacteriemia, 620*c*
Clorazepato, 1102
Clordiazepóxido, 1102
Clorhidrato
de diciclomina
para disfunción miccional neuromuscular, 1060
incontinencia en ancianos
causada por, 1330*c*
de urgencia, 1340*c*
urofarmacología, 929*c*, 1060, 2435*c*
de flavoxato
para disfunción miccional, 1060
para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340, 1340*c*
urofarmacología, 929*c*, 1060, 2435*c*
Cloro
absorción, luego de cistoplastia de aumento, 2758
urinario, en el feto, 1933
Clorotiacida, para hiperpotasemia, en acidosis renal tubular, en niños, 1938
Clorpromazina, priapismo, 1762, 1762*c*
Clortalidona, para litiasis urinaria, 3597, 3598*c*
Cloruro de trospio
para disfunción miccional neuromuscular, 1056
oxibutinina y, comparación, 1056
urofarmacología, 1056
Clostridios, colagenasa de, para enfermedad de Peyronie, tratamiento intralesional, 1861
Clotrimazol, 888
para candidiasis, 867, 891*c*
Clozapina, priapismo, 1762*c*
CMV. Véase *Citomegalovirus (CMV)*
Coagulación intersticial con láser, 1561
Coagulador de rayos de argón, 3806
Coagulopatía, tratamiento de los cálculos urinarios, 3705
Coágulos sanguíneos, en los antecedentes del paciente, 90
Coartación de aorta, en síndrome de Turner, signos y síntomas, 1993
Cobertura cutánea, para reconstrucción del pene, 4279
Cocaína
efecto, sobre la espermatogénesis, 1618, 1654
priapismo, 1762*c*
Coccidioidomicosis, 881
diagnóstico, 882, 882*f*
epidemiología, 881
factores predisponentes, 881
manifestaciones genitourinarias, 881, 882*f*
patogenia, 881
posprostatectomía, 881
tratamiento, 882, 891*c*
Cociente
calcio
en orina/creatinina en orina (Uca/Ucr), en niños, 2009, 2011
creatinina, urinario
en neonato, 1938
prostaciclina-tromboxano A2, en sangre del pene, 1793
proteínas en orina/creatinina en orina (Upr/Ucr), en niños, 2009, 2014, 2015
renoaórtico, estenosis, 265
de riesgo de mortalidad, por modalidad de tratamiento para enfermedad renal en estadio terminal, 379*c*
Código genético, definición, 2858*c*
Codón, definición, 2858*c*
Coito, momento, y fertilidad, 1617
Cola de caballo, definición, 1038
Colagenasa, de clostridios, para enfermedad de Peyronie, tratamiento intralesional, 1861
Colágeno
anomalías
y distensibilidad vesical escasa, 1129, 1129*c*
incontinencia, 1127
en prolapso de órganos pelvianos, 1196
bovino
de ligadura cruzada con glutaraldehído, terapia de inyecciones, para incontinencia de esfuerzo en mujeres, 1258
purificado (glutaraldehído) (GAX-Collagen)
forma de dosificación, 1282
terapia de inyecciones, 1141, 1281
complicaciones, 1288, 1289*c*
extravasación, 1289
en hombres, resultados, 1286
para incontinencia posprostatectomía, 1162
en mujeres, resultados, 1288
en niños, resultados, 1288
perdurabilidad, 1290
resultados, 1286, 1287
seguridad, 1290
sesiones de reinyección, 1284
en desarrollo vesical, 1916
en estroma vesical, 965
en extrofia vesical, 2337
para ingeniería tisular, 2826, 2827*f*
de la pared vesical, 910
de la próstata, 1357, 1359
en tejido parauretral, e incontinencia de esfuerzo, 916
terapia de inyecciones, para paciente con extrofia, después de fracaso de la reparación del cuello vesical, 2368
tipo IV, defecto genético, en síndrome de Alport, 2012
en tratamiento endoscópico de reflujo vesicoureteral, 2282
Colchicina, para enfermedad de Peyronie, 1861
Colección líquida perinéfrica, ecografía, 144
Colelitiasis, en niños, 1988*c*
Colesterol, en plasma seminal, 1396
Colgajo(s)
aleatorio, 4256
axiales, 4256, 4257, 4257*f*
de Boari, en reparación de estrechez ureteral, 539, 541, 541*f*
en cirugía reconstructiva, 4256, 4256*f*, 4257, 4257*f*
en islote, 4257
prepucial transverso, en reparación de hipospadias posterior (proximal), 2522, 2523*f*
tisular
aleatorio, 2505
axial, 2505
fasciculocutáneo, 2505
en isla, 2505
en uretroplastia
en paciente
con epispadias, 2379
con extrofia, 2354
por aposición
para reparación de hipospadias
medio, 2516, 2519*f*
técnica in situ del prepucio dividido, 2519, 2521*f*
posterior, 2520
tendencias recurrentes, 2533
local, en uretroplastia, 2504, 2510, 2530
peninsular, 2505
de prepucio
dividido por aposición
para reparación de hipospadias
posterior, 2521
medio, 2519
parameatal, en reparación de hipospadias posterior (proximal), 2525
en reparación de hipospadias, 2514, 2517*f*
con base perimeatal de Bevan-Mustarde, técnica de la piel ventral, 2515
técnica
de Mathieu de base perimeatal, 2514, 2517*f*
del surco balánico de Barcat, 2515
subcutáneo (dartos), para cobertura neouretral en reparación de hipospadias, 2506, 2506*f*
en isla transversal del prepucio, en reparación de hipospadias posterior (proximal), 2522, 2523-2524*f*
en uretroplastia, 2504
Cólico renal
con cálculos urinarios, 3582
manejo, 469
Colimación, 3642
Colistina, niveles séricos y urinarios, 583*c*
Colon
anatomía, 17*f*, 18, 4105, 4105*f*
para cirugía reconstructiva, 4105
complicaciones, 4138
flexura
esplénica, 18
hepática, 18
poliposis, esquistosómica, 846
rebatimiento, en nefrectomía laparoscópica, 3999, 4001*f*, 4002*f*
repliegue medial, 18
sigmoides, reconfiguración, para cistoplastia de aumento, 2752, 2754*f*
Color de la orina, 104, 104*c*
Colpectomía, definición, 1222*c*
Colpocleísis, definición, 1222*c*
Colpopexia
definición, 1222*c*
sacra por vía abdominal, para prolapso de la bóveda vaginal, 1232, 1233*f*
Colporrafia
anterior
cirugía de suspensión retropúbica y, comparación, 1252
para defecto central, 1223, 1224*f*, 1225*c*
evolución, 1256
con procedimientos de cabestrillo, 1225*c*, 1228
y suspensión con aguja, 1225*c*, 1227, 1227*f*
definición, 1222*c*
posterior
y disfunción sexual femenina, 1884
y perineorrafia, 1233, 1234*f*
para rectocele, 1233
Colposacropexia por vía abdominal, para prolapso de la bóveda vaginal, 1232, 1233*f*
Colposcopia, de uréter ectópico, 2202
Colposuspensión
de Burch, 1244, 1245, 1247. Véase también *Procedimiento de Ball-Burch*
complicaciones, 1250
evolución, 1256
indicaciones, 1142
procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz, 1252
prolapso vaginal ulterior, 1251
reparación fascial paravaginal y, comparación, 1253
resultados, 1248
técnica, 1247, 1247*f*

Colposuspensión *(Cont.)*
resultados, 1256
Columna
cervical, estenosis, 1038
hipertrofiada de Bertin, 2095, 2095*f*
lumbar
discopatía, disfunción miccional, 1038
estenosis, 1038
priapismo, 1762
renal (de Bertin), 22, 26*f*
hipertrófica, 2095, 2095*f*
vertebral
anomalías, radiografía simple, 132
deformidades, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
lesión traumática, en niños, 2456
lumbosacra, examen ecográfico, en el neonato, 1998
Collar renal, 30
Complejo
extrofia-epispadias, 2330, 2330*f*, 2339. Véase también *Epispadias; Extrofia*
causas, 2331
embriología, 2331
reconstrucción en una etapa, 2341, 2342*c*, 2344, 2359, 2360*f*
técnica
de Mitchell. Véase *Reparación primaria completa de extrofia*
quirúrgica, 2395
reparación primaria completa, 2395
mayor de histocompatibilidad (MHC)
en reconocimiento de aloantígenos, 347, 348*c*
en rechazo de aloinjerto, 396, 396*c*
en respuesta inmune, 344, 345*f*
microgastria congénita-reducción de los miembros, criptorquidia asociada, 2576*c*
Mycobacterium tuberculosis, 811
nefronoptisis juvenil-enfermedad quística medular, 2132
hallazgos renales, 2118*c*
tratamiento, 2135
rabdoesfínter, 4204, 4205
SWI-SNF, 1374*f*, 1375
TRAP/DRIP, 1374*f*, 1376
venoso dorsal, sección, para prostatectomía radical, retropúbica, 3411, 3412*f*
Componente del complemento
C3, 338, 339*f*
en glomerulonefritis membranoproliferativa, 2015
posinfecciosa, 2011
en lupus eritematoso sistémico, 2013
en plasma seminal, 1401
C4, en lupus eritematoso sistémico, 2013
C5, 338, 339*f*
Compresión
externa, en el manejo de la disfunción miccional, 1089
de la médula espinal, por cáncer prostático, radioterapia paliativa, 3465
Compresor de la uretra, 915
Compuestos antisentido, para cáncer de próstata, 3532
Comunicación
interauricular, síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
interventricular, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Condiloma acuminado
del pene, 804*f*, 3227
gigante, 3230
Condón, catéter, para ancianos, 1341, 1342
Condrocitos inyectables, para reflujo vesicoureteral e incontinencia, 2846, 2847*f*
Condroitina, de la próstata, 1359
Condrosarcoma, de vejiga, 3021
Conducto/s
anorrectal
embriología, 1921
malformaciones. Véase también *Ano imperforado*
clasificación de Wingspread, 2452, 2452*c*
incidencia, 2452
biliar/es, anomalías, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
colector renal
cortical. Véase también *Sistema colector renal, cortical*
reabsorción de sodio, 195, 195*f*
tipos celulares, 195
medular. Véase también *Sistema colector, medular*
reabsorción de sodio, 196
colónico, en derivación urinaria de conducto, 4134
procedimiento, 4135
con colon
sigmoide, 4135, 4136*f*
transverso, 4135, 4137*f*
complicaciones, 4135, 4137*c*, 4138*c*
para conducto ileocecal, 4135
deferente, 69, 79*f*, 1579, 1580*f*
absorción, 1607
agenesia, 2601
anatomía, 1606
quirúrgica, 1679, 1679*c*
ausencia, 1684, 1685*f*
bilateral congénita, 1618, 1621, 1637, 1657
anticuerpos antiespermatozoides, 1631
unilateral, 1637
citoarquitectura, 1606
ectópico, 1915
embriología, 1352, 1915, 1919, 1921*f*, 2193, 2194*f*, 2198
estrechez
posvasovasostomía, 1702
relacionada con vasografía, 1686
fisiología, 1606
función, 1606
inervación, 1606
irrigación, 1679, 1679*c*
lesión relacionada con vasografía, 1686
lesión, en hidrocelectomía, 1729
longitud, insuficiente, técnica de la vasoepididimostomía, 1710, 1710*f*
obstrucción
infertilidad, 1657
inguinal, 1685, 1685*f*
en vasectomía. Véase también *Vasectomía*
métodos
y fracaso de la vasectomía, 1690
preferidos, 1691
en paciente con extrofia, 2336
secreción, 1607
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
técnica de los tres dedos para la manipulación, en vasectomía, 1687, 1687*f*
transporte de espermatozoides, 1606
vascularización, 1606
excretor común, 1915, 1915*f*, 2193, 2194*f*, 2196
eyaculatorio(s), 66, 66*f*
embriología, 1352, 1919
obstrucción, 1684, 1684*f*
congénita, 1711
infertilidad, 1656
manejo quirúrgico, 1711, 1712*f*
en paciente con extrofia, 2336
quiste en la línea media, 1684, 1685*f*
resección transuretral, 1711, 1712*f*
de Gartner
embriología, 2193, 2198
quistes, 1920*f*, 1921, 2657
ileal
en derivación del conducto urinario, 4131
complicaciones, 4132, 4134*c*, 4134*f*
procedimiento, 4131, 4132*f*, 4133*f*
infección por *Candida*, 866
inguinal, 46, 48*f*
desarrollo, 1922, 1923, 2563
examen, 100, 100*f*
en niños, 1994
mesonéfrico(s), 1919, 1920*f*, 1921, 1932*f*, 2192, 2194*f*
derivados
en hombres, 1904, 1913, 2193, 2194*f*, 2198
en mujeres, 1904, 1913, 2193, 2198
desarrollo, 1904, 1905*f*
ectópico, 2232
persistencia, 2601
quiste, 2209
de Müller (paramesonéfricos), 1918, 1918*f*, 1920*f*, 1921, 1925
diferenciación, 2615, 2616*f*
formación, 1918, 1918*f*
persistente, 2637
paramesonéfricos (de Müller). Véase *Conductos de Müller (paramesonéfricos)*
pudendo de Alcock, 74
tapizado por serosa, extramural, 4220, 4221*f*
urinario por vía laparoscópica, 4058
uterovaginal, 1921
de Wolff, 1352, 1579
diferenciación, 2615, 2616*f*
yeyunal, en derivación urinaria de conducto, 4133
complicaciones, 4134, 4135*c*, 4138
procedimiento, 4133
Cono
medular, 1038
vaginal, para incontinencia, 1170, 1170*f*, 1186
Consentimiento informado, para cirugía laparoscópica, 3797
Conservación en frío, en preservación de trasplante renal, 388
Consumo
de alcohol, como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3296
de café, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990, 3022
Consunción, 808. Véase también *Tuberculosis*
Contenido gástrico, aspiración, anestesia relacionada, con cirugía laparoscópica, 3832
ContiCath, para incontinencia de esfuerzo, 1177
Continencia
aumento de la presión abdominal, 967
biología del desarrollo, 2464
enemas anterógrados, en niños, 2780, 2781*f*
en los hombres
anatomía, 1151, 1151*f*
fisiología, 1151
mecanismos
desarrollo, 1916, 1917*f*
fetal, 1917
mielodisplasia, 2443, 2444*f*
propiedades
del esfínter que promueven, 1122, 1122*c*
vesicales que promueven, 1122, 1122*c*
reconstrucción de extrofia, 2396, 2403
regulación neural, en hombres, 1151
social, 1286
Contractura(s)
de la aponeurosis plantar, y enfermedad de Peyronie, 1857
de Dupuytren, y enfermedad de Peyronie, 1857, 1860
de los miembros, tratamiento de los cálculos urinarios, 3705
Contraequilibrio renal, 490
Control nervioso, en la secreción de renina, 197

Conversión electroacústica, en ecografía transrenal, 3328
Corazón, en el síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314*c*, 2315, 2317
Cordón(s)
espermático, 78
examen, 1620
herniación, 1995
hidrocele, 1995
interno, varicosidades. Véase *Varicocele*
torsión, 2591, 2591*f*
intermitente, 2593
en niños, 1992
diagnóstico, 1987
dolor, 1987
evaluación, 1983
perinatal, 2595
tumores mesenquimatosos, 3189
nefrogénicos, 1902, 1903
sexual(es), 1919*f*, 1920*f*
corticales secundarios, 1920*f*, 1921
diferenciación, 1918
primitivos, 1917, 1920
testiculares, formación, 1918
Coriocarcinoma, de vejiga, 3021
Cornezuelo del centeno, alcaloides, fibrosis retroperitoneal asociada, 548
Corona, 4258
Corpúsculo
de Malpighi, 34, 34*f*
renal, 34, 34*f*
Corteza
renal, 22, 26*f*, 28*f*
adenomas, 2918, 2919*f*
suprarrenal, 19, 24*f*, 3853, 3853*f*, 3854*f*
hormonas
acciones, 3855, 3856*c*
liberación, 3854, 3856*f*
metabolismo, 3856, 3856*f*
Corticosteroide(es)
para enfermedad de Peyronie, 1861
terapia intralesional, 1861
y fertilidad masculina, 1656
profilácticos, para reacciones idiosincrásicas a los medios de contraste, 134
Corticotrofos, 1577
Corynebacterium, en prostatitis, 658
tenuis, en tricomicosis, 787
Costra(s), cutánea(s), 778
Creatinina
depuración
estimación, en niños, 1934
fórmula de Cockcorft-Gault, 296, 319
pediátrico
edad
gestacional, 1934, 1935*f*
posnatal, 1934, 1934*f*
evaluación, 1934
posnatal, evaluación, 1934, 1934*f*
en el lactante, importancia pronóstica, en el síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
niveles plasmáticos, en niños, 2050
por la edad, 2050*c*
niveles en suero, medición, en hiperplasia prostática benigna, 1465
producción, 296
valores en el embarazo, 631, 632*c*
Crecimiento
control, a nivel celular, 1365, 1366*f*
corporal
reflujo vesicoureteral, 2261
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
con derivación urinaria de conducto, 4141
luego de cistoplastia de ampliación, 2759
micáceo seudoepiteliomatoso, peniano, 3227
renal, reflujo vesicoureteral, 2259, 2260*f*
Crema
EMLA, para litotricia por ondas de choque, 3736
de permetrina
para escabiosis, 745
para infección por pediculosis pubiana, 745
Cresta
genital, 1578
formación, 1917, 1918*f*
ilíaca, 44, 44*f*
uretral, 65, 65*f*
urogenital, 1902
CRH (hormona liberadora de corticotrofina), 3854
Crioterapia, 3473
antecedentes, 3474
para cáncer de próstata, 3475
atención posoperatoria, 3479
colocación
de criosonda, 3478, 3478*f*
del termosensor y calentador uretral, 3477, 3478*f*
como terapia de rescate, 3477
complicaciones, 3481, 3481*c*
estadio, grado y número de cáncer, 3476
evaluación ecográfica transrectal y colocación inicial de la aguja, 3477, 3478*f*
futuro, 3483
preparación del paciente, 3477
resultados, 3479
control local, 3479, 3479*c*
fracaso bioquímico, 3480
con terapia de rescate, 3481
tamaño de la próstata, 3476
tratamiento combinado, 3477
destrucción tisular
factores que afectan, 3474, 3475*c*, 3475*f*
mecanismo, 3474, 3474*c*
dispositivo para el calentamiento uretral, 3475
renal
para ablación renal, 4031
para carcinoma de células renales localizado, 2954, 2956*f*
sistemas
criogénicos, 3475, 3476*f*
ecográficos transrectales, 3475
suprarrenal, 3899
Criptococosis, 877
afectación peniana, 878
diagnóstico, 877
epidemiología, 877
factores predisponentes, 877
genital, 878
prostática, 877, 878*f*
renal, 877
suprarrenal, 877
tratamiento, 891*c*
Criptorquidia, 2564
en adultos, 1729
en agenesia renal bilateral, 2064
características clínicas, 1995
citogenética, 2497
clasificación, 2566
definición, 2564
epidemiología, 2565
estudio, 2575, 2576*c*, 2579
evaluación, 1989
hernia asociada, 2574
hispospadias, 2497, 2498*c*
y estado intersexual, 2497
histopatología, 2572
infertilidad, 1617, 1649, 2573
mal descenso testicular, 2567
epidídimo relacionado, 2571
factores endocrinos que afectan, 2568
gubernaculum, 2570
nervio genitofemoral, 2570
péptido relacionado con el gen de la calcitonina, 2570
presión intraabdominal, 2572
teorías, 2567
manejo, 1971, 2579
terapia hormonal, 2580
para testículo intraabdominal, 2586
tratamiento quirúrgico, 2581
neoplasia relacionada, 2573
palpable versus no palpable, 2566
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2312
incidencia, 2565
manejo, 2323
torsión testicular asociada, 2575
tumor de células germinales, 3153
en uropatía obstructiva, 2310
Crisis de células falciformes, y síntomas, 1988*c*
Cristales
de ácido úrico, en sedimento urinario, 115, 115*f*
de cistina, en sedimento urinario, 115, 115*f*
de oxalato de calcio
inhibidores, 3548
en sedimento urinario, 115, 115*f*
en sedimento urinario, 115, 115*f*
de trifosfato (estruvita), en sedimento urinario, 115, 115*f*
urinarios, formación, 3544
constante de solubilidad termodinámica, saturación y sobresaturación, 3544, 3545*f*
matriz, 3549
modificadores, 3547
nucleación
crecimiento de cristales y agregación, 3546
por partícula libre y nucleación fijada, 3546, 3880*f*
Criterios de elección para el ensayo ICDB (Intersticial Cystitis Data Base), 688*c*
Intersticial Cystitis Data Base (ICDB), 688*c*
Cromacalima, 1062
efecto, sobre la función ureteral, 439
urofarmacología, 929*c*, 938
Cromatina, remodelación, receptor de andrógenos, 1374*f*, 1375
Cromosoma(s)
1p, en el tumor de Wilms, 2703
7p, en el tumor de Wilms, 2703
8p, heterocigosidad, pérdida, cáncer de próstata, 3298
16q, en tumor de Wilms, 2703
definición, 2858*c*
sexual(es), en diferenciación sexual, 1926
translocaciones, e infertilidad masculina, 1649
Y
brazo largo, región FAZ, 1595
deleciones que afectan, 1648
en determinación del sexo masculino, 2561
en diferenciación sexual masculina, 1926
microdeleciones, 1595, 1640, 1648
efecto, sobre la espermatogénesis, 1648
fenotipo, 1648
región determinante del sexo, 1578, 1918, 1920*f*, 1925, 1926, 1926*f*
Cuatro ángulos, suspensión del cuello vesical, 1225*c*, 1226, 1227, 1227*f*
Cucurbita pepo, extracto, para hiperplasia prostática benigna, 1503
Cuello
formación de membranas, 1994
uterino, duplicación, 2655, 2655*f*
vesical, 61, 1204*f*
anastomosis y cierre, para prostatectomía radical retropúbica, 3422, 3422*f*, 3423*f*
apertura (en embudo), en la incontinencia de esfuerzo, 1129
cierre, en reparación de fístula uretrovaginal, 1314, 1315*f*, 1316*f*
conservación, en la prostatectomía, y continencia, 1156

Cuello *(Cont.)*
y continencia, 903
contractura, posprostatectomía, 1571
disfunción, 1044
agrandamiento prostático, 1044
definición, 1044
epidemiología, 1044
miccional, 1044
dispositivos de sostén, para incontinencia de esfuerzo, 1178, 1179*f*
funciones, 903
en hombres, 62, 62*f*
incisión transuretral, 1100
en lesión de la médula espinal sacra, 920
en mujeres, 63
obstrucción, en lesión de la médula espinal sacra, 1032
plástica en Y-V, 1101
reparación
en extrofia cloacal, 2377
en paciente
con epispadias, 2379
con extrofia, 2357, 2358*f*
fracasado, 2368
hallazgos urodinámicos ulteriores, 2338
oportunidad, 2344
resultados, 2365
técnica de Young-Dees-Leadbetter modificada, 2357, 2358*f*
resección transuretral, 1100
sección
en niños, 2749
para prostatectomía radical retropúbica, 3420, 3421*f*
vesical, agentes formadores de volumen, 2742
Cuerno cutáneo, peniano, 3226
Cuerpo(s)
cavernoso, 1741, 1743*f*
anatomía, 1857, 1858*f*
funcional, 1741
atrofia, después de reparación de extrofia primaria completa, 2404
en disfunción eréctil, 1757
drenaje venoso, 1742, 1742*f*
durante erección peniana, 1740*c*
hemodinámica, 1743, 1743*f*
electromiografía, en disfunción eréctil, 1789, 1790*f*
interacción de neurotransmisión colinérgica, adrenérgica y no adrenérgica, no colinérgica, 1748, 1748*f*
irrigación, 1741, 1742*f*
matriz extracelular, evaluación, 1804
músculo liso
evaluación, 1804
fisiología, 1744
isoforma de miosina, 1745
óxido nítrico sintetasa, 1804
sustancias vasoactivas inyectadas, priapismo, 1761
ultraestructura, estudio, 1804
densos citoplasmáticos, 412
de Donovan, en granuloma inguinal, 744
embrioides, en tumores del saco vitelino, 3150
esponjoso, 73*f*, 74, 4258
anatomía funcional, 1741
drenaje venoso, 1742, 1742*f*
en la erección peniana, hemodinámica, 1744
función, durante la erección peniana, 1740*c*
extraño(s)
fístula vesicovaginal, 1304
en el tracto urinario superior, extracción ureteroscópica, 3638
de Lewy, 1022
perineal, 1199, 1200*f*, 1201*f*, 1205, 4265
defectos, 1206*c*, 1208
examen, 1213
Cuestionario/s
en disfunción eréctil, 1774
en evaluación neurourológica, 979
incontinencia, 1209, 1209*c*, 1210*c*
para paciente(s)
con disfunción miccional, 979
con prostatectomía, con incontinencia posoperatoria, 1150, 1150*c*
validados de incontinencia (UDI), 1209, 1209*c*, 1210*c*
formulario acortado (UDI-6), 1209, 1209*c*, 1210*c*
Cuestiones psicosexuales, hipospadias, 2531
Culdeplastia. Véase *Culdoplastia*
Culdoplastia
abdominal, 1222*c*
definición, 1222*c*
de Halban, definición, 1222*c*
de McCall, definición, 1222*c*
de Moschcowitz, definición, 1222*c*
vaginal, 1222*c*
Culdotomía, definición, 1222*c*
Cultivos tisulares, en infecciones de las vías urinarias, 580
Curva "con forma de hoz", en uréter pericavo, 468, 468*f*
Curvatura del pene, 2551. Véase también *Enfermedad de Peyronie*
evaluación, 2510
erección
artificial, 2502, 2503*f*
farmacológica, 2502
ortoplastia
desensamblaje peniano total, 2504
injerto
dérmico, 2504, 2505*f*
de túnica vaginal, 2504
liberación y transferencia de piel, 2502
plicatura de la túnica albugínea, 2503*f*, 2504
principio de Heineke-Mikulicz, 2502
en reparación de hipospadias, 2502, 2503*f*, 2505*f*, 2510
rotación del cuerpo, 2504
técnica
de Nesbit, 2502
de plicatura, 2502
recurrencia, después de reparación de hipospadias, 2529
CYP17, como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3292
CYP3A4, como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3292
Cystopaz-M. Véase *Sulfato de hiosciamina*
Cytospaz, 1055

D

D-penicilamina, para cálculos de cistina, 3579
Daclizumab, como inmunosupresor, 398, 398*c*, 398*f*
Dactinomicina, para tumor de Wilms, 2709
Dantroleno
para disfunción miccional, 1103
para hipertermia maligna, 1103
urofarmacología, 1101, 1103
Daño celular, en preservación de trasplantes celulares, 387
Darifenacina
para disfunción miccional neuromuscular, 1056
urofarmacología, 930, 1056
Debilitación, disfunción eréctil, 1760
Defectos por sección vesicouretral, 4309, 4310*f*
Defensa del huésped, alteración, en prostatitis bacteriana, 659
Deficiencia
de adenina fosforribosil transferasa, cálculos de dihidroxiadenina, 3580
de 17alfa-hidroxilasa, 2632
de 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 2631
hiperplasia suprarrenal congénita, 2629
hipospadias, 2494
de 11beta-hidroxilasa, hiperplasia suprarrenal congénita debida a, 2629
de 17beta-hidroxiesteroide oxidorreductasa, 2632
de 21-hidroxilasa, hiperplasia suprarrenal congénita, 2627, 2628, 2628*f*
intrínseca esfinteriana, 968
en ancianos, 1332
cabestrillo pubovaginal, 1248
causas, 1125, 1125*c*
y cirugía de incontinencia, 1252
definición, 1125, 1130
diagnóstico
en mujeres, 1280
prueba de esfuerzo para incontinencia, 980
disfunción miccional, 1129
factores de riesgo, 1130
e hipermovilidad uretral, 1129, 1243
terapia con inyecciones, 1280, 1288
incontinencia urinaria de esfuerzo secundaria, terapia con inyecciones, 1279
inducida
por deficiencia de estrógenos, 1130
por radiación, 1130
lesiones neurológicas que producen, 1130
en mujeres, 1124
edad, 1332
posoperatoria, 1130
presión del punto de pérdida durante la maniobra de Valsalva, 990, 1136
tratamiento, 1138*c*. Véase también *Esfínter artificial*
de 17,20-liasa, 2632
de separación de la cadena lateral del colesterol, 2631
de vitamina B12, luego de cistoplastia de ampliación, 2757
Definición(s)
de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de hipertensión, 249
en "anzuelo", en uréter pericavo, 468, 468*f*
en cabeza de cobra, con ureterocele simple, 2218, 2219*f*
espinal, tratamiento de los cálculos urinarios, 3705
ortopédicas, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314*c*, 2315
peniana secular (hipospadias cripples)
definición, 2530
tratamiento, 2530
en los pies
con extrofia cloacal, 2374
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
en SST, con prótesis peniana, 1844, 1845*f*
Degeneración estriatonígrica. Véase *Atrofia multisistémica*
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 3853, 3854*f*
cambios relacionados con la edad, 1791
y disfunción eréctil, 1792
efectos fisiológicos, 1792
y función sexual femenina, 1877, 1878
metabolismo, 3857
síntesis, 1362, 1363*f*
sulfato (DHEAS)
cambios relacionados con la edad, 1791
síntesis, 1362, 1363*f*
tratamiento de reposición, en mujeres, dosificación y administración, 1893
Dehiscencia de las heridas, después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
Deleción
cromosómica
del cromosoma
4p, criptorquidia, 2576*c*
9, en cáncer de vejiga, 3005

9p, criptorquidia, 2576*c*
11q, criptorquidia, 2576*c*
13q, en cáncer de vejiga, 3006
13q, criptorquidia, 2576*c*
17p, en cáncer de vejiga, 3006
18q, criptorquidia, 2576*c*
definición, 2858*c*
Delirio, e incontinencia, en ancianos, 1329, 1329*c*
Demencia
disfunción miccional, 1021
incontinencia, 1021, 1333
en ancianos, 1020, 1332
manejo, 1021, 1338
Denonvilliers, fascia, 49, 58, 59, 59*f*, 1204
Densidad, de la orina, 105
Depresión
con cistectomía radical, 3072
y disfunción sexual femenina, 1882, 1884
disfunción sexual masculina, 1806
incontinencia, 1167
morbilidad cardiovascular, 1065
Derivación
urinaria
cálculos que complican, manejo quirúrgico, 3717
para cistitis intersticial, 715
continente, 4151
con ampliación rectal con válvula, 4162, 4162*f*
conversión del conducto en un reservorio continente, 4192
cuidados posoperatorios, 4154
esfínter artificial, 1299
en niños, 2770
resultados, 2777
ureterosigmoidostomía, 2771
válvula/s
con colgajo, 2772
alternativas, 2775, 2776*f*
resultados, 2774
técnica, 2773, 2774*f*
en forma de tetilla, 2772, 2773*f*
hidráulicas, 2776
ileocecal, 2775
vesicostomía continente, 2777, 2778*f*
resultados, 2777
técnica, 2777, 2779*f*
en paciente con extrofia, 2369
preparación del paciente, 4152
procedimiento
de cistectomía, 4152, 4153*f*
de hemi-Kock y reservorio en T, con recto valvulado, 4163, 4164*f*
rectal vesical, 4156
con reservorio(s)
para cateterismo continente, 4166, 4167*f*
atención general, 4169
metodología, 4168
de colon derecho, con íleon terminal invaginado, 4178
cuidados posoperatorios, 4181
procedimientos, 4178, 4182*f*
gástrico, 4189, 4190*f*, 4191*f*
ileal continente (reservorio de Kock), 4170, 4172*f*
de Indiana, 4181
cuidados posoperatorios, 4185
procedimiento, 4183, 4184*f*
de Mainz
cuidados posoperatorios, 4175, 4177, 4178*f*
procedimiento, 4175, 4176*f*
con reservorio de Penn, 4187, 4188*f*
rectosigma de tipo Mainz II, 4165, 4165*f*
en T, 4172, 4173*f*, 4174*f*
selección del paciente, 4151
técnicas
de colocación de grapas reabsorbibles, 4192
quirúrgicas, 4192
cuidados posoperatorios, 4194
para reservorio
de colon derecho, 4192, 4194*f*
engrapado en W, 4193, 4196*f*
sigmoide engrapado, 4193, 4195*f*
ureterosigmoidostomía, 4156, 4158*f*, 4159*f*
con válvula ileal hidráulica de Benchekroun, 4188
con vejiga rectosigmoide plegada, 4157
cuidados posoperatorios, 4157
procedimiento, 4157, 4160*f*, 4161*f*
para disfunción miccional neuromuscular, 1088
para disinergia detrusor-esfínter, 1043
para incontinencia posprostatectomía, 1162
para inestabilidad del detrusor, 1140
intestinal, 4131
cálculos, 4142
cáncer asociado, 4143
complicaciones metabólicas, 4138
absorción anormal de fármacos, 4140
alteración del sensorio, 4140
anormalidades electrolíticas, 4138
crecimiento y desarrollo, 4141
osteomalacia, 4141
conducto
colónico, 4134
complicaciones, 4135, 4137*c*, 4138*c*
procedimiento, 4135
con colon
sigmoide, 4135, 4136*f*
transverso, 4135, 4137*f*
para conducto ileocecal, 4135
ileal, 4131
complicaciones, 4132, 4134*c*, 4134*f*
procedimiento, 4131, 4132*f*
yeyunal, 4133
complicaciones, 4134, 4135*c*
procedimiento, 4133
deterioro renal ulterior, 4130
función renal necesaria, 4131
infección, 4142
intestino corto, 4142
manejo del conducto, 4137
motilidad intestinal, 4142
preparación, 4131
problemas nutricionales, 4142
vesicostomía ileal, 4136
en mielodisplasia, 2445
ortotópica, 4199
antecedentes de radioterapia pelviana, 4213
calidad de vida ulterior, 4228
colocación de suturas mecánicas reabsorbibles, 4227
conducto extramural tapizado por serosa, 4220, 4221*f*
evolución, 4199, 4200*c*, 4202*f*
mecanismo
antirreflujo, 4214
de continencia, 4204
neovejiga ileal (Hautmann), 4218, 4218*f*
neovejiga ileal tipo reservorio en T, 4221, 4222*f*, 4223*f*
preservación de la continencia, 4205
principios, 4202
recurrencia de cáncer de vejiga luego de cistectomía, 4208
pelviana, 4212
uretral, 4208
reservorio
de colon derecho, 4224
ileal ortotópico de Kock, 4219, 4220*f*
ileocolónico (Le Bag), 4224, 4226*f*
de Mainz, 4224, 4225*f*
sigmoide, 4224, 4227*f*
vesical ileal, 4218
resultados, 4225, 4228*c*
selección de los pacientes, 4204
sustituto de vejiga ileal de Studer, 4219, 4219*f*
técnicas, 4217
de Camey II, 4217, 4218*f*
vejiga en S, 4218
en paciente con extrofia, 2369, 2396
con vejiga pequeña inapropiada para el cierre, 2344
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
supravesical, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
transitoria, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
en trasplante renal, 393, 394, 394*f*
en tuberculosis, 828
ventriculoperitoneal, efectos del neumoperitoneo, en niños, 2807
vesicoamniótica, in utero
colocación, 1964, 1964*f*
resultados, 1964, 1965*f*
Dermatansulfato, de próstata, 1359
Dermatitis
alérgica, de los genitales masculinos, 781, 783*c*, 797*f*
artefacta, de los genitales masculinos, 784
de contacto, de los genitales masculinos, 782
de genitales masculinos
de contacto, 781
eccematosa o alérgica, 781, 783*c*, 797*f*
facticia, 784
seborreica, 780
eccematosa, de los genitales masculinos, 781
herpetiforme, de los genitales masculinos, 783
seborreica, genital, 780
por *Toxidendron* (hiedra venenosa), 782
Dermatofibromas, de los genitales masculinos, 791
Dermatomas, 981, 981*f*
Dermis papilar, 4254
Dermopatía restrictiva, hipospadias con, 2498*c*
DES. Véase *Dietilestilbestrol (DES)*
Desarrollo, con derivación urinaria de conducto, 4141
Desbridamiento, de gangrena de Fournier, 642
Descendina, en descenso testicular, 2570
Descenso renal, en reparación de estrechez ureteral, 542
Descentralización parasimpática, 1039, 1063
Descubrimiento de drogas racionales, 2897
Desderivación urinaria, en niños, 2781
para patología original y nueva, 2782
resultados, 2782
Desensamblaje peniano total. Véase *Técnica de desmantelamiento del pene*
Deseo sexual, femenino, 1880
Desepitelizados, segmentos intestinales, 2831
Deshidratación, en la disfunción temprana del injerto renal, 400, 401*c*
Desipramina, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Desmina, 1357
Desmopresina
contraindicaciones, 1084
para disfunción miccional, 1084
para enuresis nocturna, 1084, 2482, 2482*c*
para incontinencia, en paciente con extrofia después de reconstrucción, 2366
para polaquiuria nocturna, 1084
precauciones, en ancianos, 1341
para trastornos de la concentración urinaria, 1084

Desmopresina *(Cont.)*
en niños, 1938
Desnutrición
infección por *Candida*, 866
en insuficiencia renal crónica, 329
Desplazamiento antigénico, en genoma viral, 372
Despolarización, de las células musculares ureterales, 413
Desproporción de ureterocele, 2209, 2209*f*
Determinantes sexuales, masculinos, 2561
Detrol. Véase *Tolterodina*
Detrusorrafia, 2767, 2768*f*
laparoscópica, en niños, 2815
Detumescencia
comunicación intercelular, 1752
hemodinámica, 1743, 1744*f*
neurotransmisores, 1748
vías neurales, 1745
Dexametasona, para hiperplasia suprarrenal congénita, 2629
DHEA. Véase Dehidroepiandrosterona (DHEA)
DHEAS. Véase *Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS)*
DHT. Véase *Didhirotestosterona (DHT)*
Diabetes
insípida
megauréter, 2288
nefrogénica, 1961
genética, 2017
hipernatremia, 225, 225*c*
inducida por fármacos, 2017
ligada al cromosoma X, 2017
en nefropatía por células falciformes, 2013
en niños, 2017
secundaria, 2017
mellitus
aspergilosis, 875
y cistitis intersticial, 691
criptococosis, 877
después de trasplante renal, 406
disfunción
eréctil, 1617, 1759, 1777
fisiopatología, 1757
miccional, 1015*c*, 1040
patogenia, 1041
disfunción sexual femenina, 1882, 1884
distensibilidad vesical, 986
enfermedad de Peyronie, 1857
estenosis aterosclerótica de la arteria renal, 261
gastroparesia, 1047
en hombres, anomalías de la emisión seminal, electroeyaculación, 1712
infección(es)
por *Candida*, 866, 867
por *Torulopsis glabrata*, 874
de las vías urinarias, 598
insuficiencia renal crónica, 317, 317*c*, 329
megauréter, 2288
mucormicosis, 879
secuelas urológicas, 95
vejiga neurogénica sensitiva, 971
Diacilglicerol, en peristaltismo ureteral, 420, 420*f*
Diafragma
pelviano, 48, 58*f*, 1197, 1197*f*, 1198*f*, 1201*f*
contracción, 61
urogenital, 51, 54*f*, 73, 1198, 1200*f*, 1205, 1874
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV)
clasificación de la disfunción sexual, 1881
definición y disfunción sexual, 1881
Diagnóstico
fetal, 1949. Véase también *Ecografía, fetal*
de agenesia renal, 1957
bilateral, 2065
de ano imperforado, 1957
de anomalía(s)
cloacal, 1957
genitales, 1957
penianas, 1957
errores, 1958
de extrofia
cloacal, 1957, 2371
vesical clásica, 1957, 1957*f*, 2340, 2341*f*
de megauréter, 2284
de megauretra, 1952, 1953*f*
de neuroblastoma, 1957, 1958*f*
de obstrucción
de la salida vesical, 2411, 2411*f*
de la unión
pieloureteral, 1953, 2179, 2182
ureterovesical, 1953
de poliquistosis renal autosómica recesiva, 1956, 1956*f*, 2122
evaluación posnatal y manejo, 1969
de reflujo vesicoureteral, 1953, 2240
errores, 1958
de riñón
displásico multiquístico, 1955, 1955*f*
evaluación posnatal y manejo, 1969
en herradura, 2083
de síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309, 2315
de uraco permeable, 2387
de uréter ectópico, 1955, 2200
de ureterocele, 1954, 1955*f*, 2207
de válvulas uretrales posteriores, 1954, 1954*f*, 2411, 2411*f*, 2416, 2418
errores, 1958
molecular, 2895
genética molecular, 2896
inmunohistoquímica, 2895
proteomas, 2897
tecnología de biochips, 2896
prenatal. Véase *Diagnóstico fetal*
Diálisis. Véase *Hemodiálisis*
peritoneal
en insuficiencia
renal
aguda, 310, 328*c*
crónica, 325, 328*c*
Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI), 325
Diamino oxidasa, en metabolismo de poliamina, 1396
Diapédesis, 363
Diario(s)
de micción, 1052, 1133, 1209
en la evaluación
de la capacidad vesical funcional máxima, 1188
neurourológica, 980
en la incontinencia
geriátrica, 1334, 1335, 1335*c*
mixta, 1188
e ingestión, en la incontinencia posprostatectomía, 1157
en la terapia conductual para la incontinencia, 1169
en tratamiento no quirúrgico de la incontinencia, 1185
vejiga, 1052. Véase *Diario(s) de micción*
Diarrea
por *Clostridium difficile*, con preparados intestinales antibióticos, 4109
luego de cistoplastia de ampliación, 2756
relacionada con antibióticos, 4109
Diastasis de los rectos, ptosis palpebral, y displasia de cadera, criptorquidia, 2578*c*
Diastematomielia, 1036
Diazepam
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
para prostatitis, 674
urofarmacología, 1102
Dibenzyline. Véase *Fenoxibenzamina*
Dieta(s)
con cálculos de cistina, 3579
para cálculos de estruvita, 3577
como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3294, 3304
e hiperplasia prostática benigna, 1435
hipoproteica, para insuficiencia renal crónica, 322
para litiasis urinaria, 3544, 3594
para prevención del cáncer de vejiga, 3019
Dietilbestrol (DES)
para cáncer de próstata, 3496, 3503
exposición in utero, efectos sobre los hombres, 1618, 1654
tumores de células germinales testiculares, 3154
Dietilcarbamazepina
para filariasis, 853
profiláctica, 853
para oncocerciasis, 854
Difenoxivenzamina, para prostatitis, 673
Diferenciación sexual, 2609. Véase también *Genitales; Gónada(s)*
anormal, 2618, 2619*c*
evaluación y manejo, 2637, 2638, 2639*f*
gonadal, 2618
hermafroditismo, 2625, 2625*f*
regresión testicular, 2624
seudohermafroditismo. Véase *Seudohermafroditismo*
síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, 2637
testículos evanescentes, 2624
eventos morfogenéticos, 1578
mecanismos moleculares, 1578, 1925
normal, 2609
etapa gonadal, 2613, 2614*f*
fenotípica, 2615, 2616*f*
función gonadal, 2614, 2615*f*
psicosexual, 2617
sexo cromosómico, 2609, 2610*f*
Diflucan, costo, 888*c*
Difluorometilornitina, para prevención del cáncer de vejiga, 3049
Difteria, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Digoxina, interacciones con azoles, 889*c*
Dihidropiridinas, incontinencia, en ancianos, 1330*c*, 1331
Dihidrotestosterona (DHT)
cambios relacionados con la edad, 1791
y desarrollo de las glándulas sexuales accesorias masculinas, 1352, 1377
en descenso testicular, 2568
en diferenciación
genital, 2541
sexual masculina, 2563
efectos
sobre
el epidídimo, 1603
la próstata, 1362
formación, 1359, 1361, 1363*f*, 1365, 1367*f*, 1368, 1418, 1419*f*
en las mujeres, 1877
y función sexual femenina, 1877, 1878
en hiperplasia prostática benigna, 1419
niveles plasmáticos, 1361*c*, 1362
en próstata, 1362, 1418, 1419*f*
secreción fetal, 2614
tratamiento, antes de reparación de hipospadias, 2499
Dilatación
con balón
para estrechez
ureteral, 532
abordaje
anterógrado, 532, 534*f*
retrógrado, 532, 533*f*
resultados, 533
ureteroentérica, 546-547
para prostatitis, 675
en ureteroscopia, 3628

consecuencias
para dilatación del trayecto suprapúbico, 3630
indicaciones, 3629
tipos de dilatador, 3628
del trayecto, en nefrostomía percutánea, 3652, 3652*f*, 3758
catéteres con balón, 3655, 3655*f*, 3656*f*
dilatadores
aponeuróticos, 3653, 3653*f*
coaxiales metálicos, 3654, 3655*f*
equipo dilatador Amplatz, 3653, 3654*f*, 3655*f*
uretral, 123, 4288
indicaciones, 123
preparación del paciente, 124
técnica, 124, 124*f*
Dilatadores
aponeuróticos, metálicos, 3653, 3653*f*
con balón, ruptura, 3639
coaxiales de metal, para nefrostomía percutánea, 3654, 3655*f*
Diltiazem
efecto, sobre la función ureteral, 439
para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340*c*
urofarmacología, 929*c*, 938
Dinámica, fatiga, fragmentación de cálculos, 3742
Dióxido de carbono, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3813
en niños, 2805
Dipetalonema, especies. Véase *Filariasis*
Diploidía, definición, 2858*c*
Dirofilaria, especies. Véase *Filariasis*
Disco(s) intervertebral(s)
enfermedad, disfunción miccional, 1015*c*, 1038
herniación, priapismo, 1762
Disecante, aneurisma, de arteria renal, 284, 285*f*
Disección
de ganglios linfáticos
pelvianos
en estadificación del cáncer de próstata, 3367
inguinal. Véase *Linfadenectomía inguinal*
laparoscópica, 4022, 4041, 4042*c*
ampliada, 4045
atención posoperatoria, 4045
extraperitoneal, 4044
espacio quirúrgico, 4044, 4044*f*
preparación preoperatoria, 4042, 4042*f*
resultados, 4045, 4045*c*
transperitoneal, 4042
espacio quirúrgico, 4042, 4043*f*
pasos, 4043, 4043*f*, 4044*f*
con prostatectomía radical, 3395
retroperitoneales
laparoscópica, 3209
para cáncer de testículo, 4045, 4046*c*
abordaje quirúrgico, 4046
abordaje transperitoneal, 4047, 4047*f*
atención posoperatoria, 4049
derecha, 4047
disección
interaortocava, 4048, 4048*f*
paracava y precava, 4048
de los vasos testiculares, 4047
espacio quirúrgico, 4047
izquierda, 4048
posquimioterapia o posradioterapia, 4048
preparación preoperatoria, 4046
resultados, 4049, 4049*c*
posquimioterapia, para tumores testiculares, 3216
para rabdomiosarcoma, 2698
para tumores de células germinales, testiculares, 3202
de bajo estadio, 3209
laparoscópica, 3209
no seminomatoso, 3168, 3170*f*, 3177
quimioterapia ulterior, 3174
técnicas quirúrgicas, 3202
evolución, 3202, 3203*f*, 3204*f*
para exposición del retroperitoneo, 3204, 3205*f*
para linfadenectomía, 3207, 3207*f*
neuroestimulación intraoperatoria, 3209
con preservación de los nervios, 3208, 3208*f*
para tumores de las células intersticiales, testiculares, 3181
laparoscópica de las vesículas seminales, 4051
contraindicaciones, 4051
indicaciones, 4051
resultados, 4053
técnica(es)
alternativas, 4051
quirúrgica, 4051, 4052*f*
Disfalia, 2553, 2553*f*
Disfunción
eréctil, 1833
anamnesis, 1776, 1777*c*
con antidepresivos tricíclicos, 1065
arteriogénica, 1757
en atrofia multisistémica, 1024
cavernosa (venogénica), 1757
componente fibroelástico, 1758
endotelio, 1758
músculo liso, 1758
uniones comunicantes, 1758
ciclismo, 1805
cirugía, 1833, 1856
asesoramiento del paciente, 1834, 1834*c*
historia, 1772
incisión, 1834
procedimientos vasculares, 1833. Véase también *Revascularización del pene*
vascular, 1850
clasificación, 1754, 1755*c*, 1755*f*
compleja, 1821
evaluación del flujo sanguíneo peniano, 1794
manejo, hormonas, 1792
definición, 1772, 1773
dehidroepiandrosterona (DHEA), 1792
derivación del paciente, 1780
después de trasplante renal, 404, 405*f*
causas potenciales, 404*c*
opciones terapéuticas, 405*c*
diagnóstico, 1773*c*, 1774
enfoque dirigido a los objetivos, 1774, 1775*f*
estudios, 1774, 1774*c*, 1775*f*
perspectivas, 1763
en encefalopatía de Wernicke, 1048
endocrinológica, 1789
en enfermedad de Peyronie, 1859
enfermedad sistémica, 1760
envejecimiento, 1759
epidemiología, 1753
estudio bioquímico, 1793
evaluación del paciente, 1773, 1773*c*
mediciones basadas en evidencias, 1794, 1800
modelo del proceso de asistencia, 1773
pruebas
adicionales, 1780
endocrinológicas, 1789
puntajes de síntomas de la función sexual, 1774
evaluación vascular, 1792
examen físico del paciente, 1777
en exceso de estrógenos, 1646
factores de riesgo vascular, 1771
farmacoterapia, 1771
andrógenos, 1807, 1807*c*
condicionantes
centrales, 1809
periféricos, 1809
fármacos de acción
central, 1809
periférica, 1811
historia, 1772
iniciadores
centrales, 1809
periféricos, 1809
intrauretral, 1814
inyección intracavernosa, 1815, 1815*c*
aceptación del paciente, 1820
combinaciones de fármacos, 1818
contraindicaciones, 1820
efectos adversos y colaterales, 1820
eficacia, en diferentes tipos de disfunción eréctil, 1819
mejoría en la erección espontánea, 1819
tasa de abandono de los pacientes, 1820
preparados orales, 1808, 1809
transdérmica, 1814
a través del glande, 1815
fisiopatología, 1753
en hiperprolactinemia, 1646
incidencia, estudios, 1754
inducida por fármacos, 1758
tratamiento, 1805
luego
de cistectomía radical, 3095
de crioterapia, para cáncer de próstata, 3481
de lesión uretral, 4087, 4089
de prostatectomía radical, 3387, 3387*f*, 3389*f*
prótesis peniana, 3444
retropúbica, 3425
neurógena, 1755
orgánica, 1776, 1777*c*
factores de riesgo, 1776, 1777
perspectiva histórica, 1739
posprostatectomía, 1571
prevención, 1756
prevalencia, 1754
primera conferencia internacional, 1773, 1777, 1778
prueba(s)
hormonales, 1789
de laboratorio, 1778
psicofisiológicas, 1784
psicogénica, 1754, 1776, 1777*c*, 1785
relacionada con priapismo, 1760
remedios naturopáticos, 1772
terapéutica intrauretral, 1814
tratamiento
dispositivo de constricción al vacío, 1820
efecto placebo, 1833
ejercicios de los músculos del piso pelviano, 1806
enfoque
dirigido hacia los objetivos, 1773, 1774, 1775*f*
psicológico, 1772
farmacológico. Véase *Disfunción eréctil, farmacoterapia*
historia contemporánea, 1772
hormonal, 1806
modelo del proceso de asistencia, 1773
no quirúrgico, 1805, 1834
opciones, 1773, 1774*c*
costos, 1779*c*
discusión con el paciente, 1779
estudios diagnósticos, 1774, 1774*c*
ventajas y desventajas, 1779*c*
perspectivas, 1763, 1821
históricas, 1833
quirúrgico. Véase *Disfunción eréctil, cirugía*

Disfunción *(Cont.)*
terapia psicosexual, 1806
tratamiento no quirúrgico, 1805
del esfínter, intrínseca. Véase *Deficiencia intrínseca esfinteriana*
esfinteriana, en niños, 2246
eyaculatoria
infertilidad, 1657
en lesión de la médula espinal, 1658
hepática, en carcinoma de células renales, 2939
intrínseca del esfínter
definición, 1256
presión de cierre uretral máxima, 1256
tratamientos alternativos, 1258
miccional. Véase también *Incontinencia*
accidente cerebrovascular del tronco encefálico, 1020
en anemia perniciosa, 1037
antecedentes
genitourinarios, 978
del paciente, 977
de acontecimientos antes de que se observaran los síntomas, 977
auxiliares, 979
síntomas actuales, 978
urinarios, 978
aprendida, 1043
en ataxia cerebelosa, 1021
causas, 964
cirugía pelviana radical, 1015*c*, 1039
clasificación, 969, 1015
de Bors-Comarr, 969, 969*c*, 972
de Bradley, 970
funcional, 964, 964*c*, 974, 1016, 1016*c*
ampliada, 964, 964*c*
de Hald-Bradley, 970, 970*c*
de la International Continence Society, 973, 973*c*
de Lapides, 971, 971*c*
sistema
de circuitos, 970
ideal, características, 969
urodinámica, 972, 972*c*
cuestionario para el paciente, 979
déficit de combinación, 974
en demencia, 1021
en diabetes mellitus, 1015*c*, 1040
patogenia, 1040
en discopatía, 1015, 1038
en disfunción del cuello vesical, 1044
disfunción
intestinal, 979
sexual, 979
con disrafismo
espinal oculto, 1037
neuroespinal, 1036
en niños, 2434
con disreflexia/hiperreflexia autonómica, 1015*c*, 1034
en distrofia
miotónica, 1049
simpática refleja, 1028
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
en encefalopatía de Wernicke, 1048
en enfermedad
cerebrovascular, 1019
de Lyme, 1026
medular, 1025
de Parkinson, 1015*c*, 1022
envejecimiento, 1050
en esclerosis múltiple, 1015*c*, 1025
tratamiento, 1085
en esclerosis sistémica, 1048
en esquistosomiasis, 1027
en esquizofrenia, 1047
estudios cinetológicos, 1005, 1006*f*
evaluación neurológica del paciente, 977
fisiopatología, 967
con gastroparesia, 1047
en hidrocefalia con presión normal, 1021
en hipertiroidismo, 1047
en infección
anogenital por virus herpes simple, 1040
por herpesvirus, 1040
en lesión
encefálica traumática, 1021
de la médula espinal
correlación neurológica y urodinámica, 1033
en mujeres, 1035
reflujo vesicoureteral, 1035
sacra, 1031, 1032*f*
suprasacra, 1029, 1030*f*, 1031*f*
con meningomielocele, 1036, 1038
en miastenia grave, 1047
en mielitis transversa, 1036
en mielodisplasia, 1036
en mielopatía cervical, 1036
neurogénica/neuropática. Véase también *Disfunción miccional, neuromuscular*
clasificación, 970, 970*c*
de Bors-Comarr, 969, 972
investigación, adelantos, 1017
megauréter, 2288
en niños, 2431
en pacientes infectados por HIV, pronóstico, 1027
patrones, 1015, 1015*c*
reflujo vesicoureteral, 1035
neuromuscular, 1013. Véase también *Disfunción miccional, neurogénica/neuropática*
patrones, 1015, 1015*c*
terapia farmacológica, 1053
tratamiento, 1051
para facilitar el llenado vesical/almacenamiento de orina, 1052
neuroplasticidad, 1017
en niños
evaluación, 983, 1992, 2532
urodinámica, 983, 2432
con infecciones de las vías urinarias recurrentes, 2033
con lesión de la médula espinal, 2456
mielodisplasia, 2434
neuropática, 2431
y reflujo vesicoureteral, 2245*f*, 2246
signos y síntomas, 2246
preocupantes, 2484, 2484*c*
no neurógena, megauréter, 2288
oculta, 1043
en paciente geriátrico, 1327. Véase también *Pacientes geriátricos, incontinencia*
en pacientes infectados por HIV, 1026
en parálisis cerebral, 1015*c*, 1022, 2455
en paraparesia espástica tropical, 1026
en paraplejía espástica hereditaria, 1026
patología asociada, identificación videourodinámica, 1005
plasticidad de la función de los órganos blanco, 1017
en poliomielitis, 1037
poscistouretropexia, 1250
posoperatoria, con cirugía de suspensión retropúbica, 1250
pruebas electrofisiológicas, 1005
relacionada con la radiación, 1049
reparación de fístula uretrovaginal, 1314
con shock medular, 1029
en síndrome
de Guillain-Barré, 1042
de Isaacs, 1048
de la médula fijada, 1037
de Shy-Drager, 1015*c*, 1024
síntomas neurológicos asociados, 979
en siringomielia, 1027
con tabes dorsal, 1037
terapia génica, 950, 950*f*
tratamiento, 974
en atrofia multisistémica, 1024
en la demencia, 1021
en enfermedad de Parkinson, 1023
en esclerosis múltiple, 1025
factores del paciente, 1051, 1051*c*
en lesión de la médula espinal, 1034
en mujeres, 1036
sacra, 1032
suprasacra, 1030
objetivos, 1051, 1051*c*
en paciente con accidente cerebrovascular, 1020
régimen, razones para el cambio o el aumento, 1051, 1051*c*
con tumor encefálico, 1015*c*, 1021
videourodinamia, 1003
renal
aloinjerto, daño renal, 316
asociada con SIDA, 768
balcánica, cáncer vesical asociado, 3022
por células falciformes, 318
en niños, 2010, 2013
por hierbas chinas, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2991, 3023
por IgA (enfermedad de Berger)
hematuria, 107
en insuficiencia renal crónica, 317
inducida por contraste, 133
isquémica
ateroembolia, 259
características clínicas, 261, 261*c*
diagnóstico, 268
fisiopatología, 258, 259*f*
reconstrucción de la arteria renal, 3965
tratamiento quirúrgico, selección del paciente, 268, 269*f*, 272*f*
megauréter, 2288
membranosa, en niños, 2015
obstructiva
causas, 448*c*
congénita, acidosis tubular renal, 1937
con pérdida de sodio, 494. Véase también *Fenómeno de diuresis posobstructiva*
por pigmentos, en necrosis tubular aguda, 300
por reflujo
historia natural y prevalencia, 603
pielonefritis crónica asociada, 602
tóxica, en neonatos, 1944
tropical, 856
sexual
en antecedentes del paciente, 93. Véase también *Disfunción eréctil; Priapismo*
como efecto colateral de la hormonoterapia, 3493
femenina, 1881
clasificación, 1210, 1881
definición, 1881, 1889
epidemiología, 1887, 1887*f*
estudios
medidas de calidad de vida, 1889
recomendaciones del International Consensus Development Panel, 1889
etiología, 1882
factores que afectan, 1211
investigación, 1873, 1894
recomendaciones, 1894
poshisterectomía, 1894
prevalencia, 1873
con prolapso de los órganos pelvianos, 1210
subtipos, 1881
sufrimiento personal asociado, 1888
medida, 1889
tipos, 1881
tratamiento, 1891, 1891*f*

adelantos (direcciones futuras), 1894
consideraciones éticas, 1894
enfoque de equipo, 1873, 1891, 1891*f*
ensayos clínicos
adelantos (direcciones futuras), 1894
pautas de la Food and Drug Administration, 1888
valoración, 1888
masculina
anamnesis, 1776
asesoramiento del paciente, 1860
venooclusiva cavernosa, 1804
Disgenesia
gonadal
45,X, 2620, 2620*f*
46,XX, 2619, 2621
46,XY. Véase también *Seudohermafroditismo*
completa, 2623, 2623*f*
47,XXY, 2619
mixta, 2621
"pura", 2621
infundibulopélvica, 2095, 2096*f*
Disinergia. Véase también *Disinergia detrusor-esfínter*
definición, 1042
detrusor-esfínter, 1042
con ataxia cerebelosa, 1021
causa, 1042
complicaciones, 1043
definición, 1005, 1042
diagnóstico, 1043
en disrafismo neuroespinal, 1036
en distrofia simpática refleja, 1028
estudios cinetológicos, 1005, 1006*f*
en hombres, complicaciones, 1043
con lesión de la médula espinal suprasacra, 1029, 1030, 1030*f*
manejo, 1043
en mielopatía cervical, 1036
en pacientes
con accidente cerebrovascular, 1020
infectados por HIV, 1026-1027
en síndrome de la médula fijada, 1037
en siringomielia, 1027
tipos, 1043
tratamiento, 1098
del esfínter
definición, 1042
externo del detrusor, causa, 1128
liso, 1044
proximal, 1044
Dismorfismo renal, 2109
Disopiramida, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Dispareunia, 1211
en ancianos, 1886
definición, 1882, 1886
con divertículos uretrales, 1317
en la enfermedad de Crohn, 1886
en esclerosis sistémica, 1884
en esquistosomiasis, 840
etiología, 1886
de penetración, 1886
poshisterectomía, 1886
posmenopáusica, 1886
prevalencia, 1886-1887
profunda, 1886
relacionada con la menopausia, 1883
tratamiento, 1894
Dispepsia no ulcerosa, en niños, 1988*c*
Displasia
broncootorrenal, 1994
de cadera, ptosis palpebral con, y diastasis de rectos, criptorquidia asociada, 2578*c*
ectodérmica hipohidrótica, tipo autosómica dominante, hipospadias, 2498*c*
fibrosa, hipertensión renovascular, reconstrucción arterial renal, 3964
frontometafisaria, criptorquidia, 2577*c*
de Lenz, criptorquidia asociada, 2577*c*
Dispositivo(s)
Acucise, para reparación de unión ureteropélvica, 2187, 2188*f*
colector(s) externo(s), 1089
de colocación de clips, para laparoscopia, 3808
de constricción al vacío, en el tratamiento de la disfunción eréctil, 1820
de engrapado, para endoscopia, 3807, 3807*f*
estimuladores de nervios aferentes de Stoller (SANS), 1073, 1183, 1184*f*
eXit descartable de cierre por punción, 3812
InterStim, para vejiga hiperactiva, 1180
meatal(es) uretral(es), para incontinencia de esfuerzo, 1081, 1177, 1186
NEVA, para prueba de tumescencia peniana nocturna, 1784
de sostén Introl del cuello vesical, para incontinencia de esfuerzo, 1178, 1179*f*
Disrafismo(s)
espinal. Véase también *Lipomeningocele; Disrafismo neuroespinal*
definición, 1036
diagnóstico, 2446, 2447*f*
disfunción miccional, 2448
evaluación urodinámica, 983, 2448, 2449
examen ecográfico, 2449, 2449*f*
hallazgos clínicos, 2448, 2448*f*
oculto
disfunción miccional, 1037, 2448
tipos, 2446*c*, 2447
patogenia, 2448
potencial para una función recuperable, 2448, 2449*f*
resonancia magnética, 2449, 2449*f*
neuroespinales
disfunción miccional, 1036, 2434
reflujo vesicoureteral, 2244
Disreflexia/hiperreflexia autonómica, 984
disfunción miccional, 1015*c*, 1034
durante los procedimientos urológicos
manejo, 1035
monitoreo, 1035
manejo, 1035
profilaxis, 1035
signos y síntomas, 1034
Distensibilidad
definición, 1128
vesical. Véase *Vejiga, distensibilidad*
Distribución por sexo, de las infecciones de las vías urinarias en los niños, 2034
Distrofia
miotónica
disfunción miccional, 1049
infertilidad, 1652
muscular, prolapso de los órganos pelvianos, 1196
simpática refleja
en cistitis intersticial, 698
disfunción miccional, 1028
torácica asfixiante de Jeune, 2136*c*
Disuria, 91
con divertículos uretrales, 1317
Ditropan. Véase *Oxibutinina*
XL. Véase *Oxibutinina, de liberación ampliada*
Diuresis
efecto, sobre función ureteral, 427
posobstructiva
después de liberación de obstrucción ureteral bilateral, 493, 494, 494*f*, 495*c*
pacientes en riesgo, 494, 494*f*
tipos, 493*f*
Diurético(s)
ahorradores de potasio, 204
del asa
en insuficiencia renal aguda, 307
en reabsorción de sodio, 194
caliurético, 204
en excreción de potasio, 204, 205*f*
en hiponatremia, 221
incontinencia, en ancianos, 1330*c*, 1331
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
para nocturia, 1085
en reabsorción de calcio, 210
tiazídicos
disfunción eréctil, 1759, 1805
para hiperoxaluria, 3564
para litiasis urinaria, 3596, 3598*c*
en la reabsorción
de calcio, 194
renal de calcio, 194
Diverticulectomía
calicinal renal laparoscópica, 4021
vesical por vía laparoscópica, 4057
Divertículo(s)
calicinal, 2091, 2091*f*, 2163, 2164*f*, 2165*f*. Véase también *Cáliz/(ces) renal/(es), divertículos*
piélico, 2164
nefrolitotomía percutánea, 3763, 3764*f*
extirpación
laparoscópica
para cálculos diverticulares calicinales, 3700
calicinal, 4021
de vejiga, 4057
y prostatectomía suprapúbica, 1562
uretral, en mujeres, 1318
complicaciones, 1322*c*, 1323
cuidados
posoperatorios, 1323
preoperatorios, 1323
resultados, 1322*c*, 1323
técnica de resección, 1321*f*, 1322
de Meckel, en niños, 1988*c*
del uraco, 2388*f*, 2389
de uretra, 2222, 2223*f*
adquiridos, 2222, 2223*f*
congénitos, 2222
y duplicación ureteral de extremo ciego, diferenciación, 2228
y ureterocele, diferenciación, 2210, 2211*f*
uretral, 71, 4270, 4271*f*
congénitos, 2422, 2423*f*, 2424*f*
después de reparación de hipospadias, 2529
en mujeres, 1315
carcinoma, 1316, 1317
complicaciones asociadas, 1317
diagnóstico, 1315, 1317, 1318*f*
epidemiología, 1315
etiología, 1316
evaluación, 1317
imágenes, 1317, 1319*f*, 1320*f*
incidencia, 1315
incontinencia, 1317
localización intraoperatoria, 1320
manejo, en el embarazo, 1318
presentación clínica, 1317
tratamiento quirúrgico, 1318
complicaciones, 1322*c*, 1323
cuidados
posoperatorios, 1322
preoperatorios, 1322
técnica de escisión, 1321*f*, 1322
procedimientos de cabestrillo, 1272
vesical
adquirido, 2385
congénito, 2385
con hiperplasia prostática benigna, 1562
iatrogénico, 2385
y reflujo vesicoureteral, 2263, 2263*f*
en síndrome de Ehlers-Danlos, 1049
tratamiento laparoscópico, 4057
videourodinamia, 1005
Diverticulosis colónica, en poliquistosis renal autosómica dominante, 2127
DMSA. Véase *Ácido dimercaptosuccínico (DSMA)*

DMSO, urofarmacología, 929*c*
DNA. Véase *Ácido desoxirribonucleico (DNA)*
  complementario (cDNA), definición, 2858*c*
DNAc. Véase *Ácido desoxirribonucleico (DNA), complementario*
Dobutamina, para shock séptico, 621*c*
Docetaxel (Taxotere), para cáncer de próstata, 3524*c*, 3525, 3526*c*
Dolor
  abdominal
    en enfermedad inflamatoria pelviana, 736
    funcional, 1988*c*
    en niños, 1983, 1987, 1988*c*, 1992, 1993*c*
      causas, 1987, 1988*c*
      evaluación, 1983, 1987
      recurrente, 1988*c*
  en antecedentes del paciente, 88
  en cáncer de próstata, manejo paliativo, 3529, 3529*c*
  del coito, en mujeres. Véase *Dispareunia*
  crónico, posvasectomía, 1731
  con duplicación ureteral de extremo ciego, 2227
  en enfermedad de Peyronie, 1860
  del epidídimo, posvasectomía, 1692
  episódico, obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
  escrotal. Véase *Orquialgia*
  hematuria asociada, 90
  en infección por *Candida*, 866
  luego de cirugía laparoscópica, 3830
  lumbar
    en infecciones de las vías urinarias, 577
    en obstrucción de las vías urinarias, 449
  en niños
    abdominal, 1983, 1987, 1988*c*, 1992, 1993*c*
    escrotal, 1992
    perineal, 1992
    rectal, 1992
  pelviano. Véase también *Síndrome de dolor pelviano crónico*
    causas, en adolescentes, 460*c*
    luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3482
    neuromodulación de las raíces nerviosas sacras, 1140
  peniano
    en antecedentes del paciente, 89
    con tratamiento intrautetral con alprostadil, 1814
  percepción, en infecciones de las vías urinarias, 41*f*, 42
  posoperatoria, en niños, 1983
  en prostatitis, 668
  con prótesis peniana, 1844
  rectal, luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3482
  renal, en antecedentes del paciente, 88
  reparación poshernia, 1730
  sexual. Véase *Dispareunia; Trastornos de dolor sexual; Vaginismo*
  testicular, posvasectomía, 1692
  urológico, 979
  vesical, en antecedentes del paciente, 89
Dominantes, alelos, definición, 2858*c*
Dominio(s)
  de muerte, en apoptosis, 357
  SH2, en transmisión de la señal por medio del TCR, 349
Donante(s)
  cadavérico(s), para trasplante renal, 386
    incisión mediana total con esternotomía, 387, 388*f*
    objetivos de la reanimación, 387
    selección de receptores, 390, 390*c*
    sistema de clasificación por biopsia, 387, 387*c*
    versus donante viviente, 378
  de óxido nítrico
    para disfunción miccional, 1068*c*, 1100
    inyección intracavernosa, 1817
  para trasplante renal
    cadavérico, 386
      incisión mediana total con esternotomía, 387, 388*f*
      objetivos de la reanimación, 387
      sistema de clasificación por biopsia, 387, 387*c*
    selección y preparación, 384
    vivo, 384
      algoritmo para la evaluación, 385*f*
      nefrectomía laparoscópica, 4005, 4006*c*, 4006*f*
      técnicas de diagnóstico por imágenes, 386, 386*c*
      versus donante cadavérico, 378
  vivo(s), para trasplante renal, 384
    algoritmo para la evaluación, 385*f*
    nefrectomía laparoscópica, 4005, 4006*c*, 4006*f*
    técnicas de diagnóstico por imágenes, 386, 386*c*
    versus donante cadavérico, 378
Dopamina
  en función sexual, 1747
    femenina, 1877
    masculina, 1752
  en insuficiencia renal aguda, 308
  para shock séptico, 621, 621*c*
Doxazosín
  efectos adversos y colaterales, 1099, 1100
    en ancianos, 1487
  para hiperplasia prostática benigna, 1483, 1483*c*
    dosificación y administración, 1488
    eficacia, 1488
    versus finasteride y tratamiento combinado, 1497*c*, 1498, 1498*c*
    versus otros bloqueantes alfaadrenérgicos, 1488
  incontinencia, 1132
    en ancianos, 1330*c*
  para síntomas de las vías urinarias inferiores, con hiperplasia prostática benigna, 1561
  urofarmacología, 940, 1100
Doxepina
  para disfunción miccional, 1065
  para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340*c*
  urofarmacología, 1065
Doxicilina
  para enfermedad inflamatoria pelviana, 460
  para sífilis, 743
  para uretritis no gonocócica, 732*c*, 735
Doxorrubicina
  para cáncer
    de próstata, 3523*c*, 3525
    de vejiga superficial, 3054
  para tumor de Wilms, 2709
Drenaje(s)
  del absceso
    perirrenal, 611
    renal, 608
  luego de nefrolitotomía percutánea, 3761, 3763*f*
  manejo posoperatorio, en receptores de trasplantes renales, 396
  de nefrostomía en cola de chancho, 3679
  de la pelvis renal infectada, 609
  percutáneo
    de colecciones
      intrarrenales, 3663
        abscesos, 3665
        quísticas, 3663, 3664*c*, 3665*f*
      perirrenales, 3666
        absceso perinéfrico, 3667, 3668*f*
        hematoma, 3669, 3670*f*
        linfocele, 3669
        urinoma, 3666
    en nefrostomía percutánea, 3656, 3656*f*, 3657*f*
      catéteres de Foley, 3657
      en cola de chancho, 3656
      nefrostomía en asa circular, 3659, 3659*f*
      tubos para reingreso, 3658, 3658*f*
    con obstrucción
      infectada, 3663
      sin infección, 3662
Drogadictos, transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana, 764
DTPA. Véase *Ácido dietilenetriaminopentaacético (DTPA)*
Duloxetina
  para incontinencia, 1066
    de esfuerzo, 1079
  urofarmacología, 941, 1066, 1079
Duodeno
  anatomía, 17, 17*f*
  repliegue quirúrgico (maniobra de Kocher), 17
Duplicación
  del cromosoma
    3q, criptorquidia, 2576*c*
    10q, criptorquidia, 2576*c*
    15q, criptorquidia, 2576*c*
  intestinal, signos y síntomas, 1994
Duramadre liofilizada, procedimiento de cabestrillo que utiliza, 1266
  complicaciones, 1273
Durasphere
  forma de dosificación, 1282
  terapia de inyecciones, 1281, 1281*f*
    para incontinencia de esfuerzo femenina, 1258
    resultados, 1287

E

E-Stim. Véase *Estimulación eléctrica*
EBV (virus de Epstein-Barr)
  pruebas antes del trasplante renal, 381
  relacionado con cáncer, 2888
ECA. Véase *Enzima convertidora de angiotensina (ECA)*
Eccema atópico, de los genitales masculinos, 781
Echinonococcus
  vogeli, 854
  granulosus, 615, 854
  multilocularis, 854
Ecografía, 141
  abdominal
    en agenesia renal bilateral, 2065
    en investigación de infertilidad masculina, 1637
  de absceso
    perirrenal, 610
    renal, 606, 607*f*, 608*f*
  de acidosis tubular renal, en niños, 1937
  agentes de contraste utilizados, 142
  anatomía normal, 145, 145*f*
  de anomalías
    cloacales, 2665, 2666*f*
    del seno urogenital, 2664
  de cálculos renales, 144
  de cáncer de vejiga, 3016, 3029
  de candidiasis renal, en niños, 870
  de colecciones líquidas perinéfricas, 144
  de la columna lumbosacra, en el neonato, 1998
  control, transvaginal, para terapia de inyecciones, 1285, 1285*f*
  diagnóstica, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317, 2317*f*
  de disrafismo espinal, 2449, 2449*f*
  doble, 142, 143*f*. Véase también *Ecografía Doppler, doble*
  Doppler. Véase también *Ecografía*
    de candidatos al trasplante renal, 382
    dilatación arterial, 1798, 1798*f*
      aceleración del flujo sanguíneo, 1798
      criterios para estudio normativo, 1797, 1797*f*
      flujo arterial, 1797
      de poder, 1799

variación de anatomía arterial peniana, 1799
versus angiografía peniana, 1798
dúplex, 141, 143*f*
color, 141, 143*f*
de flujo sanguíneo peniano, 1794, 1795*f*, 1796*f*
disfunción
eréctil, 1799
versus otras evaluaciones basadas en evidencias, 1800
venooclusiva, 1799
en enfermedad de Peyronie, 1861
de epididimitis versus torsión, 738
en hipertensión renovascular, 265
renal, en hidronefrosis congénita, 2184
de flujo sanguíneo peniano, 1796, 1797*f*
forma de la onda tardus-parvus, 142
en modo color, 141, 142, 143*f*
del flujo sanguíneo peniano, 1794, 1795*f*, 1796*f*
de potencia, 142, 143*f*
de flujo sanguíneo peniano
de enfermedad medular quística, 2134, 2134*f*
en escala de grises, 142
del escroto, 145, 146, 147*f*
en investigación de infertilidad, 1636
en niños, 2000
en orquialgia, 1730
de esquistosomiasis urinaria, 837, 838*f*
en evaluación neurourológica, 982
fetal. Véase también *Diagnóstico fetal*
diagnósticos principales, 1953, 1954*f*
de extrofia
cloacal, 2371
vesical, 2340, 2341*f*
hallazgos diagnósticos, 1949, 1950*c*, 1950*f*, 1951*f*, 1952*f*
interpretación, 1949, 1950*c*, 1950*f*, 1951*f*, 1952*f*
de obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
de síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309, 2317, 2317*f*
de filariasis linfática, 853
de glándula suprarrenal, 144, 145, 146*f*
hidronefrosis, 143
indicaciones, 143
de infecciones de las vías urinarias, 582
de insuficiencia renal aguda, 306
para laparoscopia, 3806
de litiasis urinaria, 3584
para litotricia por ondas de choque, 3736
de megauréter, 2290, 2290*f*
en niños, 2000
de obstrucción
de la unión pieloureteral, 505
de las vías urinarias, 449, 450*f*
del pene, 145
de pielonefritis
aguda, 600
enfisematosa, 605
xantogranulomatosa, 613
de poliquistosis renal autosómica recesiva, 2121, 2122*c*, 2122*f*
posnatal, en obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
prenatal
en reflujo vesicoureteral, 2249, 2249*f*
de válvulas uretrales posteriores, 2419
preoperatoria, para reparación de extrofia primaria completa, 2397
principios, 141
de la próstata, 144, 146, 146*f*
para punción percutánea, 3651, 3652*f*
de quiste/s
hidatídicos, 616
renales simples, 2151, 2152*f*, 2154*f*
renal, 144
del uraco, 2389
de riñón, 143, 145, 145*f*, 982
en niños, 2044
técnicas, 142
del testículo, 145, 147
transrectal (ETR), 3327
anestesia, 3330
antecedentes históricos, 3327
biopsia de próstata, 3338, 3356
anterior, 3338
de campo extendido, 3339
dirigida, 3338
lateral, 3339
repetida, 3340, 3340*f*
riesgos y complicaciones, 3332
sextante, 3338, 3339*f*
transperineal, 3341
en crioterapia, para cáncer de próstata, 3475, 3477, 3478*f*
equipamiento, 3327, 3328*f*
estadificación de adenocarcinoma, 3341
compromiso de la vesícula seminal, 3342
estimación del tamaño tumoral, 3341
extensión extracapsular, 3341
indicaciones, 3327
en investigación de infertilidad, 1635, 1636*f*
preparación del paciente, 3329
de próstata, 3333
anatomía zonal, 3333, 3334*f*, 3335*f*
artificios, 3335
procesos malignos, 3336
adenocarcinomas, 3336, 3336*f*
después del tratamiento, 3336
no adenocarcinomas, 3337
variaciones anatómicas, 3335
de prostatitis, 669
técnica por imágenes, 3331
determinación del volumen, 3332
disposición del equipo, 3331
manipulación del transductor, 3331, 3331*f*, 3332*f*
de las vesículas seminales, 4237, 4238*f*
transvaginal
control, para terapia con inyecciones, 1285, 1285*f*
de divertículo uretral, 1318, 1320*f*
de traumatismo
renal, 4065
testicular, 4094
tridimensional, 142
de tuberculosis genitourinaria, 819
de tumores
de células germinales, 3156
testiculares
de células germinales, 3156
en niños, 2718, 2718*f*
del uréter, 144
de ureterocele, 2208, 2208*f*, 2209*f*
de uretra, 1216
de vejiga, 144, 146, 146*f*, 1216
en niños, 2044
de vena cava preureteral, 2231
de las vesículas seminales, 144, 147*f*, 4237, 4238*f*
de vías urinarias superiores, en reflujo vesicoureteral, 2252, 2252*f*
Econazol, 888
Ectima gangrenoso, de genitales masculinos, 788
Ectopia
definición, 2191
renal, 1907
anomalías asociadas, 2073
clasificación, 2071*f*, 2072
cruzada, 2076
anomalías
asociadas, 2079
por fusión, clasificación, 2076, 2076*f*, 2077*f*
bilateral, 2076, 2076*f*
características, 2077, 2078*f*
clasificación, 2076, 2076*f*, 2077*f*
definición, 2076
diagnóstico, 2080
embriología, 2077
con fusión, incidencia, 2076
sin fusión, incidencia, 2076
pronóstico, 2080
signos y síntomas, 2080
solitaria, 2076, 2076*f*, 2078
incidencia, 2076
diagnóstico, 2073
embriología, 2071
incidencia, 2071
inferior, 2076, 2077*f*, 2078
localizaciones, 2071, 2071*f*
nefrolitotomía percutánea, 3765
y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
en paciente con epispadias, 2378
pronóstico, 2074
simple, 2071
superior, 2074, 2074*f*, 2076, 2077*f*, 2079
urolitiasis, 3700
Ecuación
de Laplace, 427, 430
de Nerst, 412
Edad (envejecimiento)
bacteriuria y, en niños, 2033, 2033*c*
cambios neurohumorales y función miccional, 948
como factor en hipertensión renovascular, 260
contractilidad vesical, 947
deficiencia esfinteriana intrínseca, 978
disfunción
eréctil, 1757, 1759
miccional, 1050
sexual femenina, 1882, 1883, 1887, 1888
efecto, sobre la función ureteral, 435, 436*f*
eje hipotalamohipofisario y, en varones, 1578
espermatogénesis, 1579
flujo urinario, 947, 1433
función del detrusor, 947
gestacional, diámetro máximo de los cálices según, 458, 459*c*
incontinencia, 1194, 1194*c*, 1195, 1327
posprostatectomía, 1155
inestabilidad vesical, fisiopatología, 947
niveles de andrógenos y, en mujeres, 1878
prostatectomía radical, 3389, 3390*f*
sensibilidad vesical, 948
velocidad de flujo máximo (Qmax), 993, 994*c*
vías urinarias inferiores, 1327
en varones, 1464
Edema
angioneurótico, en niños, signos y síntomas, 1988*c*
periférico, inducido por fármacos, en ancianos, 1331
renal, con litotricia por ondas de choque, 3743
EDITS. Véase *Erectile Dysfunction Inventory for Treatment Satisfaction (EDITS)*
Educación, en evitación de la infección por HIV, 757
Edulcorantes artificiales, como factor de riesgo del cáncer de vejiga, 2990
Efecto placebo, y tratamiento de la disfunción eréctil, 1833
Efedrina
para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1078
dosificación y administración, 1078
incontinencia, 1132
para incontinencia posprostatectomía, 1161
para priapismo, 1822, 1822*c*
urofarmacología, 929*c*, 1078, 2435*c*
EGF ligado a la heparina, en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*
EGFR-tirosincinasa, en el desarrollo renal, 2107, 2108*c*

EIA (inmunoensayo enzimático), para *Chlamydia trachomatis*, 734
Eicosanoides, en obstrucción ureteral unilateral, 474
Eje
  hipotálamo
    hipofisario, en hombres
      desarrollo puberal, 1577
      envejecimiento, 1578
      gonadal. Véase también *Eje reproductivo*
        en hombres, 1576, 1576*f*
          fisiología, 1607
    hipófisis-testículo. Véase *Eje hipótalamo-hipófisis-gonadas*
  reproductivo. Véase también *Eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal*
    masculino, 1575
      desarrollo, 1578
      fisiología, 1575
      retroalimentación de esteroides, 1577
Ejercicio(s)
  e incontinencia, 1196
  de Kegel. Véase también *Ejercicios del piso pelviano*
    para incontinencia, 1170
    en terapia conductual para incontinencia, 1169
  del piso pelviano, 1052. Véase también *Ejercicios de Kegel*
    para hiperactividad del detrusor, 1139
    para incontinencia, 1170
      esfinteriana, 1139
      de esfuerzo, 1141
      geriátrica, 1342
      posprostatectomía, 1161
EKI-785, 2132
Elasticidad
  definición, 965
  de la vejiga, 965
Elastina
  en estroma vesical, 965
  de pared vesical, 911
Elastómero de siliconas, para procedimientos de cabestrillo, 1266
Electroacupuntura, para disfunción miccional, 1073
Electrocoagulación, para fístula vesicovaginal, 1307
Electrodo(s)
  en cuña, 1550, 1551
  vaporizante
    diseño, 1550
    EVAP, 1550
    de rodilla o cilindro acanalado, 1550
Electroestimulación
  para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1077
  hacia las raíces nerviosas, para facilitar la evacuación vesical, 1095
  para hiperactividad del detrusor, 1139
  para incontinencia
    esfinteriana, 1139
    de esfuerzo, 1077, 1141
    posprostatectomía, 1142
  en lesión de la médula espinal suprasacra, 1031
  de la médula espinal, para facilitar la evacuación vesical, 1095
  del músculo, para mioplastia, 1083
  de las raíces nerviosas sacras, 1095
  en rehabilitación del piso pelviano, para incontinencia, 1171, 1186
  de la vejiga
    indicaciones, 1070
    métodos, 1070
    principios, 1069
    para trastornos
      de evacuación/micción, 1068*c*, 1069
      de llenado/almacenamiento, 1069, 1070*c*, 1077
Electroeyaculación, 1658, 1712
Electrohidráulica, litotricia, 3722, 3723*f*
  para cálculos vesicales, 3715
  técnica, 3724
  ventajas y desventajas, 3723
Electrohidráulico, litotritor, 2793
Electrólito(s), manejo posoperatorio, en receptores de trasplante renal, 395
Electromiografía (EMG)
  artificios, 1008
  cuerpo cavernoso, en disfunción eréctil, 1789, 1790*f*
  en disfunción miccional, 1043
  del esfínter, 1005, 1006
    uretral, 1136
  inconvenientes, 1008
Electrovaporización
  de la próstata. Véase *Vaporización transuretral de la próstata*
  transuretral de la próstata, 1561
Elefantiasis
  del escroto, 848
    en filariasis, 850, 850*f*, 852
    en oncocerciasis, 854
  genital, en parasitosis, 828
  peniana, en filariasis, 850, 850*f*, 852
Elemento
  de respuesta a hormonas, y acción de los andrógenos, 1376
  supresor, definición, 1383
Elevador de los músculos del ano, 48, 51*f*, 1197, 1198, 1200*f*, 1204*f*, 1205
  defectos, en el paciente con extrofia, 2335
  en extrofia vesical, 2335
  inervación, 1198
  palpación, 1213
  tipos de fibras, 1198
ELISA (ensayo inmunoabsorbente enzimático)
  para infección por HIV, 759
    de las vías urinarias, 579
Elongación uretral, en niños, 2745
  resultados, 2747
  técnica, 2745, 2746*f*
Elongina, 2107
Embarazo. Véase también *Trabajo de parto; Paridad*
  bacteriuria, 2037
  blastomicosis, 880
  cálculos urinarios, 3609
  cambios anatómicos y fisológicos, 630, 631*f*, 632*c*
  clínico, definición, 1661
  como contraindicación para la cirugía laparoscópica, 3796
  después de trasplante renal, 406, 406*c*
  ectópico, debido a transmisión de uretritis de los hombres, 736
  efecto, sobre la función ureteral, 436
  esquistosomiasis, 840
  feocromocitomas, 3886
  función sexual femenina, 1879
  incontinencia, 1195
  infecciones de las vías urinarias, 599, 630
    complicaciones asociadas, 633
    diagnóstico, 634
    historia natural, 632
    patogenia, 632
    screening, 632
    tratamiento, 634, 635*c*
  insuficiencia renal, 636
  litiasis urinaria durante, manejo quirúrgico, 3720
  luego de cistoplastia de aumento, 2764
  manejo de los divertículos uretrales, 1318
  en niñas con nefropatía por reflujo, y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2037
  obstrucción de las vías urinarias, 458, 459*c*, 459*f*
  en paciente con extrofia, 2370
  reflujo vesicoureteral, 2264
  síndrome de Cushing, 3866, 3866*f*
  urograma excretor, 136
Embolia (embolización)
  de la arteria renal, 287, 287*c*
    colesterol, 259
    por colesterol, de la arteria renal, 259
    gaseosa, con neumoperitoneo, 3819
    pulmonar, posprostatectomía, 1571
    de riñón, preoperatoria, 3920
Embriogénesis, gameto masculino, 1595
Embriología caudal, 2646, 2647*f*
Embrión(es), actividad mitótica, gameto masculino, 1596
Emergencia(s) urológica(s), en neonatos, 1970
Empalme, definición, 2858*c*
EMX-2, en desarrollo renal, 1910*f*, 1911
Enalapril, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Encéfalo
  anterior, en función sexual, 1747*c*
  en conducta sexual y reproductiva, 1876
  lesión
    traumática, disfunción miccional ulterior, 1021
    de masa por esquistosomas, 847
Encefalomielitis diseminada aguda, disfunción miccional, 1027
Encefalopatía de Wernicke
  características clínicas, 1048
  disfunción
    eréctil, 1048
    miccional, 1048
Encordamiento, 1995. Véase también *Curvatura peniana*
  corrección, 4278, 4278*f*
  definición, 2490
  etiología, 2495
  sin hipospadias, 2496, 4313, 4313*f*
    clase
      I, 2496
      II, 2496
      III, 2496
    etiología, 2496
  liberación
    en paciente
      con epispadias, 2379
      con extrofia, 2354
  en paciente con epispadias, 2378
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
Endo Stitch, 3807
Endocarditis, profilaxis antibiótica, 591
Endocrinopatía, hipospadias, 2493, 2497
EndoGIA, 3807
Endometriosis, 460
  y cistitis intersticial, 690*f*, 691
  vesical, 1050
    tratamiento, 1050
Endometritis por coccidioides, 882
Endonucleasa, definición, 2858*c*
Endopielotomía
  anterior, 2187
  mediante catéter balón con alambre cauterio, 514
    alambre, 514*f*
    complicaciones, 516
    cuidados posoperatorios, 515
    indicaciones, 2797
      y contraindicaciones, 514, 515*f*
    manejo después del procedimiento, 2798
    resultados, 515, 2798
    técnica, 514, 516*f*
  percutánea, 510
    complicaciones, 513
    cuidados posoperatorios, 512
    indicaciones y contraindicaciones, 510
    nefrolitotomía simultánea, 512
    preparación del paciente, 511
    resultados, 513
    técnica, 511, 511*f*, 512*f*
  posterior, 2187
  ureteroscópica, 517
    complicaciones, 519
    indicaciones y contraindicaciones, 517
    resultados, 519
    técnica, 517, 518*f*

Endoscopia
desarrollo, 3688
examen, en evaluación neurourológica, 982
hiperreflexia autonómica, 1035
intervención fetal que utiliza, 1964
reconstructiva, para traumatismo uretral, 4085
para reparación de la unión pieloureteral, 2187
de anomalías de la cloaca, 2666
laparoscópica, 4250
en prostatitis, 669
resección transuretral, 4250
de vesículas seminales, 4250
terapéutica
para reflujo vesicoureteral, 2281, 2282*f*
para ureterocele, 2214, 2217*f*, 2218*f*, 2219
para válvulas uretrales posteriores, 2416, 2417*f*
de los tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter, 3130
abordaje percutáneo, 3135, 3135*f*, 3136*f*
biopsia y tratamiento definitivo, 3132, 3134*f*, 3135*f*
características principales, 3130, 3131*f*
etapas, 3132
técnica e instrumentación, 3131, 3132*f*
virtual, 155
Endostatina, como inhibidor de la angiogénesis, 2892
Endotelina(s), 1388
1, cáncer, 2884
efectos
sobre
la función ureteral, 439
la próstata, 1503
en la función sexual masculina, 1748
en la hemodinámica renal, 185
en la obstrucción ureteral unilateral, 476, 477*f*
urofarmacología, 935
Endotelio
en disfunción eréctil, 1758
vascular, 343
expresión de moléculas de adhesión, 362
interacción de las células T, 362, 363*f*
Endotoxina, en shock séptico, 617
Endoureterotomía, para estrechez ureteral, abordajes, 534, 536*f*
incisión mediante catéter balón con alambre cauterio, 535
Endourología, 3687
Enemas para la continencia, anterógrados, en niños, 2780, 2781*f*
Enfermedad(es)
de Addison, 3872, 3874*c*, 3874*f*, 3875*c*
con histoplasmosis, 883
antimembrana basal glomerular, 2013
autoinmune, fístula vesicovaginal causada, 1304
de Behçet, 1028
fístula vesicovaginal, 1304
de genitales masculinos, 784
de Berger (nefropatía por IgA)
hematuria, 107
en insuficiencia renal crónica, 317
de Bowen, 785, 798*f*
por cambios mínimos, en niños, 2015
cardiopulmonar
con cistectomía radical, 3072
disfunción eréctil, 1760
cerebrovascular, disfunción miccional, 1015*c*, 1019
corporal por poliglucosano del adulto, 1028
de Cowden, 2865*c*
de Crohn, 784
y disfunción sexual masculina, 1883
dispareunia, 1886
en niños, 1988*c*
de Dercum, 456-457. Véase también *Lipomatosis pelviana*
desmielinizante. Véase también *Encefalomielitis desmielinizante aguda; Adrenomieloneuropatía; Síndrome de Guillain-Barré; Paraplejía espástica hereditaria; Esclerosis múltiple*
en hombres, anomalías de la emisión seminal, electroeyaculación, 1712
vejiga neurogénica
no inhibida, 972
refleja, 972
de Fabry (angioqueratoma del cuerpo difuso universal), 802*f*
granulomatosas, hipercalcemia asociada, 3560
de Hailey-Hailey, 783
hidatídica, 854, 855*f*, 856*f*
de Hirschsprung, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
inflamatoria pelviana, 460
Chlamydia trachomatis, 460, 733
debida a transmisión de uretritis desde los hombres, 736
dolor abdominal, 736
tratamiento, 460
intersticial tubular, en insuficiencia renal crónica, 318
intestinal inflamatoria, 784
y cistitis intersticial, 690*f*, 691
fístula vesicovaginal, 1304
de Lederhose, y enfermedad de Peyronie, 1857
de Lyme, disfunción miccional, 1026
de Meige, 2551
de la membrana basal glomerular delgada, en niños, 2014
de Milroy, 2551
de Paget
y enfermedad de Peyronie, 1857
extramamaria, de los genitales masculinos, 786, 3257
parasitaria, 828
signos y síntomas, en niños, 1988*c*
del sistema genitourinario, 828
de Parkinson. Véase también *Parkinsonismo*
bradicinesia esfinteriana, 1006, 1023
características clínicas, 1022
diagnóstico, 1023
disfunción
eréctil, neurofisiología, 1747
miccional, 1015*c*, 1022
próstata, 1023
y vejiga neurogénica desinhibida, 972
de Peyronie, 99, 1856, 4316
anamnesis, 1857
áreas de induración, 1860
asesoramiento del paciente, 1860
aspectos psicológicos, 1860
conocimiento de los pacientes, 1860
y contractura
de la aponeurosis plantar, 1857
de Dupuytren, 1857, 1860
disfunción eréctil, 1757, 1859
dolor, 1860
dorsal, 1860, 1863, 1863*f*
epidemiología, 1857, 1860
etiología, 1857
evolución natural, 1859
fase activa, 1859
función eréctil preoperatoria, y resultados posoperatorios, 1860
incidencia sintomática, 1857
inyecciones intralesionales, 1861
perspectiva histórica, 1856
placa, 1860
presentación clínica, 1860
prótesis peniana, 1837, 1849
pruebas vasculares, 1861
y timpanoesclerosis, 1857, 1860
trastornos asociados, 1857
tratamiento quirúrgico, 1862, 1863*f*, 1864*f*, 1865*f*, 1866*f*
candidatos, 1862
ventral, 1859, 1860
de los pies negros, como factor de riesgo del cáncer de vejiga, 2991
poliquística medular. Véase también *Complejo nefronoptisis juvenil-enfermedad quística medular*
características clínicas, 2133, 2134*c*
ecografía, 2134, 2134*f*
evaluación, 2134, 2134*f*
genética, 2132, 2134*c*
hallazgos renales, 2118*c*, 2134*c*
histopatología, 2133, 2133*f*
incidencia, 2118*c*, 2132, 2134*c*
en insuficiencia renal crónica, 318
membrana basal tubular, 2133, 2134*c*
quística
simple autosómica dominante, 2155
renal adquirida, 2159
características clínicas, 2161
y carcinoma de células renales, 2160
diagnóstico diferencial, 2168, 2168*c*
etiología, 2160
evaluación, 2162, 2162*f*
hallazgos renales, 2119*c*
histopatología, 2161, 2161*f*
incidencia, 2119*c*, 2159
en niños, 2160
quistes, 2117
resonancia magnética, 2162
tomografía computarizada, 2159, 2159*f*, 2162, 2162*f*
tratamiento, 2163, 2163*f*
renal
y disfunción sexual femenina, 1886
glomeruloquística, 2127
definición, 2158
esporádica, 2158
anomalías asociadas, 2119*c*, 2158-2159, 2158*c*
diagnóstico diferencial, 2159
hallazgos renales, 2119*c*
incidencia, 2119*c*
familiar
hallazgos renales, 2118*c*
incidencia, 2118*c*
hipoplásica familiar, 2135
anomalías asociadas, 2135
hallazgos renales, 2118*c*, 2135
incidencia, 2118*c*
por micobacterias no tuberculosas, 811
microquística cortical, 2135
poliquística autosómica recesiva
anomalías asociadas, 2118*c*, 2119, 2120
características clínicas, 2120, 2120*c*
clasificación, 2120, 2120*c*
diagnóstico
diferencial, 2168, 2168*c*
prenatal, 1956, 1956*f*, 2122
evaluación y manejo posnatal, 1969
espectro de gravedad, 2119
evaluación, 2121, 2122*f*, 2123*f*
fetal, aspecto ecográfico, 1950*c*, 1951
genética, 2104, 2118*c*
hallazgos renales, 2118*c*
histopatología, 2121
incidencia, 2118*c*, 2119
y poliquistosis renal autosómica dominante, comparación, 2124*c*
tratamiento, 2122
quística, 2116
adquirida, 2159
hallazgos renales, 2119*c*
incidencia, 2119*c*
quistes, 2117
bilateral, diagnóstico diferencial, 2168, 2168*c*
características, 2118*c*
clasificación, 2117, 2117*c*
congénita, 2117
esporádica, 2117

Enfermedad(es) *(Cont.)*
fetal, evaluación posnatal y manejo, 1969
genética, 2117, 2117*c*, 2118*c*
en neonatos, diagnóstico diferencial, 2121, 2122*c*
no genética, 2117, 2117*c*, 2119*c*
simple autosómico dominante, 2155
unilateral, 2154
terminal. Véase también *Nefronoptisis juvenil*
aspectos demográficos, 323
blastomicosis, 880
carcinoma de células renales, 2160
causas, 323*c*
dosificación de fármacos, 329
evaluación preoperatoria, 327
en glomerulonefritis membranoproliferativa, 2015
hemodiálisis, 378
hospitalización, 326, 327*c*
impotencia, 384
incidencia, 317*c*
de inicio
en el adulto, sin sordera, 2012
juvenil, con sordera, 2012
manejo conservador, 329, 330*f*
en niños, 2031
obstrucción aterosclerótica de la arteria renal, 249-250
revascularización quirúrgica, 272, 272*f*
opciones terapéuticas, 323, 323*c*, 324*c*, 325*f*, 378
pielonefritis crónica, 604
trasplante renal, 378
en niños, 378
resultados, 378, 379*c*
respiratoria crónica, e incontinencia, 1196
del tejido conectivo, prolapso de los órganos pelvianos, 1196
de transmisión sexual, 729
en adolescentes, 730
antecedentes sexuales del paciente, 730
control, 731
chancroide, 740*c*, 743
epidemiología, 1987
epididimitis, 736, 737*c*, 738*f*, 739*c*
escabiosis, 744
granuloma inguinal, 740*c*, 744
hepatitis, 746, 746*c*
infección
entérica, 746, 746*c*
por HIV. Véase *Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), infección por*
pediculosis pubis, 745
infertilidad, 1617
linfogranuloma venéreo, 740*c*, 743
molusco contagioso, 746
en mujeres, 730
proctitis, 746
rastreo de contactos, 731
sífilis, 740*c*, 742
tendencias asociadas, 730
úlcera genital, 739, 740*c*, 741*c*
uretritis
gonocócica, en hombres, 731, 732*c*
no gonocócica, en hombres, 732*c*, 733
verruga genital, 744, 745*c*
ulcerosa péptica, en niños, 1988*c*
vascular
disfunción eréctil, 1757, 1777
luego de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3217
de von Hippel-Lindau, 2139
afectación multisistémica, 1985*c*
anomalías asociadas, 2118*c*
características clínicas, 2136*c*, 2140
carcinoma de células renales, 2140, 2928, 2928*c*
screening, 2940*c*, 2941
diagnóstico diferencial, 2168, 2168*c*
evaluación, 2140
feocromocitoma, 3888
genética, 2104, 2118*c*, 2136*c*, 2139
hallazgos renales, 2118*c*, 2136*c*
histopatología, 2140
incidencia, 2118*c*
predisposición al cáncer asociada, 2866
quistes renales, 2117, 2136*c*, 2139
secuelas renales, 2136*c*
tratamiento, 2141
de von Recklinghausen, 1993
Enfisema subcutáneo
luego de cirugía laparoscópica, 3831
con neumoperitoneo, 3820
Enfoques de modalidad combinada, para cáncer peniano pavimentoso, 3254
Ensayo inmunoabsorbente enzimático (ELISA)
para infección por HIV, 759
de las vías urinarias, 579
Ensayo
de penetración del espermatozoide, 1639
de Western blot, para infección por HIV, 760
Enterobiasis pelviana, 854
Enterobius vermicularis, y enuresis nocturna, 2481
Enterocele, 1206*c*, 1207, 1207*f*
anterior, 1206*c*, 1207, 1207*f*
con cistocele y rectocele, 1207, 1207*f*
congénito, 1207
después de colposuspensión de Burch, 1251
diagnóstico, 1133
poshisterectomía, 1207
posterior, 1206*c*, 1207, 1207*f*
por pulsión, 1207, 1207*f*
reparación, 1228
abordaje
abdominal, 1229
vaginal, 1228, 1229*f*, 1230*f*
por tracción, 1207, 1207*f*
Enterocistoplastia
de ampliación, para inestabilidad refractaria del detrusor, 1140
laparoscópica, en niños, 2815
seromuscular, 2769, 2770*f*
Enterocolitis seudomembranosa, con preparados intestinales de antibióticos, 4109
Enteroenterostomía
con anastomosis con sutura en capa única, 4112, 4112*f*
mediante anastomosis con sutura en dos planos, 4111, 4111*f*, 4112*f*
Entrenamiento vesical, 1052
para enuresis nocturna, 2483
en terapia conductual para incontinencia, 1169
para vejiga hiperactiva, 1187
Enucleación, para carcinoma de células renales, 3959
Enuresis, 978
en antecedentes del paciente, 93
definición, 2476
diurna
definición, 2476
evaluación, 1990
urodinámica, 983
leyes de 15, 2476-2477, 2477*c*
nocturna
alergia, 2480
clasificación, por hallazgos cistométricos y EEG, 2478, 2478*c*
consideraciones psicológicas, 2480
definición, 2476
desmopresina, 1084, 2482, 2482*c*
enfermedad orgánica de las vías urinarias, 2480
etiología, 2477
evaluación, 1990, 2481, 2481*c*
urodinámica, 983, 2477
factores
hereditarios, 2480
del sueño, 2477
imipramina, 1065, 2481
monosintomática, 2477
oxiuros, 2481
prevalencia, 2476, 2477*c*
retardo del desarrollo, 2479
secreción de vasopresina, 2478
signos y síntomas, 1124, 1124*c*
terapia conductual, 2483
trastorno de hiperactividad con déficit de atención, 2480
tratamiento, 1065, 1085, 2481
farmacológico, 1065, 1084, 2481, 2482*c*
primaria, 2477
secundaria, 2477
Enzima(s)
convertidora de angiotensina (ECA)
en desarrollo renal, 1912
gen, polimorfismo, y cicatrices renales, 2035
en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 255
convertidora de interleucinas (ICE), en regulación de la muerte celular, 1394
de restricción, definición, 2858*c*
Eosinofilia pulmonar tropical, en filariasis, 852
Eosinófilos, 342
Eosinofiluria, en niños, en nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Epididimectomía, 1703
indicaciones, 1703, 1731
técnica quirúrgica, 1703
en tuberculosis, 824
Epididimitis, 736
en blastomicosis, 880
por *Candida*, 867
crónica
congestiva, posvasectomía, 1731
diagnóstico, 1730
tratamiento, 1730
después de resección transuretral de conductos eyaculatorios, 1712
diagnóstico, 737
esquistosomiásica, 840
etiología, 736, 737*c*
en niños, 2048, 2593
microorganismos inusuales asociados, 2049
patogenia, 2049
signos y síntomas, 2048
tratamiento, 2049
tuberculosa, 2049
posprostatectomía, 1571
prepuberal, uréter ectópico, 2199
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
tratamiento, 739, 739*c*
algoritmo, 738*f*
tuberculosa, 813
en niños, 2049
versus torsión, 738
Epidídimo, 69, 78, 79*f*
almacenamiento de esperma, 1600
anatomía quirúrgica, 1679, 1679*c*
anomalías, 2571
biopsia inadvertida, en biopsia testicular, 1682
cirugía, 1703
adaptación, 1703
crónico, 1730
en descenso testicular, 2571
dolor, posvasectomía, 1692, 1703
drenaje linfático, 1598
embriología, 1352, 1919, 2193, 2198
en esquistosomiasis, 839
examen, 1621
fijación, anomalías, 2601
fisiología, 1596
funciones, 1598
control, 1603
factores que participan, 1603
histología del epitelio, 1598, 1599*f*
histoplasmosis, 883
inervación, 81, 1596
irrigación, 1597, 1679, 1679*c*, 1703

lesión, en reparación del hidrocele, 1729
macroestructuras, 1596, 1597*f*
maduración de los espermatozoides, 1600
obstrucción, infertilidad, 1657
quistes, 2601
extirpación, 1704
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
tejido contráctil, 1596
transporte del esperma, 1596, 1598
tuberculosis, 813
tumores, extirpación, 1704
vascularización, 1597
y vasovasostomía, 1693
Epididimoorquitis
en aspergilosis, 875
por *Candida,* 867
criptococócica, 878
en infección por *Torulopsis glabrata*, 874
en niños, 2048
Epididimovasostomía, 1704
calidad del espermatozoide después de, factores que afectan, 1703
evaluación de seguimiento a largo plazo, 1711
indicaciones, 1696, 1696*c*, 1704
con longitud vasal gravemente comprometida, 1710, 1710*f*
microquirúrgica
con anastomosis terminoterminal, 1704*c*, 1709, 1710*f*
habilidad necesaria, 1704
técnica terminolateral, 1704, 1705*f*
precauciones, 1696
resultados, 1711
técnica
de intususcepción terminolateral, 1706, 1708*f*, 1709*f*
variante de dos agujas, 1707
ventajas y desventajas, 1704*c*, 1706
terminoterminal, 1709, 1710*f*
clásica, 1705, 1707*f*
microquirúrgica, 1704, 1705*f*, 1706*f*
ventajas y desventajas, 1704*c*, 1709
Epigalocatequin-3-galato, para prevención del cáncer de próstata, 3304
Epilepsia
abdominal, en niños, 1988*c*
y disfunción sexual femenina, 1884
Epirrubicina, para cáncer de vejiga superficial, 3054
Episiotomía, y disfunción del piso pelviano, 1195
Epispadias, 2330, 2378. Véase también *Complejo extrofia-epispadias*
anomalías asociadas, 2378
completo, 2378
del cuerpo peniano, 2378
curvatura peniana, 2378
completo, 2378, 2378*f*
embriología, 2378
incidencia, 2378
incontinencia, 2378
manejo quirúrgico, 2379
continencia ulterior, 2379, 2380*c*
función sexual ulterior, 2380
reconstrucción genital, 2379
tipos, 2378
embriología, 2331
espectro, 2378
femenino
clasificación, 2381
completo, 2378*f*
incidencia, 2381
manejo quirúrgico
continencia ulterior, 2384
objetivos, 2381
resultados, 2384
técnicas quirúrgicas, 2381, 2382-2383*f*
del glande, 2378
historia, 2331
manejo
en el neonato, 1972
quirúrgico, 2331
marcadores
histoquímicos, 2338
inmunocitoquímicos, 2338
masculino, 2330, 2330*f*, 2378
penopubiana, 2378
manejo quirúrgico, 2379
relación hombre:mujer, 2378
reparación
combinada con reconstrucción de extrofia, 2342, 2342*c*, 2344, 2359, 2360*c*
resultados, 2366
disfunción miccional ulterior, esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
en extrofia cloacal, 2376
oportunidad, 2344
en paciente con extrofia, 2353, 2353*f*
fracaso, 2368
resultados, 2363, 2364*c*
subsinfisario, 2378
Episteride, para hiperplasia prostática benigna, 1495
Epitelio
germinal, testicular, 1591
vesical, permeabilidad, en cistitis intersticial, 695
Epítopo, de sitio de unión antigénica, 344
Epoóforo, 1920*f*, 1921
Equilibrio ácido-base, 226
aldosterona, 230
angiotensina II, 230
compensación respiratoria, 228, 231
concentración
de cloruros, 230
luminal de bicarbonato, 229
de potasio, 230
efectos adrenérgicos, 230
excreción
ácida
neta, 229
titulable, 229
de amonio, 229
de potasio, 205
renal
de ácido, 228
de bases, 231
factores que afectan, 229
HCO_3- peritubular, PCO_2 y pH, 230
hormona paratiroidea, 230
en neonatos, 1934
con neumoperitoneo, 3816
neutralización intracelular, 228, 228*f*, 231
péptido natriurético auricular, 231
reabsorción de bicarbonato, 228
sistema buffer bicarbonato, 227
trastornos, 231, 232*c*. Véase también *Acidosis; Alcalosis*
valores ácido-base, 232*c*
Equinococosis, 854, 855*f*, 856*f*
renal, 615
Equipo
de agujas de sutura de Maciol, 3812
dilatador Amplatz, metálico, 3653, 3654*f*, 3655*f*
de imágenes en escala de grises, para ecografía transrectal, 3328, 3328*f*
de video, para acceso ureteral, 3633
Erección peniana. Véase también *Disfunción eréctil*
artificial, para evaluación de curvatura peniana, 2502, 2503*f*
comunicación intercelular, 1752
farmacológica, para evaluación de curvatura peniana, 2502
fisiología, perspectiva histórica, 1739
función de los componentes penianos, 1740, 1740*c*
hemodinámica, 1743, 1744*f*
mecanismo, 1743
neuroanatomía, 1745, 1745*f*
neurofisiología, 1745, 1745*f*
neurotransmisores, 1748
nocturna, 1787
testosterona, 1757
vías nerviosas, 1747
en paciente con extrofia, 2370
en período posoperatorio después de cirugía peniana, prevención, 2510
perspectivas, 1763
psicógenica, 1787
vías nerviosas, 1747
Erectil Dysfunction Inventory for Treatment Satisfaction (EDITS), 1774
Erisipela, de los genitales masculinos, 788
Eritema
cutáneo, 778
multiforme, 782
del pene, 797*f*
Eritrasma, de los genitales masculinos, 787
Eritrocito(s), en sedimento urinario, 114. Láminas color I-1 a I-6
Eritromicina
para actinomicosis, 887
para chancroide, 743
para preparación intestinal, 4109, 4109*c*
para sífilis, 743
para uretritis
clásica, 732*c*
no gonocócica, 732*c*, 735
Eritroplasia
de Queyrat, 785, 798*f*
de Zoon (balanitis de células plasmáticas), 790, 800*f*
Eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), para insuficiencia renal crónica, 331
Erosión, cutánea, 778
Erupción por fármacos, fija, que afecta los genitales masculinos, 780, 796*f*
Escabiosis, 744, 789
Escala
de intensidad de la disfunción eréctil, 1777, 1778*f*
de repercusión de la disfunción eréctil, 1777, 1779*f*
Escalofríos, en antecedentes del paciente, 95
Escama, cutánea, 778
Escape
mineralocorticoide, 3879
renal, en hiperaldosteronismo primario, 3876
tumoral, mecanismos, 367
Escherichia coli
adhesinas de nacimientos prematuros, 632
antígenos K, 568
en infecciones de las vías urinarias, 567, 632, 638
en niños, 2023, 2024
marcadores de virulencia, 2023
en pielonefritis aguda, 599
pili (fimbrias)
tipo
1, 569, 569*f*
P, 569
variación de fase, 570, 571*f*
en prostatitis, 657
receptividad de las células epiteliales, 571, 573*f*
ciclo menstrual, 573, 573*f*
en sepsis, 620*c*
síndrome urémico-hemolítico, 2012
Esclerodermia. Véase *Esclerosis sistémica*
Esclerosis
mesangial difusa, 2135
múltiple
disfunción
eréctil, 1617
miccional, 1015*c*, 1025
tratamiento, 1084
sexual femenina, 1883, 1884, 1886
epidemiología, 1025
etiología, 1025
fisiopatología, 1025
en hombres, anomalías de la emisión seminal, electroeyaculación, 1712

Esclerosis *(Cont.)*
incontinencia, 1128
secuelas urológicas asociadas, 95, 1025
clasificación funcional, 1025
manejo, 1026
trastorno orgásmico, 1886
sistémica
disfunción
eréctil causada por, 1760
miccional, 1048
sexual femenina, 1884, 1886
hallazgos urodinámicos, 1049
tuberosa, 2137
anomalías asociadas, 2118*c*
características clínicas, 2136*c*, 2137, 2138
y carcinoma de células renales, 2139
diagnóstico diferencial, 2168, 2168*c*
evaluación, 2138
genética, 2118*c*, 2136*c*, 2138*f*
hallazgos renales, 2118*c*, 2136*c*, 2137, 2137*f*
incidencia, 2118*c*
pronóstico, 2138
quistes renales, 2117, 2136*c*, 2137, 2137*f*
histopatología, 2138
secuelas renales, 2136*c*, 2139
Escleroterapia, para hidrocele, 1729
Escroto, 77, 78*f*
agudo
en niños, 2590
diagnóstico diferencial, 2591, 2591*c*
torsión que produce, 2591, 2591*f*, 2595
anatomía quirúrgica, 1679, 1679*c*
anillos constrictores, pérdida de piel, 4095
bífido, 2556, 2557*f*
capas, 77, 78*f*
dolor. Véase también *Orquialgia*
manejo, 1730
drenaje linfático, 78
ecografía, 145, 146, 147*f*
en investigación de infertilidad, 1636
en niños, 2000
ectópico, 2556, 2556*f*
elefantiasis
en filariasis, 850, 850*f*, 852
en oncocerciasis, 854
embriología, 1921
equimosis, con laparoscopia, 3830
en esquistosomiasis, 840
examen, 1620
físico, 100, 100*f*
en filariasis, 850, 850*f*, 852
grande, en neonato, manejo, 1971
hernia del uréter, 2232, 2233*f*
linfático, en filariasis, 852
liquen simple crónico, 797*f*
malformaciones vasculares, 800*f*
masa, en neonatos, emergencia urológica y, 1970*c*
en neonatos, normales, 1995
en oncocerciasis, 854
pérdida de piel, 4097
piel, 77
quiste sebáceo, 801*f*
resonancia magnética, 158, 160
trastornos, manejo quirúrgico, 1677
Escrotoplastia, para transposición penoescrotal, 2555, 2555*f*
Escudo, en reparación de la extrofia, 4279
Esfacelo tisular, luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3482, 3482*f*
Esfínter
anal, 1200*f*, 1201*f*
componentes, 73
defectos, en paciente con extrofia, 2335
interrupción, causas obstétricas, 1131
tono, evaluación, 1132, 1213
artificial
adelantos (direcciones futuras), 1301
con cistoplastia de ampliación vesical, 1299, 1299*f*
complicaciones, 1083, 1300
tardías, 1300
tempranas, 1300
contraindicaciones, 1296
con derivación urinaria continente, 1299
desarrollo, perspectiva histórica, 1295
evaluación del paciente, 1296
falla mecánica, 1300, 1301
en hombres, 1296*f*
activación postergada, 1298
candidatos, 1296
colocación de un manguito, 1297
implantación, técnica quirúrgica, 1297
indicaciones, 1296
con prótesis penianas, 1300
resultados, 1300
tasa de reoperación, 1301
implantación
infección, 1296
técnica quirúrgica, 1297
para incontinencia
de esfuerzo femenina, 1259
geriátrica, 1342
persistente o recurrente, 1301
posprostatectomía, 1162
oportunidad de la implantación, 1296
indicaciones, 1295, 1296
infección, 1300
por *Candida*, en niños, 870
manguito(s)
complicaciones, 1300
de dorso estrecho, 1300
erosión, 1300
sitio de la implantación, 1296, 1297
en mujeres, 1299*f*
candidatos, 1296
colocación, 1296
del manguito, 1296, 1298, 1298*f*
y embarazo, 1301
fístula vesicovaginal, 1301
implantación
abordaje
abdominal, 1298
transvaginal, 1298
técnica quirúrgica, 1298
incontinencia persistente o recurrente, 1301
indicaciones, 1296
resultados, 1301
tamaño
del manguito, 1298
del reservorio, 1298
tasa de reoperación, 1301
en niños, 2743
aumento de la vejiga, 1299
complicaciones, 1299
edad en la colocación, 1299
erosión, 1299
infección, 1299
resultados, 1301, 2756
sitio de colocación del manguito, 1299
tamaño
del manguito, 1299
del reservorio, 1299
técnica, 2743
quirúrgica, 1299
y vías urinarias superiores, 1299
para paciente con extrofia, después de fracaso de la reparación del cuello vesical, 2368
preparación del paciente, 1297
con prótesis peniana, 1299
reimplantación, 1300, 1301
resultados, 1286, 1300
selección de los pacientes, 1296
y terapia de inyecciones, comparación, 1290
estriado. Véase *Esfínter uretral, estriado*
genitourinario, artificial. Véase *Esfínter artificial*
liso. Véase *Esfínter uretral, liso*
uretral, 65, 68*f*, 1200*f*. Véase también *Deficiencia del esfínter intrínseco*
anomalías
evalución cistoscópica, 1137
en hombres, causas, 1124
incontinencia, 1124, 1124*c*, 1129
en mujeres
anatómicas, 1124
causas, 1125
funcionales, 1125
artificial. Véase *Esfínter artificial*
bradicinesia, 1006, 1023
cambios relacionados con la edad, 1333
componentes, 964
configuración, 915
disfunción, definición, 1159
disinergia. Véase también *Disinergia detrusor-esfínter*
definición, 1042
electromiograma, 1006, 1043, 1136
en niños, 2432, 2435*f*
embriología, 1917
estriado, 964, 1122
actividad
en atrofia multisistémica, 1024
después de cirugía pelviana, 1039
en enfermedad de Parkinson, 1023
en esclerosis múltiple, 1025
en esquistosomiasis, 1027
en hiperreflexia autonómica, 1034
en lesión de la médula espinal, 1028
sacra, 1032
suprasacra, 1029, 1030
en lesión/enfermedad neurológica, 1015, 1015*c*, 1017
con meningomielocele, 1037
en paciente con accidente cerebrovascular, 1020
en parálisis cerebral, 1022
en paraparesia espástica tropical, 1026
en shock medular, 1029
en siringomielia, 1027
anatomía quirúrgica, 3409, 3409*f*
definición, 1042
disinergia, 972, 972*c*, 973, 1042. Véase también *Disinergia detrusor-esfínter*
extrínseco (extramural), 964
intrínseco (intramural), 964
en la micción, 967, 1123
resistencia del tracto de salida, tratamiento para disminuir, 1101
externo, 964, 1122. Véase *Esfínter uretral externo*
destrucción terapéutica, 1104
dilatación con balón, 1106
músculos, 916
neuronas motoras, 918, 918*f*
fuerza, cambios relacionados con la edad, 1333
liso, 964, 1122
actividad
en atrofia multisistémica, 1024
en enfermedad de Parkinson, 1023
en esclerosis múltiple, 1025
en lesión de la médula espinal sacra, 1029, 1032
en lesión/enfermedad neurológica, 1015, 1015*c*, 1017
en paciente con accidente cerebrovascular, 1020
definición, 1042
disinergia, 972, 1042, 1044. Véase también *Disinergia detrusor-esfínter*
resistencia del tracto de salida, tratamiento para disminuir, 1098
masculino, 70*f*, 72, 4205
disfunción
definición, 1159
medición, 1159
posprostatectomía, 1153, 1154*c*, 1155*c*, 1159
tratamiento, 1161

distal, 1151, 1151*f*
disfunción posprostatectomía, 1153
estructuras de soporte, 1151
inervación, 1152
función posprostatectomía, 1153
técnica quirúrgica, 1156
inervación, 68
normal, 1151, 1151*f*
proximal, 1151, 1151*f*
exéresis, en prostatectomía, 1152
inervación, 1152
propiedades promotoras de la continencia, 1122, 1122*c*
prótesis, 1106
proximal, disinergia, 1044
reconstrucción, funcional, mioplastia, 1083
relajación desinhibida, en la siringomielia, 1027
uretrovaginal, 915
urinario. Véase *Esfínter uretral*
artificial. Véase *Esfínter artificial*
externo, evaluación, para reconstrucción de las vías urinarias, 2736
vesical. Véase *Esfínter uretral*
Esfinterotomía
complicaciones de las vías urinarias superiores, 1105
en disinergia detrusor-esfínter, 1043
eficacia a largo plazo, 1105
en hora 12, 1104
quirúrgica, 1104
resultados, 1105
Esofagitis, en niños, 1988*c*
Espacio perineal profundo, 4264-4265*f*, 4266, 4266*f*
Espacio
perineal superficial, 4263
rectovaginal, 71, 1204*f*, 1206
retropúbico, 71, 1204*f*, 1206
vesicovaginal, 71, 1204*f*, 1206
Espasticidad, esquelética, baclofeno, 1102
Especies reactivas al oxígeno, en el semen, examen, 1640
Espermátide/s, 1591, 1592*f*
Espermatocele, 2601
Espermatocelectomía, 1703
Espermatocito/s, 1589, 1589*f*
primarios
cigoteno, 1591, 1592*f*
leptoteno, 1591, 1592*f*
paquiteno, 1591, 1592*f*
preleptoteno, 1591, 1592*f*
secundario, 1591, 1592*f*
Espermatogénesis, 373
alteraciones cromosómicas, 1647
lesión de la arteria testicular, 1725
en microdeleciones del cromosoma Y, 1648
en síndrome
del hombre XX, 1647
de Klinefelter, 1647
XYY, 1648
terapia
con GnRH, 1655
rebote con testosterona, 1655
barrera hematotesticular, 1589, 1589*f*, 1590*f*
base genética, 1595
cambios relacionados con la edad, 1578
control endocrino, 1579, 1594
después de orquidopexia, 1729
enfermedad febril, 1617
etapas, 1591, 1592*f*, 1596
exposición(s)
al calor, 1653
ocupacionales, 1653
fármacos que afectan, 1618, 1654
iniciación, en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
normal, 1641, 1641*f*
prueba. Véase también *Testículo/s, hallazgos en la biopsia*
mediante citología por aspiración percutánea con aguja fina, 1642
regulación hormonal, 1593
sensibilidad a la temperatura, 1581, 1653, 1729
en síndrome de células de Sertoli solas, 1652
tabaquismo, 1618
toxinas ambientales, 1653
tratamiento del cáncer, 1617
varicocele, 1650
Espermatogonia/s, 1591, 1592*f*
desarrollo, 1591
proliferación, 1592
Espermatozoides, 1579, 1580
acrosoma, 1604, 1605*f*, 1638
axonema, 1604
brazos de dineína, anomalías, 1659
de cabeza redonda, 1659
cabeza, 1604, 1605*f*
anomalías, 1659
capacidad, 1605
concentración, rango de referencia, 1625
defectos múltiples, evaluación del paciente, 1630
ensayo de hemizona, 1639
estructura, 1604, 1605*f*
fertilidad, maduración, 1601, 1601*f*
fibras densas, anomalías, 1659
fisiología, 1604
función
pruebas, 1637
secreciones de las glándulas sexuales accesorias, 1604
hiperactivación, 1624
inmóviles, 1617, 1622
e interacciones con el moco cervical, 1637
maduración, 1600
cambios bioquímicos, 1602
detención, 1641*f*, 1642
microtúbulos, anomalías, 1659
mitocondrias, 1604, 1605*f*
morfología, 1604, 1605*f*, 1622, 1623*f*, 1624*f*
defectos, evaluación del paciente, 1630
rango de referencia, 1625
motilidad, 1622
defectos, evaluación del paciente, 1629, 1630*f*
maduración, 1600, 1601*f*
rango de referencia, 1625
pieza de conexión, anormal, 1659
porción
intermedia, 1604, 1605*f*
principal, 1604, 1605*f*
terminal, 1604, 1605*f*
recuperación
mediante aspiración
microquirúrgica del epidídimo, 1713, 1714*c*, 1715*f*
percutánea del epidídimo, 1714, 1714*c*, 1716*f*
testicular, 1714*c*, 1715, 1716*f*
mediante electroeyaculación, 1712
post mortem, 1717
técnicas, 1662. Véase también *Aspiración microquirúrgica de espermatozoides epididimarios; Aspiración percutánea de espermatozoides testiculares*
quirúrgicas, 1678, 1713, 1714*c*
tránsito por el epidídimo, 1596, 1598
efectos funcionales, 1596
transporte
en conducto deferente, 1606
en epidídimo, 1596, 1598
trastornos
en la emisión de esperma, 1656
funcionales, 1658
ultraestructura
anomalías, 1659
evaluación, 1634
velocidad
curvilínea, 1623
en línea recta, 1623
viabilidad
ensayos, 1639
rango de referencia, 1625
Espermidina, 1396
Espermina, en plasma seminal, 1352, 1395
Espermiogénesis, 1593, 1594*f*
Espina
bífida
con extrofia cloacal, 2373
fosita presacra, 1997
neonato
evaluación, 1983, 1985
manejo, 1985
oculta, 1036
radiografía simple, 132
quística, 1036
radiografía simple, 132
reflujo vesicoureteral, 2244
ciática, 44*f*
Espironolactona
para aldosteronismo primario, 3883
disfunción eréctil, 1759, 1805
Esplenorrenal, bypass, 3970, 3971*f*, 3972*f*
Esporotricosis, 885
Esqueleto, anomalías, con extrofia cloacal, 2374
Esquistosomiasis
activa, 833, 845
afectación
gastrointestinal, 846
genital
e infección por HIV, 840
manifestaciones clínicas, 840
hepática, 847
de la médula espinal, disfunción miccional, 1027
del sistema nervioso central, 847
ureteral, 844, 844*f*
aguda, manifestaciones clínicas, 834
y cáncer de vejiga, 840, 841*f*
como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 3023
control, 839
crónica
activa, 845
inactiva, 835, 845
definición, 829
distribución geográfica, 831
efectos renales, 856
en embarazo, 840
epidemiología, 831
y fertilidad, 839
incidencia, 828
infección
por clamidias, 835
por *Salmonella*, 835
en pacientes infectados por HIV, 831
perspectiva histórica, 829
prevalencia, e intensidad de la infección, 832
prevención, 839
prurito del nadador, 834
resistencia, 832
respuestas del huésped, 831, 832
ureteritis quística calcinosa, 844
urinaria, 829
actividad, 833
acumulación de huevos, 834
aguda, 834, 835
complicaciones, 836, 839
crónica, 835
cuantificación de la infección, 836
diagnóstico, 836
duración, 833
espectro de la enfermedad, 833
estadificación, 834
hallazgos radiológicos, 836, 837*f*, 838*f*
manifestaciones clínicas, 834
modulación inmune, 832
obstrucción del tracto de salida, 839
oviposición ectópica, 847
prevención, 839
pronóstico, 838

Esquistosomiasis *(Cont.)*
respuesta granulomatosa, 832, 833*f*
sitios de oviposición, 832, 833, 847
tratamiento, 837
vesículas seminales, 839
urolitiasis, 844
vejiga, 833*f*, 834, 837*f*, 838*f*, 840, 841*f*
calcificada, 833*f*, 834, 836, 837*f*, 838*f*
Esquizofrenia, disfunción miccional, 1047
Estado intersexual, 1618
características clínicas, 1996
evaluación, 2499
laparoscópica, 2802, 2802*c*
examen gonadal, 1994
hipospadias y, 2497
reconstrucción
genital, 2645
quirúrgica, 2645, 2667
para confluencia vaginal
alta, 2671, 2672*f*
baja con hipertrofia del clítoris, 2669, 2670*f*, 2671*f*
manejo inicial, oportunidad y principios, 2667, 2668*f*
movilización urogenital total, 2675, 2675*f*
resultados, 2677
seno urogenital, 2661, 2661*f*
Estasis urinaria, con uréter bífido, 2227
Estearasa, en plasma seminal, 1352
Estenosis
con anastomosis ureterointestinales, 4130
espinal
definición, 1038
disfunción miccional, 1038
signos y síntomas, 1038
infundibular, tratamiento percutáneo, 3679
resultados, 3680, 3680*c*
técnica, 3679, 3679*f*
intestinal, con anastomosis intestinal, 4118
del meato uretral, en el lactante con circuncisión, 1989
del meato, 4272, 4273*f*
en balanitis xerótica obliterante, 4268, 4269*f*
después de reparación de hipospadias, 2529
luego de circuncisión, 2545, 2545*c*
Esterasa leucocitaria, urinaria, prueba, en infección pediátrica, 2021
Esterilidad, masculina, 1625
Esteroide(s)
anabólicos
efectos, sobre los hombres, 1645
infertilidad masculina, 1618
C18, 1363
C19, 1363
C21, producción suprarrenal, 1362
en neonatos, preparación de la próstata, 1354
prepuberal, preparación de la próstata, 1354
sexuales
niveles plasmáticos, en los hombres, 1361*c*
urofarmacología, 935
tratamiento
blastomicosis, 880
coccidioidomicosis, 881
infección por *Candida*, 866
Estética, en reparación de hipospadias, 2531
Estimulación
eléctrica vesical transuretral, 1072, 1096
magnética
de las raíces sacras, 1072
en rehabilitación del piso pelviano, para incontinencia, 1171
magnética de las raíces nerviosas sacras, 1072
del nervio
peroneo con electrodos en parche, 1072
tibial posterior, 1072
para vejiga hiperactiva, 1183, 1184*f*
nerviosa
para cistitis intersticial, 713
eléctrica transcutánea, para cistitis intersticial, 713
del punto reflexógeno miofascial, para prostatitis, 675
sexual audiovisual, en disfunción eréctil, 1784
Estoma(s)
abdominal(es), en segmentos intestinales, 4119
complicaciones, 4121
ileostomía en asa terminal, 4120, 4121*f*
liso, 4120
en tetilla ("pimpollo"), 4120, 4120*f*
liso, 4120
en tetilla, 4120, 4120*f*
Estómago
anatomía, 4104, 4104*f*
para cirugía reconstructiva, 4104
complicaciones, 4138
radiografía simple, 132
Estradiol
en cistitis intersticial, 701
fisiología, en mujeres, 1878
y función sexual femenina, 1877, 1878
medición, en varones, 1626
niveles plasmáticos, en hombres, 1361*c*, 1364
producción, en varones, 1361*c*, 1363, 1363*f*
y sensibilidad vibratoria, 1876
urofarmacología, 929*c*
Estramustina, fosfato, para cáncer de próstata, 3523*c*, 3525, 3526*c*, 3527*c*
Estrechez
anastomótica ureteroenteral, con cistectomía radical, 3072
intestinal, en segmentos intestinales aislados, 4119
ureteral, 531
congénita, 2219, 2222*f*
dilatación con balón, 532
abordaje
anterógrado, 532, 534*f*
retrógrado, 532, 533*f*
resultados, 533
dilatación, 3629
endoureterotomía, abordajes, 535, 536*f*
incisión con balón y alambre cauterio, 535
estudios diagnósticos, 532
etiología, 532*c*
intervención
indicaciones, 532
opciones, 532
reparación quirúrgica a cielo abierto, 536
autotrasplante, 544
colgajo de Boari, 539, 541*f*, 542*f*
descenso renal, 542
fijación al psoas, 538, 539*f*, 540*f*
sustitución ureteral ileal, 543, 544*f*, 545*f*
transureteroureterostomía, 541
contraindicaciones, 542*c*
ureteroneocistostomía, 538
ureterotomía intubada, 544
ureteroureterostomía, 536, 537*c*, 538*f*
en tuberculosis, 825, 826*f*
en extremo inferior del uréter, 826, 826*f*
en tercio medio del uréter, 825
en la unión pieloureteral, 825, 825*f*
ureteroscopia, 3771
ureteroentérica, anastomótica, 544
etiología, 544
evaluación, 546
incidencia, 544
manejo
endourológico, 546
quirúrgico, 547
uretral, 4283, 4284*f*
después
de cirugía de extrofia, 2364, 2364*c*, 2367, 2368
de reparación de hipospadias, 2530
diagnóstico y evaluación, 4286, 4286*f*, 4287*f*
etiología, 4284
luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3483
en paciente con epispadias, después de reparación, 2380
placa incidida y tubularizada, en reparación de hipospadias, 2514, 2515*f*, 2520, 2532, 2532*f*
de Thiersch-Duplay, 2513
tratamiento, 4288
dilatación, 4288
formación de la neouretra, 2504, 2510, 2526, 2528*f*
láseres, 4290, 4292*f*
reconstrucción a cielo abierto, 4292
colgajo subcutáneo (dartos), 2506*f*
escisión y reanastomosis, 4292, 4293*f*
túnica vaginal, 2506, 2507*f*
transferencia tisular, 2504, 2510
uretrotomía interna, 4288, 4290*f*
Estreñimiento
e incontinencia, 1196
en niños, 1988*c*, 2473
y disfunción miccional, 2246
dolor, 1987, 1992
con infecciones de las vías urinarias recurrentes, 2033, 2047
y prolapso de los órganos pelvianos, 1196
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Estreptolisina O, en glomerulonefritis posinfecciosa, 2011
Estreptomicina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 821, 822*c*
farmacología, 820
mecanismo de acción, 820*c*
resistencia mutacional, sitio, 820*c*
para tuberculosis genitourinaria, 822
Estreptozima, en glomerulonefritis posinfecciosa, 2011
Estrés, litiasis urinaria relacionada, 3544
Estrógeno/s
cambios relacionados con la menopausia, 1883
para castración médica, en el cáncer de próstata, 3496
en cistitis intersticial, 701
deficiencia
esfinteriana intrínseca, 1130
posmenopáusica, 1883
en descenso testicular, 2569
disfunción eréctil, 1759
efectos
en las mujeres posmenopáusicas, 1081, 1877
exceso, en los varones, 1626, 1645
fisiología, en las mujeres, 1877, 1878
y función
miccional, 948
sexual femenina, 1877, 1878, 1891, 1892
en hiperplasia prostática benigna, 1420
en hombres, 1363
para incontinencia de esfuerzo, 1080
y agonistas alfaadrenérgicos, interacciones, 1080
litiasis urinaria, 3567
medición, en hombres, 1626
secreción fetal, 2615
sinergismo, en el crecimiento prostático inducido por andrógenos, 1369, 1498
síntesis, en los varones, 1359, 1360*f*, 1361*c*, 1363, 1363*f*
tratamiento
para incontinencia

en ancianos, 1329
de esfuerzo, 1140, 1173, 1174*f*
administración vaginal, 1173
y agonistas alfaadrenérgicos, interacciones, 1173
geriátrica, 1342
y riesgo de cáncer de mama, 1140, 1329
tumores
de células germinales testiculares, 3154
corticales suprarrenales que secretan, 3871
urofarmacología, 929*c*, 935
Estrona, y función sexual femenina, 1877
Estroncio 89, para cáncer de próstata, metástasis mamarias, 3465
Estructura(s) renal(es), ingeniería tisular, 2841
hemofiltro, 2842
y túbulo renal combinados, 2843
principios, 2842
túbulo renal, 2843
Estudio/s
ACE Inhibitor in Progression of Renal Insufficiency (AIPRI), 322
cinetológicos, en disfunción miccional, 1005, 1006*f*
de conducción nerviosa, 1007*f*, 1008
de la eficacia del ramipril en la nefropatía (REIN), 322
miccionales de presión-flujo, 996
aspectos técnicos, 996
con disfunción del detrusor, 996, 997*f*
gráficos de presión-flujo, 999
indicaciones, 997
modelos de resistencia uretral, 999
nomenclatura de la International Continence Society, 996, 997*f*
obstruido, 996, 997*f*
de noqueo del gen, de desarrollo renal, 1908
Overactive Bladder: Ludging Effective Control and Treatment (OBJECT), 1175
del potencial evocado genitocerebral, en disfunción eréctil, 1788
de presión
de perfusión, en obstrucción de la unión pieloureteral, 507
flujo, en obstrucción de la unión pieloureteral, 2185
de respuestas evocadas, 1008
urológicos, en candidatos al trasplante renal, 383, 383*c*
Etambutol
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 821, 822*c*
farmacología, 821
mecanismo de acción, 820*c*, 821
resistencia mutacional, sitio, 820*c*
Etionamida
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
Etnia e infecciones de las vías urinarias en niños, 2034
Etoglúcido (trietileneglicol digliciléter), para cáncer de vejiga superficial, 3055
Etopósido, para cáncer de próstata, 3525, 3526*c*
Euforbio, 1067
Evacuación. Véase también *Micción*
ausencia. Véase también *Anuria*
en neonato, manejo, 1976
de baja presión/bajo flujo, en hombres más jóvenes, 1045
como función vesical, 2733
con contracción vesical normal, 966
desequilibrio, 2311
difícil, con prolapso de los órganos pelvianos, 1210
disfuncional
estudios cinetológicos, 1005
en la infancia, 2465
en prostatitis, 660
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 769
evaluación urodinámica, 992
por gatillo o disparada, 1090
inducida, para hiperactividad del detrusor, en ancianos, 1338
involuntaria, 901, 902*f*, 967
mecánica, 904
en neonatos, 1933
normal, 2734
posestímulo, 1096
refleja, 901, 902*f*. Véase también *Reflejo/s*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311
síntomas irritativos, terapia de inyecciones, 1288
tratamiento para facilitar, 1016, 1016*c*
en tuberculosis genitourinaria, 815
voluntaria, 901, 902*f*, 967
mecanismos subyacentes, 966
Evaluación
neurourológica, 977, 1132
endoscopia, 982
estudios
de laboratorio, 981
radiológicos, 982
examen físico, 980
urodinámica, 982, 1132. Véase también *Urodinámica del globo ocular*
con ano imperforado, 2454
anomalías, con duplicación ureteral, 2227
artificios, 984
de canal único, 985, 1135
en candidato al esfínter artificial, 1297
después de cirugía pelviana, 1039
en diabetes mellitus, 1041
en discopatía lumbar, 1038
en disfunción del cuello vesical, 1044
en disrafismo espinal, 2448, 2449
de enuresis nocturna, 2476
en esclerosis sistémica, 1049
en espina bífida, 1986
en estenosis espinal, 1039
estudios miccionales de presión-flujo, 996
de la función
de almacenamiento vesical, 984
miccional, 992
para hiperactividad del detrusor, 1128
en hiperplasia prostática benigna, 1469
en incontinencia
de esfuerzo, 1215, 1216*f*
geriátrica, 1338
posprostatectomía, 1157, 1158, 1158*f*, 1159*f*, 1160*f*
indicaciones, 982, 1215
junto a la cama del paciente, 985. Véase también *Urodinámica del globo ocular*
laboratorio, 1135
en lesión de la médula espinal
sacra, 1032, 1032*f*
suprasacra, 1030, 1031*f*
con meningomielocele, 1037
en mielodisplasia, 2437, 2438*f*, 2439*f*, 2440*f*
en mielopatía cervical, 1036
multicanal, 985, 985*f*. Véase también *Videourodinámica*
en incontinencia posprostatectomía, 1158
en neonatos, 2437
en niños, 2001, 2432, 2433*f*, 2434*f*, 2435*c*, 2435*f*
precauciones, 983
de obstrucción del flujo de salida, estudios de presión-flujo, 996
en paciente
con extrofia, 2338
con fístula vesicovaginal, 1306
incontinente, 1134
con divertículos uretrales, 1318
con lesión de la médula espinal
con lesión
sacra, 1032, 1032*f*
suprasacra, 1030, 1031*f*
reflujo vesicoureteral, 1035
en parálisis cerebral, 2455, 2455*c*, 2455*f*
precauciones, 983
preparación del paciente, 983
de presión-flujo, indicaciones, 982
propósitos, 1134
pruebas
electrofisiológicas, 1005
farmacológicas, 988
para reconstrucción de las vías urinarias, 2735
en reflujo vesicoureteral, 2254
en paciente con lesión de la médula espinal, 1035
en síndrome de la médula fijada, 1037
técnicas, 1134
ambulatorias, 1002, 1136
en estudios
de inestabilidad del detrusor, 1002
miccionales, 1003
de presión/distensibilidad de final de llenado, 1002
con obstrucción del tracto de salida vesical, 1003
del tracto de salida vesical, 989
en vejiga hiperactiva, 1188
EVAP, 1550, 1551
Evaporización transuretral de la próstata, 1536
Evasión tumoral, mecanismos, 367
Evisceración vaginal, 1229
Examen
bimanual, para cáncer de vejiga, 3068
del estado de conciencia, 980
físico, 97
del cordón espermático, 101
en disfunción eréctil, 1777
del escroto, 100, 100*f*
en evaluación neurourológica, 980
en incontinencia geriátrica, 1336
observaciones generales, 97
en paciente
con fístula genitourinaria, 1304
geriátrico, 1993
incontinente, 1132
de pelvis femenina, 103
del pene, 99
en prolapso de los órganos pelvianos, 1211
de la próstata, 102
del recto, 101
de riñones, 97, 97*f*
del testículo, 101
de vejiga, 98, 98*f*
motor, 980
neurológico, 980
pelviano, 980
en la niña, 1995
en prolapso de los órganos pelvianos, 1211
perineal, en la niña, 1995, 1996*f*
químico de orina, 105
rectal, 980
en diagnóstico del cáncer de próstata, 3356
digital
en diagnóstico del cáncer de próstata, 3356
en estadificación del cáncer de próstata, 3361, 3361*c*
en estadificación del cáncer de próstata, 3361, 3361*c*
en paciente incontinente, 1132
del sensorio, 981
Excitación sexual, en mujeres, 1880
Exón, definición, 2858*c*

Expectativa de vida
  derivación urinaria de conducto, 4203
  prostatectomía radical, 3389, 3390*f*
Exposición profesional, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2987, 3023
Expresión del gen de citocina, que regula la vía Jak/STAT, 351
Extracto
  de *Opuntia*, para hiperplasia prostática benigna, 1503
  de polen, para prostatitis, 674, 678*c*
Extravasación urinaria, con traumatismo renal
  complicaciones, 4069
  manejo, 4065
Extremidad/es, anomalías
  con extrofia cloacal, 2374
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Extrofia
  cerrada, anomalía genital residual, 4275
    cobertura cutánea, 4279
    construcción uretral, 4279
    encordamiento, corrección, 4278, 4278*f*
    escudo en reparación, 4279
    liberación y alargamiento del pene, 4276, 4277*f*
  cloacal, 2330, 2330*f*, 2371
    anatomía, 2372, 2373*f*
    anomalías
      asociadas, 2374
      gastrointestinales, 2371, 2374
      óseas, 2374
      pulmonares, 2374
    asignación del sexo, 2374, 2376
    cierre por etapas, 2374, 2375*c*
    criptorquidia, 2576*c*
    defecto/s
      esqueléticos, 2332
      de la pared abdominal, 2334
      urinarios, 2372, 2373*f*
    diagnóstico prenatal, 1957, 2371
    embriología, 2331, 2372
    incidencia, 2371
    manejo, 1974, 1984
      inicial, 2374
      quirúrgico, 2330. Véase también *Extrofia, cloacal, reconstrucción*
    modelos animales, 2372
    neuroanatomía, 2372, 2373*f*
    reconstrucción
      pelviana, 2376
      del pene, 2376
      quirúrgica, 2375, 2375*c*
        continencia ulterior, 2376
        defectos esqueléticos, 2332
        descompresión de la médula espinal, 2377
        función gastrointestinal ulterior, 2377
        osteotomía, 2376
        problemas
          a largo plazo, 2377
          psicológicos, 2377
          psicosexuales, 2377
        en varias etapas versus en una etapa, 2401
    relación de sexo hombre:mujer, 2371
    reparación de extrofia primaria completa
      resultados, 2402
      técnica quirúrgica, 2401, 2402*f*, 2403*f*
    técnicas de continencia, 2376
    variantes, grilla de codificación, 2373, 2374*f*
  hemivejiga, 2385
  vejiga duplicada, 2385
  vesical (clásica), 2330, 2330*f*, 2331, 2396*f*, 2397*f*, 2398*f*. Véase también *Complejo extrofia-epispadias*
    cierre primario
      manejo ulterior, 2349
      resultados, 2362, 2363*c*
    cociente hombre-mujer, 2331
    consideraciones anatómicas, 2332, 2334*f*
    cubierta, 2339, 2340*f*
    defecto/s
      anorrectales, 2335
      esqueléticos, 2332, 2334*f*
      genitales
        femeninos, 2337, 2337*f*
        masculinos, 2336, 2336*f*
        reparación fallada, 2368
      de la pared abdominal, 2334
      del piso pelviano, 2334
      urinarios, 2337, 2338*f*
    derivación urinaria, 2344, 2369
      continente, 2369
    diagnóstico prenatal, 1957, 1957*f*, 2340, 2341*f*
    diastasis pubiana, 2333, 2334*f*
      osetotomía, 2345*f*, 2346
      recurrencia parcial, 2348
    doble, 2339, 2340*f*
    embriología, 2331
    factores de riesgo, 2331
    y fertilidad
      en mujeres, 2369
      en varones, 2369
    y función sexual
      en mujeres, 2370
      en varones, 2369
    herencia, 2331
    historia, 2331
    implicaciones obstétricas, 2370
    incidencia, 2331
    liberación de la curvatura dorsal, 2354
    manejo, 1984. Véase también *Extrofia, vesical (clásica), reconstrucción*
      quirúrgico, objetivos, 2330
      en sala de parto y sala de recién nacidos, 1973, 2343
    marcadores
      histoquímicos, 2338
      inmunohistoquímicos, 2338
    en las mujeres y prolapso de los órganos pelvianos, 1196
    padres del paciente, manejo, 2343
    presentación inicial y manejo, 2342*c*
    reconstrucción, 2341. Véase también *Reparación de extrofia vesical completa*
      adaptación a largo plazo, 2371
      anatómica, 2395
      antecedentes, 2395
      cierre
        fallido, 2366
        de la pared abdominal, 2348, 2350*f*
        peniano y uretral, 2353, 2364, 2364*c*
        de la piel peniana, 2354
        segundo intento, 2367
        de la uretra posterior, 2348, 2350*f*, 2363, 2364*c*
        vesical, 2348, 2350*f*
      combinada con reparación del epispadias, 2342, 2342*c*, 2344, 2359, 2360*f*
      continencia
        procedimiento antirreflujo, 2357, 2358*f*
        ulterior, 2362, 2363*c*, 2365, 2365*c*
          diferida, 2368
      cuidados posoperatorios, 2357
      desarrollo vesical ulterior, 2338
      disfunción miccional ulterior, esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
      dolor ulterior, 2356
      espasmos ulteriores, 2356
      estadios, abordaje quirúrgico, 2341, 2342*c*, 2362
      fallas, 2366
      funcional, 2396
      manejo después del cierre primario, 2349
      osteotomía, 2345, 2345*f*
      problemas posoperatorios, 2356
      procedimiento quirúrgico, 2345
      reconstrucción
        genital femenina, 2357
        genitouretral, fracaso, 2368
      resultados, 2362, 2363*c*, 2364*c*, 2366
      selección de los pacientes, 2342, 2344*c*, 2346
      técnicas alternativas, 2368
      trigonosigmoidostomía, 2369
      en una sola etapa, 2344, 2396
      ureterosigmoidostomía, 2368
      uretral, 2354
    recurrencia, riesgo familiar, 2331
    reparación de Cantwell-Ransley modificada, 2354, 2355*f*, 2363, 2364
    reparación del epispadias, 2341, 2342*c*, 2344, 2353, 2359, 2360*f*
      fracaso, 2368
      resultados, 2363, 2364*c*
    y sexo de crianza, 2341
    variante
      de fístula vesical superior, 2339, 2339*f*
      de sínfisis pubiana separada, 2340
    con vejiga pequeña inapropiada para el cierre, manejo, 2344
Eyaculación. Véase también *Electroeyaculación*
  ausente, 1627, 1628*f*
  disminuida, después de resección transuretral del cuello vesical, 1101
  insuficiencia, 94
  prematura, 94
    en antecedentes del paciente, 94
  retrógrada
    después de resección transuretral del cáncer de vejiga, 1101
    de los conductos eyaculadores, 1712
    infertilidad, 1657
    manejo, 1657
    en paciente con extrofia, 2336, 2369
    posprostatectomía, 1571
    en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2313
Eyaculado
  de alto volumen, 1621
  componentes, 1394
  diferencias entre especies, 1352
  de volumen escaso, 1617, 1621
    evaluación del paciente, 1627
    pH, 1624

F

Facies de Potter, 2063, 2063*f*, 2064*f*
Faclofeno, urofarmacología, 943
Factor(es)
  asociados con la proteína fijadora TATA, 1375
  autocrinos, 1365, 1366*f*, 1384
    en próstata, 1419, 1419*f*
  de crecimiento
    en cáncer
      de próstata, 3518
      de vejiga, 3005
    en carcinoma de células renales, 2932
    control de angiogénesis, 3487
    derivado de las plaquetas, 1385*c*, 1388
      en desarrollo renal, 1911*c*
      PDGF-A, en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*
    y desarrollo de las glándulas sexuales masculinas accesorias, 1353
    efectos celulares, 1383, 1384*f*
    endotelial vascular, como activador de la angiogénesis, 2890
    en enfermedad de Peyronie, 1859
    epidérmico
      cáncer, 2882
      en crecimiento de la próstata, 1386, 1421, 1422*f*
    en nefrogénesis, 2107, 2108*c*

receptor, sobreexpresión, en cáncer de vejiga, 2987
en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*
extractos vegetales, 1501
fibroblástico-2, como activador de la angiogénesis, 2889
de los fibroblastos
en crecimiento de próstata, 1385, 1385*c*, 1421, 1422*f*
en desarrollo renal, 1910*f*, 1911
FGF-10, 1422
alteración genética, e hipospadias, 2495
en desarrollo gonadal masculino, 1919
FGF-7. Véase *Factor de crecimiento de los queratinocitos*
en hiperplasia prostática benigna, 1422
hepatocítico, en carcinoma de células renales, 2932
hepatocítico/factor de diseminación (HGF/SF), 1388
en hiperplasia prostática benigna, 1421, 1422*f*
en insuficiencia renal
aguda, 308
progresiva, 316
interacciones con células diana, 1383, 1384*f*
mecanismo de acción, 1383, 1384*f*
nervioso, en inestabilidad vesical inflamatoria, 946
en poliquistosis renal, terapéutica emergente, 2132
propiedades, 1385*c*
próstata, 1383, 1389
de los queratinocitos, en la próstata, 1393, 1421
regulación, 1383, 1384*f*
secreción, 1383, 1384*f*
y señalización celular, 1384
similar a la insulina
cáncer, 2883
IGF-I, 1385*c*, 1388
como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3293
IGF-II, 1385*c*, 1388
en desarrollo renal, 2108*c*
en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*
síntesis, 1383, 1384*f*
transformador (TGF)
en enfermedad de Peyronie, 1859
TGF-alfa
en crecimiento de la próstata, 1385*c*, 1386, 1422, 1422*f*
en desarrollo renal, 2107, 2108*c*
TGF-beta
en cáncer de vejiga, 3005
cáncer, 2883
en crecimiento de la próstata, 1385*c*, 1387, 1422, 1422*f*
en obstrucción
de la unión pieloureteral, 2180, 2185
ureteral unilateral, 480, 481*c*, 482
receptores, 2885
en uropatía obstructiva congénita, 1959*c*, 1960
en uropatía obstructiva congénita, 1959, 1959*c*
vascular endotelial, en el cáncer de próstata, 3302
determinante del testículo, 2610
estacionales, litiasis urinaria relacionada, 3542
esteroideogénico 1. Véase *Gen SF-1*
estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos
en tratamiento
antimicótico, 891
de la tuberculosis, 821
estimulador de granulocitos, en el tratamiento antimicótico, 891
de extracción, en imágenes con radionúclidos, 2291
intracrinos, 1365, 1366*f*, 1384
de necrosis tumoral (TNF), en shock séptico, 618, 619*f*
alfa (TNF-α)
en activación de células dendríticas, 352
en prostatitis abacteriana, 670
beta (TNF-β), en respuesta inmune mediada por células, 354
neurotrófico derivado de las células gliales (GNDF), en desarrollo renal, 1910, 1910*f*, 1911*c*, 2106, 2108*c*
nuclear de las células T activadas (NFAT), 350
P-Mod-S (peritubular modifica Sertoli), 1587, 1588
de permeabilidad vascular, como activador de la angiogénesis, 2890
de relación de resistencia uretral pasiva lineal ajustado del detrusor, 999-1000
relajantes no nitrérgicos, para disfunción miccional, 1068*c*
de resistencia uretral, específico de grupo, nomograma, 1000
de respuesta al crecimiento temprano (EGR-alfa), 1389
de riesgo urodinámico, 1134
socioeconómicos, y enfermedades de transmisión sexual, 730
de transferencia, en tratamiento antimicótico, 891
Fagocitosis, 338
Falta de cumplimiento, de los receptores de trasplante renal, 382
Familia de genes de la calicreína, 1398, 1398*c*
Fanciclovir, para herpes genital, 741*c*
Fármaco(es)
absorción anormal, con derivación urinaria de conducto, 4140
en antecedentes del paciente, 96
antimuscarínicos
contraindicaciones, 1057
para disfunción miccional neuromuscular, 1053
efectos adversos y efectos colaterales, 1057, 1058
urofarmacología, 929, 929*c*, 1053
antituberculosos, 820, 820*c*, 822*c*
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y efectos colaterales, 822*c*
mecanismo de acción, 820*c*
resistencia por mutación, sitio, 820*c*
diabetes insípida nefrogénica, 2017
diseño, adelantos (investigación futura), 950
disfunción
eréctil, 1758, 1776, 1777, 1805
tratamiento, 1805
sexual femenina, 1884, 1885
efectos
colaterales urológicos, 96*c*
sobre
la espermatogénesis, 1618, 1654
la función
ureteral, 437
de las vías urinarias inferiores, 2434, 2435*c*
en niños, 2434, 2435*c*
eficacia, clasificación, 1055
erupción fija por, que afectan los genitales masculinos, 780, 796*f*
de HMG-CoA reductasa, para insuficiencia renal crónica, 322
incontinencia, 1132
en ancianos, 1330, 1330*c*
inyección intracavernosa, priapismo, 1761
métodos novedosos, 1069
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
priapismo, 1762, 1762*c*
en secreciones prostáticas, 1402
selectividad orgánica, 1054
síndrome urémico-hemolítico, 2012
tratamiento intravesical, 1069
uroselectividad, 1054
de venta libre
incontinencia, en ancianos, 1331
retención urinaria, en ancianos, 1331
Farmacogenoma, adelantos (direcciones futuras), 950
Farmacología, de la vejiga, 928
Fascia
de Buck, 75, 75*f*, 4259, 4260
de Camper, 45, 45*f*
de Colles, 45, 45*f*, 73, 73*f*, 4263
de dartos, 77, 78*f*
de Denonvilliers, 49, 58, 59, 59*f*, 1204
endopelviana, 1122, 1199, 1204, 1205
incisión, para prostatectomía radical, retropúbica, 3411, 3411*f*
espermática, 77, 78*f*
de Gerota, 18, 25, 30*f*, 3918
del iliopsoas, 47
lata
aloinjerto, para procedimiento de cabestrillo, 1265
resultados, 1270, 1273
autóloga, para procedimiento de cabestrillo, 1265
resultados, 1269, 1273
lumbodorsal, 3, 11*f*
pelviana, 49, 52*f*
anatomía quirúrgica, 3407
componentes, 49
escisión, para prostatectomía radical, 3418, 3419*f*
perineal, 51, 54*f*
periuretral, divertículos uretrales, 1317
pubocervical, 1122, 1202, 1204*f*, 1206
rectovaginal, 1204
defecto, reparación, 1235, 1235*f*
retroperitoneal, 49
de Scarpa, 45, 45*f*
transversalis, 5, 47
visceral, 1201
Fascitis necrosante, de los genitales femeninos. Véase *Gangrena de Fournier*
Fase S, del ciclo celular, 2873
Fatiga dinámica, fragmentación de cálculos, 3742
5-FC. Véase *Flucitosina*
Femassist (dispositivo meatal uretral), para incontinencia de esfuerzo, 1177
Feminización testicular, 2633
FemSoft (stent uretral), para incontinencia de esfuerzo, 1177, 1178*f*
Fenacetina, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990
Fenilbutirato, para cáncer de próstata, 3532
Fenilnefrina
para priapismo, 1822, 1822*c*
urofarmacología, 940
Fenilpropanolamina
accidente cerebrovascular hemorrágico, 1173
dosificación y administración, 1078
efectos adversos y colaterales, 1079
para incontinencia
de esfuerzo, 1078
geriátrica, 1342
posprostatectomía, 1162
política de la FDA, 1079
urofarmacología, 929*c*, 1078, 2435*c*
Fenitoína, interacciones con azoles, 889*c*
Fenómeno(es)
alérgicos, con antidepresivos tricíclicos, 1065
en cascada, en complemento, 338

Fenómeno(es) *(Cont.)*
de diuresis posobstructiva
después de liberación de obstrucción ureteral bilateral, 493, 493*f*, 494, 495*c*
pacientes en riesgo, 494, 494*f*
tipos, 493*f*
de primera dosis, 1100
Fenoprofeno, nefritis tubulointesticial aguda, 2016
Fenotipo
de anomalías congénitas de riñón y vías urinarias, en ratones, 1916
definición, 2858*c*
de Pena-Shokeir, criptorquidia asociada con, 2578*c*
Fenoxibenzamina
disfunción
eréctil , 1759
miccional, 1063
efectos
adversos y colaterales, 1099
sobre la función ureteral, 424
para feocromocitoma, 3893
incontinencia, 1132
indicaciones, 1099
profiláctica, para retención urinaria posoperatoria, 1046
para prostatitis, 673, 674, 678*c*
urofarmacología, 1099, 2435*c*
Fentolamina
disfunción
eréctil, 1811
causada, 1759
inyección intracavernosa, 1816
efecto, sobre la función ureteral, 424
mecanismo de acción, 1811
Feocromocitoma, 2865*c*, 3884
diagnóstico de laboratorio, 3888, 3889*f*, 3890*c*
durante el embarazo, 3886
enfermedad de von Hippel Lindau, 2140
familiar, 3888
hipercalcemia asociada, 3561
imágenes, 3890, 3891*f*, 3892*f*
manejo
anestésico, 3893, 3894*c*
preoperatorio, 3893
en niños, 3888
signos y síntomas, 3884, 3885*c*, 3886*c*, 3887*f*, 3889*f*
de vejiga, 3020
Feohifomicosis, 884
Fertilidad. Véase también *Infertilidad*
femenina, en extrofia vesical, 2370
masculina
criptorquidia, 2573
después de reparación de hipospadias, 2532
en extrofia vesical, 2369
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2313
en tumores de células germinales testiculares
en estadio
avanzado, 3218
inicial, 3211
válvulas uretrales posteriores, 2422
normal, 1615
en paciente
con epispadias, 2380
con extrofia, 2336
Fertilización in vitro (FIV), 1660, 1660*c*
eficacia, 1661
indicaciones, 1660, 1661
con inyección intracitoplasmática de espermatozoides, 1678
costos, 1718
indicaciones, 1718
recuperación de espermatozoides, 1713, 1715
técnica, 1717
métodos, 1661
recuperación de espermatozoides, 1662
Feto
diferenciación sexual. Véase *Diferenciación sexual*
riñones. Véase también *Riñón, fetal*
uropatía
incidencia, 1962
intervenciones, 1962
manejo, 1962
Fexofenadina, para enfermedad de Peyronie, 1861
Fibra/s
en la dieta, para litiasis urinaria, 3596
A-delta, en la vejiga, 918, 918*c*, 1068
C
capsaicina, 1066
en inestabilidad vesical, después de lesión medular, 944, 944*f*
en vías urinarias inferiores, 918, 918*c*, 934
Fibroblasto(s) intersticial(es), en obstrucción de las vías urinarias, 480
Fibroide(s), uterino(s), 462, 463*f*
Fibroma(s), renal, 2925
Fibromialgia, y cistitis intersticial, 690, 690*f*
Fibronectina
en cáncer de vejiga, 3004
prostática, 1359
Fibroplasia
de la íntima, de la arteria renal, 249*c*, 251, 251*f*
de la media, de la arteria renal, 249*c*, 251, 252*f*
perimedial
de la arteria renal, 249*c*, 251, 252*f*, 253*f*
hipertensión renovascular, reconstrucción de la arteria renal, 3964
Fibrosis
en obstrucción de las vías urinarias, 478, 479*f*
estrategias para atacar, 480, 481*c*
pelviana, como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
química, infertilidad masculina, 1618
retroperitoneal, 547
asociada con aneurisma de la aorta abdominal, 465*f*
causas, 454*c*
etiología, 547
evaluación, 548
manejo
agudo, 549
farmacológico, 549
quirúrgico, 549, 550*f*
en obstrucción de las vías urinarias, 454, 455*f*
presentación, 547
síntomas, 454*c*
tomografía computarizada, 548, 549*f*
ureterólisis, 549, 550*f*
laparoscópica, 551
Ficomicosis, 878, 879*f*
Fiebre
en antecedentes del paciente, 95
por bacilo de Calmette-Guérin, 3053
efectos, sobre la espermatogénesis, 1617
familiar del Mediterráneo, en niños, 1988*c*
filariales, 851
en infección/es
por *Candida*, 866
de las vías urinarias, 577
de Katayama. Véase *Esquistomosiasis, aguda*
en niños
enfermedad grave por
riesgo, 1990
tipos, 1990, 1990*c*
posoperatoria, evaluación, 1983
tratamiento, 1992
posoperatoria, en niños, evaluación, 1983
con reflujo vesicoureteral, 2248
Fijación del ligamento sacroespinoso, para prolapso de la cúpula vaginal, 1230, 1231*f*
y disfunción sexual femenina, 1885
Filariasis
de Bancrofti, 848
de Brugia, 848
fiebre, 851
genital, 848
incidencia, 828
linfática, 848
anomalías crónicas, 851
asintomática, 851
control, 853
diagnóstico, 852
distribución geográfica, 848
eosinofilia pulmonar tropical, 852
epidemiología, 848
fiebres filariales, 851
funiculoepididimitis, 851
hidrocele, 850, 850*f*, 852
infección
establecida temprana, 849
tardía, 850, 850*f*
manifestaciones clínicas, 851
patogenia, 848
patología, 848
período premanifiesto, 849
prevención, 853
pronóstico, 853
quiluria, 852
tratamiento, 853
microbiología, 848
no linfática, 848
Filtración glomerular
excreción de potasio, 201
válvulas uretrales posteriores, 2411
Filum terminal apretado, 1036
Fimbrias
bacterianas, 2023
P, 2023
e infecciones de las vías urinarias, 2034
Fimosis, 99, 2542, 4272
Finasteride
para hiperplasia prostática benigna, 1490, 1490*f*, 1491*c*, 1492*f*, 1493*f*, 1495
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*, 1490
versus
doxazosín y tratamiento combinado, 1497*c*, 1498, 1498*c*
terazosín y tratamiento combinado, 1496, 1496*f*, 1497*c*, 1497*f*
para incontinencia geriátrica, con obstrucción del tracto de salida, 1342
para
prevención del cáncer de próstata, 3305
prostatitis, 674, 678*c*
síntomas urinarios inferiores, con hiperplasia prostática benigna, 1561
Fisioterapia
del piso pelviano, 1052
para prostatitis, 675
Fisostigmina, efecto, sobre la función ureteral, 423
Fístula(es)
con anastomosis intestinales, 4116
arteriovenosa renal, 286, 286*f*, 2090
adquirida, 286, 286*f*, 2090
congénita, 286, 2090
diagnóstico, 2090
epidemiología, 2090
fisiopatología, 2090
idiopática, 286
localizaciones, 2090
tratamiento, 2091
complejas de uretra posterior, 4310
externa del uraco, 2388*f*, 2389, 2390
fecal, luego de prostatectomía radical perineal, 3442
genitourinaria
causas, 1303
iatrogénica/s
características clínicas, 1304
patogenia, 1304
perspectiva histórica, 1303
obstétrica, 1303

pancreática(s), luego de nefrectomía radical, 3949
rectouretral, luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3483
rectovesical, y reflujo vesicoureteral, 2264
en tuberculosis genitourinaria, 813
uretral, 2553, 2553*f*
congénita, 2553, 2553*f*
en coccidioidomicosis, 882
después
de cirugía de extrofia-epispadias, 2363, 2364, 2366, 2368
prevención, 2354
de reparación
de extrofia primaria completa, 2403
de hipospadias, 2529
uretrocutánea, 4269, 4270*f*
uretrovaginal, 1311, 1312*f*
causas, 1311
etiología, 1304
gigante, manejo quirúrgico, 1314
incontinencia, 1304
tratamiento quirúrgico
cierre del cuello vesical, 1314, 1315*f*, 1316*f*
complicaciones, 1314
cuidados posoperatorios, 1314
evaluación preoperatoria, 1312
incontinencia ulterior, 1314
opciones, 1312, 1313
principios, 1311
reconstrucción uretral, 1313, 1313*f*, 1314*f*, 1315*f*, 1316*f*
técnica del colgajo vaginal, 1313, 1313*f*, 1314*f*
técnica(s), 1311
operatoria, 1312
vesicoumbilical, 2387, 2388*f*
vesicovaginal(es), 1303
características clínicas, 1304
causas, 1303
cierre espontáneo, 1307
cistoscopia, 1305, 1305*f*
complicada
definición, 1310
tratamiento, 1310
diagnóstico, 1305, 1306*f*
electrocoagulación, 1307
examen físico, 1304
imágenes, 1306, 1306*f*, 1307*f*
en paciente con esfínter artificial, 1301
perspectiva histórica, 1303
recurrencia, posoperatoria, 1311
relacionada con histerectomía, 1304
localización del trayecto fistuloso, 1305, 1305*f*
tratamiento, 1306
conservador, 1306
quirúrgico, 1307
abordaje
abdominal, 1309
quirúrgico, 1308
vaginal, 1308, 1309*f*
complicaciones, 1311
cuidados posoperatorios, 1311
estenosis vaginal, 1311
lesión ureteral, 1311
oportunidad, 1308, 1310*c*
pautas, 1308
preparación preoperatoria, 1308
recurrencia ulterior, 1311
resultados, 1309, 1310, 1310*c*
urodinámica, 1306
videourodinamia, 1005
Fisura supravesical, 2330, 2330*f*
Fitoterapia
aceptación, 1499
extractos de plantas (agentes)
composición, 1499, 1500*c*
mecanismo de acción, 1500, 1500*c*
origen, 1499, 1500*c*
para hiperplasia prostática benigna, 1499
uso, 1499
FK-506. Véase *Tacrolimos (FK-506)*
Flanco, capas musculares anterolaterales, 4
Flictenas, 778
Flomax. Véase *Tamsulosina*
Floxin. Véase *Ofloxacina*
Flucitosina
y anfotericina B, terapia de combinación, 873
para aspergilosis, 876
para candidiasis, 873
para cistitis por *Candida*, 868
para criptococosis, 877, 878, 891*c*
dosificación y administración, 891*c*
efectos adversos y colaterales, 873, 888, 890*c*
farmacología, 888
para infección por *Torulopsis glabrata*, 874
Fluconazol, 888
para aspergilosis, 875
para candidiasis, 873, 891*c*
con infección invasiva o diseminada, 873
en niños, 870
con orquiepididimitis, 867
con prostatitis, 868
con vaginitis, 867
para coccidioidomicosis, 882
para criptococosis, 878, 891*c*
dosificación y administración, 889, 891*c*
efectos adversos y colaterales, 890, 890*c*
eficacia, 890
indicaciones, 889, 891*c*
para infección por *Torulopsis glabrata*, 874
interacciones farmacológicas, 889*c*
Flujo
plasmático renal, 182
diferencial, 2185
estimación, 2185
retrógrado
pielolinfático, en pielografía retrógrada, 138, 139*f*
pielosinusal, en pielografía retrógrada, 138, 139*f*
pielotubular, en pielografía retrógrada, 138, 139*f*
pielovenoso, en pielografía retrógrada, 138
sanguíneo
mesentérico, con neumoperitoneo, 3815
peniano
estudio Doppler, 1796, 1797*f*
criterios para el estudio normativo, 1797, 1797*f*
evaluación
en disfunción eréctil, 1792
investigacional, 1792
inyección intracavernosa, 1794
perspectiva histórica, 1792
de primera línea, 1793
de segunda línea, 1794
de tercera línea, 1800
presión de oclusión arterial cavernosa, 1798, 1798*f*
velocidad arterial del fin de diástole (VFD), 1797, 1799
VSM cavernosa, 1797
renal (FSR), 181
autorregulación, 1943
hipoperfusión perinatal, 1943
fetal, 1932
mantenimiento, papel del óxido nítrico, 183
en necrosis tubular aguda isquémica, 303
en neonatos, 1933
en obstrucción ureteral bilateral, 473, 473*f*, 484, 485*f*
reducido
nefropatía isquémica, 258
relación entre estenosis de la arteria renal, 258, 259*f*
regulación hormonal, 184
urinario
continuo, 1134
después de reparación de hipospadias, 2532
envejecimiento, 947, 1433
intermitente, 1134
y obstrucción del tracto de salida vesical, 994
patrón, 1134
velocidad, 1134
evaluación, en hiperplasia prostática benigna, 1467
venoso, neumoperitoneo, 3814
Fluoroquinolonas
para cistitis, 624
para infecciones de las vías urinarias, 586*c*, 588
para pielonefritis aguda, 600, 601*f*
profilácticas, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 627, 628*c*
para prostatitis, 672
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
Fluoroscopia
para litotricia por ondas de choque, 3735
para punción percutánea
abordaje
anterógrado, 3645, 3645-3650*f*
retrógrado, 3650
sistema
de Hawkins-Hunter, 3651
de Lawson, 3650, 3651*f*
de las vías urinarias inferiores, 1135, 1136
Fluorouracilo
para cáncer de próstata, 3523*c*, 3525
para carcinoma de células renales metastásico, 2963
Fluoxetina
disfunción eréctil, 1806
priapismo, 1762*c*
Flurazepam, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Flurbiprofeno, urofarmacología, 929*c*
Flutamida
para cáncer de próstata, 3502, 3503
para hiperplasia prostática benigna, 1494
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*, 1494
Focomelia de Roberts-SC
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
Foliculitis, de genitales masculinos, 788
Folículo(es) ovárico(es), origen, 1920*f*, 1921
Fondo de saco
de Douglas, en el paciente con extrofia, 2338
rectouterino de Douglas, 58, 61, 1206
rectovesical, 58, 59*f*
vesicouterino, 61
Forámenes ciáticos, 44
Forma de onda tardus-parvus, en ecografía Doppler, 142
Fórmula de Cockcroft-Gault, de depuración de creatinina, 296, 319
Forscolin
fuente, 1819
mecanismo de acción, 1819
en tratamiento de la disfunción eréctil, 1819
Forunculosis, de los genitales masculinos, 788
Fosa navicular, 4259
Fosfatasa
ácida prostática
actividad, 1398*c*, 1400
en estadificación del cáncer de próstata, 3362
propiedades, 1398*c*, 1400
alcalina placentaria, en tumores de células germinales testiculares, 3160
en plasma seminal, 1352

Fosfato
de la dieta, 212
litiasis urinaria relacionada, 3596
excreción renal
factores que influyen, 212
en neonatos, 1934
regulación, 211
nivel en suero, en síndrome de Fanconi, 2017
sódico de celulosa, para litiasis urinaria, 3599
Fosfaturia, 104
Fosfodiesterasa
en detumescencia peniana, 1740, 1751*f*, 1752
isoenzimas, 1812
en músculo liso, 933
Fosfolipasa C, en peristaltismo ureteral, 420, 420*f*
Fosforilcolina, en secreciones prostáticas, 1396
Fósforo
excreción renal, en niños, evaluación, 1938
metabolismo, 3551
reabsorción tubular fraccional, en niños, cálculo, 1938
Fotopletismografía vaginal, 1890, 1890*f*
Fournier, gangrena, 45, 641, 788, 798*f*
pérdida de la piel genital, 4096
en síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, 769
Fowley-Stephens, orquiopexia, 2587
Fracción en fase S, como marcador de proliferación, en cáncer de vejiga, 3027
pelviana
disfunción miccional ulterior, esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
lesiones uretrales, 4081
peniana, 4090
causa, 4090
diagnóstico, 4091
manejo, 4092
subclínica, 4316
riesgo, incontinencia de urgencia en ancianos, 1168
por tensión inducida por compresión, fragmentación de cálculos, 3741, 3741*f*
Fragmento(s)
Fab (unión con el anticuerpo), 343*f*, 344
Fc (cristalizable), 343*f*, 344
residuales clínicamente insignificantes, 3705
Frecuencia
cardíaca
evaluación de la variabilidad, en disfunción eréctil, 1788
en los niños, 1993
urinaria, 90
causas, 718*c*
Freno ileal, con derivación urinaria de conducto, 4143
Fructosa
exceso, ingestión, en niños, 1988*c*
en plasma seminal, 1352, 1395, 1624
FSFI (índice de función sexual femenina), 1889
FSH. Véase *Hormona foliculoestimulante (FSH)*
FSR. Véase *Flujo sanguíneo renal (FSR)*
Fuentes de luz, para laparoscopia, 3804
Función
cardíaca comprometida, después de revascularización renal, 272
cardiorrespiratoria, evaluación preoperatoria, antes de cirugía renal, 3920
cognoscitiva, en los ancianos e incontinencia, 1332, 1337
inmune
carcinoma de células renales, 2930
cirugía laparoscópica, 3817
intestinal
mielodisplasia, 2446
trastornos funcionales, en niños, 2473
renal
aumentada, durante el embarazo, 631, 631*f*, 632*c*
cirugía laparoscópica y, en niños, 2806
control hormonal, durante el desarrollo, 1939
para derivación urinaria continente, 4202
después de liberación de obstrucción ureteral, 490
fenómeno de la diuresis posobstructiva, 493, 493*f*, 494, 495*c*
en modelos animales, 490
en pacientes, 491
después de pielonefritis, en niños, 2030
deterioro transitorio, angioplastia transluminal percutánea que produce, 277
disfunción, inducida por contraste, 133
efectos del óxido nítrico, 189
evaluación preoperatoria, antes de cirugía renal, 3920
en lactante/niño, evaluación, 1934, 2050
mejorada, luego de colocación de tutor endovascular, 283, 283*c*
necesaria para la derivación urinaria intestinal, 4131
en nefropatía por reflujo, 2260
obstrucción ureteral, 3587
reconstrucción vesical, 2734
residual
inhibidores de la ECA, 322
en insuficiencia renal crónica, 319
en la vida adulta, enfermedad renal congénita, 1944
sexual
centros encefálicos involucrados, 1746, 1747*c*
después de reparación de hipospadias, 2532
femenina, 1873
andrógenos, 1877, 1878
anticoncepción, 1880
edad, 1878, 1888
en embarazo, 1879
en extrofia vesical, 2370
factores
conductuales que afectan, 1879
psicológicos que afectan, 1879
sociales que afectan, 1879
fases de la vida, 1879
medidas
objetivas, 1889
subjetivas, 1889
en menopausia, 1879
poshisterectomía, 1894
en la pubertad, 1879
sistema endocrino, 1877
vías del sistema nervioso central, 1876
e hiperplasia prostática benigna, 1434
en la lesión de la médula espinal, 1029
masculina
centros encefálicos involucrados, 1746, 1747*c*
en extrofia vesical, 2369
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2313
mielodisplasia, 2445
neurotransmisores, 1748
reflejos espinales involucrados, 1746, 1747*c*
vías
periféricas involucradas, 1745
supraespinales involucradas, 1746, 1747*c*
en paciente con epispadias, después de reparación, 2380
Funguria, en niños, 2049
Funiculoepididimitis
en filariasis, 851
parasitaria, 828
Furosemida
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
en neonatos, y excreción urinaria de calcio, 1938
Fusiforme, aneurisma, de la arteria renal, 284, 285*f*

G

Gadolinio, en resonancia magnética, 156
Gamma-glutamil-transpeptidasa, en tumores de células germinales del testículo, 3160
Ganglio/s linfático/s
función, 339, 340*f*
ilíacos, 54, 57*f*
inguinales, 78
Ganglioneuroblastoma(s), en niños, 2688
Gangliósidos, en interacciones intercelulares, 368
Gangrena
de Fournier, 45, 641, 788, 798*f*
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 769
necrosante, pérdida de la piel genital, 4095
Gardnerella vaginalis, en cistitis intersticial, 693
Gas(es)
intestinal, radiografía simple, 132
nobles, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3814
Gastrocistoplastia, 2754
técnica
del antro, 2754
del cuerpo, 2754, 2755*f*
Gastroparesia
causas, 1047
definición, 1047
disfunción miccional, 1047
Gastrosquisis
signos y síntomas, 1994
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Gatifloxacina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
GAX-colágeno. Véase *Colágeno bovino de ligadura cruzada con glutaraldehído (GAX-colágeno)*
GDNF. Véase *Factor neurotrófico derivado de la línea de las células gliales (GDNF)*
Gemcitabina (Gemzar), para cáncer de vejiga metastásico, 3078
Gemelo(s)
monocigotas, hipospadias, 2496
unidos, onfalocele, 1994
Gen(es)
AQP2, en diabetes insípida nefrogénica, 2017
AVPR2, en diabetes insípida nefrogénica, 2017
cáncer. Véase *Oncogén/es*
CIC-Kb, en síndrome de Bartter, 2018
CYP-21, en hiperplasia suprarrenal congénita, 2627
DAZ, en espermatogénesis, 1595, 1648
DAX-1
en determinación del sexo, 2613
en diferenciación sexual, 1578, 1927, 1927*f*
DBY, en espermatogénesis, 1649
definición, 2858*c*
DFFRY, en espermatogénesis, 1649
DSS
en diferenciación sexual, 1928, 2613
en la enfermedad, 2103, 2104
env, en HIV-1, 752*f*, 753
gag, en HIV-1, 752*f*, 753
hKLK3, 1398
homeocaja
en desarrollo genital, 1353, 1922

gonadal masculino, 1919
indicadores, definición, 2858*c*
interrupción, letalidad embrionaria, 1909
KAL1, 2068
LIM1, en el desarrollo renal, 1910
MLRY, y espermatogénesis, 1648
MLR, y espermatogénesis, 1648
mutaciones, teoría del doble impacto, 2104
NCCT, en síndrome de Gitelman, 2018
nef, en HIVa-1, 755
NKCC2, en síndrome de Bartter, 2018
NKX3.1, 1353
en cáncer de próstata, 3298
para óxido nítrico sintasa, 188*c*
p15, en cáncer de vejiga, 2986
p16, en cáncer de vejiga, 2986
p19, en cáncer de vejiga, 2986
p21, en cáncer de vejiga, 2986
p27, en cáncer de vejiga, 2986
p53
anomalías, como marcador de proliferación, en cáncer de vejiga, 3027
apoptosis inducida por, 2879, 2879*f*, 2881
en cáncer
de próstata, 3302
de vejiga, 2985
en procesos urológicos malignos, 2871
regulación del punto de control G1S, 2870, 2870*f*
en tumor de Wilms, 2703
PKD1, 2125, 2138*f*
en desarrollo renal, 2104, 2107, 2107*f*
PKD2, 2104, 2125
pol, en hiperactividad vesical-1, 752*f*, 753
pro, en HIV-1, 753
productos, 2104
del receptor de células T /TCR), 341
redundancia, 1909
del retinoblastoma, 1390
en cáncer de vejiga, 2986
rev, en HIV-1, 755
ROMK, en síndrome de Bartter, 2018
SF-1, 1579
en diferenciación sexual, 1927, 1927*f*, 2612
sobreexpresión, en cáncer de vejiga, 2987
SOX-9, en diferenciación sexual, 1578, 1927, 1927*f*, 2612
SRY, en determinantes del sexo, 2611, 2611*f*, 2612*f*, 2613
masculino, 2562
supresor tumoral, 2864
en cáncer
de próstata, 3300, 3300*f*, 3301
de vejiga, 2985
y crecimiento de células renales, 1912
p27, en cáncer de próstata, 3301
p53, y crecimiento de las células renales, 1912
PTEN, en cáncer de próstata, 3300, 3300*f*
tat, en HIV-1, 755
TSC1, 2137, 2138*f*
TSC2, 2137, 2138*f*
USP9Y, y espermatogénesis, 1649
UTY, y espermatogénesis, 1649
VHL, en carcinoma de células renales, 2928, 2929
vif, en HIV-1, 755
vpr, en HIV-1, 755
vpu, en HIV-1, 755
WNT, 2105
WT1
en desarrollo renal, 1910, 1911*c*, 2105, 2108*c*
en determinación del sexo, 2612
en diferenciación sexual, 1578, 1927, 1927*f*
en tumor de Wilms, 2702, 2868
ZFY, en determinación del sexo, 2610, 2610*f*, 2611*f*
masculino, 2562
Generadores
de chispas, para litotricia por ondas de choque, 3731, 3732*c*, 3733*c*, 3734*f*
electrohidráulicos, para litotricia por ondas de choque, 3731, 3732-3734*c*, 3734*f*
electromagnéticos, para litotricia por ondas de choque, 3731, 3734*f*, 3735*f*
para litotricia por ondas de choque, 3731
electrohidráulicos (brecha de chispas), 3731, 3732-3734*c*
electromagnéticos, 3731, 3734*f*, 3735*f*
microexplosivos, 3735
piezoeléctricos, 3734, 3735*f*
microexplosivos, para litotricia por ondas de choque, 3735
piezoeléctricos, para litotricia por ondas de choque, 3734, 3735*f*
Genética
y bacteriuria en niños, 2072
clásica, 2104
como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2992, 3023
de litiasis urinaria, 3541
molecular
en cáncer, 2896
y carcinoma de células renales familiar, 2927
polimorfismos y. Véase *Polimorfismo/s*
Genitales
ambiguos. Véase también *Hermafroditismo; Seudohermafroditismo*
evaluación, 1983, 1984
y tratamiento, 2637, 2639*f*
manejo de emergencia, 1970
anomalías
en agenesia renal unilateral, 2066, 2067*f*, 2068*f*
diagnóstico prenatal, 1957
en ectopia renal, 2073
en las mujeres
agenesia renal unilateral, 2066, 2067*f*, 2068*f*
clasificación, 2066*f*
embriología, 1903*f*, 1917
esquistosomiasis, 839
externos
diferenciación, 2541
embriología, 1921, 1924*f*
femeninos, 1874
embriología, 1924*f*
inervación, 1874, 1875*f*
fetales, aspecto ecográfico, 1952, 1953*f*
lesiones vasculares, 2556
masculinos, embriología, 1924*f*, 1925*f*
femeninos
anatomía, 1873, 1875*f*, 1876*f*
embriología, 1920, 1920*f*, 1922*f*
inervación, 1874, 1875*f*
vasculatura, 1874, 1876*f*
masculinos
afecciones
papuloescamosas, 778, 778*c*, 795*f*
vesiculoampollares, 783, 783*c*
anomalías congénitas, 2541
dermatitis eccematosa o alérgica, 781, 783*c*, 797*f*
desarrollo normal, 2561
embriología, 1918
evaluación radiológica, en investigación de infertilidad, 1634
examen, 1619
infecciones e infestaciones que afectan, 641, 787, 799*f*
neoplasias, 785, 798*f*
trastornos benignos
comunes, 789, 800*f*
cutáneos, 790
úlceras, 783, 784*c*, 797*f*
en neonatos, emergencia urológica, 1970
tuberculosis, 813
Genitografía
de anomalías
cloacales, 2666, 2666*f*
del seno urogenital, 2664, 2664*f*
Genitoplastia, feminizante, para hiperplasia suprarrenal congénita, 2630
Genotipo
46,XY/47,XXY, 1647
47,XXY, 1647
definición, 2858*c*
Gentamicina
para bacteriemia, 620*c*
para infección de las vías urinarias pediátrica, dosificación y administración parenteral, 2039*c*
niveles séricos y urinarios, 583*c*
profiláctica, para nefrolitotomía percutánea, 3752
síndrome de Fanconi, 2017
Geografía, litiasis urinaria relacionada, 3542, 3542*c*, 3543*f*
Geotricosis, 884
GH (hormona del crecimiento)
y pubertad, 1577
secreción, 1576
Giardia, signos y síntomas, en niños, 1988*c*
Giba de dromedario, del riñón, 21, 24*f*, 145
Ginecomastia, 1619
en exceso de estrógenos, 1646
con tumores de células germinales testiculares, 3156
Glande peniano, 75. Véase también *Pene*
anatomía funcional, 1741
balanopostitis, 799*f*
carcinoma de células espinocelulares in situ, 785, 798*f*
drenaje venoso, 1742, 1742*f*
durante la erección peniana, 1740*c*
en erección peniana, hemodinámica, 1744
inervación, 1746
infección por *Candida*, 799*f*
léntigo, 800*f*
lesión(es)
circinada, 796*f*
papulomatosas, 800*f*
liquen escleroso y atrófico, 780, 796*f*
sebáceo ectópico, 802*f*
Glándula(s)
bulbouretrales, 68, 1352
embriología, 1919, 1921*f*
periuretrales, 65
suprarrenal(es), 18, 19*f*, 3849
ablación, 3899
en agenesia renal bilateral, 2064
anatomía, histología y embriología, 3850, 3850*f*
anomalías, en ectopia renal, 2073
atrofia, 3872
blastomicosis, 880
coccidioidomicosis, 881
composición, 19, 24*f*
corteza. Véase *Corteza suprarrenal*
ecografía, 144, 145, 146*f*
hiperaldosteronismo. Véase *Hiperaldosteronismo*
histoplasmosis, 883
inervación, 20
infección criptococócica, 877
médula. Véase *Médula suprarrenal*
relaciones anatómicas, 18, 22*f*
reseña histórica, 3849
resonancia magnética, 158, 160*f*
síndrome de Cushing, 3858, 3859*c*, 3860, 3860*f*, 3861*c*
adenomas suprarrenales, 3866
carcinoma suprarrenal, 3866
diagnóstico de laboratorio, 3861, 3862*f*, 3863*f*
durante el embarazo, 3866, 3866*f*
localización radiológica, 3863, 3863*f*
tratamiento, hormona adrenocorticotrófica ectópica, 3865, 3865*f*
tomografía computarizada, 150, 151, 152*f*, 153*f*

Glándula(s) *(Cont.)*
tiroides, anomalías, infertilidad masculina con, 1646
tubuloalveolares, de la próstata, 66
vestibulares, 81, 1874, 1875*f*
Glicina, funciones, 1101
Globos
desmontables, en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, 2283
implantables, 1082, 1292
Globozoospermia, 1659
Globulina fijadora
de corticosteroides, en el transporte plasmático de testosterona, 1361*f*, 1364
de hormonas sexuales, 1878
de progesterona, en transporte plasmático de testosterona, 1364
de testosterona, en el transporte plasmático de testosterorna, 1361*f*, 1364
Glóbulo/s blanco/s
en orina, 113
en prostatitis, 668, 668*f*
Glomérulo/s
hialinización, 271, 273*f*
en riñón único congénito, 313
Glomeruloesclerosis segmentaria focal
en insuficiencia renal crónica, 317, 317*c*
en niños, 2015
después de pielonefritis, 2031
recurrencia, en trasplante renal, 2015
con proteinuria asintomática persistente, 2015
en receptor de trasplantes renales, 381
con síndrome nefrótico, 2015
Glomerulonefritis
aguda, 298, 299*c*
en niños
hematuria, 2011
signos y síntomas, 2011
por complejos inmunes, diagnóstico diferencial, 2013, 2014
focal (enfermedad de Berger)
hematuria, 107
en lupus eritematoso sistémico, 2013
idiopática con escasa inmunidad, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, 2013
en insuficiencia renal crónica, 316
mediada por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GMB), 2013
membranoproliferativa
en insuficiencia renal crónica, 317, 317*c*
en niños, 2015
en niños
hematuria, 2011
membranoproliferativa, 2015
morfología de los glóbulos rojos, 2007, 2008*f*
en nefropatía por IgA, 2012
posinfecciosa, 2011
proliferativa mesangial, 2016
signos y síntomas, 2011
semilunar, 2013
posinfecciosa
en anemia de células falciformes, 2013
en niños, 2011
proliferativa
difusa, en lupus eritematoso sistémico, 2013
mesangial, en niños, 2016
rápidamente progresiva, 298
diagnóstico diferencial, 299*c*
semilunar
con lupus eritematoso sistémico, 2013
en niños, 2013
con púrpura de Henoch-Schönlein, 2013
con vasculitis sistémica, 2013
Glomerulopatía, en nefropatía por células falciformes, 2013
Glucocorticoides, 3853, 3853*f*
acciones, 3855, 3856*c*
como inmunosupresores, 397, 398*c*, 398*f*
exceso, infertilidad masculina, 1646
en hemodinámica renal, 189
hipercalcemia inducida por, 3560
liberación, 3854, 3854*f*
metabolismo, 3856, 3856*f*
en neonatos, y excreción urinaria de calcio, 1938
Glucógeno sintetasa cinasa 3, en desarrollo renal, 2106, 2107*f*, 2108*c*
Glucopirrolato, 1054
urofarmacología, 929*c*, 2435*c*
Glucoproteína
1, en cistitis intersticial, 696
n2, en plasma seminal, 1401
Tamm-Horsfall, como inhibidor de los cristales de oxalato de calcio, 3548
Glucosa
en orina, 112
reabsorción, en lactante prematuro, 1938
transporte, 200
en neonato, 1934
Glucosaminoglucanos, en cistitis intersticial, 692, 696, 697
Glucósidos, efecto, sobre función ureteral, 438
Glucosuria
en niños, 1937
renal, en niños, 2017
en síndrome de Fanconi, 2017
Glutamato, urofarmacología, 939, 941, 942*f*
en la médula espinal, 939
Glutatión
y fertilidad masculina, 1656
S-transferasa
transferasas, en cáncer de vejiga, 2989
en próstata, 1392
Pi, cáncer de próstata y, 3299
GnRH. Véase *Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)*
Gomerulaciones, en cistitis intersticial, 704, 704*f*, 705
Gónada(s). Véase también *Ovario(s); Testículo(s)*
descenso, durante el desarrollo fetal, 1922
diferenciación, 2613, 2614*f*
femeninas, embriología, 1920, 1920*f*, 1922*f*
función endocrina inicial, 2614, 2615*f*
masculinas, embriología, 1917, 1920*f*
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 256
Gonadoblastoma/s, 2720
patología, 2717
testicular, 3182
Gonadotoxinas, 1618
infertilidad, 1652
Gonadotrofina/s
coriónica humana (hCG)
para criptorquidia, 2580
para reparación de hipospadias, 2499
en tumores de células germinales testiculares, 3159
en espermatogénesis, 1594
secreción, 1576
retroalimentación de corticosteroides, en los hombres, 1577
tratamiento
en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
para infertilidad masculina, 1655
Gonadotrofos, 1577
Gonorrea, 731, 732, 732*c*
tratamiento, 732
versus cistitis, 622, 623
Gore-Tex. Véase *Politetrafluoroetileno (PTFE)*
Gota, cristalización del ácido úrico, 3572
Goteo posmiccional
con divertículos uretrales, 1317
en niños, 2476
signos y síntomas, 1124, 1124*c*
Grabadoras de discos de video, para laparoscopia, 3804
Grado de Gleason, en cáncer de próstata, pronóstico, 3379, 3381*f*, 3384*f*
Grandes vasos anatomía, 6, 14*f*
Granulocito/s, 342
Granuloma, 372
por cuerpo extraño, con terapia de inyección de politetrafluoroetileno (PTFE), 1289
de espermatozoides
posvasectomía, 1692, 1731
relacionado con vasografía, 1686
y vasovasostomía, 1693
inguinal, 740*c*, 744, 805*f*
Granulomatosis de Wegener, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, 2013
Granzimas, liberación de células NK, 342
Grasa
autóloga, terapia de inyecciones, 1141, 1281
complicaciones, 1289, 1290
en hombres, 1286
en mujeres, 1287
resultados, 1286, 1287
de la dieta, como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3294, 3304
perivesical, 61
retropúbica, 61
Grupo(s) sanguíneo(s)
ABO, en rechazo de aloinjerto renal, 396
de Lewis, en infecciones de las vías urinarias, 572
P, y infecciones de las vías urinarias, 2034
Guanetidina, priapismo, 1762
Gubernaculum
desarrollo, 2563
en descenso testicular, 2567, 2570
femenino, 1925
masculino, 1922
Guía, de las células inmunes, 339

H

Haemophilus ducreyi, en chancroide, 739, 740*c*, 743
Halazepam, 1102
Halban, culdoplastia de, definición, 1222*c*
Harzol. Véase *Hypoxis rooperi*
Hautmann, neovejiga ileal, 4218, 4218*f*
Haz neurovascular
escisión, para prostatectomía radical, retropúbica, 3418
identificación y preservación, para prostatectomía radical, retropúbica, 3414, 3416*f*
de Walsh, 58
Helio, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3814
Hemaglutinación
resistente a la manosa, 570
sensible a la manosa, 569
Hemangioma(s)
capilar, de los genitales masculinos, 791
en fresa, de genitales externos, 2557
de los genitales externos, 2556
renal, 2925
subcutáneo/s, de los genitales externos, 2558
uretral, 4267
de vejiga, 3021
Hematocolpos, en agenesia renal unilateral, 2067, 2067*f*
Hematoma/s
en biopsia testicular, 1682
en la implantación de esfínter artificial, 1300
perineal, en los niños, 1997
posvasectomía, 1692
posvasografía, 1686
posvasovasostomía, 1702
en reparación
del hidrocele, 1729

de hipospadias, 2529
retroperitoneal, drenaje percutáneo, 3669, 3670*f*
Hematuria, 106, 979
en anamnesis del paciente, 89
por bacilo de Calmétte-Guerin, 3053
en cáncer de vejiga, 3007, 3027
definición, 2007
después de trasplante renal, 401
diagnóstico diferencial, 106
en esquistosomiasis, 835
evaluación, 106
familiar benigna, 2014
glomerular, 107, 107*c*, 108*f*
en hiperplasia prostática benigna, 1449
tratamiento farmacológico, 1474
con hiperplasia prostática benigna, 1562
identificación mediante tiras reactivas, 105
inducida
por anticoagulantes, 108
por el ejercicio, 108
con litotricia por ondas de choque, 3743
luego de resección transuretral, 3090
en lupus eritematoso sistémico, 2013
macroscópica
en neonato, evaluación, 1984
en niños, 1998, 2007
causas, 1998, 1999*f*, 2009
microscópica
en cistitis, 576
definición, 2007
forma familiar, 2014
en los niños, 1998
causas, 1998, 1999*f*, 2009
definición, 2007, 2009
evaluación, 1990
prevalencia, 1990
con proteinuria, 1999
en nefropatía
por células falciformes, 2013
por IgA, 107
en neonatos
emergencia urológica, 1970*c*
evaluación, 1984
manejo, 1976
en los niños, 2007, 2009
diagnóstico diferencial, 2010, 2011*f*
etiología, 2009
evaluación, 1984, 1987
algoritmo, 1998, 1999*f*, 2010, 2010*f*, 2011*f*
del laboratorio, algoritmo, 1999*f*
con glóbulos rojos
dismórficos, 2007, 2008*f*, 2011
eumórficos, 2007, 2008*f*, 2010
macroscópica, 1998, 2007
etiología, 1998, 1999*f*, 2009
microscópica, 1998
definición, 2007, 2009
etiología, 1998, 1999*f*, 2009
evaluación, 1990
prevalencia, 2009
con proteinuria, 1999
morfología de los glóbulos rojos, 2007, 2008*f*
en nefritis tubulointersticial aguda, 2016
con sangrado
glomerular, 2007, 2008*f*
no glomerular, 2007, 2008*f*
trastornos que simulan, 2007, 2007*c*
con ureterocele, 2208
no glomerular (esencial)
médica, 108, 109*f*
quirúrgica, 109, 110*f*
obstrucción de la unión ureteropélvica, 2182
recurrente benigna, 2014
en síndrome de Alport, 2012
del tracto urinario superior, evaluación ureteroscópica, 3637
trastornos que simulan, 2007, 2007*c*
con traumatismo
renal, 4062
ureteral, 4071
vesical, 4077
en tuberculosis genitourinaria, 816
con ureterocele, 2208
versus hemoglobinuria y mioglobinuria, 106
Hemicigoto, definición, 2858*c*
Heminefrectomía
en sistemas colectores duplicados, 3962
para uréter ectópico, 2203, 2204*f*
abordaje lumbar, 2203, 2204*f*
laparoscópica, 2204, 2205*f*
Hemocianina de lapa californiana, para cáncer de vejiga, 3057
Hemodiafiltración, en insuficiencia renal aguda y crónica, 328*c*
Hemodiálisis
enfermedad
quística renal con. Véase *Enfermedad quística renal adquirida*
renal en estadio terminal, 378
en insuficiencia renal
aguda, 310, 328*c*
crónica, 324, 325, 325*f*, 328*c*
Hemodinámica
hipercapnia, 3816
posición del paciente, 3816
renal, 181. Véase también *Índice de filtración glomerular (IFG)*
angiotensina II, 184, 186*f*
endotelina, 184
glucocorticoides, 189
en homeostasis de volumen, 198, 199*f*
control de renina, 199, 200*f*
leucotrienos, 187
hormona paratiroidea, 188
lipoxinas, 187
modificación hormonal, 184
noradrenalina, 184
óxido nítrico, 188, 188*c*
péptido natriurético auricular, 187, 187*f*
peritubular, 189, 190*f*
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 196, 197*f*
vasoconstrictores, 184, 185*f*
vasodilatadores, 188
vasopresina, 187
Hemofilia, transmisión de virus a través de la sangre, 764
Hemofiltración, en insuficiencia renal aguda y crónica, 328*c*
Hemofiltro, ingeniería tisular, 2842, 2843
Hemorragia
con anastomosis intestinales, 4118
con circuncisión, 4273
con cirugía renal laparoscópica, 4032
como complicación de la nefrostomía percutánea, 3659
del conducto ileal, en derivación urinaria, 4132
con ecografía transrectal, 3333
intracraneana, en poliquistosis renal autosómica dominante, 2126
luego de revascularización renal, 3982
con nefrolitotomía percutánea, 3767
posoperatoria, en niños, evaluación, 1983
con prostatectomía retropúbica radical, 3423, 3424
renal
con litotricia por ondas de choque, 3743, 3744*f*, 3747, 3748*f*
con traumatismo renal, 4069
en reparación de hipospadias, 2529
retroperitoneal, durante la nefrectomía, manejo, 3941, 3943*f*, 3944*f*
en sitio de la envoltura, en laparoscopia, 3829, 3829*f*
suprarrenal, 3850-3851, 3850*f*
características clínicas, 1994
en neonato, 1977
en traumatismo uretral, 4081
Hemospermia
en antecedentes del paciente, 95
en tuberculosis genitourinaria, 816
Hemostasia
en cirugía laparoscópica, 2804, 3807
en reparación de hipospadias, 2508
Hendiduras preauriculares, 1994
Heparina
priapismo, 1762*c*
de la próstata, 1359
Hepatitis
A, 746
B, 746
pruebas antes del trasplante renal, 381
de transmisión sexual, 746, 746*c*
Hepatoblastoma, 1994
Hermafroditismo verdadero, 2625, 2625*f*
Hernia(s)
como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
criptorquidia, 2574
por deslizamiento, 2233
diafragmática(s), como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
evaluación laparoscópica, 2802, 2803*f*
examen ecográfico, 2000
incisional
luego de cirugía laparoscópica, 3831
reparación laparoscópica, 4058
inguinal, 2589
e hipospadias, asociación, 2497
indirecta, 1923, 1925
en los niños, 1988*c*
evaluación, 1987
en paciente
con epispadias, 2379
con extrofia, 2335
interna, en niños, 1988*c*
pared abdominal, en niños, 1988*c*
parostomótica, reparación laparoscópica, 4058
reparación, orquialgia ulterior, 1730
umbilical(es)
como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
con extrofia vesical, 2335
uteri inguinale, 1919, 2637
Herpes zoster, y vejiga paralítica motora, 971
Heterocigoto, definición, 2858*c*
Hialuronidasa, en cáncer de vejiga, 3011
Hiato
del elevador (urogenital), 1198, 1199*f*
urogenital, 51
Hibridación, definición, 2858*c*
Hidantoína, exposición fetal, hipospadias, 2498*c*
Hidatídicos, quistes, de vesículas seminales, 4244
Hidradenitis supurativa, de los genitales masculinos, 787
Hidralazina, priapismo, 1762
Hidratación del neonato, 1938, 1939*f*
Hidrocalicosis, 2092, 2092*f*
Hidrocefalia, 1994
con presión normal, disfunción miccional, 1021
Hidrocele, 2588
abdominoescrotal, 2590
asintomático en niños, evaluación, 1989
comunicante, 2589
del cordón, 2590
después de varicocelectomía, 1725
escleroterapia, 1729
evaluación, 1987
examen ecográfico, 2000
en filariasis, 850, 850*f*, 852
e hipospadias, asociación, 2497
en lactantes, 2588
con laparoscopia, 3830
en neonatos, 1971
parasitario, 828
reparación. Véase *Hidrocelectomía*
simple, 2588
testicular, 101

Hidroclorotiazida
  para diabetes insípida nefrogénica, 2017
  para litiasis urinaria, 3597, 3598*c*
Hidrocolpos
  en agenesia renal unilateral, 2067
  en neonato de sexo femenino, 1973
Hidrocortisona
  para cáncer de próstata, 3526*c*
  para hiperplasia suprarrenal congénita, 2630
Hidrógeno, ion, metabolismo, 3553, 3553*f*
Hidrometrocolpos, signos y síntomas, 1994
Hidronefrosis. Véase también *Obstrucción ureteral*
  en asociación VATER, 2182
  bilateral
    resultante de útero grávido, 458, 459*f*
    secundario a útero fibroide, 463*f*
  congénita
    diagnóstico, 2183
    imágenes, 2183
  crónica, diabetes insípida nefrogénica, 2017
  definición, 447-448
  después
    de reparación de extrofia primaria completa, 2403
    de trasplante renal, 403, 403*f*
  en diabetes insípida nefrogénica, 2017
  con duplicación ureteral, 2227
  ecografía, 143, 449
  en endometriosis, 461, 462*f*
  en espina bífida, 1985
  en esquistosomiasis, 844, 844*f*
  experimental, 477
  con extrofia cloacal, 2374
  fetal, 1954, 1955
    aspecto ecográfico, 1950, 1950*c*, 1950*f*, 1952*f*
    bilateral, evaluación y manejo posnatal, 1965
    distribución por sexo, 1961
    evaluación posnatal y manejo, 1965, 1965*f*
    manejo, 1962
    y reflujo vesicoureteral, 2240
      investigación diagnóstica, 2249, 2250*f*
    unilateral, evaluación y manejo posnatal, 1967
  fisiológica, 1958
  fisiopatología, 989
  hipertensión y, manejo, 470
  incidencia, 448
  infectada, 608
  en lactantes
    y crecimiento del riñón normal contralateral, 2184
    diagnóstico, 2183
  luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3483
  en neonatos
    características clínicas, 1994
    evaluación del paciente, 1984
  en niños, signos y síntomas, 1988*c*
  del polo superior, con ureterocele, ecografía, 2208, 2208*f*
  prenatal
    errores diagnósticos, 1958
    evaluación, 1989, 1990, 2183
      posnatal, 1987
  presión del punto de pérdida del detrusor, 1136
  prolapso uterino, 462
  severa, 1951, 1951*f*, 1958
  en síndrome
    del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2316
    de Down, 1957
  con uréter ectópico, 2198
    bilateral de sistema único, 2205, 2206*f*
  con ureterocele, 2208, 2210*f*
  urograma excretor, 456*f*
  en uropatía obstructiva congénita, 1958
    con válvulas uretrales posteriores, 2413, 2413*f*, 2414*f*
    con vena cava preureteral, 2230
Hidrouréter
  en esquistosomiasis, 844, 844*f*
    atónico, 845
    tónico, 845
  con extrofia de la cloaca, 2374
  fetal, aspecto ecográfico, 1951, 1952*f*
  con uréter ectópico, 2198
Hidroxiapatita cálcica, como agente para terapia de inyecciones, 1291
Hidroxizina
  para cistitis intersticial, 710
  priapismo, 1762*c*
Hiedra venenosa (dermatitis por *Toxicodrendon*), 782
Hígado
  cirrosis
    disfunción eréctil causada, 1760
    e hiperplasia prostática benigna, 1434
  enfermedad, blastomicosis, 880
  en esquistosomiasis, 847
Hilio
  peniano, 75, 77
  renal, 21, 22*f*
    angiorresonancia magnética, 158, 160*f*
    identificación, en nefrectomía laparoscópica, 4002, 4003*f*
Himen, 1874
  configuraciones, en niños y adolescentes, 1997, 1997*f*
  embriología, 1921
  imperforado, 1996, 2658, 2658*f*
    evaluación, 1987
    en neonato de sexo femenino, 1973
  papilomas cutáneos, 2657, 2658*f*
Hiosciamina
  para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340
  sulfato, 1055
  urofarmacología, 2435*c*
Hiperactividad
  del detrusor con deterioro de la contractilidad, 1045
    definición, 989
    evaluación, 989, 1332
      tratamiento, 1338
  del piso pelviano, 1005
Hiperaldosteronismo primario, 3875
  características clínicas, 3879, 3879*c*
  estrategia diagnóstica, 3882
  estudios diagnósticos, 3880, 3880*f*
    pruebas
      de lateralización, 3881*c*, 3882
      de screening, 3880
  fisiopatología, 3876, 3877*f*, 3878*f*
  tratamiento, 3883
Hipercalcemia
  asociación con enfermedad granulomatosa, 3560
  asociada con neoplasias, 3559, 3559*c*
  en carcinoma de células renales, 2939
  diabetes insípida nefrogénica, 2017
  con feocromocitoma, 3561
  en hipertiroidismo, 3560
  hipocalciúrica familiar, 3561
  humoral del proceso maligno, 3560
  iatrogénica, 3561
  inducida por glucocorticoides, 3560
  inmovilización relacionada, 3561
  tratamiento, 3561
Hipercalciuria
  absortiva, 3555, 3555*f*
  formación de cálculos de oxalato de calcio, 3554, 3555*f*, 3556*f*, 3557*c*
  idiopática, 3557, 3557*c*
  en neonatos, 1938
  en los niños
    hematuria, 2010
    manejo, 2011
    nefrolitiasis, 2010
    relación urinaria de calcio y creatinina (Uca/Ucr), 2009, 2011
    screening, 2010, 2011
    trastornos, 2010
  reabsortiva, 3556
  renal, 3556, 3556*f*
Hipercapnia, cirugía laparoscópica, 3816
Hipercolesterolemia, disfunción eréctil, 1758
Hiperglucemia
  en diabetes mellitus, y disfunción miccional, 1041
  en disfunción temprana del injerto renal, 399, 401*c*
Hiperlipidemia, disfunción eréctil, 1760
Hipermetilación, del DNA, 2864
Hipernatremia, 223, 224*f*
  en diabetes insípida, 225, 225*c*
  diagnóstico y evaluación, 226, 227*f*
  trastornos electrolíticos, 225, 226*f*
  tratamiento, 226
Hiperostosis de Lenz-Majewski, criptorquidia asociada, 2577*c*
Hiperoxaluria, 3562, 3562*c*
  entérica, 3563
  hiperproducción
    aumento de la conversión hepática que produce, 3563
    en hiperoxaluria primaria, 3562, 3562*f*
  metabólica leve, 3564
Hiperparatiroidismo primario, cálculos renales, 3558
Hiperpigmentación, de genitales masculinos, 792
Hiperpirexia, en niños, 1992, 1992*c*
Hiperplasia
  epitelial, en cáncer de vejiga, 2992
  fibromuscular, de la arteria renal, 249*c*, 253
  prostática benigna, 91, 102
    actividad sexual, 1434
    alcohol, 1434
    análisis de orina, 1465
    andrógenos, 1418, 1419*f*
    antígeno prostático específico, niveles en suero, 1466
    cálculos vesicales, 1448
    características anatómicas, 1424
    células inflamatorias, 1422
    cirrosis hepática, 1434
    cirugía
      incidencia, 1452, 1454*f*
      indicaciones, 1467
      ventajas y desventajas, 1476
    cistometrografía, 1471
    clínica, definición, 1464
    complicaciones, 1448
    definición, 1464
    descompensación vesical, 1449
    deterioro del tracto urinario superior, 1449
    diagnóstico, 1464
      pruebas, para pacientes quirúrgicos, 1467
    dieta, 1435
    dihidrotestosterona, 1419
    disfunción miccional, 1138, 1149, 1152
    distribución de especies, 1422
    en enfermedad de Parkinson, 1023
    epidemiología
      analítica, 1433
      correlación entre parámetros, 1436, 1436*f*, 1437*c*, 1437*f*
      descriptiva, 1428, 1429
    estrógenos, 1420
    estudios de presión-flujo, 1470
    etiología, 1418
    evacuación vesical, 1467
      evaluación, 1468
      tratamiento farmacológico, 1474
    evaluación
      inicial, 1465
      del paciente, 1541
      urodinámica, 1469
    evolución natural

estudio
cohortes de observación expectante, 1439, 1442*c*, 1442*f*, 1443*c*
grupos controles, 1439, 1440
longitudinal en la población, 1439, 1441, 1447, 1447*c*, 1447*f*
métodos, 1439
tratamiento
con placebo, 1439, 1442, 1443*c*, 1444, 1445*f*, 1446*f*
simulado, 1439, 1444
sin tratamiento, 1439, 1441
placebo/efecto simulación
y percepción de mejoría, 1446
severidad de los síntomas iniciales, 1444, 1445*f*, 1446*f*, 1447*c*
examen físico del paciente, 1465
factores
de crecimiento, 1421, 1422*f*
hormonales que afectan, 1354
no prostáticos, adelantos en el tratamiento, 1504
de riesgo, 1433
socioeconómicos, 1433
testiculares, 1424
familiar, 1423, 1423*c*
fármacos, 1435
fisiopatología, 1424, 1424*f*
fitoterapia, 1499. Véase también *Fitoterapia*
genética, 1423
gravedad
grados, 1466
y trabeculación vesical, 1427, 1428*c*
hematuria, 1449
tratamiento farmacológico, 1474
hipertensión, 1434
coexistente, bloqueantes alfaadrenérgicos, 1487
histología, 1425
histopatología, 1418
imágenes de las vías urinarias, 1471
incidencia, 1428
incontinencia, 1449
índice
de masa corporal, 1435
de repercusión sobre la BPH, 1540, 1540*c*
cambios, con tratamiento farmacológico, 1472, 1473*f*
de síntomas AUA, 1466, 1539, 1540*c*
cambios, con tratamiento farmacológico, 1472, 1473*f*
inestabilidad del detrusor, tratamiento farmacológico, 1474
infecciones urinarias, 1448
tratamiento farmacológico, 1474
inhibidores de la aromatasa, 1498
insuficiencia renal, 1449
tratamiento farmacológico, 1474
interacción estroma-epitelio, 1421, 1426, 1426*f*
interrogatorio, 1465
lóbulo
lateral, 1425*f*
medio, 1425, 1425*f*
macroscópica
definición, 1464
fisiopatología, 1464
manejo
endoscópico, 1512
mínimamente invasivo, 1511, 1553
manifestaciones clínicas, 1464
microscópica
definición, 1464
fisiopatología, 1464
músculo liso, 1427
niveles de creatinina en suero, 1465
no tratada, evolución natural, 1438
parámetros e indicadores clínicos de interés, 1439, 1439*c*
nódulos glandulares, 1425, 1426*f*
obesidad, 1435
observación expectante, 1439, 1442*c*, 1442*f*, 1443*c*, 1477
obstrucción vesical
fisiopatología, 1427, 1428*c*
medición, 1433
terapia con bloqueantes alfaadrenérgicos, 1486
tratamiento farmacológico, 1472
origen embrionario, 1354, 1421
orina residual posmiccional, 1467
evaluación, 1468
en pacientes infectados por HIV, 1026
patogenia, 1354
prevalencia, 1428, 1429, 1476
estudios transversales, 1429, 1430*f*
histológica, 1429, 1429*f*, 1430*f*
en necropsia, 1429, 1429*f*, 1430*f*
prevención, tratamiento farmacológico, 1476
prolactina, 1424
proliferación celular y muerte celular, 1418, 1421, 1422*f*
puntajes de síntomas, 1466
religión, 1433
retención
urinaria
aguda, 1449, 1451*c*, 1452*f*, 1453*f*
epidemiología
analítica, 1450, 1451*f*, 1452*f*, 1453*f*
descriptiva, 1450, 1451*c*
tratamiento
con bloqueantes alfaadrenérgicos, 1486
farmacológico, 1474
síntomas
urinarios inferiores, 1417, 1424, 1429
y calidad de vida, 1431, 1436, 1436*f*
evaluación, 1466
interferencia, 1431
molestia, 1431
prostatectomía transuretral, 1547
puntajes, 1466
severidad y frecuencia, 1430, 1431*f*
velocidad de flujo y volumen de la próstata, 1436, 1436*f*, 1437*c*, 1437*f*, 1466
tabaquismo, 1434
tamaño de la próstata, 1432, 1432*f*
correlación, con PSA en suero, 1438, 1438*f*
tasa de mortalidad, 1448
terapia de supresión de andrógenos, 1489
tratamiento
ablación transuretral con aguja de la próstata, 1518
adelantos (direcciones futuras), 1554
farmacológico, 1512, 1561
agentes, 1475
algoritmo, 1498, 1499*f*
bloqueantes alfaadrenérgicos, 1477, 1478*c*, 1480*f*, 1481*f*, 1482*f*, 1483*c*, 1484*c*, 1485*c*. Véase también *Antagonistas alfaadrenérgicos*
candidatos, 1476
efectos
sobre
evacuación vesical, 1474
función renal, 1474
hematuria, 1474
inestabilidad del detrusor, 1474
infección del tracto urinario, 1474
obstrucción del tracto de salida vesical, 1473
síntomas, 1472, 1473*f*
eficacia, evaluación, 1472
ensayos clínicos
eventos adversos, 1475
sesgo, eliminación, 1475
tamaño de la muestra, 1475
estrategias futuras, 1503
indicadores cuantitativos del resultado, 1472
parámetros clínicos, 1472
profiláctico, 1476
seguridad, evaluación, 1472
tratamiento combinado, 1496
versus prostatectomía, 1476
láseres, 1529
métodos
aceptables, 1554
inaceptables, 1554
con microondas transuretrales, 1523
opciones, 1561
parámetros e indicadores clínicos de interés, 1439, 1439*c*
perspectiva histórica, 1511
tutores, 1512. Véase también *Tutores (colocación de tutores), intraprostáticos*
uremia, 1449
uroflujometría, 1467
uterocistoscopia, 1471
vasectomía, 1434
versus hipertrofia, 1425
suprarrenal
congénita. Véase *Hiperplasia suprarrenal congénita*
anomalías del seno urogenital, 2661, 2663
y asignación prenatal de sexo, 1957
forma(s)
no clásica, 2629
perdedoras de sal, 2627
infertilidad masculina, 1626
manejo, 1984
presentación clínica en varones, 1645
simple virilizante, 2627, 2628*f*
tratamiento, en varones, 1645
virilizante, 1970
Hiperpotasemia
en acidosis renal tubular, en niños, 1938
etiología, 206*c*
evaluación clínica, 207*f*
Hiperprolactinemia
causas, 1792
disfunción
eréctil, 1646, 1792
terapia androgénica, 1809
sexual, 1646, 1757
en mujeres, 1883
en hombres, 1646
infertilidad, 1577, 1646
Hiperreflexia por esfuerzo
del detrusor, 1135
posprostatectomía, evaluación, 1159
Hipertensión
en carcinoma de células renales, 2939
definición, 248
después de trasplante renal, 406
y disfunción eréctil, 1760, 1776
con feocromocitoma, 3884
hidronefrosis y, manejo, 470
con hiperplasia prostática benigna, 1434
bloqueantes alfaadrenérgicos, 1487
en hiperreflexia autónoma, 1034
en insuficiencia renal crónica, 317
control, 321
luego de revascularización renal, 3981
nefropatía por reflujo, 2259
en los neonatos, 1976
emergencia urológica, 1970*c*
en niños
clasificación, por grupo etario, 2006, 2006*c*
en enfermedad renal, 2006
en obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
paroxística, con feocromocitoma, 3884
pielonefritogénica, en niños, 2029
relacionada con anestesia, con cirugía laparoscópica, 3832
renovascular, 248. Véase también *Hipertensión renovascular*
antecedentes históricos, 248

Hipertensión *(Cont.)*
características clínicas, 260
definición, 248
diagnóstico, 262
actividad de renina plasmática periférica, 263
análisis de renina en la vena renal, 263
angiografía por TC, 266
angiorresonancia magnética, 266
arteriografía con contraste, 267
ecografía dúplex, 265
enfoque costo-eficacia, 268
prueba de captopril, 263
renografía con captopril, 264
urograma intravenoso, 263
evolución natural, 249, 249*c*
experimental
correlaciones humanas, 258
fases, 258*c*
fisiopatología, 257, 258*c*
mediada por renina, 288
patología
aterosclerosis de la arteria renal, 249, 249*c*, 250*c*, 250*f*
fibroplasia
de la íntima de la arteria renal, 249*c*, 251, 251*f*
medial de la arteria renal, 249*c*, 251, 252*f*
perimedial de la arteria renal, 249*c*, 252, 252*f*, 253*f*
hiperplasia fibromuscular de la arteria renal, 249*c*, 253
reconstrucción de la arteria renal, 3963
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 253
tratamiento
angioplastia transluminal percutánea, 276
complicaciones, 277
displasia fibrosa, 277, 278*c*, 278*f*
estenosis
aterosclerótica de la arteria renal, 277, 279*c*, 279*f*, 280*c*
inflamatoria de la arteria renal, 280
mecanismo, 277
niños, 281
técnica, 276
colocación de tutor endovascular, 281
complicaciones, 283, 284*c*
indicaciones, 282
resultados, 282, 282*c*, 282*f*, 283*c*
técnica, 281
quirúrgico
preparación preoperatoria, 272
resultados, 274, 274*c*
revascularización secundaria, 275
selección del paciente, 268
técnicas, 274
versus enfermedad de la arteria renal, 249
riñón displásico multiquístico, 2146
con traumatismo renal, 4069
Hipertermia
como inhibidor de la angiogénesis, 2891
maligna, manejo, 1103
microondas para prostatitis, 676
Hipertiroidismo
disfunción
eréctil, 1757
miccional, 1047
hipercalcemia, 3560
infertilidad masculina, 1646
Hiperuricemia, en nefropatía por células falciformes, 2013
Hiperuricosuria, 3564
Hipnosedantes
y disfunción sexual femenina, 1884
incontinencia, en ancianos, 1330, 1330*c*
Hipocalciúrica familiar, hipercalcemia, 3561
Hipocitraturia, 3565, 3566*c*
Hipoespermatogénesis, 1641, 1641*f*
Hipofisectomía
para cáncer de próstata, 3509
función testicular ulterior, 1593
Hipófisis
anterior, 1576, 1576*f*
desarrollo, puberal, 1577
en eje reproductivo masculino, 1575, 1576, 1576*f*
hormonas secretadas, en eje reproductivo masculino, 1577
posterior, 1576, 1576*f*
retroalimentación de esteroides, 1577
Hipogonadismo
y disfunción eréctil, terapia hormonal, 1806
hipergonadotrófico, 1757
micropene, 2549
hipogonadotrófico, 1757
aislado, 1643
congénito, con anosmia, 1576, 1643
hallazgos en la biopsia testicular, 1642
idiopático, 1643
inducido por esteroides anabólicos, 1618
en síndrome de Kallmann, 1618
Hipomagnesuria, 3566
Hiponatremia, 219, 220*f*
definición, 219
con depleción de volumen, 221, 221*c*
diagnóstico, 223
por dilución, con resección transuretral de la próstata, 1561
diuréticos, 221
con exceso de volumen, 221, 221*c*
con osmolaidad plasmática
aumentada, 220
normal, 219
reducida, 220, 221*c*, 222*c*
posoperatoria, 222
en síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 222, 222*c*
tratamiento, 223, 224*f*
con volumen corporal normal, 222
Hipopigmentación, de los genitales masculinos, 792
Hipoplasia pulmonar
presentación clínica, 2408
en uropatía obstructiva, 2408, 2412
Hipopotasemia
en acidosis metabólica, 235
con derivación de conducto urinario, 4139
diabetes insípida nefrogénica, 2017
etiología, 206*c*
evaluación clínica, 207*f*
en hiperaldosteronismo primario, 3879
en hipertensión renovascular, 261
en síndrome de Bartter, 2017
Hipoproteica, dieta, para insuficiencia renal crónica, 322
Hipospadias, 100, 2489. Véase también *Curvatura peniana*
anatomía neurovascular, 2493
anormalidades escrotales asociadas, 2497, 2498*c*
anterior (distal), 2491, 2492*f*
no tratado, historia natural, 2497
reparación, procedimiento primario, 2511
avance de la uretra distal y balanoplastia, 2513
con base perimeatal de Bevan-Mustarde, técnica del colgajo de piel ventral, 2515
procedimiento de meatoplastia anastomótica con enlongación bulbar, 2513
técnica/s
de avance, 2511, 2513*f*
de colgajo, 2514, 2517*f*
de Mathieu de base perimeatal, 2514, 2517*f*
de meatoplastia y balanoplastia, 2511, 2513*f*
del surco balánico de Barcat, 2515
de tubularización, 2513, 2515*f*, 2516*f*
asociaciones genéticas, 2497
balánica, 2491, 2492*f*
características, 2490, 2490*f*, 2491*f*
clínicas, 1995
cierre de reparación de extrofia primaria completa, 2401, 2402*f*
citogenética, 2497
clasificación, 2490, 2492*f*
coronal, 2491, 2492*f*
criptorquidia asociada, 2497, 2498*c*
y estado intersexual, 2497
definición, 2490
desarrollo, 2491
diagnóstico, 2490
embriología, 2491
epidemiología, 2496
etiología, 2493
evaluación, 1989
radiológica, 2499
fracaso de reparación, 4275, 4275*f*
en gemelos monocigóticos, 2496
hallazgos asociados, 2497
hernia inguinal asociada, 2497
hidrocele asociado, 2497
histología, 2495-2496
e identidad sexual, 2531
media, 2491, 2492*f*
reparación, 2516
técnicas
por aposición, 2516, 2519*f*
de tubularización, 2520
micropene asociado, 2497, 2498*c*
no tratada, historia natural, 2497
en paciente con extrofia, 2354
posterior (proximal), 2491, 2492*f*
y estado intersexual, 2497
no tratada, historia natural, 2497
reparación, 2520
colgajo
doble de prepucio por aposición, 2521
en isla por aposición, 2520
disección bulbar radical, 2525
en dos etapas, 2525, 2526*f*
formación neouretral, injerto libre, 2526, 2528*f*
técnica(s)
por aposición, 2520
de colgajo de prepucio parameatal, 2525
en una etapa, 2520, 2523-2524*f*
uretroplastia de aposición-tubularización-aposición, 2521
prevalencia
familiar, 2496
en población general, 2496
problemas psicosexuales, 2531
reparación
algoritmo intraoperatorio, 2510, 2511*f*, 2512*f*
anestesia, 2508
antibióticos, 2508
aspectos históricos, 2500, 2500*c*
balanitis xerótica obliterante ulterior, 2529
balanoplastia, 2507
cateterismo uretral, 2509, 2512*f*
cobertura de piel de la diáfisis del pene, 2508
colgajo tisular local o adyacente inmediato, 2504, 2530
complicaciones, 2528
conceptos futuros, 2533
consideraciones
perioperatorias, 2508
preoperatorias, 2497
curvatura peniana recurrente ulterior, 2529
divertículos uretrales ulteriores, 2529

elección del momento (edad), 2508
espasmo vesical ulterior, manejo, 2510
estenosis del meato ulterior, 2529
estrechez uretral ulterior, 2530
evaluación radiológica, 2499
fertilidad ulterior, 2532
fístula uretrocutánea ulterior, 2529
flujo urinario ulterior, 2532
fracaso ulterior de la reparación, 2530
función sexual ulterior, 2532
suturas y técnica de sutura, 2509
hematoma, 2529
hemostasia, 2508
indicaciones, 2497
infección ulterior, 2529
magnificación óptica, 2509
manipulación hormonal anterior, 2499
momento adecuado, 2499
materiales de matriz, conceptos futuros, 2533
meatoplastia, 2507
megameato, técnica de prepucio intacto, 2515
en neonato, 1972
ortoplastia, 2502, 2503*f*, 2505*f*, 2510, 2511
prevención de erección en el período posoperatorio después de, 2510
principios, 2500
procedimiento
de pirámide, 2516
primario, 2511
reoperatoria, 2529, 2530
colgajo tisular adyacente inmediato o local, 2530
conceptos futuros, 2533
injerto libre con tejido local o extragenital, 2531
principios, 2530
técnicas, 2530
resultado estético, 2531
sangrado, 2529
satisfacción del paciente, 2531
seguimiento, 2510, 2531
técnicas
por aposición, 2516, 2519*f*, 2520
tendencias actuales, 2532
de láser, 2509
de vendaje, 2509
tendencias actuales, 2532
uretroplastia, 2504, 2506*f*, 2507*f*, 2510, 2511, 2514, 2515*f*, 2516*f*. Véase también *Uretroplastia*
técnica con incisión y tubularización de la placa, 2515, 2515*f*, 2516*f*, 2532, 2532*f*
síndrome(s)
del abdomen en ciruela pasa, 2312
asociados, 2497, 2498*c*
subcoronal, 2491, 2492*f*
variante de megauréter/prepucio intacto, 2426, 2491*f*
reparación, 2515
Hipospadiología, 2490
aspectos históricos, 2500, 2500*c*
Hipotálamo
en conducta sexual y reproductiva, 1877
desarrollo puberal, 1577
el eje reproductivo masculino, 1576, 1576*f*
en función sexual, 1746, 1747*c*
retroalimentación esteroidea, 1577
Hipotensión
postural, con antidepresivos tricíclicos, 1065
relacionada con anestesia, con cirugía laparoscópica, 3832
Hipotermia, relacionada con anestesia, con cirugía laparoscópica, 3833
Hipótesis gonadostática, 1578
Hipotiroidismo, disfunción eréctil, 1757
Hipoxia
en cistitis intersticial, 698
perinatal, respuesta renal funcional, 1943
Histamina, efecto, sobre la función ureteral, 437
Histerectomía
fístula vesicovaginal, 1304
función sexual ulterior, 1894
incontinencia ulterior, 1196
lesión de las vías urinarias inferiores, 1304
y prolapso de los órganos pelvianos, 1196
seudoincontinencia ulterior, 1304
Histéresis, de músculo liso, 421, 421*f*, 429, 429*f*
Histiocitos, 342
Histonas, acetilación o desacetilación, receptor de andrógenos, 1374*f*, 1376
Histoplasmosis
factores predisponentes, 883
manifestaciones genitourinarias, 883
tratamiento, 884, 891*c*
Historia sexual
en disfunción eréctil, 1776
del paciente, 730
HIV. Véase *Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)*
HLA (antígenos leucocitarios humanos)
clases, 345
en infecciones de las vías urinarias, 571
en rechazo de aloinjerto renal, 396, 396*c*
Homatropina, 1054
Homocigoto, definición, 2858*c*
Hongo/s
bezoar
imágenes, 871, 871*f*
en niños, 2049, 2050
tratamiento, 873
en la vejiga, 867, 868*f*
infección
epidemiología, 865
factores predisponentes, 866
principales, 879
en receptores de trasplante renal, 865
sitios de afectación, 866
oportunista, 865
raro/inusual, infecciones, 884
resistencia a fármacos, 888, 890
Hormona(s)
adrenocorticotrófica (ACTH), secreción, 1577, 3854
cáncer de próstata resistente, quimioterapia. Véase *Quimioterapia, para cáncer de próstata*
cirugía laparoscópica, 3816
de crecimiento (GH)
y pubertad, 1578
secreción, 1576
en diferenciación sexual masculina, 2562
foliculoestimulante (FSH)
deficiencia, en los varones, 1644
en descenso testicular, 2568
el eje reproductivo masculino, 1576, 1579
en espermatogénesis, 1594
evaluación, en los varones, 1625, 1625*c*
y función de las células de Sertoli, 1587
niveles séricos, análisis preoperatorio, en candidato a vasovasotomía, 1694
secreción, 1576
tratamiento
en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
para infertilidad masculina, 1655
en hemodinámica renal, 184
hipofisarias, en eje reproductivo masculino, 1577
liberadora
de corticotrofina (CRH), 3854
de gonadotrofinas (GnRH)
para criptorquidia, 2580
efectos, sobre la próstata, 1359, 1360*f*
el eje reproductivo masculino, 1576
priapismo causado por, 1762*c*
secreción
a cada pulso, desarrollo puberal, 1577
regulación, 1577
tratamiento
en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
para infertilidad masculina, 1655
en los varones, 1625
de hormona luteinizante (LH-RH)
para castración médica, para cáncer de próstata, 3498
para criptorquidia, 2580
luteinizante (LH)
deficiencia, en hombres, 1642
en descenso testicular, 2568
efectos, sobre la próstata, 1359, 1360*f*
el eje reproductivo masculino, 1576, 1579, 1581, 1585*f*
en espermatogénesis, 1594
en hombres, evaluación, 1625, 1625*c*
niveles plasmáticos, cambios relacionados con la edad, 1579
receptores, aplasia de células de Leydig, 2631
secreción, 1576
terapia, para infertilidad masculina, 1655
neural, en función sexual masculina, 1752
paratiroidea (PTH)
en equilibrio ácido-base, 230
en neonato, 1934
en excreción renal de fosfato, 212
en hemodinámica renal, 188
metabolismo del calcio, 3551
en reabsorción renal del calcio, 208*f*, 209
símil insulina, en descenso testicular, 1925
Hormonoterapia
antes de la reparación de hipospadias, 2499
momento adecuado, 2499
para cáncer de próstata, 3485
adyuvante, 3508
antiandrógenos, 3500
bloqueo androgénico máximo, 3503
dosis, efectos colaterales y estudios prospectivos, 3501
esteroides, como monoterapia, 3500
mecanismo de acción, 3500, 3500*c*
puros, como monoterapia, 3501
aspecto ecográfico después, 3337
criterios de valoración, 3487, 3488*c*
antígeno específico de próstata, 3489, 3490
calidad de vida, 3490
factores pronósticos y criterios de respuesta, 3488, 3489*c*
dependencia e independencia endocrina, 3485, 3486*f*
factores de crecimiento y control de la angiogénesis, 3487
orígenes de andrógenos y mecanismos de deprivación, 3486
efectos colaterales, 3493
escalonado, 3510
con ganglios positivos, 3395
inhibición de la 5alfa-reductasa, 3506
intermitente, 3510
método(s), 3495
castración
médica, 3495*c*, 3496
quirúrgica, 3495, 3495*c*, 3497*f*
momento oportuno, 3506
PC-SPES, 3505
población de pacientes, cambios, 3491
respuesta y progresión, 3492
de segunda línea, 3509
supervivencia, 3492, 3493*f*
para carcinoma de células renales metastásico, 2960
para criptorquidia, 2580
para endometriosis, 461
para incontinencia de esfuerzo, 1173, 1174*f*
para prostatitis, 674, 678*c*

Hospitalización, para insuficiencia renal crónica, riesgo, 326, 327*c*
HPV. Véase *Papilomavirus humano (HPV)*
HSV. Véase *Virus herpes simple (HSV)*
HTLV
-1 (virus de células linfoproliferativas T humano de tipo 1), 753
-2 (virus de células linfoproliferativas T de tipo 2), 753
Hueso/s
innominados, 43
metástasis de cáncer de próstata
radioterapia paliativa, 3464
terapia sistémica con radionúclidos, 3465, 3465*c*
Hylagel Uro, como agente para terapia de inyecciones, 1291
Hypoxis rooperi, extracto, para hiperplasia prostática benigna, 1502, 1503*c*
Hytrin. Véase *Terazosín*

I

I-PSS (International Prostate Symptom Score), 92, 92*c*
Ibuprofeno
y anemia aplásica, 1992
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
tratamiento antipirético, para niños, 1992
IC351, 1812
Idazoxan, urofarmacología, 940
Identidad de sexo, 2617, 2618
hipospadias, 2531
Idiopática, hipercalciuria, 3557, 3557*c*
Idiotipo, de sitio de unión antigénica, 344
IDS-89. Véase *Sabal serrulata*
IFN. Véase *Interferón*
Ifosfamida, para tumor de células germinales no seminomatoso, 3179
IgA (inmunoglobulina A)
en niños, e infecciones de las vías urinarias, 2036
en prostatitis, 660
secreción, 339
IgE (inmunoglobulina E), en cistitis intersticial, 694
IgG (inmunoglobulina G)
diafragma esquemático, 343*f*
en prostatitis, 660
IIEF. Véase *International Index of Erectile Function (IIEF)*
IIQ. Véase *Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)*
IL. Véase *Interleucina (IL)*
Íleo
meconial, 1994
reservorio continente, para derivación urinaria continente, 4170, 4171*f*, 4172*f*
Ileocecocistoplastia, 2750
apéndice, 2752
técnica, 2750, 2752*f*, 2753*f*
válvula ileocecal, 2752
Ileocistoplastia, 2750, 2751*f*
Íleon, para cirugía reconstructiva, complicaciones, 4138
Ileostomía en asa terminal, 4120, 4121*f*
Ilion, 44*f*
Imágenes
nucleares. Véase *Imágenes con radionúclidos*
con radionúclidos (centellogramas), 161
de escroto, 738
factor de extracción, 2291
en infecciones de las vías urinarias, 582
en insuficiencia renal aguda, 306
con megauréter, 2291
de obstrucción de unión pieloureteral, 507, 508*f*
en pielonefritis xantogranulomatosa, 613
del riñón. Véase también *Renografía*
en agenesia renal bilateral, 2065
fase de imágenes corticales, 2001
tubulares, 2001
en nefropatía por reflujo, 2016
en niños, 2001, 2045
en obstrucción de la unión pieloureteral, 2185
en reflujo vesicoureteral, 2253, 2253*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
en tuberculosis genitourinaria, 819
de uréter
circuncava, 2231
ectópico, 2201
con ureterocele, 2210
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
sustancias radiofarmacéuticas utilizadas, 164*c*
agentes
diversos, 171
de filtración glomerular, 164, 165*f*
para morfología cortical renal, 168
tubulares renales, 166, 169*f*
elección, 162
para evaluación
de drenaje renal, 164
de función renal, 164
de perfusión renal, 163
en traumatismo testicular, 4094
de las vías urinarias superiores, 982
IMAO. Véase *Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)*
Imbibición
de injerto tisular libre, 2504
en transferencia tisular, 4255
Imipramina
cardiotoxicidad, 1176
para disfunción miccional, 1064
efectos
sobre vejiga hiperactiva, 1176
sobre vías urinarias inferiores, 1176
para enuresis
nocturna, 1065, 2481
en niños, 1176
para hiperactividad del detrusor, 1139, 1188
IMAO, interacciones, 1066
para incontinencia
causada por, 1132
de esfuerzo, 1079
geriátrica, 1342
posprostatectomía, 1162
de urgencia, en ancianos, 1340, 1340*c*
urofarmacología, 929*c*, 939, 1064, 2435*c*
Impactación fecal, incontinencia, en ancianos, 1331
Impotencia. Véase también *Detumescencia; Disfunción eréctil; Erección peniana; Priapismo*
en antecedentes del paciente, 94
conferencia de consenso de los NIH, 1772
en enfermedad renal en estadio terminal, 384
posprostatectomía, y calidad de vida, 1151
Impresoras de video, para laparoscopia, 3804
Impress (dispositivo meatal uretral), para incontinencia de esfuerzo, 1177
Impronta genética, 2125
Incesto, 1996
Incidencia, definición, 1428
Incisión/es
abdominales, para cirugía renal, 3928, 3928*f*, 3930
con balón y alambre cauterio
en endoureterotomía, 534
en reparación de estrechez ureteroentérica, 547
de Cherney, para cirugía vesical, 3086
electroquirúrgicas, 3805
de Gibson, que preserva el músculo recto, en trasplantes renales, 392
de la lumbotomía dorsal, 3926, 3927*f*
de minilaparotomía, para cirugía vesical, 3086
de Pfannesteiel, para cirugía vesical, 3086
transuretral de la próstata, 1551, 1561
complicaciones, 1552
eficacia clínica, 1552
estudios comparativos, 1552, 1553*c*
técnica, 1551, 1552*f*
versus resección transuretral de la próstata, 1553, 1553*c*
Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), 1209, 1209*c*
Formulario corto (IIQ-7), 1209, 1209*c*
Incontinencia, 93. Véase también *Incontinencia de esfuerzo; Disfunción miccional*
anal
definición, 1195
epidemiología, 1195
en paciente con extrofia, 2335
con prolapso de los órganos pelvianos, 1210
en antecedentes del paciente, 93
con ataxia cerebelosa, 1021
de carácter idiopático, 967
causas, 902, 902*f*
definición, 1121, 1123
presunta, 1121, 1123
y cistitis intersticial, 690*f*, 691
clasificación, 1123, 1286, 1286*c*
como síntoma, signo y trastorno, 1121, 1123
continua, 93, 979
en mujeres, uréter ectópico, 2198
definición, International Continence Society, 1123
en demencia, 1021
y depresión, 1167
después
de cirugía pelviana, 1039
de reparación de fístula uretrovaginal, 1314
en disrafismo neuroespinal, 1036
en embarazo, 1195
epidemiología, 1193
esfinteriana, 1129. Véase también *Incontinencia de esfuerzo*
en atrofia multisistémica, 1024
y deficiencia del esfínter intrínseco, 1125
electroestimulación, 1077
esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
fisiopatología, 967
en hombres, 1124
fisiopatología, 968
mecanismos, 968
en mujeres, 1124
clasificación, 969
tratamiento, 1296
con prolapso genital, 1137
tratamiento, 1138*c*, 1139
no quirúrgico, 1140
quirúrgico, 1141
de esfuerzo, 978. Véase también *Incontinencia; Disfunción miccional*
anatómica
terapia de inyecciones, 1288, 1290
en ancianos, 1332, 1337
tratamiento, 1339*c*, 1341
en antecedentes del paciente, 93
biorretroalimentación, 1077
caracterización
radiológica, 1256
urodinámica, 1256
causas, 902, 978, 1128
cirugía
de suspensión retropúbica, 1243
vaginal, 1217
abordaje de Pereyra modificado, 1217
complicaciones, 1221
intraoperatorias, 1221
posoperatorias, 1222

manejo intraoperatorio, 1217
preparación preoperatoria, 1217
procedimiento
de banda vaginal sin tensión, 1220
de cabestrillo de la pared vaginal de Raz, 1218
de Raz, 1218, 1219*f*
resultados, 1218
suspensión del cuello vesical
con aguja de Stamey, 1218
de Gittes, 1218
técnicas, 1217
de anclaje óseo, 1221
clasificación, 969
anatómica, 1125, 1125*f*
deficiencia esfinteriana intrínseca y, terapia de inyecciones, 1279
diagnóstico, 1259
en disrafismo neuroespinal, 1036
con divertículos uretrales, 1317
electroestimulación, 1077
evaluación basada sobre el consultorio, 1215
factores de riesgo, 1195, 1205, 1205*c*
obstétrico, 1130
farmacoterapia, 1077, 1078, 1173
fisiopatología, 968
genuina
hipermovilidad uretral, 967
terapia de inyecciones, 1288, 1290
hipótesis de la hamaca, 968
en hombres, 1337
causas, 978
edad, 1333
e incontinencia de urgencia, 923
mixta, en mujeres, 1142
en mujeres
antihipertensivos, 1331
causas, 978
edad, 1332
paridad, 1131
tratamiento, no quirúrgico, 1186
niveles de colágeno del tejido parauretral, 916
oculta, 1209
posparto, 1130
posprostatectomía, 1571
y disfunción esfinteriana, 1157
evaluación, 1159
potencial, 1209
presión del punto de pérdida de Valsalva, 990
procedimientos de cabestrillo. Véase también *Cabestrillo pubovaginal*
perspectiva histórica, 1255
pruebas, 1212, 1215, 1216*f*, 1217*f*
signos y síntomas, 1124, 1124*c*
terapia de inyecciones, 1279. Véase también *Terapia de inyecciones*
tipo
0, 1125
I, 1125, 1125*f*, 1256
II, 1256
IIA, 1125, 1125*f*, 1126*f*
IIB, 1126, 1126*f*
III, 969, 1126, 1127*f*
tratamiento, 1078, 1140
dispositivos, 1176, 1186
aceptación, 1081, 1177
argumentos, 1176
características de los pacientes, 1081
ensayos clínicos, interpretación, 1177
fracaso, 1082
del meato uretral, 1081, 1177, 1186
oclusivos, 1081, 1177, 1186
sesgos sociales, 1176
de soporte, 1081, 1177, 1178, 1179*f*, 1189
vaginal/pesarios, 1081, 1178, 1179*f*, 1189
tutores y catéteres uretrales, 1177, 1186
farmacológico, 1078, 1173
no quirúrgico, 1140, 1186
quirúrgico, 1141, 1186, 1205
terapia conductual, 1076, 1187
en esquistosomiasis, 847, 1027
en esquizofrenia, 1047
evaluación
diagnóstica, 1131
urodinámica, 983
extrauretral, 1123
signos y síntomas, 1124*c*
fecal, luego de prostatectomía radical perineal, 3442
con fístula uretrovaginal, 1304
con hidrocefalia con presión normal, 1021
en hiperplasia prostática benigna, 1449
en hombres
prevalencia, 1121
procedimientos de cabestrillo, 1257
impacto, 1167
en la calidad de vida, evaluación, 1209
incidencia, 1194, 1194*c*
inconsciente, 979
signos y síntomas, 1124, 1124*c*
inducida por fármacos, 1132
en infección por herpes zoster, 1040
mixta
componente primario, determinación, 1188
definición, 979, 1142
tratamiento, 1142
no quirúrgico, 1188
en mujeres
cirugía
comparación de procedimientos, 1252
seguimiento ulterior, duración, 1252
cirugía de suspensión retropúbica, 1243
curación, definición, 1252
deficiencia esfinteriana intrínseca, 1252
con divertículos uretrales, 1317
factores de riesgo, 1205, 1205*c*
prevalencia, 1121
con prolapso genital, 1137
uréter ectópico, 2198
no neurogénica en hombres, evaluación urodinámica, 983
en pacientes con infección por HIV, 1026
paradójica, con divertículos uretrales, 1317
en parálisis cerebral, 1022
paridad y, 1195
persistente
después de la terapia de inyecciones, 1288
con implantación del esfínter artificial, 1301
poshisterectomía, 1196
posparto, 1130
posprostatectomía, 1149
anamnesis, 1157
en ancianos, 1333
y calidad de vida, 1149
cistoscopia, 1160
disfunción
esfinteriana, 1153
y disfunción vesical, contribuciones relativas, 1154, 1154*c*, 1155*c*
tratamiento, 1161
vesical, 1152
y disfunción esfinteriana, contribuciones relativas, 1154, 1154*c*, 1155*c*
edad, 1155
evaluación, 1157
auxiliar, 1157
radiológica, 1160
urodinámica, 1158, 1158*f*, 1159*f*, 1160*f*
examen físico, 1157
factores de riesgo, 1155
incidencia, 1149
incontinencia preoperatoria, 1155
en miastenia gravis, 1047
patogenia, 1152
procedimientos de cabestrillo, 1257
radioterapia, 1156
resección transuretral previa, 1155, 1156
severidad, determinación, 1157
terapia de inyecciones, 1282, 1286, 1290-1291
resultados, 1287
tratamiento, 1142, 1161. Véase también *Esfínter artificial*
factores pronósticos, 1159
prevalencia, 1121, 1167
por grupo etario, 1194, 1194*c*
en relación con su definición, 1194, 1194*c*
con prolapso de los órganos pelvianos, 1208
aparición simultánea, 1195
pruebas de esfuerzo, 980
por rebosamiento, 93
en ancianos, 1333, 1337
tratamiento, 1339*c*
definición, 979
posprostatectomía, 1153
signos y síntomas, 1124
recurrente, con implantación de esfínter artificial, 1301
relación hombre:mujer, 1168
relacionada con la salida en los hombres, fisiopatología, 968
por risa, 2475
en shock cerebral, 1019
en síndrome de la médula fijada, 1037
sistema de puntuación, cuantificación de los síntomas, 979
tasas de incidencia, 1194
terapia conductual, 1052
tipo III
definición, 1256
videourodinamia, 1256, 1256*f*
transitoria, en pacientes geriátricos, 1127
causas, 1329, 1329*c*
tratamiento
adelantos (investigación futura), 949
biorretroalimentación, 1169, 1185, 1186
descripción general, 1138, 1138*c*, 1168
eficacia, evaluación, 1131-1132
farmacológico, 1173
versus terapia conductual, 1169, 1170*c*
no quirúrgica (conservadora)
descripción general, 1138, 1138*c*, 1168
enfoque práctico, 1183
fundamento, 1168
indicación, 1168
individualización, 1183
objetivos del paciente, 1183
planificación, 1184
preferencia del paciente, 1168
recolección previa de datos, 1184
terapias de segunda línea, 1168
tratamientos primarios, 1168
visión general, 1168
rehabilitación del piso pelviano, 1170, 1170*f*
terapia conductual, 1168, 1169*f*, 1188
con tumor encefálico, 1021
con ureterocele ectópico, 2208
con infecciones de las vías urinarias recurrentes, 2033
manejo, 2047
uretral, 978. Véase también *Incontinencia de esfuerzo*
consumo de líquidos, 1127
distribución
racial, 1127
por sexo, 1126
envejecimiento, 1127
estilo de vida, 1127
factores

Incontinencia *(Cont.)*
anatómicos, 1127
descompensantes, 1126
neurológicos, 1127
predisponentes, 1126
de riesgo, 1127
fármacos, 1127
genética, 1127
hábitos higiénicos, 1127
nivel de actividad, 1126
nutrición, 1127
obesidad, 1127
patologías asociadas, 1127
promotores, 1126
tabaquismo, 1127
trastornos
del colágeno, 1127
que producen, 1124, 1124*c*
de urgencia, 93
en ancianos, 1337
impacto, 1167
riesgo
de caídas, 1168
de fractura, 1168
tratamiento, 1338, 1339*c*, 1340*c*
en atrofia multisistémica, 1024
y calidad de vida, 1167
causas, 902, 902*f*, 978
definición, 978
desencadenantes, 978
después de terapia de inyecciones, desarrollo de novo, 1288-1289
en distrofia simpática refleja, 1028
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
en enfermedad
de Lyme, 1026
de Parkinson, 1023
fisiopatología, 1187, 1187*f*
incontinencia de esfuerzo y, 923
miccional, 93
posprostatectomía, 1571
motora, 987
diagnóstico, 1259
neuromodulación de la raíz sacra, 1139
posprostatectomía, 1157, 1571
con prolapso de los órganos pelvianos, 1208
signos y síntomas, 1123, 1124*c*
en síndrome de la médula fijada, 1037
tratamiento, 1187, 1187*f*, 1188
farmacológico, 1173, 1174*c*
con uréter ectópico, 2198
urinaria. Véase *Enuresis; Incontinencia; Disfunción miccional*
en disfunción vesical, 2734
luego
de crioterapia, para cáncer de próstata, 3482
de lesión uretral, 4087
de prostatectomía radical, 3385, 3385*c*, 3386*f*
perineal, 3443, 3443*c*
con prostatectomía radical, retropúbica, 3424
terapia inyectable, 2847
videourodinamia, 1004
Indapamida, para litiasis urinaria, 3597, 3598*c*
Índice/s
breve de funcionamiento sexual en mujeres (BISF-M), 1890
de cáncer de próstata, 1151
de contractilidad vesical, 1001, 1001*f*
de filtración glomerular (IFG), 182
en acidosis metabólica hiperclorémica, 236
angiotensina II, 185, 186*f*
autorregulación, 183, 183*f*
cálculo, 182
cambios del diámetro arteriolar, 182, 182*f*
control nervioso, 184, 184*f*
diferencial, 2185
equilibrio de presión capilar, 182
evaluación
clínica, 190
de la depuración
de creatinina, 191
de urea, 192, 192*c*
fetal, 1932
flujo plasmático renal, 182
glucocorticoides, 189
hormona paratiroidea, 188
en lactante/niño, evaluación, 1934
mantenimiento, papel del óxido nítrico, 183
medición, 295
creatinina, 296
en la renografía con radionúclidos, 2185
modificación hormonal, 184
de nefrón único, eventos hemodinámicos, 313, 314*f*
en neonatos, 1933
en niños
corregido para superficie corporal, 2009
estimación, 2009
en obstrucción
de la unión pieloureteral, 2185
ureteral bilateral, 473, 474*f*, 486, 486*c*
péptido auricular natriurético, 187, 187*f*
retroalimentación tubuloglomerular, 184
en riñones obstruidos, 471, 471*f*
de filtración glomerular, con litotricia por ondas de choque, 3749
de función sexual femenina (FSFI), 1889
de insuficiencia renal, 306, 306*f*
de masa corporal, y hiperplasia prostática benigna, 1435
de obstrucción del tracto de salida vesical, 1001, 1001*f*, 1160
de presión braquial peniano, 1792
de resistencia
definición, 2184
en flujo sanguíneo peniano, 1799
fórmula, 1799
en hidronefrosis, 2184
renal, 452
determinación, 452
urinarios, en insuficiencia renal aguda, 306, 306*c*
Indinavir, que produce uroliatiasis, 769
Indometacina
efecto, sobre la función ureteral, 438
y fertilidad masculina, 1656
urofarmacología, 935
Indoramina profiláctica, para retención urinaria posoperatoria, 1047
Induración plástica del pene. Véase *Enfermedad de Peyronie*
Inervación. Véase *Nervio(s)*
autonómica
de la médula suprarrenal, 20
del retroperitoneo, 12*f*, 14
somática
del retroperitoneo, 15, 16*f*
de las vías urinarias inferiores, 917*f*, 918, 918*f*
Infarto de miocardio
después de trasplante renal, 406
disfunción eréctil, 1760
posprostatectomía, 1571
Infección(es)
que afecta los genitales masculinos, 641, 787, 799*f*
con anastomosis intestinales, 4116
broncopulmonar, insuficiencia renal crónica, 331
por *Candida*, 865
absceso perinéfrico, 869
análisis de orina, 870, 870*f*
bezoares
imágenes, 871, 871*f*
en los niños, 2049
tratamiento, 873
en la vejiga, 867, 868*f*
celulitis enfisematosa, 867
cistitis enfisematosa, 867, 868
diseminada, tratamiento, 873
epidemiología, 865
epididimitis, 867
estudios
de diagnóstico, 870
serológicos, 871
extracción de catéteres, 872
factores
del huésped, manejo, 872
predisponentes, 865
del glande peniano, 799*f*
hallazgos
radiográficos, 871
renales, 2144*f*
hematógena, 869-870
en hombres, 867
imágenes, 871
invasiva, tratamiento, 873
local, tratamiento sistémico, 873
microbiología, 866
en niños, 870, 2049
perspectiva histórica, 865
en la próstata, 867, 868*f*
en receptores de trasplante renal, 865, 869
en riñón, 868
en niños, 870
sintomatología, 866
en sistema colector, 868
sistémica, 869
tratamiento, 873
sitios de afectación, 866
superficial, 866, 867*f*
diagnóstico, 866
tratamiento, 866
tratamiento, 871, 872*f*, 891*c*
endoscópico, 873
lavados antimicóticos, 872
percutáneo, 873
quirúrgico, 873
en uréter, 868
y uropatía obstructiva, 868, 869
tratamiento, 873
en la vejiga, 867
vulvovaginitis, 866
en la cistitis intersticial, 692
crónica, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 3023
por *Curvularia*, 884
con derivación urinaria de conducto, 4142
por dermatófitos, de los genitales masculinos, 789, 799*f*
después de reparación
de extrofia primaria completa, 2403
de hipospadias, 2529
detección y tratamiento, antes del trasplante renal, 381
en disfunción temprana del trasplante renal, 399, 402*c*
de divertículos, 1316
con ecografía transrectal, 3333
efecto, sobre la función ureteral, 434
entérica, de transmisión sexual, 746, 746*c*
por estreptococos
beta hemolíticos del grupo A, glomerulonefritis, 2011
en nefritis tubulointersticial aguda, 2016
por *Exophiala jeanselmei*, 884
factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990
de la fístula externa del uraco, 2389, 2390
por *Fusarium*, 884
por *Hansenula fabianii*, 885
de las heridas
luego
de cirugía laparoscópica, 3831
de cistectomía radical, 3095
e implantación de esfínter artificial, 1296
e incontinencia en ancianos, 1329, 1329*c*
inmunidad, 371, 371*f*

luego de disección ganglionar retroperitoneal, 3217
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
con obstrucción ureteral, 449
oportunistas
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 759, 760*c*
en paciente con extrofia, después de reconstrucción, 2349
por *Paecilomyces*, 885
del pene, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766, 766*f*
por *Penicillium*, 885
pérdida de la piel genital, 4095
por *Pneumocystis carinii*, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 761, 762
por *Pseudallescheria boydii*, 885
del quiste de uraco, 2388, 2390
renal, después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
por rickettsias, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
síndrome de Guillain-Barré, 1042
por tinea, 886
del tracto respiratorio, superior, infertilidad masculina, 1617
por *Trichosporon*, 886
del uraco, en neonatos, 1973
vesical, después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
de las vesículas seminales, 4242
de las vías urinarias, 559
absceso
perirrenal, 609, 610*f*
renal, 606, 607*f*, 608*f*
adhesinas bacterianas, 568, 569*f*
aislado, 562
en ancianos, 636
bacteriología, 638, 638*f*
epidemiología, 637, 637*c*, 637*f*
fisiopatología, 638
importancia, 638
manejo, 639
presentación clínica, 637
anomalías congénitas de las vías urinarias, 595
antibiótico/s
aminoglucósidos, 585*c*, 586, 586*c*, 586*f*, 587*c*
aztreonam, 585*c*, 586, 586*c*, 587*c*
cefalosporinas, 585, 585*c*, 586*c*, 587*c*
duración del tratamiento, 589
elección, 589
eliminación de la bacteriuria, 583
fluoroquinolonas, 586*c*, 587*c*, 588
mecanismo de acción, 585*c*
nitrofurantoína, 585, 585*c*, 586*c*, 588*c*
niveles en suero versus orina, 583, 583*c*
en pacientes
asintomáticos, 592
con infecciones complicadas o no resueltas, 590, 591*c*
patógenos comunes, 586*c*
profilácticos
biopsia prostática transrectal con aguja, 592
procedimientos transuretrales, 591
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*, 588*c*
resistencia bacteriana
factores modificadores, 584
mutantes resistentes, 584
natural, 584
transferible, 584
trimetoprima-sulfametoxazol, 585, 585*c*, 586*c*, 588*c*
asociada con catéteres, 596
etiología, 596
prevención, 597
tratamiento, 597
bacteriana, en esquistosomiasis, 845
bacterias que degradan la urea, 593, 594*f*
cálculos renales de estruvita, 593, 594*f*
Chlamydia, 568
circuncisión, 2240
cistitis, 622, 623*f*
clasificación, 562, 562*c*
complicada, tratamiento, 590, 591*c*
definiciones, 560, 561*f*, 562*f*
después de trasplante renal, 404
en diabetes mellitus, 598
diagnóstico, 574, 2248
análisis de orina, 575
aspiración vesical suprapúbica, 574, 575*f*
cateterismo ureteral, 578, 578*c*
cistouretrografía miccional, 582
cultivos
de los cálculos, 580, 581*f*
tisulares, 580
dolor lumbar, 577
ecografía renal, 582
ensayos inmunoadsorbentes enzimáticos, 579
estudios con radionúclidos, 582
fiebre, 577
localización
de la próstata, 580
renal, 577
muestras fraccionadas de orina emitida, 575
prueba(s)
de aglutinación, 579
de lavado vesical de Fairley, 578
radiografía simple de abdomen, 582
radioinmunoensayos, 579
resonancia magnética, 582
respuestas inmunológicas, 579
técnicas por imágenes, 581
indicaciones, 581, 581*c*
títulos de anticuerpos, 580
tomografía
computarizada, 582
renal simple, 582
urocultivos, 574, 575*f*
urograma excretor, 582
y divertículo vesical, 2385
domiciliaria o ambulatoria, 561
durante el embarazo, 599, 630
complicaciones asociadas con, 633
diagnóstico, 634
historia natural, 632
patogenia, 632
screening, 632
tratamiento, 634, 635*c*
epidemiología, 564, 564*f*
equinococosis, 615
renal, 615
Escherichia coli, 567
hidronefrosis, 608
en hiperplasia prostática benigna, 1448, 1562
tratamiento farmacológico, 1474
en hombres, infertilidad, 1617
incidencia, 564
inferior, 622
cistitis, 622, 623*f*
infecciones sintomáticas versus infecciones detectadas por screening, 629
persistencia bacteriana, 628
recurrente, 624, 628*c*
y reflujo vesicoureteral, 2246
en lesión de la médula espinal, 598, 639
bacteriología y hallazgos de laboratorio, 640
epidemiología, 639
manejo, 641
patogenia, 640
presentación clínica, 640
recurrente, 641
luego de cistoplastia de aumento, 2761
malacoplaquia, 614, 615*f*
megauréter, 2288
morbilidad y/o mortalidad asociada, factores que aumentan, 593, 593*c*
Mycobacterium tuberculosis, 568
en necrosis papilar renal, 597, 598*c*
no resueltas, tratamiento, 590, 591*c*
obstrucción, 593
en la unión pieloureteral, 2182
patogenia, 566
adherencia y colonización, 568
adhesinas bacterianas, 568, 569*f*
anaerobios, 567
Chlamydia, 568
defensas vesicales y vaginales, 574
E. coli, 567, 632, 638
factores de virulencia bacterianos, 568
micobacterias, 568
modelos de sistemas de adherencia, 570
patógenos, 567
pili
bacterianos in vivo, variación de fase, 570, 571*f*
resistentes a la manosa, 569
sensibles a la manosa, 569, 569*f*
receptividad de las células epiteliales, 571, 573*f*
variación en la receptividad celular, 573, 573*f*
vía
ascendente, 566
hematógena, 567
linfática, 567
pediátricas
actividad sexual, 2036
afectación renal, 2022
agenesia sacra, 2450
agudas, tratamiento, 2039, 2039*c*, 2040*c*
anomalías
genitourinarias, 2037
de las vías urinarias, 2032
antibióticos, 2039, 2039*c*, 2040*c*
orales, 2040, 2040*c*
parenterales, 2039, 2039*c*
profilácticos, 2038, 2040, 2040*c*, 2041*c*
antígenos de grupo sanguíneo, 2034
asintomáticas, manejo, 2045
asociadas con síndromes de eliminación disfuncional y reflujo, 2475
bacterias que producen, 2023
cistouretrograma miccional, 2000
clasificación, 2022, 2023*f*
colonización bacteriana, 2035
cubiertas, manejo, 2045
daño renal, factores que afectan, 2033
diagnóstico, 2020
análisis de orina, 2021
examen microscópico de orina, 2021
pruebas, 2020
recolección de muestras, 2020
urocultivo, 2021
distribución por sexo, 2020, 2034
dolor, 1993*c*
con duplicación ureteral, 2227
edad, 2033
epidemiología, 2020
estado inmunológico, 2036
evaluación radiológica, 2042, 2043*f*
aguda, 2043
para definición de morfología renal, 2043
para identificación de anomalías de las vías urinarias, 2043
seguimiento, 2044
técnicas, 2044
evaluación, 1983, 1984, 1987
evolución natural, 2024, 2024*f*
factores
familiares que afectan, 2034
de riesgo, 1990, 2033
febriles, evaluación, 1987
genética, 2034
grupo sanguíneo P, 2034
hallazgos

Infección *(Cont.)*
físicos, 2020
de laboratorio, 1998
hematuria, 2009
en hombres, uréter ectópico, 2199
iatrogénicas, 2038
imágenes con radionúclidos, 2001
iniciales (primeras), 2023, 2023*f*
micóticas, 2049
en mujeres, uréter ectópico, 2198
en niñas con nefropatía por reflujo, e infecciones de las vías urinarias en el embarazo, 2037
no resueltas, 2023, 2023*f*
patogenia, 2024
persistentes, 2023, 2023*c*
problemas asociados, 2032
protección, en amamantamiento, 2036
raza/etnicidad, 2034
recurrentes, 2023, 2023*c*
constipación, 2033, 2047
disfunción miccional, 2033
edad, 2032
incidencia, 2032
incontinencia, 2033
sistema genitourinario normal, 2032, 2047
reflujo vesicoureteral, 2032, 2037
correlaciones clínicas, 2246
incidencia, 2240, 2241*c*
patogenia, 2246
relacionadas con catéteres, 2038
signos y síntomas, 1988*c*, 2020, 2025, 2025*c*
trastornos intestinales funcionales, 2473
tratamiento, 2039
adelantos (direcciones futuras), 2042
antibióticos, 2039, 2039*c*, 2040*c*
consideraciones, 2051
para infecciones recurrentes en las vías urinarias normales, 2047
uréter ectópico, 2198, 2199
con ureterocele, 2208, 2218
vejiga neurogénica, 2038
persistencia bacteriana, 561, 563, 564*c*, 628
pielonefritis
aguda, 599, 601*f*
crónica, 601
enfisematosa, 604, 605*f*
secuelas, 604
xantogranulomatosa, 612, 613*f*
pionefrosis, 608, 609*f*
en prostatitis bacteriana, 599
por *Proteus mirabilis*, 593, 594*f*
recurrente, 561, 563, 624, 628*c*
y divertículos uretrales, 1316, 1317
en mujeres posmenopáusicas, 625
en niños, sistema genitourinario normal, 2032
en paciente con lesión de la médula espinal, 641
profilaxis en baja dosis, 625, 628*c*
base biológica, 625
cefalexina, 627, 628*c*
eficacia, 627, 628*c*
fluoroquinolonas, 627, 628*c*
nitrofurantoína, 626, 628*c*
trimetoprima, 626, 628*c*
sulfametoxazol, 626, 628*c*
profilaxis poscoito, 627
reinfección, 625
terapia de comienzo autorregulado, 627
reflujo vesicoureteral
después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
diagnóstico de infecciones urinarias, 2248
investigación diagnóstica, 2248
en niños, 2246
correlaciones clínicas, 2246
incidencia, 2240, 2241*c*
patogenia, 2246
presentación clínica, 2248
reinfecciones, 563, 625
relacionada con catéteres, en niños, 2038
en síndrome
del abdomen en ciruela pasa, 2316
uretral, 630
superiores, 599
absceso perirrenal, 609, 610*f*
hidronefrosis, 608
malacoplaquia, 614, 615*f*
pielonefritis
aguda, 599, 601*f*
crónica, 601
enfisematosa, 604, 605*f*
secuelas, 604
xantogranulomatosa, 612, 613*f*
técnicas por imágenes, 581
indicaciones, 581, 581*c*
tratamiento
de los cálculos urinarios, 3704
terapia antimicrobiana, 583. Véase también *Infección de las vías urinarias, antibiótico/s*
con ureterocele, 2218
virales
respuesta inmune, 372
síndrome urémico-hemolítico, 2012
por virus herpes
disfunción miccional, 1040
genital, 739, 740*c*
curso clínico, 740
diagnóstico, 741
presentación, 739
tratamiento, 741, 741*c*
del pene, 803*f*
versus cistitis, 622, 623
Infertilidad
anticuerpos antiespermatozoides, 1658
debida a transmisión de uretritis desde los hombres, 736
en esquistosomiasis, 840
femenina
análisis de cariotipo del compañero de sexo masculino, 1649
evaluación del paciente, 1618
masculina. Véase *Espermatogénesis, trastornos*
algoritmos diagnósticos, por criterios de análisis de semen, 1626
en alteraciones tiroideas, 1646
en anomalías de la acción de los andrógenos, 1646
en anorquidia bilateral, 1649
antecedentes, 1616, 1616*c*
categorías etiológicas, 1626, 1627*c*
causas endocrinas, 1643
clasificación
por criterios de análisis de semen, 1626, 1627*c*
diagnóstica, 1643
en criptorquidia, 1617, 1649, 2573
en deficiencia aislada de FSH, 1644
en distrofia miotónica, 1652
en enfermedad hipofisaria, 1643
evaluación
hormonal, 1625, 1625*c*
del laboratorio. Véase también *Análisis de semen*
examenes básicos iniciales, 1620
pruebas adicionales, 1631
del paciente
examen
físico, 1619
de laboratorio básico inicial, 1620
objetivos, 1616
pruebas adicionales, 1631
radiológica del sistema genital, 1634
examen físico del paciente, 1619
en exceso
de andrógenos, 1645
de estrógenos, 1645
de glucocorticoides, 1646
en hiperplasia suprarrenal congénita, 1626, 1645
en hiperprolactinemia, 1646
en hipogonadismo hipogonadotrófico aislado, 1643
idiopática, 1654
inmunológica, 1659
manejo quirúrgico, 1677
en obstrucción ductal, 1656
orquitis, 1617, 1652
parámetros seminales normales, 1631
pruebas genéticas, 1640
relacionada
con gonadotrofinas, 1652
con la quimioterapia, 1652
con radiación, 1653
en síndrome
del eunuco fértil, 1644
del hombre XX, 1647
de Klinefelter, 1647
de Laurence-Moon-Biedl, 1645, 1649
de Noonan, 1648
de Prader-Willi, 1645, 1649
XYY, 1648
terapia
androgénica, 1656
antiandrógenos, 1655
con citrato de clomifeno, 1655
con GnRH, 1655
con gonadotrofinas, 1655
rebote de testosterona, 1655
con tamoxifeno, 1655
con testolactona, 1656
torsión testicular, 1650
translocaciones cromosómicas, 1649
tratamiento
diversos, 1656
reseña general, 1642
varicocele, 1650, 1718
papel de los anticuerpos antiespermatozoides, 374
Infestación(es)
que afecta los genitales externos, 787, 799*f*
por pediculosis pubiana (ptiriasis), 745, 789
Infibulación, 2654, 2654*f*
Inflamación
crónica, respuesta inmune, 372
inestabilidad vesical, fisiopatología, 946
Infundíbulo(s)
estenosis, 2095, 2096*f*
dilatación, 3629
extensión extrarrenal, 36, 39*f*
Ingeniería
genética, modelos en el ratón, 2894
tisular, 2823
adelantos (direcciones futuras), 950
biomateriales, 2825
diseño y selección, 2825
tipos, 2826, 2827*f*
células madre, 2850, 2850*f*
para células obtenidas por ingeniería genética, 2848
del clítoris, 2839
clonación terapéutica, 2850, 2851*f*
para disfunción testicular, 2847, 2848*f*
estrategias, 2824, 2825*f*
de estructuras renales, 2841
hemofiltro, 2842
y túbulo renal combinados, 2843
in vivo, 2844, 2845*f*
principios, 2842
túbulo renal, 2843
del pene, 2836
expansión de células endoteliales, 2837, 2837*f*
ingeniería del músculo liso y el endotelio de los cuerpos cavernosos in

vivo, 2838
prótesis, 2840, 2840*f*
reconstrucción del músculo liso de los cuerpos cavernosos, 2836
de tejidos de cuerpos estructurales, 2838, 2839*f*
de tejido fetal, 2845, 2847*f*
para terapia genética in vivo, 2849
terapias inyectables, 2846, 2847*f*
de los uréteres, 2841
de la uretra, 2827, 2828*f*
de vejiga, 2829
autoampliación, 2829, 2829*f*
expansión tisular, para ampliación vesical, 2830, 2831*f*
injertos seromusculares, 2831, 2832*f*
matrices, 2831
segmentos intestinales desepitelizados, 2831
con trasplante celular, 2833
formación de tejido vesical ex situ, 2833
reemplazo vesical, 2835, 2835*f*, 2836*f*
ureterocistoplastia, 2829
Ingesta
de líquidos
con cálculos de cistina, 3579
excesivo, incontinencia, en ancianos, 1331
para prevención
del cáncer de vejiga, 3019
de litiasis urinaria, 3573
reducida, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2992
para tratamiento de litiasis urinaria, 3593
de té, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990
Ingle
colgante
en filariasis, 848
en oncocerciasis, 854
linfadenectomía, en el cáncer peniano, 3272, 3272*f*, 3273*f*
Inhibidor(es)
de la 5alfa-reductasa. Véase también *Finasteride*
para cáncer de próstata, 3506
para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
de la aromatasa, 1579
para hiperplasia prostática benigna, 1498
fundamento, 1498
literatura, revisión, 1498
de la ciclooxigenasa (COX), para prevención del cáncer de vejiga, 3050
de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), 1062
para prostatitis, 673
de la ciclooxigenasa-3 (COX-3), para prostatitis, 673
de la cinasa dependiente de la ciclina, punto de control G1S, 2872
de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
para control de la presión arterial, en insuficiencia renal crónica, 329
incontinencia, en ancianos, 1330*c*, 1331
protección renal, 321
de la fosfodiesterasa. Véase también *Sildenafil, citrato*
para disfunción
eréctil, 1811
miccional, 1068*c*
urofarmacología, 931, 933
de la monoaminooxidasa (IMAO)
y antidepresivos tricíclicos, interacciones, 1066
disfunción
eréctil, 1759
sexual, 1885
del nervio aferente, urofarmacología, 929*c*
de la proteasa
como inhibidores de la angiogénesis, 2892
para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 758, 758*c*
selectivos de la recaptación de serotonina
disfunción
eréctil, 1759, 1806
orgásmica, 1877
sexual femenina, 1885
manejo, 1893
de la síntesis
de poliamina, para prevención del cáncer de vejiga, 3018
de prostaglandinas, urofarmacología, 929*c*, 1062
tisulares
de metaloproteinasas
como inhibidores de la angiogénesis, 2892
en obstrucción de las vías urinarias, 478
de la transcriptasa inversa
no nucleósidos, para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 758, 758*c*
nucleósidos, para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 758, 758*c*
Inhibina
B, 1577
y secreción de FSH, 1576
Injerto/s
en cirugía reconstructiva, 4255
cutáneos
para pérdida de la piel
escrotal, 4097
peniana, 4096
heterólogos. Véase también *Injerto(s)*
mutagénesis, 2893
de interposición labial de Martius, para fístula vesicovaginal, 1309, 1309*f*
renal. Véase también *Trasplante renal*
disfunción temprana, 399, 401*c*, 402*c*
nefrectomía, indicaciones, 401
preparación
para donante cadavérico, 391, 391*f*
de donante vivo, 391
preservación, 387
clínica, 389
conservación en frío, 388
daño celular, 387
rechazo, 396
clasificación, 397
histocompatibilidad, 396, 396*c*, 397*f*
inmunosupresión, 397, 398*c*, 398*f*, 399*c*, 399*f*, 400*c*
interacciones celulares, 396, 397*f*
ruptura, 400
seromusculares, 2831, 2832*f*
tisular
cutáneo
para formación neouretral en el paciente con extrofia, 2354
para reparación de hipospadias posterior (proximal), 2525
con reoperación, 2531
inhibición, 2505
inosculación, 2506
mucosa vesical
para formación neouretral en el paciente con extrofia, 2354
para reparación de hipospadias posterior (proximal), 2526, 2527, 2528*f*
con reoperación, 2531
en uretroplastia, 2505
en paciente con extrofia, 2354
INK4, punto de control G_1S, 2872
Inmmovilización, hipercalcemia, 3561
Inmunidad
adquirida, 338, 372
contra la infección, 371, 371*f*
iniciación, 344
innata, 338
pasiva, 372
primaria, 344
respuestas
humorales, 340
mediadas por células, 339
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 756
deficiente, 760
secundaria, 344
Inmunoensayo enzimático (EIA), para *Chlamydia trachomatis*, 734
Inmunoglobulina(s), 339. Véase también *Anticuerpo/s*
A (IgA)
en niños, e infecciones de las vías urinarias, 2036
en prostatitis, 660
secreción, 339
clases, 343, 343*f*
E (IgE), en cistitis intersticial, 694
G (IgG)
diagrama esquemático, 343*f*
en prostatitis, 660
en plasma seminal, 1352, 1401
superficie celular, sobre las células B, 341
Inmunohistoquímica, en cáncer, 2895
Inmunología tumoral, 364
anticuerpos monoclonales, 371
antígenos, 365, 366*c*
inducción de apoptosis de células T, 369
mecanismo(s) de escape tumoral, 367
alteraciones en la presentación del antígeno, 367
secreción de productos inmunosupresores, 367, 368*f*
mecanismos de evasión tumoral, 367
papel de las células
NK, 366
T, 365
trasplante de médula ósea alogénica, 370
vacunas contra el cáncer, 369
Inmunomoduladores, para prostatitis, 673
Inmunosupresión
aspergilosis, 875
coccidioidomicosis, 881
histoplasmosis, 883
zigomicosis, 878
Inmunosupresores
para cistitis intersticial, 709
información de seguridad relativa en el embarazo, 406*c*
en trasplante renal, 397
algoritmo, 398, 399*f*
efectividad, morbilidad y costo, 399, 400*c*
interacciones medicamentosas potenciales, 398, 399*c*
mecanismo de acción, 398*c*
profilaxis de la infección y la úlcera péptica, 399, 401*c*
sitios de acción, 398*f*
toxicidad, órganos blanco, 398, 400*c*
Inmunoterapia
para cáncer de próstata, 3466
para carcinoma de células renales, 2930
metastásico, 2961, 2962*c*, 2963*c*
para tumores uroteliales de la pelvis renal y el uréter, coadyuvantes, 3139, 3139*f*
para tumores, 369
Inoculación
de injerto tisular libre, 2506
en transferencia tisular, 4255
Inseminación intrauterina (IIU), 1660, 1660*c*. Véase también *Técnicas de reproducción asistida*
Insensibilidad a los andrógenos, 1646
completa, 2633
Instrumental
de disección, 3805
laparoscópico, 3804

Insuficiencia
cardíaca, disfunción eréctil, 1760
renal
aguda, 295
características clínicas, 295
causas
intrínsecas, 298
posrenales, 298
prerrenales, 296, 297*c*
centellogramas con radionúclidos, 306
complicaciones, 307, 307*c*
definición, 295
diagnóstico diferencial, 304, 305*c*, 305*f*, 306*c*
ecografía, 306
epidemiología y clasificación, 296
estudios con radiocontraste, 306
glomerulonefritis aguda, 298, 299*c*
índice(s)
de insuficiencia renal, 306, 306*f*
urinarios, 306, 306*c*, 306*f*
isquemia renal, 301, 303*f*
luego de revascularización renal, 3986
manejo, 306
bloqueantes de los canales del calcio, 309
conservador, 309, 309*c*
diálisis peritoneal, 310, 328*c*
diuréticos del asa, 307
dopamina, 308
factores de crecimiento, 308
farmacológico, 307
hemodiálisis, 310, 328*c*
manitol, 308
terapia de reposición renal, 310
modalidades de imágenes, 306
necrosis tubular aguda, 300, 300*c*, 302*f*
prevención, 311
pronóstico, 311, 311*f*
nefritis intersticial aguda, 299, 299*c*
en niños, en síndrome urémico-hemolítico, 2012
sedimento urinario, 305, 305*c*
tóxica, 301*c*
causas, 300*c*
crónica, 311
control de la presión arterial, antihipertensivos, 329
desnutrición, 329
deterioro, factores asociados, 320, 320*c*
diabetes mellitus, 317, 317*c*, 329
diagnóstico, 319
disfunción eréctil, 1760
dosificación de los fármacos, 329
enfermedad(es)
quística medular, 318
sistémicas, 317, 317*c*
tubulointersticial, 318
etiología, 316, 317*c*
evaluación preoperatoria, 327
glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 317, 317*c*
glomerulonefritis, 316
membranoproliferativa, 317, 317*c*
hipertensión, 317, 328
control, 321
hospitalización, 326, 327*c*
infecciones broncopulmonares, 331
lesión renal
eventos de remodelaje ulteriores, 313, 314*f*
factores del paciente, 316
sustancias reguladoras, 316
manejo
agentes de HMG-CoA reductasa, 322
conservador, 329, 330*f*
dietas hipoproteicas, 322
eritropoyetina humana recombinante, 331
inhibidores de la ECA, 321, 329
regímenes de intervención protectores, 321
terapia de reposición renal, 323, 323*c*, 324*c*, 325*f*
criterios para instauración, 327, 327*c*
metabolismo óseo anormal, 331
poliquistosis renal, 316, 317, 318
progresiva, 312*f*. Véase también *Enfermedad renal*
causas, 317*c*
evaluación, 319, 320*c*
mecanismos, 314
reguladores genéticos, 315
reducción de la masa de nefrones, 312
rasgos genéticos, 315
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
urolitiasis, 318
vasculitis, 317*c*, 318
embarazo, 636
enfermedad aterosclerótica de la arteria renal, 261
en estadio terminal. Véase *Enfermedad renal*
con hiperplasia prostática benigna, tratamiento farmacológico, 1474
luego de nefrectomía radical, 3950
en nefritis tubulointersticial aguda, 2016
en nefropatía
por IgA, 2012
por reflujo, 2260
marcadores genéticos, 2261
en neonatos, emergencia urológica, 2317
en niños, genética, 2034
permanente, definición, 378
en púrpura de Schönlein-Henoch, 2012
en seudosíndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
en síndrome de Alport, 2012
con válvulas uretrales posteriores, 2412
en la vida adulta, enfermedad renal congénita, 1944
suprarrenal, 3872, 3874*c*, 3874*f*, 3875*c*
selectiva, 3874
testicular, primaria, micropene, 2549
Insuflación intestinal, complicaciones, 3819
Integrinas, 1380, 2886
en activación de leucocitos, 362, 362*c*
en desarrollo renal, 1911*c*
Interacción intercelular, inhibición, para cáncer de próstata, 3532
Interferón (IFN)
alfa (IFN-α), para carcinoma de células renales metastásico, 2962, 2963, 2963*c*
para cáncer de vejiga superficial, 3056
para carcinoma de células renales metastásico, 2961, 2962, 2962*c*
gamma (IFN-γ)
en regresión tumoral, 369
respuesta
antitumoral, 365
inmune celular, 353
como inhibidor de la angiogénesis, 2892
para enfermedad de Peyronie, terapia intralesional, 1862
en regresión tumoral, 369
en tratamiento de la tuberculosis, 821
en vía de transmisión de la señal de Jak, 351
Interleucina (IL)
1 (IL-1)
en prostatitis no bacteriana, 670
en shock séptico, 618
2 (IL-2)
para cáncer de vejiga superficial, 3057
para carcinoma de células renales metastásico, 2962, 2962*c*
en rechazo de aloinjerto renal, 397
en regresión tumoral, 369
respuesta antitumoral, 365
4 (IL-4), desarrollo de células T, 354
8 (IL-8), en shock séptico, 618
10 (IL-10), en shock séptico, 618
12 (IL-12)
desarrollo de células T y, 354
respuesta antitumoral, 365
fuente celular y actividades, 354*c*
en respuestas alérgicas e inmunes, 354, 355*f*
en tratamiento de la tuberculosis, 821
en vía de transmisión de la señal de Jak, 351
Intermitente limpio, cateterismo, para reconstrucción de las vías urinarias, 2732, 2761
International Classification of Disease (ICD-10)
clasificación de la disfunción sexual, 1881
definición de la disfunción sexual, 1881
International Continence Society
calidad de vida, 979
clasificación de disfunción miccional, 973, 973*c*
cuestionario de síntomas masculinos, 979
definición de incontinencia, 1123
estudio de hipertrofia prostática benigna, 994
nomenclatura, para estudios miccionales de presión-flujo, 996, 997*f*
nomograma provisorio para análisis de la micción, 1000, 1001*f*
International Index of Erectile Function (IIEF), 1774
International Reflux Study in Children, 2269, 2269*c*
Interposición ileal, para lesiones del uréter superior, 4074
Intertrigo candidiásico, de los genitales masculinos, 788, 799*f*
Intervención prenatal, ingeniería tisular, 2845, 2846*f*
Intestino
anastomosis, 4110
con anillo bifragmentable, 4117
complicaciones, 4116, 4117*c*
engrapada, 4113, 4114*f*, 4115*f*
ileocolónica
con engrapadora circular, 4114, 4114*f*
terminoterminal, 4115, 4115*f*
ileoileal, terminoterminal, 4115, 4115*f*
suturada
de dos planos, 4111, 4112*f*
ileocolónica
terminolateral, 4112, 4112*f*, 4113*f*
terminoterminal, con tamaños intestinales discrepantes, 4113, 4113*f*
de un plano, 4112, 4112*f*
uterointestinales, 4121
complicaciones, 4129
del intestino delgado, 4125, 4125*f*, 4126*f*
ureterocolónica, 4123, 4123*f*, 4124*c*
válvulas intestinales antirreflujo, 4128, 4128*f*
delgado
anatomía, 4104
anastomosis tunelizada, 4126, 4126*f*
para cirugía reconstructiva, 4104
gas, radiografía simple, 132
reimplante ureteral, en cirugía antirreflujo, 2737, 2738*f*
Íntima, fibroplastia, de la arteria renal, 249*c*, 251, 251*f*
Intolerancia a la lactosa, en los niños, 1988*c*
Intracraneana, hemorragia, en poliquistosis renal autosómica dominante, 2126
Introductores de suturas, laparoscópicos, 3807
Intrón, definición, 2858*c*
Intususcepción, en niños
dolor, 1993*c*
recurrente, 1988*c*

Invermectina
  para filariasis, 853
    profiláctica, 854
  para oncocerciasis, 854
Inversión de sexo, 2562
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IIE), 1660, 1660*c*
  recuperación de espermatozoides, 1662
Irradiación pelviana, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2991
Irrigación
  para cálculos de estruvita, 3577
  en cirugía laparoscópica, 2804
  instrumentación endoscópica, 3809
Irritación, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 3023
Islotes CpG, metilación, 2864
Isoniacida
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 820, 822*c*
  farmacología, 820
  interacciones con azoles, 889*c*
  mecanismo de acción, 820, 820*c*
  resistencia por mutación, sitio, 820*c*
  para tuberculosis genitourinaria, 821
Isopropamida, 1054
Isoproterenol, urofarmacología, 929*c*
Isquemia renal, 301
  biología celular, 301, 303*f*
  hemodinamia, 303
  intraoperatorio, 3921
    prevención, 3921
    tolerancia renal, 3921
  lesión y reparación celular, 302, 304*f*
  perinatal, respuesta renal funcional, 1943
Isquion, 43, 44*f*
Israpidina, incontinencia, en ancianos, 1331
Istmectomía del riñón en herradura, 3990
ITAM (motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina), 345
  fosforilación, 349
Itraconazol, 888
  para aspergilosis, 876, 891*c*
    en próstata, 875, 891*c*
    en riñón, 875, 891*c*
  para blastomicosis, 881
  para coccidioidomicosis, 882
  dosificación y administración, 889, 891*c*
  efectos adversos y colaterales, 890*c*
  farmacología, 889
  para histoplasmosis, 883, 884, 891*c*
  indicaciones, 889
  interacciones farmacológicas, 889*c*

J

Jak cinasas, 351
Juego sexual, 1996

K

K, antígenos de *Escherichia coli*, 568, 599
KAL1, en el desarrollo renal, 2108
Kanamicina
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 822*c*
  niveles séricos y urinarios, 583*c*
  para preparación intestinal, 4109, 4109*c*
Kayexalate, para hiperpotasemia, en acidosis tubular renal, en niños, 1937
Ketoconazol, 888, 889
  para blastomicosis, 881, 891*c*
  para cáncer de próstata, 3526*c*
  para candidiasis, 873
    con cistitis, 868
    con orquiepididimitis, 867
    en próstata, 868
    en vagina, 867
    en vías urinarias superiores, 868
  para coccidioidomicosis, 881
  para criptococosis, 878
  disfunción eréctil, 1759
  dosificación y administración, 889
    en los niños, 889
  efectos adversos y colaterales, 889, 890*c*
  farmacología, 889
  hepatotoxicidad, 2510
  para histoplasmosis, 891*c*
  para infección por *Torulopsis glabrata*, 874
  interacciones farmacológicas, 889*c*
  para mucormicosis, 879
  para prevención de la erección, en el período posoperatorio después de la cirugía peniana, 2510
Kidney Disease Outcome Quality Initiative *(K/DOQI)*, 325
Kininase II. Véase *Enzima convertidora de angiotensina (ECA)*
Klonopin. Véase *Clonazepam*
Kock, reservorio
  cálculos urinarios, 3717
  para derivación urinaria de conducto, 4170, 4171*f*, 4172*f*
  ortotópico, 4219, 4220*f*
L-arginina
  para cistitis intersticial, 709
  para disfunción eréctil, 1813

L

L
  -carnitina y fertilidad masculina, 1656
  -hiosciamina, 1055
  -selectina, expresión de las células T, 361
Labios
  genitales
    adherencias, 2656, 2656*f*
    masa(s) interlabial(es), 2656
      adherencias, 2656, 2656*f*
      quistes del introito, 2657, 2657*f*
  mayores, 81, 1874, 1875*f*
    embriología, 1922, 1924*f*
    fusión, en niños, 1997
    histoplasmosis, 883
    tumores
      en niños, 1997
      presentación clínica, en la infancia, 2219
  menores, 1874, 1875*f*
  adherencias, en niños, 1997
    manejo, 2002
    embriología, 1922, 1924*f*
    en paciente con extrofia, 2337
Lactante(s). Véase también *Niño(s); Neonato(s)*
  edema
    generalizado, 1993
    localizado, 1993
  febril, e infección bacteriana, 1992, 1992*c*
  infecciones de las vías urinarias. Véase *Infecciones de las vías urinarias, pediátricas*
  de muy bajo peso al nacer, urolitiasis, 3606
  prematuros
    manejo renal de sodio, 1933
    suplemento de sodio, 1933
    reabsorción de glucosa, 1938
    requerimientos de líquidos, 1938, 1939*f*
  recolección de muestras de orina, 104, 2020
Lactato deshidrogenasa
  estructura, 1401
  en la próstata, 1401
  en los tumores testiculares de células germinales, 3160
Lactotrofos, 1577
Lacuna magna, 1922
Lámina propia, 4254
Laminina, 1381
  en cáncer de vejiga, 3004
  prostática, 1358
Laparoscopia, 3793
  acceso transperitoneal, 3799
    localización del trocar, 3801, 3802*f*
    neumoperitoneo, 3799
  antecedentes históricos, 3794
  con asistencia manual, 3810, 3811*f*
  para cirugía de suspensión retropúbica, 1250
  complicación(es), 3817, 3818
    anestesia, 3832
    colocación del trocar, 3823, 3824*f*
    neumoperitoneo, 3817, 3818, 3821*f*
    posquirúrgicas, 3830
      dolor, 3830
      enfisema subcutáneo, 3831
      hernia incisional, 3831
      infecciones de herida, 3831
      trombosis venosa profunda, 3831
    con procedimiento quirúrgico, 3824
      lesión
        intestinal, 3824, 3825*f*
        nerviosa, 3828
        del tracto urinario, 3827
        vascular, 3826
    reducción de la incidencia durante la curva de aprendizaje, 3817
    salida del abdomen, 3828, 3829*f*
  consentimiento informado, 3797
  consideración(es) fisiológica(s), 3813
    efectos
      hormonales, 3816
      inmunológicos, 3817
      metabólicos, 3816
    hemodinamia, 3816
  para criptorquidia, con testículo intraabdominal, 2586
  diagnóstica
    en cáncer de vejiga, invasor y metastásico, 3069
    en niños, 2799
      en estados intersexuales, 2802, 2802*c*
      de hernia, 2802, 2803*f*
      indicaciones, 2799
      de testículo, 2799, 2799*f*, 2800*f*, 2801*c*, 2801*f*
  disposición postural del paciente y colocación de campos, 3798
  para estrechez ureteroentérica, 551
  exéresis de los remanentes del uraco, 4057
  instrumental, 3804
    para aspiración e irrigación, 3809
    para cerrar los sitios de introducción de trocares, 3812, 3812*f*
    de colocación de clips, 3808
    de engrapado, 3807, 3807*f*
    de incisión y hemostasia, 3805
    para laparoscopia con asistencia manual, 3810, 3811*f*
    para morcelación, 3809
    pinzas e instrumental de disección, 3805, 3805*f*
    para retracción, 3810, 3810*f*
    para sutura y anastomosis de tejidos, 3807
    para toma de muestras, 3808, 3809*f*
    para visualización, 3804
  lesión ureteral, 4070
  localización del trocar, 3801, 3802*f*
    complicaciones, 3823, 3824*f*
    inicial, 3803
    secundario, 3803
    tipos de trocar, 3801, 3802*f*
  en niños, 2803
    anestesia, 2805
    antirreflujo, 2816
    autoampliación, 2815
    complicaciones, 2806
    para criptorquidia, 2807, 2807*f*, 2808*f*, 2809*f*
    enterocistoplastia, 2815
    indicaciones, 2803
    instrumentos, 2804
    para quistes de la vesícula seminal, 2817
    para reconstrucción vesical, 2816, 2816*f*
    vaginoplastia, 2817

Laparoscopia *(Cont.)*
para obstrucción de la unión ureteropélvica, 527
complicaciones, 530
cuidado posoperatorio, 530
indicaciones y contraindicaciones, 527
resultados, 530
técnica, 529, 529*f*
organización del quirófano, 3797, 3798*c*
preparación preoperatoria
del intestino, 3797
de productos sanguíneos, 3797
procedimientos endourológicos y radiológicos, 3797
realización, 3798
antes de la incisión inicial, 3798
para reflujo vesicoureteral, 2284
para reparación de eventraciones/eventraciones paraostomóticas, 4058
salida del abdomen, 3811
cierre de la piel, 3813
complicaciones, 3828, 3829*f*
instrumental para cerrar los sitios de introducción de trocares, 3812, 3812*f*
manejo posquirúrgico, 3813
retiro de los trocares, 3811, 3813
selección del paciente, 3795
ubicación del equipo quirúrgico y el equipamiento, 3798, 3799*f*
de vesículas seminales, 4250
Lapides, Jack, 1085
Laplace, ecuación, 904, 904*f*
Láser
para cáncer
peniano, 3267
de vejiga, 3089
superficial, 3047
para cistitis intersticial, 714
de contacto, 1532
para hiperplasia prostática benigna, 1536
diodo, 1530
de dióxido de carbono (CO_2), para enfermedad del cuello uterino, fístula vesicovaginal, 1304
de emisión lateral, 1531
para hiperplasia prostática benigna, 1535
de emisión terminal, 1531
para estrecheces uretrales, 4290, 4292*f*
de fosfato de titanilo potásico (KTP), 1530
para hemangiomas, de los genitales externos, 2557
para hiperplasia prostática benigna, 1529
resultados clínicos, 1533
técnicas, 1531
de holmio
para litotricia intracorpórea, 2795
itrio-alumino (Ho:YAG), 1530
prostatectomía, 1533, 1534*f*
resultados clínicos, 1537-1538
resección prostática, 1537
intersticial, 1531, 1532
para hiperplasia prostática benigna, 1537
para laparoscopia, 3806
litotricia, 3723
para cálculos vesicales, 3716
intracorpórea, 2795
técnica, 3726, 3726*c*, 3727*f*
ventajas y desventajas, 3725, 3725*c*, 3726*f*
de Nd:YAG, 1530
para cistitis intersticial, 714
de potasio titanil fosfato (KTP), 1530
en reparación de hipospadias, 2509
sistemas de administración, 1531
tipos, 1530
Latencia, en conducción nerviosa, 1008
Lavado(s)
con ácido hialurónico, para cistitis intersticial, 712
antimicótico(s), genitourinario(s), para infección por *Candida*, 872
con capsaicina, para cistitis intersticial, 713
con Corpactina WCS-90, para cistitis intersticial, 711
con DMSO, para cistitis intersticial, 712
con doxorrubicina, para cistitis intersticial, 712
con heparina, para cistitis intersticial, 712
con nitrato de plata, para cistitis intersticial, 711
de oxibutinina, para cistitis intersticial, 713
de resiniferatoxina, para cistitis intersticial, 713
Leiomiomas
renal, 2925
uterinos, 462, 463*f*
Leiomiosarcoma/s
paratesticulares, 3188
de la pelvis renal y el uréter, 3025
renales, 2966, 2966*f*, 2967
de vejiga, 3021
Léntigo/s
del glande peniano, 800*f*
múltiples, criptorquidia asociada, 2577*c*
Lentivirus
características y origen, 753, 754*f*
Leptina
acciones, 1578
y pubertad, 1578
Lesión(es). Véase *Traumatismo*
por agentes térmicos, del intestino, electroquirúrgica, 3824, 3825*f*
cortante uretral, 4081, 4081*f*
cutáneas, tipos, 778
espinales suprasacras, disfunción miccional, 1128*c*
gastrointestinal
con colocación de trocar, 3821, 3821*f*
durante la nefrectomía radical, 3949
en laparoscopia
con colocación de trocar, 3824
electroquirúrgica, 3824, 3825*f*
mecánica, 3826
hepática, como complicación de la nefrostomía percutánea, 3662
intestinal, con cirugía renal laparoscópica, 4033
por isquemia-reperfusión, en necrosis tubular renal, 301, 303*f*
de la médula espinal
aspectos generales, 1028
cateterismo ulterior. 995
y cáncer de vejiga, 1088
causas de muerte, 1028
disfunción
eyaculadora, 1658
miccional, 1028
ulterior
clasificación (de Bors-Comarr), 969, 969*c*, 972
esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
en mujeres, 1035
reflujo vesicoureteral, 1035
y disfunción sexual femenina, 1885, 1886
epidemiología, 1028
erección peniana ulterior, 1746, 1747
evaluación urodinámica, 983
reflujo vesicoureteral, 1035
función sexual, 1029
en hombres, anomalías de la emisión seminal, electroeyaculación, 1713
incontinencia, 1128
dispositivos colectores externos, 1089
inestabilidad vesical ulterior, mecanismos, 944
infecciones de las vías urinarias, 598, 639
bacteriología y hallazgos de laboratorio, 640
epidemiología, 639
manejo, 641
patogenia, 640
presentación clínica, 640
recurrentes, 641
infrasacro, y disfunción miccional, 970
manejo vesical, 1085
en mujeres, 1035
en neonato, mecanismos de lesión, 2456
en niños, 2456
disfunción miccional, 2456
manejo, 2457
incidencia relacionada con la edad, 2456, 2456*f*
mecanismos de lesión, 2456
priapismo, 1762
sacra
correlación neurológica y urodinámica, 1033
disfunción miccional, 1015*c*, 1017, 1031
evaluación urodinámica, 1032, 1032*f*
suprasacra
correlación neurológica y urodinámica, 1033
disfunción miccional, 969*c*, 970, 970*c*, 1015*c*, 1017, 1029, 1030*f*, 1031*f*, 1128*c*
evaluación urodinámica, 1030, 1031*f*
trastorno orgásmico, 1886
traumática, vejiga neurogénica ulterior, 972
mesenquimáticas, testiculares, 3183
muscular, y disfunción miccional, 965*c*, 970
nerviosa(s), en laparoscopia, 3828
de neurona motora inferior (NMI)
agenesia sacra, 2450
disfunción miccional ulterior
clasificación, 969, 972
tratamiento, 1092
en disrafismo espinal, 2446, 2448, 2448*f*
prueba del agua helada, 988
de neurona motora superior
agenesia sacra, 2450
disfunción miccional ulterior
clasificación, 969
esfínter artificial, 1297. Véase también *Esfínter artificial*
en disrafismo espinal, 2448, 2448*f*
prueba del agua helada, 988
de NMI. Véase *Lesión de neurona motora inferior (NMI)*
de NMS. Véase *Lesión de neurona motora superior*
por quemaduras, genitales, 4282
pérdida de piel, 4095
rectal, con prostatectomía radical
perineal, 3441
retropúbica, 3424
renal. Véase *Traumatismo, renal*
renovascular(es)
cirugía reconstructiva, 4067, 4068*f*, 4069*f*
con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3217
supraespinal
disfunción
miccional, 1128*c*
y disfunción miccional, 970
del tracto urinario
con colocación de trocar, 3823
en laparoscopia, 3827
vascular/es
con colocación
de aguja de Veress, 3818
de trocar, 3821, 3822*f*
de los genitales, 2556
en laparoscopia, 3826
visceral(es), con colocación de aguja de Veress, 3818
Letalidad, definición, 1428

Leucemia
de células T del adulto, retrovirus, 753
priapismo, 1762
renal, 2967, 2968
retrovirus, 752
testicular, 3185
en niños, 2721
Leucina aminopeptidasa
actividad, 1401
en la próstata, 1401
Leucocito(s)
activación, integrinas, 361, 362*c*
polimorfonuclear (PMN), 342
reclutamiento, y quimiocinas, 363, 364*c*
en sedimento urinario, 115. Láminas color l-7 a l-8
Leucoplaquia
en cáncer de vejiga, 2993
peniano, 3227
Leucotrienos, en hemodinámica renal, 187
Leuprolida, para hiperplasia prostática benigna
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*
Levadura
infección. Véase Infección por *Candida*
en sedimento urinario, 116. Lámina color l-6
Levantamiento de peso y prolapso de los órganos pelvianos, 1196
Levofloxacina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
niveles séricos y urinarios, 583*c*
Lewis, antígeno, 572
Leyes de 15 de la enuresis, 2476-2477, 2477*c*
LH. Véase *Hormona luteinizante (LH)*
LH-RH. Véase *Hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH)*
Libido
en paciente con extrofia, 2370
pérdida
en antecedentes del paciente, 94
como efecto colateral de la hormonoterapia, 3493
Licopeno
como factor de riesgo negativo para cáncer de próstata, 3295
para la prevención del cáncer de próstata, 3304
Ligadura
descartable Tahoe Surgical Instrument, 3812
inginal, para varicocele, 2600
laparoscópica, para varicocele, 2599
retroperitoneal, para varicocele, 2599
subinguinal, para varicocele, 2600
Ligamento/s
ancho del útero, 69*f*, 70, 1925
cardinal/es, 50, 53*f*, 72, 1203, 1204*f*
de Cooper (pectíneo), 44, 49*f*
definición, 2858*c*
esplenorrenal, 23
hepatorrenal, 23
inguinal, 46, 48*f*
lienorrenal, 23
puboprostáticos, 49
preservación, en la prostatectomía, y continencia, 1156
sección, para prostatectomía radical, retropúbica, 3411, 3412*f*
pubouretrales, 49, 71*f*, 72, 1122, 1201
redondo
embriología, 1925
del útero, 69*f*, 70
rectales, lateral, 1205
sacroespinoso, 44, 1196, 1197*f*
sacrotuberoso, 1197, 1197*f*, 1200*f*
suspensorio del clítoris, 71*f*, 72
umbilical medio, desarrollo, 1916
uterosacro/s, 50, 72, 1204, 1204*f*
suspensión, en prolapso de la bóveda vaginal, 1231, 1232*f*
Ligandos
acoplados a la proteína G, cáncer, 2883
como blancos del tratamiento del cáncer, 2878
Fas, en citólisis de células blanco, 356
de glucoproteína de P-selectina, expresión en los granulocitos y en las células T, 362
Limitación de la movilidad, incontinencia, en los ancianos, 1331
Línea(s)
alba, 45
arcuata, 43, 44*f*
blanca de Toldt, 18
H, en resonancia magnética del piso pelviano, 1216, 1217*f*
de Langer, 45
M, en resonancia magnética del piso pelviano, 1216, 1217*f*
Linfadenectomía
en cáncer de vejiga, 3016
con cistectomía radical, para cáncer de vejiga invasor, 3071
ilioinguinal
en cáncer
escamoso peniano, 3247
peniano, 3273, 3274*f*, 3275*f*
inguinal
para cáncer escamoso peniano, 3239
indicaciones, 3239
sin adenopatías palpables, 3241, 3241*f*, 3242*f*
para linfadenectomía inguinal e ilioinguinal tradicional, 3247
manejo
basado en el riesgo, 3247, 3248*f*
expectante, 3245, 3245*c*
predicción de metástasis ganglionares ocultas, 3239, 3240*c*, 3241*c*
para procedimientos modificados, 3245
modificada, en cáncer de pene, 3272, 3272*f*, 3273*f*
con nefroureterotomía radical, técnica, 3119
pelviana
con cistectomía radical, en mujeres, 3101, 3101*f*, 3102*f*, 3103*f*
en estadificación del cáncer de próstata, 3367
laparoscópica. Véase *Disección de ganglios linfáticos pelvianos*
en prostatectomía radical, retropúbica, 3410, 3410*f*
Linfadenopatía, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
Linfangiectasias, de genitales masculinos, 791
Linfangioma/s
circunscripto, de genitales masculinos, 791
renal, 2925
Linfangitis esclerosante, de genitales masculinos, 790
Linfedema
inducido por radiación, 4283
peniano, 2551, 2552*f*
Linfocele/s
después de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3217
ablación laparoscópica, 4055
complicaciones, 4056
contraindicaciones, 4056
imágenes anatómicas, 4056
resultados, 4056, 4057*c*
técnica, 4056
después de trasplante renal, 402
drenaje percutáneo, 3669
Linfocitos, 340. Véase también *Célula(s) B; Células natural killer (NK); Célula(s) T*
conjunto circulante, 340-341
infiltrantes tumorales, 369
para carcinoma de células renales, 2930
tolerancia
anergia clonal, 360
células T reguladoras, 361
central, 359
desarrollo, 359
periférica, 360
tráfico, moléculas de adhesión, 361, 362*c*, 363*f*
Linfogranuloma venéreo, 740*c*, 743, 804*f*
Linfoma
de células T, cutáneo, de los genitales masculinos, 786
criptococosis, 877
cutáneo de células T, de los genitales masculinos, 786
no Hodgkin, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 768
renal, 2967, 2968*c*
retrovirus, 752
de testículos, 3184
en niños, 2721
de vejiga, 3021
Linsidomina, inyección intravenosa, 1817
Lioresal. Véase *Baclofeno*
Lípido/s
A, endotoxina, 617
en plasma seminal, 1396
Lipoma/s
intradural, 1036
renal, 2925
Lipomatosis pelviana, 456, 456*f*, 457*f*, 458*c*
aspecto de las imágenes, 456*f*, 457, 457*f*
cistoscopia, 457
rango etario, 457
Lipomeningocele, 1036, 2446. Véase también *Disrafismo espinal*
diagnóstico, 2446, 2447*f*
con extrofia cloacal, 2373
Lipomielomeningocele. Véase también *Mielodisplasia*
definición, 2436
Liposarcoma/s
paratesticular, 3189
de vejiga, 3021
Lipoxinas, en hemodinámica renal, 187
Liquen
escleroso (balanitis xerótica obliterante), 780, 790, 3227, 4268, 4269*f*
después de reparación de hipospadias, 2529
nítido, 779
plano, 779
del pene, 796*f*
simple crónico, 797*f*
Líquido(s)
amniótico, volumen, 1949, 1952. Véase también *Oligohidramnios*
colección perinjerto, después de trasplante renal, 402, 402*f*
corporales
composición, 213, 214*c*
osmolalidad, 214, 214*c*, 215*f*
manejo posoperatorio, en receptores de trasplante renal, 395
requisitos, en el lactante prematuro, 1938, 1939*f*
de rete testis, 1582
seminal
componentes, 1621
sangre, 95
vasal, aspecto macroscópico, y hallazgos microscópicos, 1696, 1696*c*
Lisinopril, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Litiasis
renal. Véase *Litiasis urinaria, renal*
urinaria, 3539
ácido úrico, 3571
cristalización, 3571, 3571*f*
evaluación, 3572, 3573*f*
presentación clínica, 3572
secundaria, 3572
tratamiento, 3573

Litiasis *(Cont.)*
análisis de los cálculos, 3588, 3588*c*
brushita, tratamiento, 3697
cirugía de litiasis a cielo abierto, 3773
para cálculos
renales, 3774, 3775*c*
ureterales, 3775
cistina, 3578
diagnóstico, 3578
genética, 3578
tratamiento, 3579, 3697
como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 3023
con derivación urinaria intestinal, 4142
después de trasplante renal, 403
dihidroxiadenina, 3580
durante el embarazo, 3609
epidemiología, 3541
factores
extrínsecos, 3542, 3542*c*, 3543*f*
intrínsecos, 3541
espurios, 3581
en esquistosomiasis, 844
estruvita, 3574
bacteriología, 3574, 3574*c*
patogenia, 3574
presentación clínica, 3575, 3575*f*
tratamiento, 3575, 3576*c*
evaluación médica, 3589
anamnesis, 3589
con cálculos recurrentes, 3591
con el primer cálculo, 3590*f*, 3591
fisiopatología, 3554
acidosis tubular renal, 3568, 3569*f*, 3570*c*
anomalías metabólicas múltiples, 3567
de cálculos
espurios, 3581
de estruvita, 3574
de hidroxiadenina, 3580
iatrogénicos, 3580
de indinavir, 3581
de matriz, 3580
de urato ácido de amonio, 3581
de xantina, 3580
feocromocitoma, 3561
hipercalcemia, 3559, 3559*c*, 3561
hipercalciuria, 3555, 3555*f*, 3556*f*, 3557*c*
hiperoxaluria, 3562, 3562*c*, 3562*f*
hiperparatiroidismo, 3558
hipertiroidismo, 3560
hiperuricosuria, 3564
hipocitraturia, 3565, 3566*c*
hipomagnesuria, 3566
inmovilización, 3561
sarcoidosis, 3560
fosfato de calcio, acidosis tubular renal, 3568, 3569*f*, 3570*c*
fundamento histórico, 3540*c*, 3541
iatrogénica, 3580
indinavir, 3581
tratamiento, 3697
inducido por fármacos, 3581
en insuficiencia renal crónica, 318
Litotricia por ondas de choque. Véase *Litotricia por ondas de choque*
manejo quirúrgico, 3685
antecedentes históricos, 3685
con cálculos
renales, 3686
ureterales, 3687
vesicales, 3685
impacto de la endourología, 3687
para cálculos
renales, 3689, 3690*c*
carga, 3691
composición, 3696
factores clínicos, 3704
fragmentos residuales, 3705
tratamiento médico adyuvante, 3707
ureterales, 3707, 3708*c*
decisiones terapéuticas, 3709
distales, 3713
historia natural, 3708
proximales, 3711, 3712*c*
vesicales, 3714
técnica, 3715
en cistoplastia de ampliación, 3719
en derivación urinaria, 3717
durante el embarazo, 3720
litotomía a cielo abierto, 3773
para cálculos
renales, 3774, 3775*c*
ureterales, 3775
nefrolitotomía. Véase *Nefrolitotomía*
técnicas percutáneas. Véase *Procedimientos percutáneos en las vías urinarias superiores*
ureteroscopia. Véase *Ureteroscopia*
matriz, 3580
metabolismo mineral, 3550
de calcio, magnesio, fósforo, vitamina D y hormona paratiroidea, 3550, 3550*f*
de cistina, 3554
de citrato, 3553
de hidrogenión, 3553, 3553*f*
de oxalato, 3551, 3552*f*
nefrolitotomía percutánea. Véase *Nefrolitotomía, percutánea*
en niños, 2010
dolor, 1993*c*
signos y síntomas, 1988*c*
oxalato de calcio, fisiopatología, 3554, 3555*f*, 3557*c*
hipercalcémica, 3558, 3559*c*
hiperoxalúrica, 3562, 3562*c*, 3562*f*
hiperuricosúrica, 3564
hipocitratúrica, 3565, 3566*c*
hipomangesúrica, 3566
hormonas sexuales, 3567
pediátrica, 3606
en lactantes de muy bajo peso al nacer, 3606
en niños y adolescentes, 3607, 3607*c*
tratamiento de intervención, 3608
de vejiga, endémico, 3608
prepucial, 3606
presentación clínica, aguda, 3582, 3582*f*, 3583*c*, 3584*f*, 3585*f*, 3586*f*
prostática, 3604, 3605*f*
química física, 3544
cristalización, 3546
matriz, 3549
modificadores, 3547
nucleación y agregación, 3546
retención de cristales, 3546, 3547*f*
producto de solubilidad termodinámica, 3545
saturación y sobresaturación, 3544, 3545*f*
recurrencia, comunicaciones de estudios de investigación, 3602
renal, 3689, 3690*c*
en acidosis tubular renal, en niños, 1937
antecedentes históricos, 3686
cirugía de litiasis a cielo abierto, 3774, 3775*c*
en disfunción temprana del injerto renal, 399, 401*c*
ecografía, 144
de estruvita
en infecciones de las vías urinarias, 593, 594*f*
litotricia por ondas de choque electrohidráulico, 594
historia natural, 3690
con cálculos
caliciales, 3690
coraliformes, 3691
manejo quirúrgico
anatomía renal, 3698
con cálculos del polo inferior, 3701
con divertículos caliciales, 3699
en obstrucción de la unión pieloureteral, 3698
con riñón en herradura y ectopia renal, 3700
carga de cálculos, 3691
de cálculos
coraliformes, 3694
no coraliformes, 3691, 3692*f*
composición de los cálculos, 3696
factores clínicos que afectan, 3704
fragmentos residuales, 3705
tratamiento médico adyuvante, 3707
manejo ureteroscópico, 3771
técnica, 3773
nefrolitotomía. Véase *Nefrolitotomía, percutánea*
en niños
hematuria, 2010
con hipercalciuria, 2010
obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
pielolitotomía laparoscópica, 4020
tomografía computarizada, 150
ureteroscopia. Véase *Ureteroscopia*
de silicato, 3580
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 769
tratamiento farmacológico, 3591
alopurinol, 3599, 3600*f*
con cálculos renales asintomáticos, 3592
citratos, 3599
fosfato sódico de celulosa, 3599
magnesio, 3600
necesidad, 3591
ortofosfatos, 3597
preventivo, 3593
dieta, 3594, 3595*f*, 3596*f*
hidratación, 3593
problemas de investigación, 3601
selectivo versus no selectivo, 3601, 3602*c*
tiazidas, 3596, 3598*c*
triamtereno, 3581
urato ácido de amonio, 3581
ureteral, 3707, 3708*c*
antecedentes históricos, 3687
cirugía de litiasis a cielo abierto, 3775
decisiones terapéuticas, factores que afectan, 3709
clínicas, 3710
técnicas, 3711
distal, 3713
estrechez asociada, 531
evacuación de cálculos, 435
historia natural, 3708
manejo quirúrgico, 3707, 3708*c*
decisiones terapéuticas, 3709
distal, 3713
historia natural, 3708
proximal, 3711, 3712*c*
manejo ureteroscópico, 3768
complicaciones, 3771
"steinstrasse", 3769
obstrucción, efectos renales, 3587
pérdida, uteroscopia, 3771
proximal, 3711, 3712*c*
submucosa, uteroscopia, 3771
tomografía computarizada helicoidal, 150, 154
ureterolitotomía laparoscópica, 3714
ureteroscopia
cálculos
perdidos, 3771
submucosos, 3771
uretral
en hombres, 3605
en mujeres, 3606
vejiga
después de trasplante renal, 403
luego de cistoplastia de aumento, 2761
manejo quirúrgico, 3714

técnica, 3715
reseña histórica, 3685
vesical, 3603, 3603*f*
en vesículas seminales, 3604, 4242
de xantina, 3580
Litio
y disfunción sexual femenina, 1884
priapismo, 1762*c*
Litotomía, a cielo abierto, para cálculos urinarios, 3773
renal, 3773, 3775*c*
ureteral, 3775
Litotricia
balística, 3727, 3728*f*
técnica, 3729
ventajas y desventajas, 3728, 3728*c*
dispositivos, comparación, 3730, 3730*c*
electrohidráulica, 3722, 3723*f*
para cálculos vesicales, 3715
láser, 3723
para cálculos vesicales, 3716
con nefroscopia percutánea, 2794
neumática, para cálculos vesicales, 3716
por ondas de choque, 3731
agresión extrarrenal, 3743
anestesia, 3736
bioefecto(s)
estudios en animales, 3747, 3747*c*, 3748*f*, 3749*f*, 3750*c*, 3750*f*
para cálculos
de la derivación, 3718
de divertículos vesicales, 3699
no coraliformes, carga de cálculos, 3691, 3692*f*
del polo inferior, 3701
de riñón ectópico, 3700
vesicales, 3716
composición de los cálculos, 3696
desarrollo, 3688
diseños modulares, 3737
evaluación, 3737, 3738*c*, 3739*f*, 3740*c*
fragmentos residuales, 3705
generadores, 3731
electrohidráulicos (chispas), 3731, 3732*c*, 3733*c*, 3734*f*
electromagnéticos, 3731, 3734*f*, 3735*f*
microexplosivos, 3735
piezoeléctricos, 3734, 3735*f*
lesión renal
aguda, 3743, 3744*c*, 3745*c*
crónica, 3746, 3747*c*
mecanismos de fragmentación de cálculos, 3739, 3741*f*
en obesidad mórbida, 3704
principios físicos, 3731
sistemas de imágenes, 3735
ultrasónica, 3729, 3730*f*
para cálculos vesicales, 3715
técnica, 3730
ventajas y desventajas, 3729
con ureteroscopia, 2792
Litotritor electrohidráulico, 2793
Loa, especies. Véase *Filariasis*
Locus, definición, 2858*c*
Lomefloxacina, para prostatitis, 672*c*, 678*c*
Loracarbef, para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración oral, 2040*c*
Lorazepam, 1102
Losoxantrona, para cáncer de próstata, 3524*c*
LU 25-109, para disfunción miccional, 1068*c*
Lubricantes vaginales, efectos, sobre fertilidad, 1617
Lunar(es). Véase *Nevo(s)*
Lupus eritematoso
discoide, lesiones papuloescamosas, 781
lesiones papuloescamosas, 781
sistémico
afectación renal, 2013
y cistitis intersticial, 690*f*, 691
epidemiología, 2013
inicio, características clínicas, 2013
insuficiencia renal crónica, 317, 317*c*
nefropatía, formas histológicas, 2013
en niños, 2013
tratamiento, 2013

M

m-Clorofenilpiperazina (mCPP), urofarmacología, 941
Macrófagos, 342
alveolares, 342
cargados de lípidos, asociados con pielonefritis xantogranulomatosa, 613
papel, en la infección por HIV, 754
en prostatitis, 668, 668*f*
Macroglosia, en niños, 1994
Macroplastique, terapia de inyecciones, 1282
para incontinencia
de esfuerzo femenina, 1258
posprostatectomía, 1162
Mácula(s)
cutánea, 778
densa
en secreción de renina, 197
en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
Magnesio
deficiencia, excreción de potasio, 205
para litiasis urinaria, 3600
metabolismo, 3550
reabsorción renal, 211
Malabsorción, con derivación urinaria de conducto, 4143
Malacoplaquia
hallazgos en estudios por imágenes, 614, 615*f*
manejo, 615
patogenia y anatomía patológica, 614
presentación clínica, 614
Malformación/es
anorrectales, urológicas asociadas, 2541
de Arnold-Chiari, 2436
Malrotación intestinal, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Malla de poliéster de multifilamentos. Véase *Cabestrillos con malla de mersilene*
Manchas
café con leche, 1993
mongólicas, 1993
Maniobra
de Credé, 1089
de Kocher, 17
de Valsalva, en el manejo de la disfunción miccional, 1090
Manitol
antes de oclusión de la arteria renal, en nefrectomía parcial, 3952
en insuficiencia renal crónica, 307
Manosella, especies. Véase *Filariasis*
Mapeo linfático intraoperatorio, en cáncer peniano pavimentoso, 3246
Marcadores
CD (grupos de diferenciación), 340, 341*c*
de grupo de diferenciación, 340, 341*c*
moleculares, en cáncer de vejiga metastásico, 3078
tumorales
en cáncer de vejiga, para vigilancia, 3059
de kalicreína, en cáncer de próstata, 3349
para tumores testiculares de células germinales, 3159
Marihuana, efecto, sobre la espermatogénesis, 1618, 1654
Marimastat, para cáncer de próstata, 3531
Masa(s)
abdominal(es)
en neonato, 1974, 1974*c*, 1994
distribución, 1987, 1989*c*
quística(s), 1994
sólida(s), 1994
interlabial(es), 2656
adhesiones labiales, 2656, 2656*f*
quistes del introito, 2657, 2657*f*
Masaje
perineal, para prostatitis, 675
del piso pelviano, 675
para prostatitis, 675
prostático, 675
Mastocito(s), 342
participación en cistitis intersticial, 693, 694*f*
Mathieu, reparación de hipospadias, 2514, 2517*f*
Matriz(ces)
para cálculos urinarios, 3549
extracelular, 313
cavernosa, evaluación, 1804
componentes, en cáncer de vejiga, 3004
en control del crecimiento, 1365, 1366*f*
prostática, 1357, 1358*f*, 1379
nuclear, 2861
y acción de los andrógenos, 1377
de la próstata, 1355*c*, 1357, 1358*f*
para regeneración vesical, 2831
de tejidos acelulares, para ingeniería tisular, 2827
tisular
en cáncer, 1359
definición, 1357
de la próstata, 1355*c*, 1357, 1358*f*
interacciones, 1379
Meatoplastia
para estenosis meatal, 2545
procedimiento anastomótico con elongación bulbar, para reparación de hipospadias, 2513
en reparación de hipospadias, 2507
Mebendazol, para enterobiasis pelviana, 854
Mecanismo(s)
antirreflujo, para derivación urinaria ortotópica, 4214
barorreceptor
en secreción de renina, 197
en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
de defensa innatos, en inmunidad, 338
endocrino, en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
intracelulares, en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
nervioso, en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
neurogénicos, en cistitis intersticial, 697, 698*c*
paracrino, en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 254
de válvula con colgajo, ureteral, 2196, 2197*f*
Meconio, evaluación, por el neonato, 1997
Mediadores
inductivos mesenquimáticos, 1389
de la inflamación, en la cistitis intersticial, 700
Mediastino testicular, 78, 79*f*
Medio(s)
de acoplamiento, para ecografía transrectal, 3329
de contraste
de alta osmolaridad, 133
de baja osmolaridad, 133
para ecografía, 142
para resonancia magnética, 156
para tomografía computarizada
intravenosa, 148, 149*f*, 150
oral, 148
para uretrocistografía, 139
para urograma excretor, 133
efectos adversos, 133
tratamiento, 135
yodados, 133

Médula
espinal
anatomía, 1028
anomalías, con ano imperforado, 2452, 2453*f*
en ataxia cerebelosa, 1021
en atrofia multisistémica, 1024
descompresión, en el paciente con extrofia cloacal, 2377
enfermedad, disfunción miccional, 1025, 1037
en esquistosomiasis, 847
esquistosomiasis, disfunción miccional, 1027
fijación, 1037
con ano imperforado, 2453
disfunción miccional, 1038
fosita presacra, 1997
en parálisis cerebral, 1022
sacra, 1028, 1037
siringomielia, disfunción miccional, 1027
renal, 21, 26*f*
suprarrenal, 19, 24*f*, 3857, 3857*f*, 3858*f*
catecolaminas
acciones, 3858, 3858*f*
metabolismo, 3858, 3858*f*
inervación autonómica, 20
Megacalicosis, 2093, 2093*f*, 2094*f*
megauréter, 2093, 2094*f*
Megacolon, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Megameato, 1995
con prepucio intacto. Véase *Hipospadias*
Megaprepucio, 2551
Megauréter(es), 2284. Véase también *Asociación megacistis-megavejiga*
clasificación, 2286, 2286*f*
congénito, 2386
definición, 2285
descubierto en el adulto, 2288, 2289*f*
manejo, 2294
en diabetes insípida nefrogénica, 2017
diagnóstico prenatal, 2284
etiología, 2286, 2286*f*
evaluación, 2290, 2290*f*, 2291*f*
manejo posnatal, 1967
fisiopatología, 2286
con megacalicosis, 2093, 2094*f*
en neonatos, 2286*f*
manejo expectante, 2293*f*
con obstrucción
primario
etiología, 2286*f*
fisiopatología, 2287, 2287*f*
secundario
etiología, 2286*f*
fisiopatología, 2288
tratamiento, 2292
en paciente con extrofia, 2338
primario, 2286, 2286*f*
sin reflujo ni obstrucción
correlaciones clínicas, 2292
primario
etiología, 2286*f*
fisiopatología, 2288, 2289*f*, 2290*f*
tratamiento, 2292
secundario
etiología, 2286*f*, 2288
fisiopatología, 2288
con reflujo, primario y secundario
etiología, 2286, 2286*f*
fisiopatología, 2286
tratamiento, 2291, 2292
secundario, 2286, 2286*f*
en sistema doble, manejo, 2298, 2298*f*
tratamiento
afinamiento escisional, 2294*f*, 2296, 2297*f*
complicaciones, 2297
plicatura
(plegado), 2294, 2294*f*, 2296, 2297, 2297*f*
de Kalicinski, 2297, 2297*f*
de Starr, 2296, 2297*f*
quirúrgico, 2294, 2295-2296*f*
recomendaciones, 2291
remodelación ureteral (escisión o plicatura), 2294, 2295-2296*f*
resultados, 2297
vascularización ureteral ulterior, 2294, 2294*f*
Megauretra, 2424, 2425*f*
anomalías asociadas, 2424
congénita, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312, 2313*f*
diagnóstico prenatal, 1952, 1953*f*
escafoide, 2424
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312, 2313*f*
fusiforme, 2424
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
manejo, 2424
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 1952, 1953*f*, 2312, 2313*f*, 2424
reparación, 2323, 2323*f*
Megavejiga
congénita, 2386
evaluación y manejo posnatal, 1967
Megestrol, para hiperplasia prostática benigna
para cáncer de próstata, 3503
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*
Meioisis, en espermatogénesis, 1592*f*, 1593
Melanoma
de genitales masculinos, 786
peniano, 3256
priapismo, 1762
de vejiga, 3021
Melanosis peniana, 790
Membrana(s)
basal, de las células, 412
en la próstata, 1355*c*, 1357
de Chwalle, 2206
cloacal, 1923*f*, 1924*f*, 2331, 2332*f*
desarrollo, 1913
anormal, anomalías urogenitales, 1913, 1914*f*
efecto de cuña, 2372, 2373*f*
ruptura, 2331, 2333*f*, 2372
sobredesarrollo anormal, 2331, 2332*f*
desmontables, en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, 2283
perineal, 1198, 1200*f*, 1201*f*, 1202*f*, 1205
plasmática, de las células, 412
urogenital, 1924*f*
Memokath (tutor), 1514
Memotherm (tutor), 1517
Menarca, 1879
Meningocele. Véase también *Mielodisplasia*
definición, 2436
disfunción miccional, 1036
con extrofia cloacal, 2373
Meningomielocele, onfalocele, 1994
Menopausia
cambios fisiológicos, 1879
función sexual, 1879
e incontinencia, 1195
inestabilidad del detrusor ulterior, 948
problemas
orgásmicos ulteriores, 1885
ulteriores del despertar sexual, 1882
Menstruación
edad al inicio, 1879
retardada/ausente, en la adolescente, 1989
Meperidina
efecto, sobre la función ureteral, 438
para litiasis urinaria, 3587
Mercaptoacetiltriglicina de tecnecio 99m, en renografía diurética, 450
Mercurio, toxicidad, afectación renal, 2017
Mesa
de cistoscopia, 3632
de instrumental, para acceso ureteral, 3633
Mesencéfalo, en la función sexual, 1747, 1747*c*
Mesénquima metanéfrico, 1904, 1905*f*, 1906*f*, 1907, 1909*f*, 2192, 2194*f*
diferenciación, mecanismos moleculares, 1910*f*, 1911
Mesilato de benztropina, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Mesodermo, 1901, 1904*f*
y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
Mesonefros, 1901, 1902*f*, 1904, 1905*f*, 1931, 1932*f*
Mesoridazina, priapismo, 1762*c*
Mesotelioma, testicular, 3183, 3186
Mesterolona, para infertilidad masculina, 1656
Mesulergina, urofarmacología, 941
Metabolismo
ácido, 3553, 3553*f*
cirugía laparoscópica, 3816
óseo anormal, asociado con insuficiencia renal crónica, 331
Metabolitos del cortisol, en hiperaldosteronismo primario, 3881
Metal(es) pesado(s), toxicidad, afectación renal, 2017
Metaloproteinasas
para cáncer de próstata, 3302, 3531
inhibidores, 2892
de la matriz, 314
cáncer de próstata, 3302, 3531
inhibidores, como inhibidor de la angiogénesis, 2892
Metanálisis, deficiencias, 1501, 1502*c*
Metanéfrico, blastema, 1904, 2192, 2194*f*
Metanefros, 1901, 1902*f*, 1904, 1905*f*, 1931, 1932*f*
Metantelina
para disfunción miccional neurovascular, 1055
farmacología, 1055
Metaraminol, para priapismo, complicaciones, 1823
Metástasis
de cáncer
de pene
escamoso
factores que impactan, 3243, 3244*c*
indicadores pronósticos, 3239, 3240*c*, 3241*c*
inguinal, 3270
de próstata, en el hueso
radioterapia paliativa, 3464
terapia sistémica con radionúclidos, 3465, 3465*c*
de vejiga
de células transicionales, 3001
por extensión directa, 3000
por implantación, 3002
linfáticos, 3002
evaluación, 3030
vascular, 3002
de carcinoma de células renales. Véase *Carcinoma de células renales, metastásico*
en las glándulas suprarrenales, 3869, 3869*f*
en pene, 3257
renal, 2968
en los testículos, 3185
uroteliales, 3142, 3142*f*
en la vejiga, 3020
Metayodobenzilguanidina, estudio radioisotópico, de feocromocitoma, 3890
Meticilina, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Metilbromuro de anisotropina, 1054
Metildopa, disfunción eréctil, 1759, 1805
Metilprednisolona
para lupus eritematoso sistémico, 2013
profiláctica, para reacciones idiosincrásicas a los medios de contraste, 135
Metilxantinas, y fertilidad masculina, 1656

Metisergida
fibrosis retroperitoneal, 548
urofarmacología, 941
Metoclopramida
indicaciones, 1092
urofarmacología, 1092
Metoescopolamina, 1054
Metrifonato, 837
Metronidazol
para amebiasis, 856
para enfermedad inflamatoria pelviana, 460
para preparación intestinal, 4109, 4109*c*
MHC (complejo mayor de histocompatibilidad)
en reconocimiento de aloantígenos, 347, 348*c*
en rechazo de aloinjerto renal, 396, 396*c*
en respuesta inmune, 344, 345*f*
MHS1, criptorquidia asociada, 2577*c*
Miastenia gravis, disfunción miccional, 1047
Micción. Véase *Evacuación*
centro de control protuberancial, 921*f*, 925, 941, 1123
control nervioso, 901, 903*f*, 924*f*, 1122
dificultad en el inicio, 91
disfuncional, 973, 1043. Véase también *Disfunción miccional*
hallazgos
electromiográficos, 1043
urodinámicos, 1043
en la infancia
gravedad de la uropatología, 2465
síndromes, 2465, 2465*c*
terapia conductual, 1101
disparada, 1090
dolorosa. Véase *Disuria*
fisiología, 1121, 1123*f*
fuerza disminuida, 91
goteo posmiccional, 91
inducida, para hiperactividad del detrusor, en ancianos, 1338
posestímulo, 1096
temporizada, 1052
en diabetes mellitus, 1042
para hiperactividad del detrusor, 1187
en ancianos, 1338
en terapia conductual para incontinencia, 1169, 1187
Micobacterias, biología, 810
Miconazol, 888
para candidiasis, 867, 873, 891*c*
dosificación y administración, 891*c*
efectos adversos y colaterales, 890*c*
Micosis fungoide, 786
Micóticos, bezoares, tratamiento percutáneo, 3675, 3676*c*
Microangiopatía, en síndrome urémico-hemolítico, 2012
Microlitiasis testicular, en niños, 2721
Microorganismos no cultivables, en prostatitis, 659
Micropene, 2547, 2548*f*, 2549*c*
e hipospadias, asociación, 2497, 2498*c*
Microscopio, para reparación de hipospadias, 2509
Midazolam, para litroticia por ondas de choque, 3736
Midodrina
para incontinencia de esfuerzo, 1079
urofarmacología, 929*c*, 1079
Mielitis
en esquistosomiasis, 847
transversa
disfunción miccional, 1036
en esquistosomiasis, 847
incontinencia, 1128
vejiga neurogénica refleja, 972
Mielodisplasia
y continencia, 2443, 2444*f*
defectos neurológicos, 2436, 2439, 2441*f*, 2442*f*
recomendaciones de tratamiento, 2439, 2442*c*
derivación urinaria, 2445
disfunción miccional, 1015*c*, 1036
en niños, 2434
y edad en el momento de la pubertad, 2446
epidemiología, 2434, 2435*c*
evaluación urodinámica, 2437, 2438*f*, 2439*f*, 2440*f*
y función intestinal, 2446
genética, 2435-2436, 2435*c*
incontinencia, 1128
procedimientos de cabestrillo, 1257, 1257*f*
intervención fetal, 2436
en niños, y reflujo vesicoureteral, 2246
patogenia, 2436
presión de punto de pérdida, 989
prevención, 2434
prolapso de los órganos pelvianos, 1196
reflujo vesicoureteral, manejo, 2440, 2443*f*
y sexualidad, 2445
tratamiento, recomendaciones, 2439, 2441*f*
vigilancia del lactante, 2440, 2442*c*
Mielolipoma, 3868, 3869*f*
Mielomeningocele. Véase también *Mielodisplasia*
aspecto, 2436*f*
definición, 2436
disfunción miccional, 1036, 1037
esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
con extrofia cloacal, 2373
manejo, en el neonato, 1975
nivel espinal, 2436, 2436*c*
patogenia, 2436
Mielopatía. Véase también *Paraparesia espástica tropical*
cervical, disfunción miccional, 1036
por esquistosomas, disfunción miccional, 1027
sifilítica, disfunción miccional, 1037
Mielosquisis, 1036
Migraña
abdominal, en niños, 1988*c*
y cistitis intersticial, 690*f*, 691
Minipress. Véase *Prazosín*
Mioblastoma de células granulares, de vejiga, 3021
Mioblastos inyectables, para incontinencia urinaria, 2847
Miocardiopatía, inducida por catecolaminas, como imitación del feocromocitoma, 3886
Miomectomía del detrusor, para inestabilidad del detrusor, 1140
Miopatía, registros neurofisiológicos, 1007
Mioplastia
para reconstrucción de esfínter funcional, 1083
vesical, para facilitar la evacuación vesical, 1094
Miosina
fosforilación, 416
del músculo liso, 412, 416, 417*f*, 1745
Mitocondrias, en células de músculo liso ureteral, 412
Mitomicina C, para cáncer de vejiga, superficial, 3054
Mitóticas ciclinas, 1390
Mitoxantrona, para cáncer de próstata, 3523*c*, 3525, 3526*c*, 3527
MN-9, en carcinoma de células renales, 2930
Moco, luego de cistoplastia de ampliación, 2760
Modelo de célula pluripotencial, del cáncer de próstata, 3299
Modificación
de la conducta
para hiperactividad del detrusor, 1139
en ancianos, 1338, 1339*c*
para incontinencia
esfinteriana, 1139
de esfuerzo, 1141
posprostatectomía, 1142
postraduccional, definición, 1377
Modification of Diet and Renal Disease (MDRD) Study, 316
Mofetilmicofenolato
como inmunosupresor, 397, 398, 398*c*, 398*f*
toxicidad, órganos blanco, 400*c*
Moléculas
de adherencia, 2886
cadherina-E, 2887
caveolina, 2887
integrinas, 2886
y tráfico de linfocitos, 361, 362*c*, 363*f*
de adhesión
celular, 1365, 1366*f*, 1380
en cáncer de vejiga, 3004
intercelular (ICAM), 1380
en la próstata, 1358*f*
de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas, 1380
señalizadoras, 2105
Molusco contagioso, 746, 803*c*
Moniliasis. Véase *Infección por Candida*
Monitoreo de tumescencia y rigidez del pene, en disfunción eréctil, 1785
Monitores de video, para laparoscopia, 3804
Monocitos, 342
papel, en la infección por HIV, 754
Monofosfato
de adenosina, cíclico (cAMP), en peristaltismo ureteral, 418, 418*f*
cíclico de adenosina (cAMP), en peristaltismo intestinal, 418, 418*f*
de guanosina, cíclico (cGMP), en peristaltismo ureteral, 418
Monosomía
9-P, anomalías genitourinarias, 1986*c*
15-Q, anomalías genitourinarias, 1986*c*
16, y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
Monte de Venus, 81
Morbimortalidad, perioperatoria en receptor de trasplante renal, 381
Morcelación, instrumentación laparoscópica, 3809
Morfina
efecto, sobre la función ureteral, 438
para litiasis urinaria, 3587
urofarmacología, 943
Mortalidad
definición, 1428
perinatal, como complicación de la bacteriuria durante el embarazo, 633
Mosaico trisomía 9, criptorquidia asociada, 2579*c*
Moscas negras, en transmisión de oncocerciasis, 853
Moschcowitz, culdoplastia de, definición, 1222*c*
Mosquito, en transmisión de la filariasis, 848
Motilidad intestinal
con derivación urinaria de conducto, 4142
con neumoperitoneo, 3815
Motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM), 345
fosforilación, 349
Movilidad, limitación
e incontinencia, 1333
en ancianos, 1331
Movilización urogenital, total, 2675, 2675*f*
Moxifloxacina
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 822*c*
Moxisilita, para disfunción eréctil, inyección intracavernosa, 1815*c*, 1816

mRNA (ácido ribonucleico mensajero)
  viral, en la infección por HIV, 754
Mucocele apendicular, en niños, 1988*c*
Mucormicosis, 878, 879*f*
  tratamiento, 891*c*
Mucosa
  bucal, injerto libre
    para formación neouretral en reparación de hipospadias posterior (proximal), 2526, 2528, 2528*f*
    para reparación de hipospadias en reintervención, 2531
  vaginal, 1874
Muerte celular, 1383, 1384*f*
  programada. Véase *Apoptosis (muerte celular programada)*
Muestra de orina, recolección, en niños, 1998, 2020, 2248
Multilocular solitario, quiste, en niños, 2715
Multiquístico, definición, 2117
Muscimol, urofarmacología, 942
Músculo/s
  bulbocavernoso, 1199, 1874
    funciones, durante la erección peniana, 1740*c*
  bulboesponjoso, 73*f*, 74
  coccígeo, 48, 51*f*, 1197*f*, 1199*f*
  cuadrado lumbar, 4, 8*f*, 10*f*
  detrusor, 62. Véase también *Vejiga*
    actividad, con disfunción miccional neurogénica, 1015, 1015*c*
    arreflexia, 1017, 1128
      definición, 972
      en discopatía lumbar, 1038
      disfunción miccional, clasificación urodinámica, 972, 972*c*
      en distrofia simpática refleja, 1028
      en enfermedad de Lyme, 1026
      en esclerosis
        múltiple, 1025
        sistémica, 1048
      evaluación urodinámica, 983
      en infección por herpes zoster, 1040
      con lesión
        encefálica, 1021
        de la médula espinal, 1031
      con meningomielocele, 1037
      en pacientes
        con accidente cerebrovascular, 1019
        infectados por HIV, 1026
      en paraparesia espástica tropical, 1026
      en siringomielia, 1027
    contracciones involuntarias
      cambios relacionados con la edad, 1328
      características urodinámicas, 1128
      incontinencia, 1124, 1124*c*, 1138
      en trastorno neurológico. Véase *Músculo detrusor, hiperreflexia*
      tratamiento, 1138, 1138*c*
      en urodinamia oçular, 1135
    contractilidad
      deterioro, y uroflujo, 1134
      en diabetes mellitus, 1041
      en enfermedad de Parkinson, 1023
      envejecimiento, 947
      en esclerosis múltiple, 1025
      en hiperplasia prostática benigna, 1427
      en lesión de la médula espinal, 1028
    disfunción
      en diabetes mellitus, 1040
      estudio de micción de presión-flujo, 996, 997*f*, 998*f*
      con válvulas uretrales posteriores, 2415
    disfunción miccional con clasificación urodinámica, 972
    distensibilidad, con disfunción miccional neurogénica, 1015, 1015*c*
    hiperactividad, 987, 1135
      en ancianos
        evaluación, 1333
        incontinencia, 1331
        tratamiento, 1328*f*, 1329, 1338, 1339*c*, 1340*c*
      en ancianos, 1331
      causas, 1127, 1128*c*, 1138
      clasificación
        de Fall y col., 974
        de la International Continence Society, 973
          sobre la base de urodinamia ambulatoria, 1136
          tratamiento, 1138, 1138*c*
            quirúrgico, 1139
            farmacológico, 1173
      definición, 975, 987, 1124, 1158
      detección, monitoreo urodinámico ambulatorio, 1002
      diagnóstico, 1259
      evaluación, 1128
        cistoscópica, 1137
      en hiperplasia prostática benigna, 1427
        tratamiento farmacológico, 1474
      idiopática, 1127
      incontinencia, 1124, 1124*c*, 1127
        de esfuerzo, en ancianos, 1331
        posprostatectomía, tratamiento, 1161
        tratamiento, 1187, 1187*f*
      inducida por estrés, 986
      inestabilidad fásica, clasificación de Fall y col., 974
      en mielopatía cervical, 1036
      músculo liso, 908
        contracción, 908, 909*c*, 909*f*
        patrón en bandas densas, 1328
        propagación de respuestas eléctricas, 909
      y obstrucción uretral, en ancianos, 1332
      posmenopáusica
        fisiopatología, 948
        tratamiento, 948
      refractaria, tratamiento, 1188
      tratamiento quirúrgico, 1139
    hiperreflexia, 1127
      en ancianos, 1332
      con ataxia cerebelosa, 1021
      clasificación de la International Continence Society, 973
      definición, 987, 1124
      disfunción miccional, clasificación urodinámica, 972, 972*c*
      en distrofia simpática refleja, 1028
      en enfermedad
        de Lyme, 1026
        de Parkinson, 1023
      en esclerosis múltiple, 1025
      de esfuerzo, 1135
      en esquistosomiasis, 1027
      e incontinencia posprostatectomía, 1152
      con lesión de la médula espinal, 1028
        suprasacra, 1029
      medular, clasificación de Fall y col., 974
      con meningomielocele, 1037
      en pacientes
        con accidente cerebrovascular, 1019
        infectados por HIV, 1026
      en parálisis cerebral, 1022
      en paraparesia espástica tropical, 1026
      en paraplejía espástica tropical, 1026
      en síndrome de la médula fijada, 1037
      en siringomielia, 1027
      con tumor encefálico, 1021
    hipoactivo
      en ancianos, 1333
        tratamiento, 1342
      clasificación de la International Continence Society, 973
      en mielopatía cervical, 1036
    hipocontráctil, en síndrome de la médula fijada, 1037
    inestabilidad
      en ancianos, 1332
      causas, 1127, 1128*c*
      definición, 987, 1124, 1158
      detección, monitoreo urodinámico ambulatorio, 1002
      diagnóstico, 1259
      enterocistoplastia de ampliación, 1140
      en hiperplasia prostática benigna, 1427
        tratamiento farmacológico, 1474
      incontinencia
        causada por, tratamiento, 1187, 1187*f*
        posprostatectomía, 1152
      inducida por esfuerzo, 986
      ingesta de cafeína, 1187
      posmenopáusica
        fisiopatología, 948
        tratamiento, 948
      refractaria, tratamiento, 1188
      tratamiento quirúrgico, 1139
      clasificación de la International Continence Society, 973
    no contráctil, 1128
      clasificación de la International Continence Society, 973
    normal, disfunción miccional, clasificación urodinámica, 972
    obstrucción del tracto de salida vesical, 945
    receptor beta$_3$-adrenérgico, 1063
    tono, y distensibilidad vesical escasa, 1128
    trabeculación, en hiperplasia prostática benigna, 1427, 1428*c*
  esquelético, de rabdoesfínter, 1152
  estriado, uretral, 914
    tipos de fibra, 915
  gracilis, en reconstrucción de esfínter funcional, 1083
  ileococcígeo, 48, 51*f*, 1197, 1197*f*, 1198, 1199*f*
  ilíaco, 5, 12*f*
  isquiocavernosos, 73*f*, 74, 1199, 1200*f*
    funciones, durante la erección peniana, 1740*c*
  liso
    acoplamiento excitación-contracción, 417, 908, 909*c*, 909*f*
    actina, 412, 416
    actividad
      contráctil, 416, 416*f*, 417*f*
      eléctrica, 412
        propagación, 415
    anatomía celular, 411
    canales
      del calcio, 417
      iónicos, 908
    características, 906
    cavernoso, evaluación, 1804
    del clítoris, fisiología, 1881
    contracción y relajación, mecanismos moleculares, 1749, 1750*f*, 1751*f*
    elementos contráctiles, 907, 907*f*
    histéresis, 421, 421*f*
    mecánica celular, 907
    miosina, 412, 416, 417*f*
    morfología, 907
    músculo esquelético y, comparación, 907, 907*c*
    del pene
      canales iónicos, 1750, 1750*f*, 1751*f*
      contracción y relajación, mecanismos moleculares, 1749, 1750*f*, 1751*f*
      en disfunción eréctil, 1758
      en erección, 1743, 1743*f*
      fisiología, 1744
      funciones, durante la erección peniana, 1740*c*
      interacción de neurotransmisión colinérgica, adrenérgica y no adrenérgica/no colinérgica (NANC), 1748*f*, 1749

en priapismo, 1763
relajación
cAMP, 1750
cGMP, 1748
óxido nítrico, 1748
potencial
de acción, 413, 414*f*
y actividad del marcapasos, 415, 415*f*
de reposo, 412, 413*f*
de respuestas eléctricas, 909
propiedades
eléctricas de membrana, 908
mecánicas, 420
de la próstata, 1355*c*, 1357
prostático, 1426, 1426*f*
estimulación adrenérgica, 1427
en hiperplasia prostática benigna, 1427
tono, regulación, 1427
del rabdoesfínter, 1152
relación(es)EP/
fuerza-
longitud, 420, 421*f*
velocidad, 421, 422*f*
longitud-tensión, 910
presión-longitud-diámetro, 422, 422*f*
relajación
cAMP, 1750
cGMP, 1748
de esfuerzo, 910
óxido nítrico, 1748
segundos mensajeros, 418, 418*f*
tono
óxido nítrico, 932, 1881
en la vejiga, 909
tropomiosina, 416
troponina, 416
del uréter, 411
uretral, 914
vaginal, fisiología, 1881
de la vejiga, 61, 61*f*
acciones de los fármacos, 938
durante el llenado vesical, 909
propiedades contráctiles, 903
tono, 909
oblicuo, 4, 9*f*
externo, 46, 48*f*
obturador interno, 48, 51*f*, 1197*f*, 1198, 1199*f*, 1204*f*
arco tendinoso, en las mujeres, 1122
pared abdominal
anterior, 45, 47*f*
posterior, 3, 9*f*
pelviana, 48, 51*f*, 72
perineal, 72, 73*f*
piramidal, 46, 46*f*
piriforme, 48, 51*f*
del piso pelviano
contracción
"chasquidos rápidos", 1188
para inhibición de urgencia, 1186, 1188
fuerza, sistema de puntuación, 1185, 1185*c*
función, evaluación, 1185, 1185*c*
psoas, 5, 8*f*
pubococcígeo, 48, 51*f*, 1197, 1197*f*
puborrectal, 1198, 1199*f*
defectos, en el paciente con extrofia, 2335, 2336
inervación, 1198
pubovisceral, 48, 72, 1198
recto del abdomen, 45, 46*f*
transverso
del abdomen, 4, 5, 9*f*
del periné
profundo, 1198
superficial, 1199, 1200*f*
MUSE (sistema uretral medicado para erección), 1814
Mutación/es
carcinogénesis, 2863
definición, 2858*c*
del marco de lectura, definición, 2858*c*
puntuales, definición, 2858*c*
silenciosas, definición, 2858*c*
Mutilación genital, de las mujeres, 2654, 2654*f*
Mycobacterium
africanum, 811
avium-intracellulare, 811
bovis, 811
fortuitum, 811
kansasii, 811
microti, 811
tuberculosis. Véase también *Tuberculosis*
en infecciones de las vías urinarias, 568
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 759
xenopi, 811
hominis
en cistitis intersticial, 693
en uretritis no gonocócica, 733

N

N-
acetil-D-glucosaminidasa en líquido amniótico, importancia pronóstica, 1933
acetilglucosaminidasa, nivel urinario, 2185
acetiltransferasa, en cáncer de vejiga, 2988
trifluoroacetil adriamicina-14-valerato (Valrubicin), para cáncer de vejiga, superficial, 3054
Naftidina, en tratamiento antimicótico, 891
Nailon, procedimientos de cabestrillo que utilizan, complicaciones, 1273
Nalgas, psoriasis, 795*f*
Nalmifeno, para cistitis intersticial, 709
Naloxona
para facilitar la evacuación vesical, 1094
urofarmacología, 943
Nanobacterias, litiasis urinaria relacionada, 3567
Naproxeno, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Narcóticos
y disfunción sexual femenina, 1884
efecto, sobre la función ureteral, 438
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
National Institute of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), 666*f*
Náuseas, en obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
Necrosante, gangrena, pérdida de la piel genital, 4095
Necrosis tubular aguda
etiología, 300, 300*c*, 301*c*
evolución natural, 301
fisiopatología, 301, 302*f*
incidencia, 300
en insuficiencia renal aguda, 300
lesión por isquemia-reperfusión, 301, 303*f*
prevención, 311
pronóstico, 311, 311*f*
Necrospermia, 1622
Nefrectomía
para absceso perirrenal, 611
aloinjerto, indicaciones, 401
aspectos históricos, 3918
para carcinoma de células renales, metastásico, 2960
para contusión ureteral, 4073
donante cadavérico, abordaje quirúrgico, 387, 388*f*
de donante vivo, 386
función renal ulterior, 3920
laparoscópica
en donante vivo, 4005, 4006*c*, 4006*f*
abordajes alternativos, 4011
derecha, 4008
izquierda, 4007, 4007*f*, 4008*f*, 4009*f*
posición del paciente, 4006
preparación de la operación, 4006
procedimiento, 4006, 4007*f*, 4008*f*, 4009*f*
resultados, 4010, 4010*c*, 4011*c*
selección del paciente, 4006
en niños, 2811
parcial, 4029, 4030*c*
radical, 4023, 4023*c*
colocación de los trocares, 4024
evaluación preoperatoria, 4023
indicaciones y contraindicaciones, 4023
procedimiento, 4024, 4024*f*, 4025*f*, 4026*f*, 4027*f*, 4028*f*
resultados, 4027
ubicación del paciente, 4024
simple, 3998
indicaciones y contraindicaciones, 3998
insuflación y colocación de los trocares, 3999, 4000*f*, 4001*f*
manejo posoperatorio, 4005
posición del paciente, 3998, 3999*f*, 4042
procedimiento, 3999, 4001*f*, 4002, 4002*f*, 4003*f*, 4004*f*, 4005*f*
resultados, 4005
para obstrucción de la unión pieloureteral, 509
parcial
para enfermedad
benigna, 3962, 3963*f*
heminefrectomía, en sistemas colectores duplicados, 3962
maligna, 3951, 3952*f*
complicaciones, 3960
enucleación simple, 3959
extracorpórea y autotrasplante, 3959, 3960*f*
nefrectomía polar segmentaria, 3954, 3955*f*
resección
en cuña, 3956, 3957*f*
transversa mayor, 3956, 3958*f*
seguimiento posoperatorio, 3961
tumores centrales, 3956, 3958*f*
laparoscópica, en niños, 2812, 2813*f*
en tuberculosis, 824
para tumor(es)
de la pelvis renal, 3116
de Wilms, 2713
polar segmentaria, 3954, 3955*f*
para poliquistosis renal, 3989
del polo superior
para uréter ectópico, 2203, 2204*f*
para ureterocele, 2212
pretrasplante, indicaciones, 384, 384*c*
radical, 3931
con afectación de la vena cava
infrahepática, 3943, 3945*f*
intrahepática o suprahepática, 3944, 3946, 3948*f*
para carcinoma de células renales
localizado, 2948, 2949*c*
recurrencia local ulterior, 2959
complicaciones, 3949
hemorragia retroperitoneal, manejo, 3941, 3943*f*, 3944*f*
indicaciones, 3937, 3938*f*
técnica, 3117, 3119*f*, 3120*f*
estándar, 3938, 3939*f*
simple, 3933
abordaje
por el flanco, 3934, 3934*f*, 3935*f*
transperitoneal, 3936, 3937*f*
indicaciones, 3933
laparoscópica. Véase *Nefrectomía laparoscópica, simple*
técnica subcapsular, 3935, 3936*f*
para traumatismo renal, indicaciones, 4069
en tuberculosis, 824
para uréter ectópico, laparoscópico, 2204, 2205*f*

Nefritis
bacteriana focal, pediátrica, 2025
intersticial, en insuficiencia renal aguda, 299, 299*c*
lúpica mesangial, 2013
en púrpura de Henoch-Schönlein, 2012
en síndrome de Alport, 2012, 2013
tubulointersticial aguda, en niños
inmune, 2016
relacionada
con fármacos, 2016
con infecciones, 2016
Nefroblastoma. Véase *Tumor de Wilms*
mesoblástico congénito, 1994
quístico, 2147
multilocular, 2924, 2924*f*
en niños, 2715
Nefroblastomatosis, 2704
tomografía computarizada, 2001
Nefrocalcina, como inhibidor de los cristales de oxalato de calcio, 3548
Nefrocalcinosis, en acidosis tubular renal, en niños, 1938
Nefrolitiasis. Véase *Litiasis urinaria, renal*
Nefrolitotomía
percutánea, 3751
acceso, 2795
renal
consideraciones
anatómicas, 3753, 3755*f*, 3756*c*
posoperatorias, 3761, 3763*f*
dilatación del tracto, 3758, 3759*f*
eliminación del cálculo, 3761
punciones
"miniperc", 3759
sin dilatación, 3760, 3762*f*
selección del sitio de punción, 3756, 3756*f*, 3757*f*, 3758*f*
bilateral, simultánea, 3766
para cálculos
diverticulares de los cálices, 3699-3700
de estruvita, 3576
del polo renal, 3702, 3703
renales no coraliformes, 3691, 3693
en riñón en herradura, 3700
complicaciones, 3767, 3767*c*
composición de los cálculos, 3697
fragmentos residuales, 3705
indicaciones, 2795
instrumentos, 2793, 2794*f*
manejo después del procedimiento, 2796
manipulación de cálculos, 2796
en niños, 2793
en obesidad mórbida, 3766
preparación del paciente, 3751, 3752*f*, 3754*f*
resultados, 2797
con riñones pelvianos ectópicos, 3765
con divertículos pielocalicinales, 3763, 3764*f*
con riñón(es)
en herradura, 3764
trasplantados, 3765
simultánea con endopielotomía percutánea, 512
Nefroma mesoblástico congénito, 1957, 2714
Nefromegalia neonatal transitoria, 2122
Nefrona(s), 35*f*. Véase también *Túbulo(s) renal(es)*
desarrollo, 1904, 1905*f*, 1906*f*
medular, hipoxia, 190
reabsorción de sodio, sitios, 192, 193*f*, 196*f*
reducción, en insuficiencia renal crónica, 312
reguladores genéticos, 315
Nefronía lobular, pediátrica, 2025
Nefronoptisis juvenil
anomalías asociadas, 2132
autosómica recesiva
genética, 2118*c*
hallazgos renales, 2118*c*
incidencia, 2118*c*
características clínicas, 2133, 2134*c*
evaluación, 2134
genética, 2132, 2134*c*
hallazgos renales, 2134*c*
histopatología, 2133
incidencia, 2132, 2134*c*
membrana basal tubular, 2133, 2134*c*
resonancia magnética, 2134
Nefropatía
balcánica, cáncer vesical asociado, 3022
por células falciformes, 318
megauréter, 2288
por hierbas chinas, como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 3023
por IgA (enfermedad de Berger)
hematuria, 107
en insuficiencia renal crónica, 317
en niños, 2012
por inmunoglobulina A (IgA) (enfermedad de Berger), 2014
hematuria, 107
en insuficiencia renal crónica, 317
en niños, 2012
isquémica, reconstrucción de la arteria renal, 3965
lúpica membranosa, 2013
membranosa, en niños, 2015
perdedora de sodio, 494. Véase también *Fenómeno de diuresis posobstructiva*
por reflujo. Véase *Reflujo vesicoureteral*
definición, 2111
historia natural y prevalencia, 603
en niños, 2016
y enfermedad en estadio terminal, 2031
y riesgo de infecciones de las vías urinarias en el embarazo, 2037
pielonefritis crónica asociada, 602
urémica, crónica, diabetes insípida nefrogénica, 2017
Nefropexia laparoscópica, 4019
indicaciones, 4019
procedimiento, 4019, 4020*f*
resultados, 4019
Nefroscopia, 3135
en cáncer de vejiga, 3029
resultados, 3136
segunda visualización, 3136
técnica e instrumentación, 3135, 3135*f*, 3136*f*
Nefrosis congénita, 2135
tipo finés, 2135
anomalías asociadas, 2118*c*
características clínicas, 2135
evaluación, 2135
genética, 2118*c*
hallazgos renales, 2118*c*, 2135
histopatología, 2135
incidencia, 2118*c*
Nefrostomía
en asa circular, 3659, 3659*f*
para bezoar micótico, 873
percutánea, 3645
complicaciones, 3659, 3660*c*
lesión
del bazo, 3662
hepática, 3662
de la pelvis renal, 3661
pulmonar, 3661, 3661*f*
pérdida de sangre, 3659
perforación intestinal, 3661
sepsis, 3662
dilatación del trayecto, 3652, 3652*f*
catéteres con balón, 3655, 3655*f*
dilatadores
aponeuróticos, 3653, 3653*f*
coaxiales de metal, 3654, 3655*f*
equipo dilatador Amplatz, 3653, 3654*f*, 3655*f*
drenaje, 3656, 3656*f*, 3657*f*
catéteres de Foley, 3657
en cola de chancho, 3656
nefrostomía en asa circular, 3659, 3659*f*
tubos para reingreso, 3658, 3658*f*
punción percutánea, 3645
abordaje
ecográfico, 3651, 3652*f*
floroscópico
anterógrado, 3645, 3645-3650*f*
retrógrado, 3650, 3651*f*
por resonancia magnética, 3652
por tomografía computarizada, 3652
Nefrotomografía, 135, 136*f*
Nefroureterectomía
a cielo abierto, 3117
indicaciones, 3117
resultados, 3119
técnica, 3117, 3118*f*
laparoscópica
en niños, 2812
radical, 3121
resultados, 3124
técnica, 3121, 3122*f*, 3123*f*, 3124*f*
total, 3123, 3123*f*, 3124*f*
transperitoneal, en mujeres, 3121, 3122*f*, 3123*f*
radical
para citología positiva aislada del tracto urinario superior, 3138
laparoscópica y asistida por laparoscopia, 3121
resultados, 3124
técnica, 3121, 3122*f*
en tuberculosis, 824
Neisseria gonorreheae
en enfermedad inflamatoria pelviana, 460, 736
en uretritis gonocócica, 731, 732, 732*c*
Nematodos, 856
Neocistotomía directa
indicaciones, 3124
técnica, 3125, 3127*f*, 3128*f*
Neomicina, para preparación intestinal, 4109, 4109*c*
Neonato(s). Véase también *Niño(s); Lactante(s)*
ano imperforado, manejo, 1975
ascitis, 2408, 2410*f*
urinaria, 1976
ausencia de micción, manejo, 1976
cistouretrografía miccional, 1967
diabetes insípida nefrogénica, 2017
emergencias urológicas, 1970
presentación clínica, 1970, 1970*c*
escroto grande, manejo, 1971
evaluación urodinámica, 2437
febril, e infección bacteriana, 1992, 1992*c*
femenino, masa perineal, 1972
con genitales ambiguos. Véase también *Hermafroditismo; Seudohermafroditismo*
evaluación y tratamiento, 2637, 2639*f*
hematuria
evaluación, 1984
manejo, 1976
hemorragia suprarrenal, 1977
hipertensión, 1976
infecciones de las vías urinarias, en niños, 1984
lesión medular, mecanismos de lesión, 2456
manejo hidroelectrolítico, 1938, 1939*f*
masas abdominales, 1974, 1974*c*
distribución, 1987, 1989*c*
micción, 1933
nefromegalia transitoria, 2122
nefropatía tóxica, 1944
obstrucción
del tracto de salida vesical, presentación clínica, 2407
de la unión pieloureteral, 503, 2179. Véase también *Obstrucción de la unión pieloureteral, congénita*
regulación del equilibrio ácido-base, 1934

riñones, desarrollo funcional, 1933
sepsis, manejo, 1976
síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309
evaluación diagnóstica inicial, 2317
trombosis
de la arteria renal, 1977
de la vena renal, 1976
Neoplasia(s)
que afecta los genitales masculinos, 785, 798*f*
asociada con SIDA
del cuello uterino, 768
urológica, 767
aspergilosis, 875
blastomicosis, 880
de células germinales
extragonadales, 3179
en niños, 2719
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2313
testiculares. Véase *Tumores de células germinales no seminomatosos; Seminomas; Tumor(es) testicular(es), de células germinales*
coccidioidomicosis, 881
endocrina múltiple, 3888
tipo
I, 2865*c*
II, feocromocitoma asociado, 2865*c*
y enfermedad metastásica. Véase *Metástasis*
fístula vesicovaginal, 1304
causada, 1310
hematolinfoides, de la próstata, aspecto ecográfico, 3338
infección por *Candida*, 866
intraepitelial prostática, patología, 3313, 3314*f*
linforreticular maligna, peniano, 3257
priapismo, 1762
síndrome urémico-hemolítico, 2012
Neostigmina, efecto, sobre la función ureteral, 423
Neouretra
cobertura. Véase *Uretroplastia*
formación. Véase *Uretroplastia*
en reparación de hipospadias. Véase *Uretroplastia*
Neovagina, para síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
intestinos, 2651, 2652*f*, 2653*f*
piel, 2650, 2651*f*
Neovejiga
gástrica, para derivación urinaria continente, 4202
ileal
de Hautmann, 4218, 4218*f*
reservorio en T, 4221, 4221*f*, 4222-4223*f*
de Studer, 4219, 4219*f*
intestinal, hiperactividad, tratamiento farmacológico, 1069
Nervio/s
aferentes, en la vejiga, 918, 918*c*, 918*f*, 929*c*, 933
cavernosos, 58
en el paciente con extrofia, 2336
del pene, 1745, 1745*f*
ciático, 16, 16*f*
de continencia, en varones, 1152
prostatectomía, 1156
dorsal del pene, 76, 76*f*, 77, 77*f*, 1746
estimulación, reflejos espinales involucrados, 1746, 1747*c*
pruebas de velocidad de conducción, en disfunción eréctil, 1788
erectores, 56, 57, 1874
femoral, 16, 56, 57*f*
parálisis, después de osteotomía, en paciente con extrofia, 2348
femorocutáneo, 16, 16*f*
posterior, 56
genitofemoral, 16, 16*f*, 56, 57*f*
en descenso testicular, 2570
de las glándulas suprarrenales, 20
hipogástrico, 1874
iliohipogástrico, 16, 16*f*, 56
ilioinguinal, 16, 16*f*, 56
obturador, 55*f*, 56
lesión, con prostatectomía radical retropúbica, 3424
pelviano, en la micción, 966
presacro, 1874
pudendo, 56, 74, 1198, 1746
en continencia, en hombres, 1152
interrupción, terapéutica, 1107
lesión, diagnóstico, 1133
purinérgicos, en tracto urinario inferior, 930
del retroperitoneo, 12*f*, 14, 16*f*
de los riñones, 41
sensitivos sensibles a la capsaicina, del uréter, 425
subcostal, 16, 16*f*
de los uréteres, 41
Neumaturia, en antecedentes del paciente, 95
Neumomediastino
con neumoperitoneo, 3820
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314, 2317
Neumonía
después de trasplante renal, 406
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314
por *Pneumocystis carinii*, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 761, 762
Neumopericardio, con neumoperitoneo, 3820
Neumoperitoneo
acceso transperitoneal, 3799
complicaciones relacionadas, 3818, 3821*f*
acceso cerrado, 3818
colocación de un trocar, 3821, 3821*f*, 3822*f*
durante el acceso a cielo abierto, 3820
funcionamiento inadecuado del equipo, 3818
insuflación, 3819
para disección de los ganglios linfáticos pelvianos, 4042, 4043*f*
efectos
cardiovasculares, 3814
renales y otros efectos viscerales, 3815
respiratorios, 3815
sobre
las derivaciones ventriculoperitoneales, en niños, 2806
el equilibrio ácido-base, 3816
gas, 3813
en niños, 2805, 2806
presión, 3817, 3817*c*
sistema de insuflación, 3799
técnica(s)
cerradas, 3799, 3800*f*
a cielo abierto, 3800, 3801*f*
sin utilización de gas, 3801
verificación de la colocación de aguja de Veress, 3800, 3801*f*
Neumotórax
durante la nefrectomía radical, 3950
con neumoperitoneo, 3820
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314, 2317
Neuritas de Lewy, en enfermedad de Parkinson, 1022
Neuroblastoma, 1994, 2687
diagnóstico, 2689
evaluación del laboratorio, 2689
por imágenes, 2689
prenatal, 1957, 1958*f*
screening, 2690
embriología, 2688
epidemiología, 2687
estadificación, 2690, 2690*c*
factor(es) pronóstico, 2690
variables
biológicas, 2691
clínicas, 2690
genética, 2687
in situ, 2688
patología, 2688
patrón de diseminación, 2689, 2689*f*
presentación clínica, 2689
regresión espontánea, 2688
tratamiento, 2692
quimioterapia, 2694
quirúrgico, 2692, 2693*f*
Neuroborreliosis. Véase *Enfermedad de Lymee*
Neurocinina
A, en la vejiga, 933, 934*c*
B, en la vejiga, 933, 934*c*
Neuroestimulación intraoperatoria, durante la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3209
Neurofibromas
de los genitales masculinos, 791
de la vejiga, 3020
Neurofibromatosis, 1028
que afecta la arteria renal, 287
feocromocitoma, 3888
tipo I, 1993
Neurohipófisis, 1576, 1576*f*
Neuromodulación
para cistitis intersticial, 713
definición, 1070
dispositivos estimuladores de nervios aferentes Stoller (SANS), 1183, 1184*f*
para hiperactividad del detrusor, 1139
en incontinencia posprostatectomía, 1161
métodos, 1072
principios, 1070
de las raíces nerviosas sacras
para hiperactividad del detrusor, 1139
indicaciones, 1070, 1096, 1140
mecanismo de acción, 920, 927, 927*f*, 928*f*
para vejiga hiperactiva
adelantos (direcciones futuras), 1183
dispositivo, 1180
evaluación nerviosa percutánea, 1180, 1181*f*, 1188
factores que afectan, 1182
fundamento, 1180
implantación de estimulador, 1181
resultados, 1181
visión global, 1180
para retención urinaria idiopática, 1097
para vejiga hiperactiva, 1180
adelantos (direcciones futuras), 1183
vía estimulación de las raíces sacras, 1071
Neuronas preganglionares parasimpáticas, de las vías urinarias inferiores, 917, 917*f*
Neuropatía
autonómica
periférica, y disfunción miccional, 970, 970*c*
en síndrome de Guillain-Barré, 1042
estudios cinetológicos, 1005
periférica
en diabetes, 1041
disfunción miccional, 1017
registros neurofisiológicos, 1007
Neuropéptidos aferentes, en la vejiga, 933
Neuroplasticidad, y disfunción miccional, 1017
Neurosífilis, 742. Véase también *Sífilis*
Neurotransmisión
dopaminérgica, y reflejo miccional, 943
no adrenérgica no colinérgica
en erección peniana, 1748
en evacuación vesical, 966
supraespinal, farmacología, 941, 942*f*
Neurotransmisores
centrales, en función sexual masculina, 1752
en la función sexual masculina, 1877
periféricos, en la función sexual, 1748

Neurourología, adelantos (investigación futura), 949
Neutrófilos, 342
Nevo(s)
  compuesto, en el pliegue inguinal, 801*f*
  dérmico, 792
    de los genitales masculinos, 792
  de la unión, 792
    de los genitales masculinos, 792
NFAT (factor nuclear de las células T activadas), 350
Nicardipina, e incontinencia, en ancianos, 1331
Nicotina. Véase también *Tabaquismo*
  disfunción eréctil, 1757
  efecto, sobre la espermatogénesis, 1618
NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases), 686-687
  criterios diagnósticos, para cistitis intersticial, 687*c*
Nidos de von Brun, en cáncer de vejiga, 2992
Nifedipina
  para cistitis intersticial, 709
  efecto, sobre la función ureteral, 439
  incontinencia, en ancianos, 1331
  para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340*c*
  para la hiperreflexia autonómica, 1035
  pretratamiento, para litotricia por ondas de choque, 3745
  sublingual, 1035
  urofarmacología, 929*c*, 939
NIH (National Institutes of Health) Chronic Prostatitis Collaborative Research Network, 665
NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index), 666*f*
Nilutamida, para cáncer de próstata, 3502, 3503
Nimesulida, para prostatitis, 673, 678*c*
Nimopidina, incontinencia, en ancianos, 1331
Niño(s). Véase también *Lactante(s); Neonato(s)*
  acceso renal, para nefrolitotomía por reflujo, 3759, 3762*f*
  acidosis tubular renal, 1936, 1936*f*
  agenesia
    del conducto deferente, 2601
    sacra. Véase *Agenesia sacra*
  análisis de orina, 2021
  angiografía por resonancia magnética, 2001
  ano imperforado. Véase *Ano imperforado*
  anomalías
    cloacales. Véase *Anomalía/s cloacal/es*
    congénitas de los genitales masculinos, 2541
    de la diferenciación sexual. Véase *Diferenciación sexual*
    escrotales, 2554
    de fijación del epidídimo, 2601
    genitourinarias, y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2037
    gonadales, 2618
    penianas, 2542
    del seno urogenital. Véase *Seno urogenital, anomalías*
  atención en el consultorio del urólogo, 1990
  bacteriuria
    factores que modifican el riesgo, 2033, 2033*c*
    genética, 2034
  carcinoma suprarrenal, 3871
  cateterización intermitente limpia, y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2038, 2040
  centellografía renal, 2045
  cistinosis, 2017
  cistitis hemorrágica aguda, 2047
  cistouretrografía miccional, 2044
  clasificación, 1983, 1984*c*
  colonización bacteriana, 2035
    fecal, 2036
    periuretral, 2035
    piel prepucial, 2035
  concentraciones plasmáticas
    de creatinina, por edad, 2050, 2050*c*
    de urea, por edad, 2051*c*
  conducto mesonéfrico, persistencia, 2601
  continencia, biología del desarrollo, 2464
  control urinario, biología del desarrollo, 2464
  crecimiento, luego de cistoplastia de aumento, 2759
  criptorquidia. Véase *Criptorquidia*
  diabetes insípida nefrogénica, 2017
  disfunción miccional
    evaluación, 1992
    con lesiones del SNC, 2454
    en mielodisplasia, 2434
    signos y síntomas preocupantes, 2484, 2484*c*
  disrafismos neuroespinales, 2434
  divertículos caliciales, manejo percutáneo, 2798
  dolor
    abdominal, 1992, 1993*c*
    escrotal, 1992
    evaluación, 1992
    gastrointestinal, características distintas, 1993*c*
    perineal, 1992
    rectal, 1992
  ecografía
    renal, 2044
    vesical, 2044
  electromiograma del esfínter uretral externo, 2432, 2435*f*
  endopielotomía, 2797
    acceso, 2797
    incisión, 2797
    indicaciones, 2797
    manejo después del procedimiento, 2798
    resultados, 2798
  enfermedad
    gravedad
      determinación, 1990
      fiebre, 1990, 1990*c*
    de la membrana basal glomerular delgada, 2014
    renal, 2005
      análisis de orina, 2006
      anamnesis, 2005
      clearance de creatinina, 2009
      congénita, efecto sobre la función renal del adulto, 1931
      datos de laboratorio, 2006
      en estadio terminal, trasplante renal, 378
      examen físico, 2005
      excreción urinaria de calcio, 2009
      hematuria, 2007, 2009. Véase también *Hematuria*
        con glóbulos rojos
          dismórficos, 2007, 2008*f*, 2011
          eumórficos, 2007, 2008*f*, 2010
        morfología de los glóbulos rojos, 2007, 2008*f*
        trastornos que simulan, 2007, 2007*c*
      hipercalciuria, 2010
      hipertensión, 2006, 2006*c*
      medición de la presión arterial, 2006
      nefrolitiasis, 2010
      proteinuria, 2008, 2014. Véase también *Proteinuria*
      quística adquirida, 2160
      relación entre las proteínas urinarias y la creatinina urinaria (Upr/Ucr), 2009, 2015
    signos, 1993
  entrenamiento en biorretroalimentación, 2001
  escroto agudo, 2590
  estado inmunológico, y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2036
  estenosis de la arteria renal, ATP, 281
  estimulación vesical eléctrica transuretral, 1096
  estreñimiento, 1988*c*, 2473
    y disfunción miccional, 2246
    dolor, 1987, 1992
    con infecciones de las vías urinarias recurrentes, 2033, 2047
  evaluación
    precauciones, 983
    emergencias, 1983, 1984*c*
    examen
      de laboratorio, 1998
      radiológico, 2000
    de rutina, 1983, 1984*c*, 1989
    semiurgencias, 1983, 1984*c*, 1987
    urgencias, 1983, 1984*c*, 1987
    urodinámica, 2432, 2433*f*, 2434*f*, 2435*c*, 2435*f*
  examen físico, 1992
  excreción de sodio, evaluación, 1935
  feocromocitoma, 3888
  fiebre
    evaluación, 2248
    e infección bacteriana, 1992, 1992*c*
    con petequias, 1992, 1992*c*
    tratamiento, 1992
  formación de cicatrices renales, 2024, 2024*f*, 2026, 2027, 2027*f*, 2028*f*, 2045, 2046*f*, 2047
    genética, 2034
    relacionada con reflujo, 2016
  función
    renal, evaluación, 1934, 2050
    tubular renal, evaluación, 1935
    de las vías urinarias inferiores, fármacos y, evaluación, 2434, 2435*c*
  funguria, 2049
  glomeruloesclerosis segmentaria focal, 2015
  glomerulonefritis
    membranoproliferativa, 2015
    posinfecciosa, 2011
    proliferativa mesangial, 2016
    semilunar, 2013
  glucosuria, 2017
    renal, 2017
  goteo posmiccional, 2476
  hematuria
    familiar benigna, 2014
    recurrente benigna, 2014
  hernia inguinal, 2589
  hidrocele, 2588
  hiperpirexia, 1992, 1992*c*
  hipertensión
    clasificación, por grupo etario, 2006, 2006*c*
    pielonefritogénica, 2029
  histoplasmosis, 883
  incontinencia
    con infecciones de las vías urinarias recurrentes, 2033
      manejo, 2047
    por risa, 2475
    con ureterocele ectópico, 2208
  índice de filtración glomerular
    corregido para superficie corporal, 2009
    estimación, 2009
    evaluación, 1934
  infección(es)
    por *Cándida,* 870
    por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, glomerulonefritis, 2011
    de las vías urinarias. Véase *Infecciones de las vías urinarias, pediátricas*
  inmunocompetente, febril, e infección bacteriana, 1992, 1992*c*
  inmunocomprometido, febril, e infección bacteriana, 1992, 1992*c*
  insuficiencia renal, genética, 2034
  laparoscopia diagnóstica, 2799

en estados intersexuales, 2802, 2802*c*
de hernia, 2802, 2803*f*
indicaciones, 2799
de testículo, 2799, 2799*f*, 2800*f*, 2801*c*, 2801*f*
lupus eritematoso sistémico, 2013
llenado vesical, evaluación, 2432, 2433
malestar general, evaluación, 2248
medición de la presión arterial, 2006
tamaño del manguito, 2006
micción disfuncional
gravedad de la uropatología, 2465
síndromes, 2465, 2465*c*
mielodisplasia. Véase también *Mielodisplasia*
disfunción miccional, 1036
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
inmune, 2016
relacionada
con fármacos, 2016
con infecciones, 2016
nefrolitotomía. Véase *Nefrolitotomía, percutánea, en niños*
nefropatía
por células falciformes, 2010, 2013
por inmunoglobulina A, 2012, 2014
membranosa, 2015
por reflujo, 2016
neuroblastoma. Véase *Neuroblastoma*
parálisis cerebral. Véase *Parálisis cerebral*
perfilometría de la presión uretral, 2432, 2433*f*, 2434*f*
persistencia bacteriana, 2023, 2023*c*
pielonefritis xantogranulomatosa, 2031
presión miccional, evaluación, 2433
procedimientos quirúrgicos en el consultorio, 2001
proteinuria, 2008, 2014. Véase también *Proteinuria*
aislada, 2014
asintomática persistente, 2014
con enfermedades
glomerulares, 2015
tubulointersticiales, 2016
ortostática, 2014
en síndrome nefrótico, 2015
transitoria, 2014
púrpura de Henoch-Schönlein, 2012
rabdomiosarcoma. Véase *Rabdomiosarcoma/s*
recolección de muestras de orina, 104, 1998, 2020, 2249
reconstrucción de las vías urinarias. Véase *Reconstrucción de las vías urinarias, en niños*
renografía nuclear, 2045
resonancia magnética, 2001
retención
fecal, 2473, 2474*f*
urinaria psicógena, 2473
riñones, examen ecográfico, 2044
de sexo
femenino
examen
pelviano, 1995
perineal, 1995, 1996*f*
con nefropatía por reflujo, y riesgo de infecciones de las vías urinarias en el embarazo, 2037
masculino
epididimitis, 2048
epididimoorquitis, 2048
orquitis, 2048
síndrome
de Alport, 2012, 2014
de Bartter, 2017
de Fanconi, 2017
adquirido, 2017
miccional infrecuente, 2472
nefrótico, 2015
con cambios mínimos, 2015
congénito, 2016
de polaquiuria diurna, 2476
urémico-hemolítico, 2012
temperatura corporal, 1991
tomografía computarizada, 2001
toxicidad por ifosfamida, 2017
trastornos
intestinales funcionales, 2473
tubulares renales, 2017
tratamiento antipirético, 1992
traumatismo de la columna vertebral, 2456. Véase también *Lesión de la médula espinal*
tumor(es)
renal(es)
adenofibroma metanéfrico, 2715
angiomiolipoma, 2715, 2716*f*
carcinoma de células renales, 2715
nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, 2715
nefroma mesoblástico congénito, 2714
quiste multilocular solitario, 2715
sarcoma de células claras, 2714
tumor
rabdoide, 2714
de Wilms. Véase *Tumor de Wilms*
testicular(es), 2716, 2716*c*
carcinoma in situ, 2717
de células germinales, 2719
diagnóstico, 2718, 2718*f*
estadificación, 2718, 2718*c*
de la estroma gonadal, 2720
etiología, 2716
genética, 2716
patología, 2717
de Wilms. Véase *Tumor de Wilms*
ureteroscopia. Véase *Ureteroscopia, en niños*
urografía intravenosa, 2045
urograma excretor, 137
urolitiasis, 3606, 3607*c*
cálculos vesicales endémicos, 3608
tratamiento intervencionista, 3608
vasculitis sistémica, 2013
vejiga
examen ecográfico, 2044
inestable, 2470. Véase también *Vejiga, inestable*
videourodinamia, 2434
Nistatina
para candidiasis, 867, 872, 891*c*
vaginal, 867, 891*c*
lavado vesical, para candidiasis, 872
Nitrato de galio, para cáncer de vejiga metastásico, 3078
Nitrofurantoína
efecto, sobre la espermatogénesis, 1618
para infecciones de las vías urinarias, 585, 585*c*, 586*c*, 588*c*
dosificación y administración oral, 2040*c*
durante el embarazo, 635*c*
profiláctica, 2041, 2041*c*
niveles séricos y urinarios, 583*c*
profiláctica, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 626, 628*c*
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 588*c*
Nitrógeno ureico
en el embarazo, 631, 632*c*
sanguíneo (BUN), en insuficiencia renal aguda, 295
Nitroglicerina transdérmica, para disfunción eréctil, 1814
Nitroprusiato de sodio, inyección intracavernosa, 1817
Nocturia, 90
en ancianos, 1328
causas, 1334, 1334*c*
definición, 978
en distrofia simpática refleja, 1028
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
en enfermedad
de Lyme, 1026
de Parkinson, 1023
con prolapso de órganos pelvianos, 1208
tratamiento, 1085
Nódulo(s)
de células fusiformes posoperatorios, en cáncer de vejiga, 2994
cutáneo, 778
Nomograma
de Abrams-Griffith, para obstrucción del flujo de salida, 999, 1000
de Bristol, para comparaciones de velocidad de uroflujo, 995*f*
de factores de resistencia uretral específicos de grupo, 1000
de Liverpool, para velocidades de flujo en la uroflujometría y volumen vesical, 994, 994*f*
de Schafer, para obstrucción del flujo de salida, 999, 1000*f*
de Stokey, para velocidades de flujo y volumen vesical en la uroflujometría, 994, 994*f*
Noradrenalina
efecto, sobre la función ureteral, 424
en función sexual masculina, 1747, 1748*f*, 1752, 1753
en hemodinámica renal, 185
para shock séptico, 621*c*
Norfloxacina
niveles séricos y urinarios, 583*c*
para prostatitis, 672, 678*c*
Northern blotting, definición, 2858*c*
Nortriptilina, para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340
NOS. Véase *Óxido nítrico sintetasa (NOS)*
Nucleación
fijada, 3546
homogénea, 3546
por partícula libre, 3546
Núcleo
de Barrington, 925
en células de músculo liso ureteral, 411
de Onuf, 918, 918*f*, 1746
parasimpático sacro, 917
paraventricular, en la función sexual, 1746, 1747*c*
Nucléolo, en células de músculo liso ureteral, 411
Nutrición parenteral total, priapismo, 1762

O

Obesidad
derivación urinaria del conducto, 4203
exceso de estrógenos, 1626
e hiperplasia prostática benigna, 1435
e incontinencia, 1195
mórbida
como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
endocrinopatía, 1626
nefrolitotomía percutánea, 3766
en receptores de trasplante renal, 380
tratamiento de los cálculos urinarios, 3766
Observación, del carcinoma de células renales localizado, 2956
Obstrucción
intestinal
con anastomosis intestinales, 4117, 4117*c*, 4118*f*
luego de cistoplastia de ampliación, 2756
en niños
dolor, 1993*c*
signos y síntomas, 1994
del intestino delgado, luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3483
de la unión pieloureteral
en adolescentes, 2179
adquirida, 503
anomalías asociadas, 2181
en asociación VATER, 2182

Obstrucción *(Cont.)*
bilateral, 2179
causas, 2223
congénita, 503, 2179
abordaje laparoscópico, 527
aspectos históricos, 521
complicaciones, 530
cuidados posoperatorios, 530
indicaciones y contraindicaciones, 527
laparoscópica, 527, 529*f*
principios quirúrgicos, 519, 520*f*
procedimientos de colgajo, 522
resultados, 530
técnica, 529, 529*f*
del colgajo vertical de Scardino-Prince, 524, 525*f*
de plástica en Y-V de Foley, 522, 524*f*
centellogramas con radionúclidos, 507, 508*f*
diagnóstico, 504, 505*f*
ecografía, 505
endopielotomía
con balón y alambre cauterio, 514
alambre cauterio, 514*f*
complicaciones, 516
cuidados posoperatorios, 516
indicaciones y contraindicaciones, 514, 515*f*
resultados, 516
técnica, 514, 516*f*
percutánea, 510
complicaciones, 513
cuidados posoperatorios, 512
indicaciones y contraindicaciones, 510
nefrolitotomía simultánea, 512
preparación del paciente, 511
resultados, 513
técnica, 511, 511*f*, 512*f*
ureteroscópica, 517
complicaciones, 519
indicaciones y contraindicaciones, 517
resultados, 519
técnica, 517, 518*f*
estudios de presión de perfusión, 507
intervención
a cielo abierto, 519
endourológica, 509
indicaciones, 507
opciones, 509
nefrectomía, 509
patogenia, 504
pielografía retrógrada, 507
pieloplastia, 519
desmembrada, 521, 522*f*, 523*f*
técnica del colgajo espiralado de Culp-DeWeerd, 523, 524*f*
presentación, 504
procedimientos de salvamento, 526
cuidados posoperatorios y manejo de las complicaciones, 527
tomografía computarizada, 505, 506*f*
tubos de nefrostomía, 507
ureterocalicostomía, 527, 528*f*
ureterotomía intubada, 525, 526*f*
urograma excretor, 505, 505*f*
vasos aberrantes, 504
diagnóstico, 2183
prenatal, 1953, 2179, 2182
distribución por sexo, 2179
con duplicación ureteral, 2227
efectos, en el riñón fetal, 2179
endopielotomía, en niños, 2797
acceso, 2797
incisión, 2797
indicaciones, 2797
manejo posprocedimiento, 2798
resultados, 2798
epidemiología, 2179
estudios de presión-flujo, 2185
etiología, 2180
extrínseca, 2181, 2181*f*
gráfico de crecimiento renal-función renal, 2184
en la infancia, 2179
presentación clínica, 2182
intrínseca, 2180, 2180*f*
etiología, 2180
en lactantes, presentación clínica, 2182
del lado izquierdo, 2179
con litiasis urinaria, 3698
en neonatos, 2179
parámetros bioquímicos, 2185
presentación clínica, 2182
y reflujo vesicoureteral, 2181, 2182*f*, 2261, 2262*f*
renografía con radionúclidos, 2185
reparación
abordajes endoscópicos, 2187
complicaciones, 2188
quirúrgica, 2185
técnicas a cielo abierto, 2185
resultados, 2188, 2189*c*
técnicas mínimamente invasivas, 2187
resonancia magnética, 2184
con riñón en herradura, 2083
secundaria, 2181
signos y síntomas, 2182
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
vaso que cruza el polo inferior, 2181, 2181*f*
con vaso sanguíneo renal accesorio, 2229
ureteral, 428. Véase también *Hidronefrosis*
bilateral
cambios fisiológicos, 484
flujo sanguíneo renal, 484, 485*f*
función renal después de la liberación
fenómeno de la diuresis posobstructiva, 493, 493*f*, 494, 495*c*
en modelos animales, 490
en pacientes, 491
hipertensión y manejo, 470
índice de filtración glomerular, 484, 486*c*
óxido nítrico, 487
péptido natriurético auricular, 486, 486*f*, 487, 488*f*
por bolas micóticas, 868
cambios anatómicos en las vías superiores, 477, 479*f*, 481*c*
riñones, 477
fibrosis, 478, 479*f*
estrategias para atacar, 480, 481*c*
infiltrados celulares y citocinas, 480
proliferación celular y apoptosis, 478
cambios
en el diámetro y la longitud (deslizamiento), 429, 429*f*
de presión intraluminales, 429, 429*f*
determinación, 431, 431*f*
tubulares, 487, 487*c*, 488*f*, 490*f*
causa(s) extrínseca(s), 454
absceso tuboovárico, 459, 460*c*
aneurisma
de la aorta abdominal, 464, 465*f*
de la arteria ilíaca, 465, 466*f*
anomalías pelvianas benignas, 459
arterial, 464
embarazo, 458, 459*c*, 459*f*
endometriosis, 460, 462*f*
fibrosis retroperitoneal, 454, 454*c*, 455*f*
lesión intraoperatoria, 463, 463*f*
ligadura ureteral, 463
lipomatosis pelviana, 456, 456*f*, 457*f*, 458*c*
masas ováricas y uterinas, 462, 463*f*
prolapso uterino, 462
síndrome del remanente ovárico, 461
tromboflebitis de la vena ovárica, 467
testicular, 467
uréter pericavo, 467, 468*f*
vascular, 464
venosa, 467
diagnóstico, 449
ecografía, 449, 450*f*
Doppler doble, 452
índice de resistencia renal, 452
prueba de Whitaker, 452
renografía diurética, 450, 451*f*
resonancia magnética, 453
tomografía computarizada, 453
urograma excretor, 449
divertículo vesical, 2385
estudios de perfusión, 432, 433*f*
evaluación
general, 428, 429*f*
metodologías fisiológicas, 432, 433*f*
con fístula vesicovaginal, 1305
función renal y, 3587
hallazgos bioquímicos, 449
infección, 449
liberación, función renal ulterior, 490
manejo, 469
bloqueantes de los canales del calcio, 470
indicaciones, 469*c*
problemas específicos, 469
parcial, modelo, 482
pericava, 467, 468*f*
posreimplantación, 2279
presentación del paciente, 448
presión ureteral, 484, 485*f*
reparación, obstrucción ulterior, 466, 467*f*
resonancia magnética, en niños, 2001
signos clínicos, 449
síntomas, 448
tensión, determinación, 430, 431*f*
unilateral
angiotensina II, 481, 481*c*
cambios
fisiológicos, 473, 473*f*, 476*f*, 477*f*
hemodinámicos, participación de mediadores, 474
tubulares, 471, 471*f*
eicosanoides, 474
endotelina, 476, 477*f*
factor de crecimiento transformador beta, 480, 481*c*, 482
fibroblastos intersticiales, 480
fibrosis intersticial, 478, 479*f*
flujo sanguíneo renal, 473, 473*f*
función renal después de la liberación
en modelos animales, 490
en pacientes, 491
hipertensión y, manejo, 470
índice de filtración glomerular, 473, 474*f*
óxido nítrico, 475, 476*f*, 481*c*, 482
presión ureteral, 473
proliferación y apoptosis, 478
sistema renina-angiotensina, 475
uretral
en ancianos, tratamiento, 1339*c*
clasificación de la International Continence Society, 973
congénita. Véase también *Válvulas uretrales posteriores*
anterior, 2422, 2423*f*, 2424*f*
fisiopatología, 2411
después de cirugía para extrofia, 2367
en hombres, causas, 1138
mecánica, clasificación de la International Continence Society, 973
en mujeres, causas, 1138
secuencia, temprana, criptorquidia asociada, 2576*c*
y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2315
manejo quirúrgico, 2321
urinaria, con ecografía transrectal, 3333

Oclusión transvenosa, para varicocele, 2600
Ocupación, litiasis urinaria relacionada, 3544
Ofloxacina
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 822*c*
  para enfermedad inflamatoria pelviana, 460
  para prostatitis, 672*c*, 678*c*
  para uretritis clásica, 732*c*
8-OH-DPAT, urofarmacología, 941
Oligospermia
  anomalías cromosómicas, 1640
  definición, 1629
  evaluación del paciente, 1629
  idiopática, 1654
  trastornos asociados con, 1617
  vasografía, 1682
Oligohidramnios, 1957, 2407, 2408
  en agenesia renal bilateral, 2063
  e hipoplasia pulmonar, 2309, 2314, 2315*c*
  de inicio tardío, 1954, 1961
  en neonatos, manejo, 1975
  del segundo trimestre, 1954
  y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309, 2314, 2315*c*
Oligomeganefronia, 2112
  características clínicas, 2112
  definición, 2111, 2112
  evaluación, 2113
  y función renal en la vida adulta, 1944
  histopatología, 2112, 2113*f*
  tratamiento, 2113
Oligonefronia, definición, 2111
Oliguria
  en infección por *Candida*, 866
  en neonatos, 1933
    posrenal, 1935
    prerrenal, 1935
    renales parenquimatosas, 1935
  con neumoperitoneo, 3815
Onchocerca volvulus. Véase *Oncocerciasis; Ceguera de río*
Oncocitoma
  carcinoma de células renales versus, 2921
  renal, 2920, 2920*f*
  suprarrenal, 3872
Oncogén(es), 2863
  bcl-2
  c-erb-B2, en cáncer de vejiga, 3005
  en cáncer de vejiga, 2984
  definición, 2858*c*
  fos, 351
  jun, 351
  mediación de la apoptosis, 2879, 2881
  MYC, en cáncer de próstata, 3301
    en cáncer de próstata, 3302
    mediación de la apoptosis, 2879, 2881
  tumorigénesis inducida, 2894
Oncolíticos, para cáncer de próstata, 3466
One-Step Port, 3802
Onfalocele
  con extrofia cloacal, 2335, 2372*f*, 2374
  signos y síntomas, 1994
Oóforo, embriología, 2193, 2198
Opacificación, del sistema colector, para nefrolitotomía percutánea, 3752, 3752*f*
Operación
  en cuello de botella de Jaboulay, para reparación del hidrocele, 1727, 1728*f*
  de ventana, para hidrocelectomía, 1728, 1728*f*
Opiáceos, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Opsonina, 338
Organomegalia, como contraindicación de la cirugía laparoscópica, 3796
Órganos
  pelvianos, prolapso. Véase *Prolapso, pelviano*
  sexuales accesorios masculinos, 1352
    anomalías, en paciente con extrofia, 2335, 2336*f*
    biología celular, 1352
    derivados de los conductos de Wolff, 1352
    desarrollo, 1352
    embriología, 1352
    secreciones, que afectan la función de los espermatozoides, 1604
    en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311
Orgasmo
  ausencia, en antecedentes del paciente, 94
  diferido, con antidepresivos tricíclicos, 1065
  femenino, 1880
    causas psicológicas que afectan, 1885
    problemas, 1885
Orientación por sexo, 2618
Orificio uretral, localización, 3635
Orina
  acidificación, como terapia de los cálculos de ácido úrico, 3573
  alcalinización, para tratamiento de los cálculos de cistina, 3579
  almacenamiento, como función vesical, 2732
  análisis con tiritas reactivas
    para glucosa, 2017
    en hematuria, 2007
    para hemoglobina, 2007
    para proteinuria, 2008, 2014
  anomalías, en cistitis intersticial, 699
  bacterias. Véase *Bacterias*
  cilindros eritrocitarios, en niños, 2007
  cloro, en el feto, 1933
  color, 104, 104*c*
  concentración
    en lactante
      niño, evaluación, 1937
      prematuro, 1934
    mecanismos renales, 216
      después de obstrucción ureteral bilateral, 489
    en neonato, 1933
    sitios, 216
  densidad, 105
    en lactante/niño, 1938
  dilución
    mecanismos renales, 216, 217*f*
    sitios, 216
  dispositivos colectores externos, 1089
  eritrocitos, en niños, morfología, 2007, 2008*f*
  examen
    físico, 103
    microscópico, en infecciones pediátricas, 2021
  extravasación, posprostatectomía, 1571
  leucocitos. Véase *Piuria*
  osmolalidad, 105
    en feto, 1933
    en lactante/niño, 1938
  pH, 105
  producción, fetal, 1932, 1933
  proteína. Véase *Proteinuria*
  recolección, 103
    mediante
      aspiración suprapúbica, 574, 575*f*
      cateterismo ureteral, 575
    muestra fraccionada, 575
  reflujo, intraprostático, 660
  residual. Véase *Orina residual posmiccional*
    posmiccional
      cambios relacionados con la edad, 1328
      definición, 996, 1134
      en diabetes mellitus, 1041
      evaluación, 1132
      en hiperplasia prostática benigna, 1467
        evaluación, 1469
      medición, 1134
        en incontinencia geriátrica, 1336
        posprostatectomía, 1157
      en niños
        y reflujo vesicoureteral, 2246
        tratamiento, 2246
      en paraplejía espástica hereditaria, 1026
  sangre. Véase *Hematuria*
  sodio, en el feto, 1933
  transporte, 425, 426*f*. Véase también *Uréter/es, peristaltismo*
    efecto
      de la diuresis, 427
      de la repleción y la disfunción vesical, 427
    ineficiente, 427
    propulsión del bolo, 426, 427*f*
  turbia, 104
  velocidad de flujo, después de inyección de diuréticos, 451, 451*f*
Ornitina descarboxilasa
  inhibición
    para prevención del cáncer
      de próstata, 3306
      de vejiga, 3018, 3049
  en síntesis de poliaminas, en la próstata, 1395
Orquialgia
  crónica, 1730
    desnervación microquirúrgica, 1731*f*, 1732
    con epididimitis crónica congestiva, 1731
    de etiología indeterminada, 1731
    con granuloma espermático, posvasectomía, 1731
    posvasectomía, 1692, 1731
    tratamiento, 1730
  en epididimitis, 1730
  posreparación de hernia, 1730
  con torsión testicular intermitente crónica, 1730
  con varicocele, 1730
Orquidopexia
  en adultos, 1729
    para testículos
      no descendidos, 1729
      retráctiles, 1729
  complicaciones, 2588
  estándar, 2581, 2581*f*, 2582*f*, 2583*f*
  de Fowler-Stephens, 2587
  laparoscópica, 2807
    de Fowler-Stephens, 2808
    procedimiento, 2807, 2807*f*, 2808*f*, 2809*f*
    resultados, 2809
  en niños, 1989
  reoperación, 2586
  técnicas auxiliares para testículos no descendidos altos, 2584
  para torsión, 1730
Orquiectomía
  para cáncer de próstata, 3495, 3495*c*, 3496, 3497*f*
  para carcinoide, 3184
  diferida, para tumores de células germinales, 3199
  para gonadoblastoma, 3183
  hallazgos, 3157
  parcial, para tumores de células germinales, 3199
  en tuberculosis, 824
  para tumores de células germinales, 3198, 3198*f*, 3199*f*
    invasión del escroto, 3199
    intersticiales, 3181
    de Sertoli, 3182
Orquiopexia
  de Fowler-Stephens, 2324
    operación en estadios, 2324
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2313, 2324
    procedimiento transabdominal temprano, 2324, 2324*f*
  técnica de Fowler-Stephens, 2324

Orquiopexia *(Cont.)*
operación en estadios, 2324
Orquitis
alérgica, 373
en filariasis, 851
infertilidad causada por, 1617, 1652
en niños, 2048
por parotiditis epidémica, infertilidad, 1617, 1652
Ortoyodohipurato con yodo 131
en centellogramas con radionúclidos, 168, 172*f*
en renografía con diuréticos, 450
Osmol
efectivo, 214
inefectivo, 214
Osmolalidad
de los líquidos corporales, 214, 214*c*, 215*f*
de la orina, 105
en feto, 1933
plasmática, hiponatremia, 219, 221*c*, 222*c*
Osmolitos, 226
Osteítis púbica
después del procedimiento
de cabestrillo, 1272
de Marshall-Marchetti-Krantz, 1245
Osteomalacia, con derivación urinaria de conducto, 4141
Osteomielitis del pubis, después de procedimiento de cabestrillo, 1272
Osteoporosis, como efecto colateral de la hormonoterapia, 3494
Osteosarcoma, de vejiga, 3021
Osteotomía
combinada, en el paciente con extrofia, 2345*f*, 2346
con extrofia cloacal, 2376
ilíaca, para reparación de extrofia primaria completa, 2398, 2402
de Salter, en el paciente con extrofia, 2346
transversa, en el paciente con extrofia, 2346
Ouabaína, efecto, sobre la función ureteral, 438
Ovario/s
descenso, durante el desarrollo fetal, 1922, 1925
en esquistosomiasis, 839
masa, obstrucción de las vías urinarias, 462, 463*f*
síntesis de estrógenos fetal, 2615
Ovocitos primarios, 1921
Ovogonias, 1921
Ovulación
evaluación, 1618
momento y fertilidad, 1616
Oxalato
de la dieta, litiasis urinaria relacionada, 3596
metabolismo, 3551, 3552*f*
Oxalosis, en el receptor de trasplante renal, 402
Oxamniquina, para esquistosomiasis, 837, 838
Oxandolona, para hiperplasia prostática benigna, 1489*c*
Oxazepam, 1102
Oxibutinina
administración intravesical, 1058
cloruro de trospio y, comparación, 1056
dosificación y administración, 1056, 1174, 1175
efectos
adversos y colaterales, 1055, 1058, 1175
sobre el sistema nervioso central, 1176
para espasmos vesicales, en el paciente con extrofia, 2356
fórmula de una vez al día, 1059
para incontinencia de urgencia, 1174, 1174*c*, 1175
en ancianos, 1340, 1340*c*, 1341
fórmula de liberación
inmediata, 1340, 1340*c*
lenta, 1340, 1340*c*
posprostatectomía, 1571
versus terapia conductual, 1170, 1170*c*
para inestabilidad del detrusor, 1139
de liberación ampliada
y liberación inmediata, comparación, 1059
para vejiga hiperactiva, 1055, 1174, 1175
de liberación inmediata
y liberación ampliada, comparación, 1059
para vejiga hiperactiva, 1055, 1174
propantelina y, comparación, 1057
propiverina y, comparación, 1060
supositorio rectal, 1058-1059
tolterodina y, comparación, 1055
urofarmacología, 929, 929*c*, 1055, 2435*c*
para vejiga hiperactiva, 1055, 1174, 1175
eficacia, 1175
Óxido
de magnesio, para hipomagnesemia, 3567
nítrico
y daño del DNA en la próstata, 1392
y desarrollo renal, 1941
durante erección peniana, 1740, 1748
en función sexual femenina, 1877, 1881, 1886
en hemodinámica renal, 188, 188*c*
en obstrucción ureteral
bilateral, 487
unilateral, 475, 476*f*, 481*c*, 482
papel, en IFG y FSR, 183
en peristaltismo ureteral, 419
sintetasa (NOS)
en cuerpos cavernosos, 1804, 1809
y daño del DNA en la próstata, 1392
endotelial (NOS-3), 1748
inhibición
para disfunción miccional, 1068*c*
para hiperplasia prostática benigna, 1503
macrófagos y otras células inmunes (NOS-2), 1748
neuronal (NOS-1), 1748
en peristaltismo ureteral, 419, 419*f*
y tono del músculo liso, 933, 1100, 1503, 1813, 1881
en clítoris y vagina, 1881, 1886
en próstata, 1503
urofarmacología, 932, 936
nitroso, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3814
Oxígeno, para neumoperitoneo, en cirugía laparoscópica, 3814
Oxitocina
en función sexual masculina, 1752, 1753
secreción, 1576
Oxiurus, y enuresis nocturna, 2481

P

Paclitaxel (Taxol), para cáncer de próstata, 3524*c*, 3525, 3526*c*
PAG (procedimiento de aproximación del glande), en reparación de hipospadias, 2513
Paludismo
cuartano, 856
nefropatía, 856
Pamine. Véase *Metoescopolamina*
Pamoato de pirantel, para enterobiasis peliviana, 854
Pancitopenia de Fanconi, criptorquidia, 2577*c*
Páncreas
anatomía, 17, 17*f*
lesión quirúrgica, 18
Pancreatitis
en niños, dolor, 1993*c*
recurrente, en niños, 1988*c*
Panendoscopia, para resección transuretral, 3087
Pañal(es), para incontinencia geriátrica, 1341
Papaverina, inyección intracavernosa, 1793, 1795
para disfunción eréctil, 1815, 1815*c*
priapismo, 1761
Papaverina
alprostadil, para disfunción eréctil, 1819
fentolamina/alprostadil
para disfunción eréctil, 1815*c*, 1818
atropina, para disfunción eréctil, 1819
Papilas renales, 21, 26*f*, 36, 36*f*
anomalías, en riñón unipapilar, 2094
compuestas, 36, 36*f*
necrosis, infecciones de las vías urinarias, 597, 598*c*
sin reflujo, 603
con reflujo, 603
Papiloma(s) invertido(s)
en cáncer de vejiga, 2993, 2993*f*
de la pelvis renal y el uréter, 3025
Papilomavirus humano (HPV)
cáncer, 2888
peniano, 3232
como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2991
peniano, 3227
condiloma acuminado gigante, 3230
en verrugas genitales, 744
Pápula(s)
cutánea, 778
peniana, 789, 800*f*
perladas, 789, 800*f*
Papulosis
bowenoide
de los genitales masculinos, 785
peniana, 3229
Par de bases, definición, 2858*c*
Paracetamol
para cistitis intersticial, 710
tratamiento antipirético, para niños, 1992
Paracoccidioides brasiliensis, 879, 885
Paracoccidioidomicosis, 885
Paracolpio, 1203
Paradídimo, 1919, 1920*f*
Parafimosis, 99, 4272
Parálisis cerebral
diagnóstico, 2454
disfunción miccional, 1015*c*, 1022, 2454
etiología, 2454
evaluación urodinámica, 2455, 2455*c*, 2455*f*
factores de riesgo perinatal, 2454, 2455*c*
hallazgos, 2455, 2455*c*
recomendaciones terapéuticas, 2456
Parametrio, 1203
Paraparesia espástica tropical, disfunción miccional, 1026
Paraplejía
causas de muerte, 1028
epidemiología, 1028
espástica
en adrenomieloneuropatía, 1048
hereditaria, disfunción miccional, 1026
tropical, disfunción miccional, 1026
nivel T10, y disfunción miccional, 973
Parásitos, 1988*c*
infrecuentes, 856
en sedimento urinario, 116. Lámina color 1-17
Paratopo, de sitio de fijación de antígenos, 344
Parche(s), cutáneo(s), 778
Pared
abdominal
anterior, 44
aponeurosis subcutánea, 45, 45*f*
conducto inguinal, 46, 48*f*
músculos, 45, 47*f*
piel, 44
superficie interna, 47, 50*f*
defectos

corrección quirúrgica
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2320*f*, 2324, 2325*f*
técnica
de Ehrlich, 2325
de Monfort, 2320*f*, 2325, 2325*f*
de Randolph, 2325
en extrofia vesical, 2334
en mujeres, 2309
signos y síntomas, 1994
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309, 2313, 2314*f*
corrección quirúrgica, 2320*f*, 2324, 2325*f*
posterior, 3
aponeurosis lumbodorsal, 3, 11*f*
músculo(s)
ilíaco, 5, 12*f*
lumbares laterales, 4
posteriores, 3, 9*f*
psoas, 5, 12*f*
parrilla costal inferior, 5, 11*f*
vaginal
anatomía, 1205
anterior
defectos, 1203, 1203*f*
examen, 1212, 1212*f*
prolapso, 1202, 1203
cirugía, 1223, 1224*f*, 1225*c*, 1226*f*, 1227*f*
colporrafia anterior
con procedimientos de cabestrillo, 1225*c*, 1228
con suspensión con aguja, 1225*c*, 1227, 1227*f*
reparación
abdominal, 1224, 1225*c*
paravaginal, 1224, 1225*c*
suspensión del cuello vesical
en cuatro ángulos, 1226, 1227*f*
en seis ángulos, 1225*c*, 1226, 1226*f*
defectos del soporte apical, cirugía vaginal, 1228
posterior
examen, 1213
prolapso, cirugía, 1233, 1234*f*, 1235*f*
soportes de tejido conectivo, 1204
prolapso, y medición de la presión del punto de pérdida de Vasalva, 991
en soporte uretral, 1202, 1202*f*
vesical
colágeno, 910
elastina, 911
estroma, 910
matriz no fibrilar, 911
flujo sanguíneo, 911
fuerzas
activas, 986
pasivas, 986
y presión del detrusor (Pdet), 986
matriz extracelular, cambios, y distensibilidad vesical escasa, 1129
Parénquima renal, 21, 26*f*, 28*f*
enfermedad, 288
Paridad, e incontinencia de esfuerzo, 1131
Parkinsonismo. Véase también *Enfermedad de Parkinson*
en atrofia multisistémica, 1024
causas, 1022
definición, 1022
Paro cardíaco, relacionado con anestesia, con cirugía laparoscópica, 3832
Paroóforo, 1920*f*, 1921
Paroxetina, disfunción eréctil, 1806
Párpados, ptosis, con diastasis de rectos y displasia de cadera, criptorquidia asociada, 2578*c*
Parrilla costal inferior, 5
Parto
y disfunción del piso pelviano, 1195
por fórceps, incontinencia de esfuerzo ulterior, 1131
por vía vaginal, incontinencia de esfuerzo ulterior, 1130
Pautas de la National Kidney Foundation, para educación en enfermedades renales, 331
PAX2, en desarrollo renal, 1910, 1911, 1911*c*, 2106, 2108*c*
PC-SPES, para cáncer de próstata, 3505
PCAP, cáncer de próstata, 3297
PCO_2, en equilibrio ácido-base, 230
Pedicelos, 34, 34*f*
Pedículo/s
epitelial, 1921, 1925*f*
lateral, disección y sección, para prostatectomía retropúbica radical, 3418, 3420*f*
vascular renal, 26
Peligros de la radiación, con procedimientos percutáneos en las vías urinarias superiores, 3642, 3642*c*, 3643*f*
Pelvis
anomalías
benignas, en obstrucción de las vías urinarias, 459
con extrofia vesical, 2333, 2334*f*
drenaje linfático, 54, 57*f*
fascias, 49, 52*f*
femenina, 69, 69*f*
diámetros, 1196, 1197*f*
examen físico, 103
soporte, 72
vísceras, 69, 69*f*
inervación, 56, 57*f*, 76, 76*f*, 77*f*
irrigación
arterial, 51, 53, 55*f*
venosa, 53, 56*f*
músculos, 48, 51*f*, 72
ósea, 43, 44*f*
partes blandas, 48, 51*f*
radiografía simple, 132
recurrencia del cáncer de vejiga, luego de cistectomía, 4212
renal, 36, 37*f*. Véase también *Unión pelviureteral*
anomalías, 2096
bífida, 2096
dilatación, en pielonefritis aguda, 600
embriología, 1906, 1908*f*
extrarrenal, 2096
lesión, como complicación de la nefrostomía percutánea, 3661
tumores, escisión local, 3989*f*, 3990*f*, 3991
vísceras, 58
Pene. Véase también *Glande del pene*
adormecimiento
después de cirugía vascular peniana, 1854
luego de crioterapia, para cáncer de próstata, 3482
agenesia, 2551, 2552*f*
renal bilateral, 2064
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
agrandamiento, hormonoterapia, antes de reparación de hipospadias, 2499
alargamiento
complicaciones, 2368
en paciente con extrofia, 2349, 2354, 2364
amputación, 4280, 4281*f*
durante la circuncisión, 4273
anatomía, 75, 4257, 4258*f*
del drenaje venoso, 4261, 4261*f*
funcional, 1740
de inervación, 4262, 4264*f*
de los linfáticos, 4262
del sistema arterial, 4262*f*, 4263
angioqueratoma de Fordyce, 800*f*
angiorresonancia magnética, 158, 161, 1801
anillos constrictores, pérdida de piel, 4096
arteriografía, 1802, 1802*f*
atrapado, 2547, 2548*f*
balanitis, 4272
xerótica obliterante, 780, 790, 796*f*
carcinoma. Véase *Tumor(es) peniano(s)*
verrugoso (tumor de Buschke-Löwenstein), 786, 798*f*, 3230
celulitis, 798*f*. Véase también *Gangrena de Fournier*
chancro, 805*f*
chancroide, 805*f*
cicatrices, después de cirugía de extrofia, 2368
circuncisión. Véase *Circuncisión*
circunferencia, en niños, 1995
condiloma acuminado, 804*f*
construcción, en transexualidad, 4322
corte transversal, 75, 75*f*, 1740, 1741*f*
crecimiento, en el lactante, 2541
cuerpo(s)
cavernosos, 73*f*, 74, 75. Véase también *Cuerpo esponjoso*
eréctil, 75. Véase también *Erección peniana*
esponjoso, 73*f*, 74. Véase también *Cuerpo esponjoso*
lesiones papulares, 802*f*
pápulas umbilicadas persistentes, 803*f*
piel, 75
curvatura. Véase *Curvatura peniana; Enfermedad de Peyronie*
drenaje
linfático, 78
venoso, 1742, 1742*f*
duplicación, 2553, 2553*f*
ecografía, 145
edema, después de cirugía vascular peniana, 1854
elefantiasis, en la filariasis, 850, 850*f*, 852
embriología, 1922
enfermedad de Fabry, 802*f*
eritema multiforme, 782, 797*f*
eritroplastia de Zoon (balanitis de células plasmáticas), 790, 800*f*
escondido, 1995, 2547, 2547*f*, 4268
en esquistosomiasis, 840
estrías, 801*f*
examen físico, 99
fetal
anatomía neurovascular, 2493
desarrollo, 2490, 2494
fimosis, 4272
flaccidez, neurotransmisores, 1748, 1749
fracturas, subclínicas, 4316
granuloma inguinal, 805*f*
indiscernible, 2546
atrapado, 2547, 2548*f*
membranoso, 2546, 2546*f*
oculto (escondido o enterrado), 2547, 2547*f*
inervación, 77, 77*f*
autonómica (simpática), 1745, 1745*f*
y disfunción eréctil, 1756, 1756*f*
somática (sensitivomotora), 1745, 1746
vías periféricas, 1745
infección
criptocócica, 878
por virus herpes simple, 803*f*
ingeniería tisular, 2836
expansión de las células endoteliales, 2837, 2837*f*
ingeniería del músculo liso y el endotelio de los cuerpos cavernosos in vivo, 2838
prótesis, 2840, 2840*f*
reconstrucción del músculo liso de los cuerpos cavernosos, 2836
del tejido estructural de los cuerpos, 2838, 2839*f*
inserciones óseas y aponeuróticas, 74
irrigación, 1741, 1742*f*. Véase también *Flujo sanguíneo peniano*
arterial, 1741, 1742*f*

Pene *(Cont.)*
lesiones
atróficas, 801*f*
con desguantamiento, 4282, 4282*f*
papulares, perladas, 800*f*
liberación y alargamiento, 4276, 4277*f*
liquen
escleroatrófico, 780, 796*f*
plano, 779, 796*f*
longitud
después de cirugía
de extrofia, 2364
vascular peniana, 1854
en niños, 1995
con prótesis peniana, 1849
malformaciones vasculares, 2556
con membrana, 2546, 2546*f*
membranoso, 1995
molusco contagioso, 803*f*
mucormicosis, 879
músculo liso
canales iónicos, 1750, 1750*f*, 1751*f*
contracción y relajación, mecanismos moleculares, 1749, 1750*f*, 1751*f*
en disfunción eréctil, 1758
en erección, 1743, 1743*f*
fisiología, 1744
interacción de neurotransmisión colinérgica, adrenérgica y no adrenérgica/no colinérgica (NANC), 1748*f*, 1749
en priapismo, 1763
relajación
cAMP, 1750
cGMP, 1748
óxido nítrico, 1748
neuroanatomía, 1745, 1745*f*
y disfunción eréctil, 1756, 1756*f*
ocultamiento, 1995
oculto, 2547, 2547*f*
parafimosis, 4272
pérdida de piel, 4096
atención inicial, 4096
cuidados del sitio donante, 4096
injertos cutáneos y colgajos locales, 4096
manejo posoperatorio de la herida, 4097
pioderma gangrenoso, 784, 797*f*
prepucio. Véase también *Circuncisión*
retracción manual, 2542
quemaduras, 4282
rafe, desviación, 2541
reconstrucción. Véase *Reconstrucción del pene*
rigidez. Véase también *Prueba de tumescencia peniana nocturna*
registración, 1782
unidades, 1783
sangre, cociente prostaciclina-tromboxano A2, 1793
en síndrome
del abdomen en ciruela pasa, 2312, 2313*f*
de Reiter, 780, 796*f*
tamaño
en micropene, 2547, 2548*f*, 2549*c*
en neonatos, 2541, 2542*c*
torsión, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
traumatismo. Véase *Traumatismo, peniano*
por doblamiento, mecanismo de la lesión, 1858, 1858*f*
externo, y enfermedad de Peyronie, 1857
por radiación, 4283
tuberculosis, 815
túnica albugínea, 75, 75*f*, 77*f*
úlceras, en histoplasmosis, 883, 883*f*
vasculatura, 51, 55*f*, 75, 77*f*
vitiligo, 801*f*
Penectomía
parcial
para cáncer de pene, 3269, 3269*f*, 3270*f*
reconstrucción peniana, 3253
total
para cáncer de pene, 3269
reconstrucción peniana, 3253
Pénfigo
familiar benigno (enfermedad de Hailey-Hailey), 783
vulgar, de genitales masculinos, 783
Penfigoide ampollar, de genitales masculinos, 783
Penicilina(s)
para absceso renal, 608
para actinomicosis, 886, 887
G
benzatínica, para sífilis, 742
niveles en suero y orina, 583*c*
para sífilis, 742
para infecciones de las vías urinarias
durante el embarazo, 635, 635*c*
pediátricas, 2039*c*, 2040*c*
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 587*c*
V, para infecciones de las vías urinarias, durante el embarazo, 635*c*
Penografía, radioisotópica, 1801
Péptido(s)
activador de la adenilato ciclasa hipofisaria, en las vías urinarias inferiores, 933, 935
genéticamente relacionado con la calcitonina
y alprostadil, combinados, para disfunción eréctil, 1819
en descenso testicular, 2570
efecto, sobre la función ureteral, 425
inyección intracavernosa, 1817
en las vías urinarias inferiores, 933, 934
natriurético auricular (ANP)
y desarrollo renal, 1940
en equilibrio ácido-base, 231
en hemodinámica renal, 187, 187*f*
en insuficiencia renal aguda, 308
en obstrucción ureteral bilateral, 486, 486*f*, 487, 488*f*
opioideos
endógenos, urofarmacología, 1094
en función sexual masculina, 1753
urofarmacología, 941, 943
relacionado con la parathormona (PTHrp), urofarmacología, 935
Pérdida
de orina, continua, signos y síntomas, 1124, 1124*c*
de la piel genital, 4095
del escroto, 4095
peniana, 4096
de sangre. Véase *Hemorragia*
Perfenazina, priapismo, 1762*c*
Perfil de presión uretral, 1261
factores que afectan, 914
medición, 991
Perfilometría de presión uretral, 991, 1136
de esfuerzo, 992
estática, 991
en incontinencia posprostatectomía, 1159
miccional, 992
en niños, 2432, 2433*f*, 2434*f*
Perforación intestinal, como complicación de la nefrostomía percutánea, 3661
Perfusión pulsátil mecánica, en preservación del trasplante renal, 389
Pergolida, urofarmacología, 943
Periné, 72
defectos, en el paciente con extrofia, 2335
drenaje linfático, 78
fascia, 51, 54*f*
femenino, 80*f*, 81, 1873
masa, en neonato de sexo femenino, 1972
masculino, 72, 72*f*, 74*f*
anatomía, 4263, 4264*f*, 4265*f*
músculos y aponeurosis superficial, 73*f*
músculos, 1199, 1200*f*
pérdida sensitiva, en discopatía, 1038
tendón central, 73
Perineometría, para tratamiento de la incontinencia, 1170
Perineorrafia
colporrafia posterior, 1233, 1234*f*
definición, 1222*c*
Período perinatal
mortalidad, como complicación de bacteriuria durante el embarazo, 633
transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana, 765
Peritoneo
pliegue
mediano, 47
pliegue umbilical
lateral, 48
mediano, 47
Peritonitis
meconial, 2558
en niños, signos y síntomas, 1994
Permixon. Véase *Serenoa repens*
Persistencia bacteriana, en niños, 2023, 2023*c*
Pesario(s) vaginal(es)
en anillo, 1223
complicaciones, 1223
ensayo, antes de corrección de prolapso de los órganos pelvianos, 1189
y examen físico del paciente, 1133
para incontinencia de esfuerzo, 1081, 1178, 1179*f*, 1180*f*
indicaciones, 1223
para reducción de prolapso, 1137
soporte, 1223
Peso
como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3296
al nacer, bajo, insuficiencia renal progresiva asociada, 313
Petequias, en lactantes, 1993
Pezones, supernumerarios, 1994
pH
en equilibrio ácido-base, 230
en orina, 105
en excreción renal de uratos, 213
sangre, excreción de calcio, 206
Photofrin (porfímero de sodio), para cáncer de vejiga, superficial, 3048
Piel, examen, 981
en niños, 1993
Pielografía
anterógrada
en cáncer de vejiga, 3028
percutánea, en tuberculosis genitourinaria, 818
intravenosa, 982
de fístula vesicovaginal, 1305
con masas renales, 2913
en niños, 2001
de reflujo vesicoureteral, 2252, 2253*f*
del uréter cirvuncava, 2230*f*
de ureterocele, 2209, 2210*f*, 2218, 2219*f*
retrógrada, 128, 137
complicaciones, 138
de duplicación ureteral de extremo ciego, 2228, 2228*f*
con fístula vesicovaginal, 1305, 1306*f*
flujo retrógrado, 138, 139*f*
indicaciones, 128, 138
en litiasis urinaria, 3585
normal, 138*f*
de obstrucción de la unión pieloureteral, 507
en pieloplastia, 2186
preparación del paciente, 128
técnica, 129, 129*f*, 137, 138*f*
de tuberculosis genitourinaria, 817
de la unión pieloureteral, 2186
Pielolitotomía laparoscópica, 4020
Pielonefritis
abacteriana, 602
aguda, 560

bacteriología, 599
hallazgos
de laboratorio, 599
radiológicos, 581, 599
indicaciones, 581*c*
patología, 600
presentación clínica, 599
tratamiento, 590, 590*c*
versus absceso perirrenal, 611
con anastomosis ureterointestinales, 4130
candidiásica, 869
criptocócica, 877
crónica, 560, 561*f*, 562*f*, 601
anatomía patológica, 603
asociada con nefropatía con reflujo, 602
hallazgos
de laboratorio, 603
radiológicos, 603
en niños
y formación de cicatrices renales, 2027, 2027*f*
funcional renal ulterior, 2030
presentación clínica, 603
respuesta inmunológica, 602
después de trasplante renal, 404
durante el embarazo, 632
tratamiento, 636
enfisematosa
hallazgos radiológicos, 605, 605*f*
manejo, 606
presentación clínica, 604
con esquistosomiasis urinaria, 846
en infección por *Candida*, 866
marcadores clínicos, 2248
en niños
aguda y focal
hallazgos radiológicos, 2026
signos y síntomas, 2025
patogenia, 2025
signos y síntomas, 2025, 2025*c*
pruebas de laboratorio, 2248
y reflujo vesicoureteral, 2256
secuelas, 604
segmentaria focal, bacteriana, tomografía computarizada, 2001
con uréter bífido, 2227
virulencia bacteriológica, 2023, 2257
xantogranulomatosa
anatomía patológica, 612
asociada con tumores malignos, 614
con esquistosomiasis urinaria, 846
hallazgos
bacterianos y de laboratorio, 612
radiológicos, 613, 613*f*
macrófagos cargados de lípidos asociados, 613
manejo, 613
en niños, 2031
patogenia, 612
presentación clínica, 612
Pielonefrosis, drenaje percutáneo, 3663
Pielopieostomía, para uréter retrocavo, 530, 531*f*
Pieloplastia, 519
de Anderson-Hynes, para reparación de unión pieloureteral, 2186
aspectos históricos, 521
colgajo
espiralado, para reparación de unión pieloureteral, 2186
vertical, para reparación de la unión pieloureteral, 2186
desmembrada, 521, 522*f*, 523*f*
abordaje lumbar, 2187
aceptación, 2186
colgajo espiralado, 2186
lumbotomía posterior, 2186, 2187
para obstrucción de la unión ureteropélvica, 521, 522*f*
para reparación de la unión pieloureteral, 2186
laparoscópica, 527, 529*f*
en niños, 2813, 2813*f*
pielografía retrógrada, 2186
principios quirúrgicos, 519, 520*f*
procedimientos de colgajo, 522
para reparación de unión pieloureteral, 2186
complicaciones, 2188
fracaso, endopielotomía, 2188, 2188*f*, 2189
resultados, 2188, 2189*c*
técnica
del colgajo
espiralado de Culp-DeWeerd, 523, 524*f*
vertical de Scardino-Prince, 524, 525*f*
de plástica en Y-V de Foley, 522, 524*f*
Pielostomía, cutánea, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
Pielotomía
endopielotomía, en niños, 2797
para tumores de la pelvis renal, 3116
indicaciones, 3116, 3116*f*
resultados, 3117
Pili (fimbrias), bacterianos, 2023
bacterianos, en infecciones de las vías urinarias
resistentes a la manosa, 569
sensibles a la manosa, 569, 569*f*
variación de fase, 570, 571*f*
en infecciones de las vías urinarias
resistentes a la manosa, 569
sensibles a la manosa, 569, 569*f*
variación de fase, 570, 571*f*
P, 2023
Pilina, 569
Pinacidil, 1062
urofarmacología, 929*c*, 938
Pinza(s)
de biopsia en sacabocado, con ureteroscopia, 3637
fijación del conducto deferente, con punta en anillo, en vasectomía, 1688, 1688*f*
hemostática mosquito, en vasectomía, 1688, 1689*f*
para incontinencia, 1081
para laparoscopia, 3805, 3805*f*
Piocáliz
por *Candida*, 868
drenaje percutáneo, 3663
Pioderma gangrenoso, 784, 797*f*
del pene, 797*f*
Piodermitis, por estreptococo, betahemolíticos del grupo A, glomerulonefritis, 2011
Pionefrosis, 608, 609*f*
pediátrica, 2026
Pirámides renales, 21, 26*f*
Pirazinamida
dosificación y administración, 822*c*
efectos adversos y colaterales, 821, 822*c*
farmacología, 821
mecanismo de acción, 820*c*, 821
resistencia mutacional, sitio, 820*c*
para tuberculosis genitourinaria, 821
Piribenzamina, para cistitis intersticial, 710
Piridoxina, para hiperoxaluria, 3563, 3564
Piso pelviano
anatomía, 1196
daño
obstétrico, 1195
en parto con fórceps, 1131
defectos, en la extrofia vesical, 2334
desnervación, parto por vía vaginal, 1131
estructuras de soporte, 1196, 1197*f*, 1199*f*
muscular, 1197, 1197*f*, 1199*f*
óseas, 1196, 1197*f*
tejido conectivo, 1199
fortaleza, evaluación, 1133
musculatura anormal, en la prostatitis, 661
resonancia magnética, 1216, 1217*f*
Pityrosporon orbiculare, en dermatitis seborreica, 780
Piuria, 104, 576
en ancianos, 637
definición, 560
con duplicación ureteral, 2227
en niños, 1998
en paciente con lesión de la médula espinal, 640
pruebas de tiritas reactivas, 576
Placa(s)
ateroesclerótica. Véase *Aterosclerosis* que produce estenosis de la arteria renal, 249, 250*f*
cutánea, 778
de fijación, en células de músculo liso, 412
de Randall, 3547*f*
uretral, 1921, 1924*f*, 1925*f*
vaginal, 1921, 1922*f*
Planillas de frecuencia
para paciente incontinente, 1133, 1209
volumen, para paciente incontinente, 1133, 1209
Plano o placa del elevador, 48, 72, 1198, 1198*f*
Plasma
osmolalidad, 214, 215*c*, 215*f*
hiponatremia, 219, 221*c*, 222*c*
seminal
coagulación, 1401, 1605
componentes, 1394
medición, 1624
enzimas, 1402
licuefacción, 1401, 1605
productos secretorios, 1352
Plasmacitoma, de vejiga, 3021
Plasmina, 2893
Plasmodium malariae, efectos renales, 856
Plasticidad, de la función de los órganos blanco, 1017
"Plastik" de Zoedler, procedimientos de cabestrillo que utilizan, complicaciones, 1273
PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study), 1492*f*, 1493*f*
Pletismografía peniana, 1793
Plexo
aórtico, 1874
autonómico pelviano, 57, 58*f*, 1745, 1745*f*
infiltración transvesical, 1076
celíaco, 14
hipogástrico
inferior, 57, 58*f*, 1874
superior, 57, 58*f*, 1874
intradérmico, 4255
lumbosacro, 15, 16*f*, 56, 57*f*
pampiniforme, 9, 79, 80*f*
pelviano, 1874
anatomía quirúrgica, 3406, 3408*f*
periprostático, 1742*f*
preprostático, 76, 77*f*
profundo, 4255
retrocoronal, 77*f*, 1742*f*
sacro, 56
superficial, 4255
venoso subalbugíneo, 1742*f*
Pliegue(s)
anales, 1921
cloacales, 1921, 1923*f*, 1924*f*
inguinal, nevo compuesto, 801*f*
labioescrotales, 1921
de Östling, 2181, 2181*f*, 2221
uretrales, 1924*f*, 1925*f*
urogenitales, 1921, 1924*f*
Ploidía, definición, 2858*c*
Plomo, envenenamiento
afectación renal, 2017
signos y síntomas, 1988*c*
PMN (leucocito polimorfonuclear), 342
Poblaciones celulares
inmunorreactivas, 339, 341*c*
anticuerpos, 343, 343*f*
células
endoteliales vasculares, 343
presentadoras de antígenos, 342
granulocitos, 342
guía, 339

Poblaciones celulares *(Cont.)*
linfocitos, 340. Véase también *Célula(s) B; Células natural killer (NK); Célula(s) T*
macrófagos, 342
monocitos, 342
que participan en la respuesta inmune, 339, 341*c*
anticuerpos, 343, 343*f*
células
endoteliales vasculares, 343
presentadoras de antígenos, 342
granulocitos, 342
linfocitos, 340. Véase también *Célula(s) B; Célula natural killer (NK); Célula(s) T*
macrófagos, 342
monocitos, 342
Podocitos, de capilares glomerulares, 34, 34*f*
Polaquiuria
en distrofia simpática refleja, 1028
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
en enfermedad de Lyme, 1026
en neonatos, 1933
en pacientes infectados por HIV, 1026
en parálisis cerebral, 1022
en paraplejía espástica hereditaria, 1026
urinaria, 90
causas, 718*c*
definición, 978
en niños, con uréter ectópico, 2199
Polen de centeno. Véase *Secale cereale*
Poliaminas
metabolismo, 1395
en secreciones prostáticas, 1395
síntesis, en tracto reproductivo masculino, 1396
Poliarteritis nudosa, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, 2013
Policistina
-1, 2104
en desarrollo renal, 2107, 2108*c*
-2, 2104
en desarrollo renal, 2108*c*
Policitemia, en carcinoma de células renales, 2939
Polidimetilsiloxano, terapia de inyecciones, 1141
Polidipsia, psicógena, megauréter causado por, 2288
Poliéster
de malla multifilamento. Véase *Cabestrillos con malla*
tejido inyectado con colágeno, para procedimientos de cabestrillos, 1266
tramado inyectado con colágeno, para procedimientos de cabestrillos, 1266
Polihidramnios, 1957
Polímeros de siliconas
microimplantes, en tratamiento endoscópico de reflujo vesicoureteral, 2283
terapia de inyecciones, 1282
en hombres, resultados, 1286
para incontinencia posprostatectomía, 1162
en mujeres, resultados, 1287
resultados, 1286
Polimorfismo(s)
cáncer, 2869
como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3292
definición, 2858*c*
Poliomielitis, disfunción miccional, 1037
Polipéptido
intestinal vasoactivo
en erección del pene, 1749
y fentolamina, combinados, para disfunción eréctil, 1819
inyección intracavernosa, 1817
y papaverina, combinados, para disfunción eréctil, 1819
en vías urinarias inferiores, 933, 934
relacionado con la PTH, en hipercalcemia asociada con neoplasia, 3559
Pólipo(s)
cutáneos, 790
himeneales, 2657, 2657*f*, 2658*f*
fibroepitelial, en niños, 2716
prostáticos, 2427
uretrales, 2660, 2660*f*
en la mujer, 2660, 2660*f*
prostáticos, 2427
Poliposis
adenomatosa familiar, 2865*c*, 2866
esquistosomiásica
de colon, 846
de vejiga, 837*f*, 840, 841*f*
Polipropileno de monofilamento
malla. Véase *Cabestrillo de malla de Marlex*
para procedimientos de cabestrillo, 1266
Poliquistosis
definición, 2119
del lactante. Véase *Poliquistosis renal autosómica recesiva*
renal
del adulto. Véase *Poliquistosis renal autosómica dominante*
autosómica dominante, 2122
aneurisma de la arteria renal, 2089
anomalías asociadas, 2118*c*, 2124, 2126
características clínicas, 2125, 2127*f*, 2128*f*
carcinoma de células renales, screening, 2941
cirugía laparoscópica, 4018
diagnósticos, edad, 2123-2124
etiología, 2124
evaluación, 2128, 2129*f*, 2130*f*
forma asimétrica, 2127, 2127*f*
genética, 2118*c*, 2125
hallazgos renales, 2118*c*
histopatología, 2127
incidencia, 2118*c*, 2123
en insuficiencia renal crónica, 317, 318
miembros de la familia
asesoramiento genético, 2129
examen, 2129, 2129*c*
y carcinoma de células renales, 2128
y poliquistosis renal autosómica recesiva, comparación, 2124*c*
pronóstico, 2130
quistes, 2117
tratamiento, 2130
terapéuticas emergentes, 2132
del lactante. Véase *Poliquistosis renal autosómica recesiva*
nefrectomía, 3989
tratamiento, adelantos (direcciones futuras), 2132
Polisacárido de pentosanpolisulfato de sodio, para cistitis intersticial, 710, 712
Polisulfato de pentosán, para prostatitis, 674, 678*c*
Politetrafluoroetileno (PTFE). Véase también *Teflón*
procedimientos de cabestrillo, 1266
complicaciones, 1273
resultados, 1271
terapia de inyecciones, 1280
complicaciones, 1288
extravasación, 1289
para incontinencia de esfuerzo femenina, 1258
resultados, 1286
en niños, 1288
seguridad, 1289
sesiones de reinyección, 1286
Poliuria, 494
causas, 495*c*
diagnóstico diferencial, abordaje esquemático, 495*f*
en neonatos, 1933
en niños, 1938
Polvo de ácido bórico, para candidiasis vaginal, 867
Polytef. Véase *Politetrafluoroetileno (PTFE)*
Porfímero sódico (Photofrin), para cáncer de vejiga, superficial, 3048
Porfiria aguda intermitente, en los niños, signos y síntomas, 1988*c*
Portaagujas, laparoscópicas, 3807
Portador de sutura descartable Endo Close, 3812
Posición
del paciente, para trasplante renal, 392, 392*f*
en patas de rana, para examen perineal, en la niña, 1996, 1996*f*
rodilla-pecho, para examen perineal, en la niña, 1996, 1996*f*
Potaba. Véase *Aminobenzoato de potasio*
Potasio
en equilibrio ácido-base, 230
excreción renal, 200, 201*f*
aldosterona, 202
aporte luminal de sodio, 203
asa de Henle, 201
balance de magnesio, 205
después de obstrucción ureteral bilateral, 489
diuréticos, 204, 204*f*
equilibrio ácido-base, 205
factores reguladores, 202
filtración glomerular, 201
ingreso de potasio, 205
trastornos, 205, 206*c*, 207*f*
túbulo
colector
medular, 202
renal, 201, 202*f*
distal, 201
proximal, 201, 201*f*
velocidad de flujo, 203
ingreso, excreción renal, 205
nivel en suero, en síndrome de Fanconi, 2017
en potencial de membrana en reposo, 412, 413*f*
trastornos, 205, 206*c*, 207*f*
Potencial(es)
de acción
del músculo liso uretral, 413, 414*f*
meseta, 414, 414*f*
de la unidad motora
anormales, 1007, 1007*f*
estudios neurofisiológicos, 1006
normales, 1007, 1007*f*
polifásicos, 1007, 1007*f*
evocado genitocerebral, estudios, en disfunción eréctil, 1788
de membrana en reposo, del músculo liso ureteral, 412, 413*f*
transmembrana, de las células musculares ureterales
en estado de reposo, 412
respuesta a estímulos, 413, 414*f*
umbral, de las células de músculo ureteral, 413
Prazepam, 1102
Praziquantel
para esquistosomiasis, 837
para hidatidosis, 855
Prazosín
para disfunción miccional, 1063
fenómeno de primera dosis, 1100
para feocromocitoma, 3893
incontinencia, en ancianos, 1330*c*
indicaciones, 1099
priapismo, 1762, 1762*c*
profiláctico, para retención urinaria posoperatoria, 1046
urofarmacología, 940, 1099, 2435*c*
Precipitación (urinaria)
en ancianos, 1334
definición, 1334

Precursores de células
B, inmaduros, 359
T, 359
Prednisona
para cáncer de próstata, 3525, 3527*c*
para glomerulonefritis membranoproliferativa, 2015
para lupus eritematoso sistémico, 2013
para nefritis tubulointersticial aguda relacionada con infección, 2016
para síndrome nefrótico por cambios mínimos, 2015
toxicidad, blancos en sistemas orgánicos, 400*c*
Prematurez, como complicación de bacteriuria durante el embarazo, 633
Premium Plus CEEA, 3808
Preparación intestinal
para cirugía
laparoscópica, 3797
reconstructiva, 4107
antibiótica, 4109, 4109*c*
mecánica, 4107
para cistectomía radical, 3091
para ecografía transrectal, 3330
para reconstrucción de las vías urinarias, 2737
Prepucio. Véase también *Circuncisión*
balanopostitis, 787
en neonatos, adherido al glande, 1995
retracción forzada, 2542
Presión
abdominal
aumentada, continencia urinaria, 967
en incontinencia posprostatectomía, 1159
medición, 985
resistencia uretral, 1279
de apertura del detrusor, definición, 996
arterial. Véase también *Hipertensión*
cirugía laparoscópica, 3816, 3832
control
en insuficiencia renal crónica, antihipertensivos, 329
de la renina, 199, 200*f*
efecto de la angiotensina II, 256
media, cirugía laparoscópica, 3816
medición, en niños, 2006
en niños, 1993
en enfermedad renal, 2006
medición, 2006
en pacientes con displasia fibrosa, angioplastia transluminal percutánea, 277, 278*c*, 278*f*
respuesta, a la colocación de un tutor en la arteria renal, 282, 282*c*, 283*c*
terazosín, 1482, 1483*c*
de cierre uretral máxima
cambios relacionados con la edad, 1328
definición, 1256
en disfunción intrínseca del esfínter, 1256
evaluación, 1261
fármacos que afectan, 1078
importancia clínica, 1260
en incontinencia, 992
posprostatectomía, 1159
posprostatectomía, 1153
y presión de punto de pérdida de Valsalva, correlación, 991
en shock medular, 1029
del detrusor (Pdet)
en el flujo máximo, definición, 996
en inestabilidad del detrusor, 987
máxima, definición, 996
medición, 985, 985*f*
en incontinencia posprostatectomía, 1158
en micción, 904, 1123
normal, 996
presión abdominal, 1279
intraabdominal
en descenso testicular, 2572
dióxido de carbono para aumentar, para cirugía laparoscópica, en niños, 2805
intravesical (Pves). Véase *Presión vesical*
magnética, 3731
miccional, en niños, evaluación, 2433
de oclusión sistólica de las arterias cavernosas, 1798, 1804
premiccionnal, definición, 996
del punto de pérdida, 989. Véase también *Presión del punto de pérdida del detrusor; Presión del punto de pérdida de Valsalva*
abdominal
y deficiencia intrínseca esfinteriana, 1280
incontinencia, 1280
posprostatectomía, 1159
medición, 1159, 1280
del detrusor, 986
definición, 989
evaluación, 989, 1136
cuestiones técnicas, 989, 989*f*
en incontinencia esfinteriana, 1125
de Valsalva
correlación clínica, 1261
determinación, 1261
evaluación, 990, 990*f*, 1136
factores que afectan, 1261
importancia clínica, 1261
en incontinencia posprostatectomía, 1159
medición
artificios, 991
controversias, 990
errores, 990
tamaño del catéter, 991
volumen vesical, 991
ureteral
intraluminal, cambios, 429, 429*f*
determinación, 431, 431*f*
en obstrucción ureteral
bilateral, 484, 485*f*
unilateral, 473
uretral
cambio
posmenopáusico, 1140
relacionado con la edad, 1332
durante el llenado vesical, 966
máxima, fármacos que afectan, 1078
en la micción, 1123
venosa central, lecturas, falta de confiabilidad, con neumoperitoneo, 3815
vesical (Pves), 903, 904, 904*f*
durante el llenado, 965
de final de llenado, 988
medición, 984
en incontinencia posprostatectomía, 1158
en urodinamia ocular, 1135
en la micción, 1123
normal, 988
y reflujo vesicoureteral, en niños, 2246
tratamiento para aumentar, 1089
Prevalencia, definición, 1429
Priapismo, 99, 1760
agudo, 1761
de alto flujo traumático posarterial, manejo, 1856
anamnesis, 1821, 1822*f*
en anemia de células falciformes, 1761
tratamiento, 1822
de bajo flujo (venooclusivo), 1821
complicaciones, 1823
tratamiento, no quirúrgico, 1822
causas, 1761, 1761*c*
clasificación, 1761
complicaciones
tardías, 1823
tempranas, 1823
crónico, 1761
definición, 1760
pruebas del laboratorio, 1821
epidemiología, 1760
evaluación del paciente, 1821, 1822*f*
examen físico, 1821
fisiopatología, 1763
de flujo alto (arterial), 1761, 1763, 1796*f*
diagnóstico, 1795, 1796*f*
manejo, 1856
no quirúrgico, 1823
idiopático, 1761
infiltrativo, manejo, 1855
intermitente (recurrente/espasmódico), 1761, 1763
intraoperatoria, en prostatectomía transuretral, 1547
inyección intracavernosa, 1761
isquémico (venooclusivo), 1761
fisiopatología, 1763
manejo, 1855
no isquémico (arterial), 1761
fisiopatología, 1763
manejo, 1855
nutrición parenteral total, 1762
prolongado, disfunción eréctil, 1763
recurrente/intermitente, tratamiento, 1823
relacionado
con procesos malignos, 1762
con traumatismo, 1762
en trastornos neurológicos, 1762
tratamiento
no quirúrgico, 1822, 1822*f*
quirúrgico, 1834, 1855, 1857*f*
tromboembólico, manejo, 1855
en varones, evaluación, 1987
Priftin. Véase *Rifapentina*
Principio de Mitrofanoff, válvulas en colgajo y, para derivación urinaria continente, 2772
alternativas, 2775, 2776*f*
resultados, 2774
técnica, 2773, 2774*f*
Pro-Banthine. Véase *Propantelina*
Problemas nutricionales, con derivación urinaria de conducto, 4142
Procedimiento(s)
de aproximación del glande (PAG), en reparación de hipospadias, 2513
de Ball-Burch, para incontinencia femenina, 1248
de cabestrillo
aloinjerto, 1265
aponeuróticos
autólogos, 1265
resultados, 1268, 1273
donante, 1265
resultados, 1270, 1273
bulbouretral, para incontinencia posprostatectomía, 1162
y cistoceles, 1272
complicaciones, 1272
y divertículos uretrales, 1272
envoltura uretral, 1265
fascia lata
aloinjerto
para procedimiento de cabestrillo, 1265
resultados, 1270, 1273
autólogos, 1265
resultados, 1269, 1273
fijación del cabestrillo, 1263, 1263*f*
al hueso, 1267
técnicas alternativas, 1266
fracasos quirúrgicos, caracterización, 1268
en hombres, 1257
para incontinencia de esfuerzo. Véase también *Cabestrillo pubovaginal*
indicaciones, 1257
perspectiva histórica, 1255
indicaciones, 1082
distintas de la incontinencia de esfuerzo femenina, 1257
para insuficiencia uretral total, 1257, 1258*f*
materiales
autólogos, combinados, resultados, 1270

Procedimiento(s) *(Cont.)*
no autólogos, 1265
sintéticos, 1266
complicaciones, 1266
en mielodisplasia, 1257, 1257*f*
de la pared vaginal, 1265
de Raz, para incontinencia de esfuerzo, 1266
resultados, 1270
resultados
condición preoperatoria del paciente, 1267
evaluación, 1267
caracterización
de los fracasos quirúrgicos, 1268
del paciente preoperatorio, 1267
definición de curación, 1267
grupo control, 1267
revisión de la literatura, 1268, 1269*f*
técnica, 1083
en trastornos neurogénicos, 1257
y uretra femenina destruida, 1272
de Cantwell-Ransley, modificado para el paciente con extrofia, 2354, 2355*f*, 2363, 2364
en paciente con epispadias, 2379
de El-Ghorab, para priapismo, 1856, 1857*f*
endourológicos
para estrechez ureteroentérica, 546
para obstrucción de la unión pieloureteral, 509
a cielo abierto, 519
indicaciones, 510
opciones, 507
hemi-Kock, para derivación urinaria continente, con recto valvulado, 4163, 4164*f*
de Ingelman-Sundberg, para hiperactividad del detrusor, 1139
de Leadbetter, para reconstrucción del tracto de salida vesical, 1083
de Marshall-Marchetti-Krantz, 1244, 1245
colposuspensión de Burch y, comparación, 1252
complicaciones, 1245, 1250
para incontinencia femenina, material de sutura, 1245
en paciente con epispadias, 2379
resultados, 1246
técnica, 1245, 1246*f*
de meatoplastia anastomótica con enlongación bulbar, para reparación de hipospadias, 2513
de MMK. Véase *Procedimiento de Marshall-Marchetti-Krantz*
de PADUA, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
percutáneo(s) en las vías superiores, 3641
anatomía renal funcional, 3643, 3644*f*
antecedentes históricos, 3641
diagnósticos, 3670
para biopsia renal, 3672
con masas renales, 3671
prueba de Whitaker, 3670, 3671*f*
para drenaje. Véase *Drenaje, percutáneo*
nefrostomía. Véase *Nefrostomía, percutánea*
riesgos de irradiación asociados, 3642, 3642*c*, 3643*f*
terapéuticos, 3673
para bezoares micóticos, 3675, 3676*c*
para divertículos de los cálices, 3676, 3677*f*, 3678*c*
para estenosis infundibular, 3679, 3679*f*, 3680*c*
para quistes renales, 3673, 3674*f*
del pilar vaginoobturador, para incontinencia femenina, 1244, 1248, 1249*f*
material de sutura, 1245
resultados, 1249
de Pippi Salle, 2747, 2748*f*
de Raz, para cirugía vaginal en incontinencia de esfuerzo, 1218, 1219*f*
de reservorio en T, 4221, 4222*f*, 4223*f*
para derivación urinaria continente, 4172, 4173*f*, 4174*f*
con recto valvulado, 4163, 4164*f*
de Sacher, para priapismo, 1856, 1857*f*
de salvamento, para obstrucción de la unión pieloureteral, 526
cuidados posoperatorios y manejo de las complicaciones, 527
de suspensión con aguja
cirugía de suspensión retropúbica y, comparación, 1252
evolución, 1256
de Tanagho, para reconstrucción del tracto de salida vesical, 1083
transuretral(es), profilaxis antibiótica en pacientes
con riesgo de endocarditis, 591
sin riesgo de endocarditis, 591
Proceso(s)
malignos urológicos, asociados con SIDA, 767
vaginal, 1922, 1923
Proctectomía, y disfunción sexual femenina, 1884
Proctitis, 746
Proctocolectomía, y disfunción sexual femenina, 1883, 1884
Producto(s)
inmunosupresores, secreción, como mecanismo de escape tumoral, 367, 368*f*
sanguíneos, preparación, para cirugía laparoscópica, 3797
de la soja
para prevención del cáncer
de próstata, 3304
de vejiga, 3049
de solubilidad termodinámica, 3545, 3545*f*
Progestágeno(s)
administración materna, hiperplasia suprarrenal congénita, 2630
y función sexual femenina, 1877
tratamiento materno, hipospadias asociada, 2494, 2495*f*
Progesterona
y función sexual femenina, 1877
litiasis urinaria relacionada, 3567
urofarmacología, 935
Prolactina
efectos, sobre la próstata, 1360, 1360*f*, 1365, 1389
exceso, en hombres, 1646
en función sexual masculina, 1752, 1753
en hiperplasia prostática benigna, 1424
niveles en suero, y disfunción sexual femenina, 1883
secreción, 1577
Prolapso
de la bóveda vaginal
colposacropexia abdominal, 1232, 1233*f*
fijación del ligamento sacroespinoso, 1230, 1231*f*
reparaciones, 1230
suspensión
iliococcígea, 1232
al ligamento uterosacro, 1231, 1232*f*
del cuello uterino, en el paciente con extrofia, 2370
genital. Véase *Prolapso urogenital*
en paciente con extrofia, 2370
de la pared vaginal
anterior, 1202, 1203
cirugía, 1223, 1224*f*, 1225*c*, 1226*f*, 1227*f*
colporrafia anterior
con procedimientos de cabestrillo, 1225*c*, 1228
con suspensión con aguja, 1225*c*, 1227, 1227*f*
reparación
abdominal, 1224, 1225*c*
paravaginal, 1225, 1225*c*
suspensión del cuello vesical
en cuatro ángulos, 1226, 1227*f*
en seis ángulos, 1225*c*, 1226, 1226*f*
y medición de la presión del punto de pérdida de Valsalva, 991
posterior, cirugía, 1233, 1234*f*, 1235*f*
pelviano, 1205
acceso quirúrgico, 1205
anamnesis, 1208
cirugía vaginal, 1222
compartimiento
anterior, 1223, 1224*f*, 1225*c*, 1226*f*, 1227*f*
medio, 1228, 1229*f*, 1230*f*, 1231*f*, 1232*f*, 1233*f*
posterior, 1233, 1234*f*, 1235*f*
objetivos, 1222, 1222*c*
principios, 1222
terminología, 1222, 1222*c*
clasificación
anatómica, 1206, 1206*c*
clínica, 1213
compartimiento
anterior, 1206, 1206*c*
cirugía vaginal, 1223, 1224*f*, 1225*c*, 1226*f*, 1227*f*
medio, 1206*c*, 1207
cirugía vaginal, 1228, 1229*f*, 1230*f*, 1231*f*, 1232*f*, 1233*f*
posterior, 1206*c*, 1208
cirugía vaginal, 1233, 1234*f*, 1235*f*
cuantificación, 1214, 1214*f*, 1215*f*
epidemiología, 1195
estadios, 1214
evaluación clínica, 1208, 1208*c*
examen
físico, 1211
pelviano, 1211
factores de riesgo, 1195, 1205, 1205*c*
fisiopatología, 1205
e incontinencia
anal, 1210
mixta, 1189
ocurrencia simultánea, 1195
manejo no quirúrgico, 1223
métodos de clasificación, comparación, 1213, 1214*f*
paridad, 1195
resonancia magnética, 1216, 1217*f*
signos y síntomas, 1208
locales, 1211
sexuales, 1210
de las vías urinarias inferiores, 1208
rectal, en el paciente con extrofia, 2335
uretral
en la mujer, 2658, 2659*f*
en neonato de sexo femenino, 1973
en la niña, 1996
urogenital
efectos funcionales, 1137
y evaluación urodinámica, 1138
evaluación, 1133
fisiopatología, 1137
tratamiento
evaluación preoperatoria, 1138
no quirúrgico, 1137
y procedimiento profiláctico anticontinencia, 1137
uterino, 1207
en la obstrucción de las vías urinarias, 462
en paciente con extrofia, 2337, 2370
vaginal
cirugía, 1222, 1222*c*
después de cirugía de suspensión retropúbica, 1251
de la válvula mitral, en poliquistosis renal autosómica dominante, 2127
Promotores, definición, 2858*c*
Pronefros, 1901, 1902, 1902*f*, 1905*f*, 1931, 1932*f*

Proopiomelanocortina, 3854
Propagación electrónica, de corriente, 415
Propantelina
  para disfunción miccional neuromuscular, 1054
  farmacología, 1054
  para incontinencia de urgencia, 1173, 1174*c*
  para inestabilidad del detrusor, 1139
  urofarmacología, 929*c*, 2435*c*
  versus oxibutinina, 1057
Properdina, en activación de C3, 339
Propiedades mecánicas, del músculo liso, 420
Propiverina
  para disfunción miccional neuromuscular, 1060
  urofarmacología, 1060
  versus oxibutinina, 1060
Propofol, para litotricia por ondas de choque, 3736
Propranolol
  efecto(es)
    sobre la función ureteral, 424
    adversos y colaterales, 1080
  para incontinencia de esfuerzo, 1080
  urofarmacología, 2435*c*
Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study (PLESS), 1492*f*, 1493*f*
Prosta
  Coil (tutor), 1514
  Kath (tutor), 1513
Prostaciclina, en secreción de renina, 254
Prostaglandina(s)
  y desarrollo renal, 1941
  E1. Véase también *Alprostadil*
    efectos, sobre el músculo liso del clítoris y la vagina, 1881
  E2
    inhibición de la proliferación de células T, 368
    en secreción de renina, 254
    tratamiento, para facilitar la evacuación vesical, 1092
    urofarmacología, 1093
  efecto
    sobre
      la función ureteral, 438
      la vejiga, 1093
  F2α
    en función sexual masculina, 1748
    tratamiento, para facilitar la evacuación vesical, 1093
    urofarmacología, 1093
  en plasma seminal, 1352, 1396
  producción, en hemodinámica renal, 184, 185*f*
  tratamiento
    efectos adversos y colaterales, 1093
    para facilitar la evacuación vesical, 1092
  urofarmacología, 935, 1062, 1093
Próstata, 64, 1352
  absceso, en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
  anatomía, 1355*c*
    quirúrgica, 3405
      arterial y venosa, 3405, 3406*f*, 3407*f*
      del esfínter uretral, estriado, 3409, 3409*f*
      de la fascia pelviana, 3407
      del plexo pelviano, 3406, 3408*f*
  anomalías, en el paciente con extrofia, 2335, 2336*f*
  aspergilosis, 875
  atrapada, 1044
  biología celular, 1354, 1355*c*
  biomatriz, 1381
  blastomicosis, 880
  cálculos, 657, 660, 3604, 3605*f*
  cambios relacionados con la edad, 1328, 1379
  cáncer. Véase *Cáncer de próstata*
  células
    basales, 1355, 1355*c*
    epiteliales, 1354, 1355*c*
      interacciones con las células de la estroma, 1379, 1380*f*
        en hiperplasia prostática benigna, 1421
    de la estroma, 1355*c*, 1357
      y células epiteliales, interacción, 1379, 1380*f*
        en hiperplasia prostática benigna, 1421
    madre, 1356
      en hiperplasia prostática benigna, 1418
  coccidioidomicosis, 881
  corte transversal a través, 59*f*
  crecimiento
    control endocrino, 1359, 1360*f*
    regulación, a nivel celular, por los esteroides y los factores de crecimiento, 1365
    replicación celular y muerte celular, 1389
    síntesis de DNA y control del ciclo celular, 1390
  daño del DNA, 1392
  desarrollo posnatal, 1354
  disgenesia, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
  distribución de las especies, 1352
  dolor, antecedentes del paciente, 89
  drenaje linfático, 67
  ecografía, 144, 146, 146*f*. Véase *Ecografía transrectal*
  electrovaporización. Véase *Vaporización transuretral de la próstata*
  elementos glandulares, 66
  embriología, 1352, 1919, 1921*f*, 2193
  en enfermedad de Parkinson, 1023
  en esquistosomiasis, 839
  estroma fibromuscular, 67
  estructura, 65, 65*f*
  examen, 980, 1620
    físico, 102
  factores de crecimiento, 1383
    embrionarios, 1389
    neuroendocrinos, 1389
    pituitarios, 1389
  función
    vitamina
      A, 1382
      D, 1382
  hiperplasia benigna. Véase *Hiperplasia prostática benigna*
  hipoplasia, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
  histoplasmosis, 883
  impresión hormonal, 1354
  inervación, 67
  infección(s)
    por *Candida*, 867, 868*f*
    criptocócica, 877, 878*f*
    en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
  inflamación. Véase *Prostatitis*
  interacciones célula-célula y matriz extracelular, 1379
  irrigación arterial, 67, 67*f*
  lóbulos, 67
  localización, en infecciones de las vías urinarias, 580
  masaje, para prostatitis, 675
  obstrucción
    en candidatos al trasplante renal, 383
    en paciente con accidente cerebrovascular, 1020
  en paciente con extrofia, 2368
  proliferación celular y muerte celular, e hiperplasia, 1418
  quistes, ecografía transrectal, 669
  rabdomiosarcoma, 2697, 2697*f*
  resección transuretral. Véase *Resección transuretral de la próstata*
  resonancia magnética, 158, 160, 163*f*
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2311
  supresores del crecimiento, 1383
  tamaño
    crioterapia, 3476
    en hiperplasia prostática benigna, 1432, 1432*f*
  tipos celulares, 1354
  tomografía computarizada, 150, 153, 154*f*
  tuberculosis, 815
  vértice, 65
  volumen
    total, en hiperplasia prostática benigna, 1432, 1432*f*
    de la zona transicional, en hiperplasia prostática benigna, 1432, 1432*f*
  zona
    central, 66, 66*f*
    externa, 1353
    interna, 1353
    periférica, 66, 66*f*
    periuretral, en hiperplasia prostática benigna, 1424
    de transición, 66, 66*f*
      cambios relacionados con la edad, 1424
      en hiperplasia prostática benigna, 1424
Prostatectomía
  en atrofia multisistémica, 1024
  a cielo abierto. Véase también *Prostatectomía, retropúbica; Prostatectomía, suprapúbica*
    anestesia, 1563
    complicaciones, 1571
    contraindicaciones, 1562
    cuidados posoperatorios, 1570
    evaluación preoperatoria del paciente, 1562
    hemorragia
      intraoperatoria, 1565, 1569
      posoperatoria, 1570
    incontinencia ulterior
      disfunción esfinteriana y vesical, 1154, 1155*c*
      prevalencia, 1149
    indicaciones, 1561, 1562
    preparación del paciente, 1563
    técnica quirúrgica, 1563
    transfusión sanguínea, 1563, 1571
    ventajas y desventajas, 1561
  disfunción
    esfinteriana ulterior, 1153, 1154*c*, 1155*c*
    vesical ulterior, 1152, 1154*c*, 1155*c*
  efectos urodinámicos, 1154
  para enfermedad
    benigna, incontinencia ulterior
      disfunción del esfínter y vesical, 1154, 1155*c*
      prevalencia, 1149
      terapia de inyecciones, 1283, 1283*f*, 1286
    de Parkinson, 1023
  en hiperplasia prostática benigna, versus tratamiento farmacológico, 1476
  impotencia ulterior, y calidad de vida, 1151
  incontinencia ulterior. Véase *Incontinencia, posprostatectomía*
  láser de holmio:itrio-aluminio, 1533, 1534*f*, 1537
  números, tendencias, 1476
  radical, 3375
    aspecto ecográfico ulterior, 3337
      defectos por sección vesicouretral, 4309, 4310*f*
      fístulas complejas uretrales posteriores, 4310
    aumento del antígeno prostático específico ulterior, tratamiento, 3396, 3396*f*, 3397*f*
    complicaciones, 3384
      disfunción eréctil, 3387, 3387*f*, 3389*f*

Prostatectomía *(Cont.)*
estenosis de la anastomosis, 3385
incontinencia urinaria, 3385, 3385*c*, 3386*f*
control del cáncer, 3378
de cánceres clínicamente localizados, 3378, 3379*c*, 3381*f*, 3382*c*, 3383*f*, 3384*f*
de cánceres localmente avanzados, 3383
función esfinteriana ulterior, técnica quirúrgica, 1156
fundamento, 3375, 3376*c*, 3378*f*, 3379*c*
con ganglios linfáticos pelvianos positivos, 3395
incontinencia
por rebosamiento ulterior, 1153
ulterior
y calidad de vida, 1151
contribuciones relativas de la disfunción vesical y esfinteriana, 1154, 1154*c*
esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
incidencia, 1149, 1150*c*
patogenia, 1149
prevalencia, 1149
procedimientos de cabestrillo, 1257
terapia de inyecciones, 1284, 1286, 1287
tratamiento, 1142. Véase también *Esfínter artificial*
indicaciones y contraindicaciones, 3389
antígeno prostático específico, 3390
edad y salud, 3389, 3390*f*
estadio clínico, 3390
estratificación del riesgo, 3391
grado de Gleason, 3391
modelos pronósticos, 3391, 3392*f*, 3393*f*
laparoscópica, 4053
indicaciones y contraindicaciones, 4053
morbilidad quirúrgica, 4055
resultados oncológicos, 4054, 4055*c*
técnica quirúrgica, 4053, 4053*f*, 4054*f*
perineal, 3429
anestesia, 3431
asesoramiento prequirúrgico, 3430
complicaciones, 3441
consideraciones anatómicas, 3432, 3432*f*, 3433*f*
donación de sangre autóloga, 3431
incisión, 3432, 3434*f*, 3435*f*, 3436*f*, 3437*f*, 3438*f*, 3439*f*, 3440*f*, 3441*f*, 3442*f*
manejo posquirúrgico, 3440
posición del paciente, 3430
preparación
prehospitalaria, 3431
del quirófano, 3431
piezas, 3319
evaluación, 3319
pronóstico, 3319, 3320*c*
que respeta los nervios de continencia, 1156
con respeto de nervios, continencia ulterior, 1156
sin respeto de nervios, continencia ulterior, 1156
retropúbica, 3405
anatomía quirúrgica, 3405, 3406*f*
anestesia, 3410
complicaciones, 3423
disección posterior, 3418, 3420*f*
escisión de la fascia pelviana lateral y el haz neurovascular, 3418, 3419*f*
escisión de las vesículas seminales, 3420, 3421*f*
exposición, 3410
identificción y preservación del haz neurovascular, 3414, 3416*f*
incisión, 3411, 3411*f*
instrumentos, 3409
linfadenectomía, 3410, 3410*f*
manejo posoperatorio, 3423
preparación preoperatoria, 3409
sección del complejo venoso dorsal, 3411, 3412*f*, 3413*f*, 3414*f*
sección
del cuello vesical, 3420, 3421*f*
del ligamento puboprostático, 3411, 3412*f*
del pedículo lateral, 3418
de la uretra, 3413, 3414*f*, 3415*f*
de salvataje, 3398, 3398*c*, 3399*f*
terapia adyuvante, 3392
ablación androgénica neoadyuvante, 3392, 3394*c*
endocrina, 3508
posoperatoria, 3394
con respeto de los nervios, 1756
retropúbica
cierre, 1566, 1568*f*
enucleación del adenoma prostático, 1565, 1566*f*, 1567*f*
exposición de la próstata, 1563, 1564*f*
hemorragia, 1565
incisión, 1563
maniobras hemostáticas, 1564
posición del paciente, 1563
técnica quirúrgica, 1563, 1564*f*, 1565*f*, 1566*f*, 1567*f*, 1568*f*
ventajas y desventajas, 1561
riesgos y beneficios, 1563
suprapúbica
cierre, 1569, 1570*f*
y diverticulectomía, combinada, 1562
enucleación del adenoma prostático, 1568, 1569*f*
exposición de la próstata, 1566, 1568*f*, 1569*f*
hemorragia, 1569
incisión, 1566, 1568*f*
indicaciones, 1562
maniobras hemostáticas, 1569, 1570*f*
posición del paciente, 1566
técnica quirúrgica, 1566, 1568*f*, 1569*f*, 1570*f*
ventajas y desventajas, 1562
tasa, religión, 1433
técnica, y riesgo de incontinencia, 1155
transuretral, 1538
anestesia, 1541
antibioticoterapia, 1541
complicaciones, intraoperatorias, 1545
evaluación, 1540
extravasación, 1546
guiada por ecografía e inducida por láser, 1534
hemostasia, 1545
indicaciones, 1539
inducida por láser y guiada por ecografía, 1534
mejoría sintomática ulterior, 1547
perspectiva histórica, 1538
priapismo intraoperatorio, 1547
resultados, 1547
tasa de mortalidad, 1547
técnica, 1541, 1542*f*
Prostatismo, 1430. Véase también *Hiperplasia prostática benigna*
definición, 978
en hombres ancianos, evaluación, 1335
signos y síntomas, 978
Prostatitis, 655
algoritmo diagnóstico, 670, 670*f*
alteraciones inmunológicas, 660
anomalías de la musculatura del piso pelviano, 661
aspectos históricos, 655
en aspergilosis, 875
bacteriana
aguda, 102
clasificación, 662, 663*c*
diagnóstico, 662
presentación clínica, 663
crónica
clasificación, 662, 663*c*
diagnóstico, 662
presentación clínica, 663
defensa alterada del huésped, 659
etiología multifactorial, pluricausal, interrelacionada, 662, 662*f*
etiología, 657
infecciones de las vías urinarias, 599
inferiores, evaluación, 665, 667*f*, 670*f*
patógenos
anaerobios, 658
gramnegativos, 657
grampositivos, 658
vesiculitis seminal
biopsa prostática, 669
en blastomicosis, 880
por *Candida*, 659
causa(s)
psicológica, 661
similar a la cistitis intersticial, 661
por *Chlamydia trachomatis*, 658
clasificación
National Institutes of Health (NIH), 662
tradicional, 662, 663*c*
por *Corynebacterium*, 658
definición, 657
disregulación nerviosa, 661
ecografía transrectal, 669
endoscopia, 669
enfisematosa, candidiásica, 867
epidemiología, 656
por *Escherichia coli*, 657
estrategias, 677, 677*f*, 678*c*
etiología, 657, 662*f*
examen físico, 665
granulomatosa
con bacilo de Calmette-Guérin, 3053
tratamiento con BCG, 657
histopatología, 657, 657*f*
inducida químicamente, 661
inflamatoria asintomática, presentación clínica, 664
micción disfuncional, 660
micobacterias no tuberculosas, 811
micótica, 659
microorganismos no cultivables, 659
no bacteriana, 677. Véase también *Síndrome de dolor pelviano crónico*
citocinas, 670
clasificación, 663*c*
presentación clínica, 663, 664*f*
prueba
de los cuatro vasos de Meares-Stamey, 662, 665, 667*f*
de los dos vasos, 667, 667*f*
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
Staphylococcus, 658
técnicas de cultivo, 665, 667*f*
consideraciones
citológicas, 668, 668*f*
microbiológicas, 667
tratamiento, 671
agentes
antiinflamatorios no esteroides, 673, 678*c*
fitoterapéuticos, 674, 678*c*
alfabloqueantes, 673, 674
alopurinol, 675
antibióticos, 671, 678*c*
datos de ensayos clínicos, 671, 672*c*
farmacología y farmacocinética, 671
fundamento, 671
biorretroalimentación, 675
cirugía mínimamente invasiva, 675
dilatación con balón, 675
estimulación del punto reflexógeno miofascial, 675
estrategias, 677, 677*f*, 678*c*
fisioterapia, 675
hipertermia con microondas, 676
hormonoterapia, 674, 678*c*
inmunomoduladores, 673

masaje
perineal o del piso pelviano, 675
prostático, 675
quirúrgico, 676
relajantes musculares, 674
termoterapia, 676
por *Trichomonas*, 659
Ureaplasma urealyticum, 659
urodinamia, 668
Prostatodinia, 677. Véase también *Síndrome de dolor pelviano crónico; Prostatitis*
clasificación, 663*c*
diagnóstico, 662
presentación clínica, 663, 664*f*
Prostatron, 1523, 1523*f*
Prostatropina, 1389
Prostin VR. Véase *Alprostadil*
Proteasa(s)
en carcinoma de células renales, 2933
en plasma seminal, 1352
ProteGen, para procedimientos de cabestrillo, 1266
Proteína(s)
alimentaria, litiasis urinaria relacionada, 3594
Bcl-2, en regulación de la apoptosis, 357, 1394
de Bence Jones, 111
contráctil(es), del músculo liso, 412, 416, 417*f*
específica 94 de la próstata (PSP-94), 1398*c*, 1400
G
ligandos acoplados, cáncer, 2883
en peristaltismo ureteral, 418
HER-2/neu, 366
ligadora de andrógenos, 1588, 1603
de la matriz nuclear, 2862
en cáncer de vejiga, 3011
morfogénicas óseas, 1387
del músculo liso, 412, 416, 417*f*
p53, 366
en regulación de la muerte celular, 1394
PAC, en desarrollo renal, 2108*c*
en plasma seminal, 1352, 1397, 1398*c*
Ras, 350
reguladora aguda de los esteroides (StAR), 1583
deficiencia, 2631
reguladora de nucleótido de guanina, en peristaltimo ureteral, 418
responsable de la apoptosis, 357, 358*f*
de restricción, en insuficiencia renal crónica, 322
del retinoblastoma, punto de control G1S, 2873
STAT (transductora de señales y activadora de la transcripción), 352
de Tamm-Horsfall, 110, 2031
en cistitis intersticial, 696
Tg737, en desarrollo renal, 2104, 2108*c*
trpm-2, en la próstata, 1393
Proteinasas, en cistitis intersticial, 694
Proteincinasa
activación, 350
por mitógenos, 351
Proteinuria, 110
detección, 111
evaluación, 111, 112*f*
fisiopatología, 110
glomerular, 110
en glomerulonefritis posinfecciosa, 2011
en hipertensión renovascular, 260
en lupus eritematoso sistémico, 2013
en nefropatía por reflujo, 2016
en niños, 2008, 2014
aislada, 2014
asintomática persistente, 2009
detección cualitativa, 2008
en enfermedades glomerulares, 2015
tubulointersticiales, 2016
con hematuria, 1999
medición cuantitativa, 2009
en nefritis tubulointersticial aguda, 2016
ortostática, 2014
proteinuria/creatininuria (Upr/Ucr) cociente, 2009, 2014, 2015
transitoria, 2014
ortostática, en niños, 2014
prueba, 2014
por rebosamiento, 110
en síndrome de Alport, 2012
tubular, 110
Proteoglucanos
en desarrollo renal, 1910*f*, 1911
de la estroma de la pared vesical, 911
Proteómicos, en cáncer, 2897
Prótesis
endouretral UroLume, 1516
peniana, 1833, 1834, 1856
bomba o reservorio/bomba
colocación, 1841, 1841*f*
encapsulamiento, 1845
erosión, en la vejiga o el intestino, 1845
colocación
antibióticos, 1842
cateterismo urinario, 1837
circuncisión, 1834
colocación de un reservorio suprapúbico, 1841
cuidados posoperatorios, 1842
dilatación del espacio corporal, 1838, 1838*f*
herramientas, 1837
incisión, 1834
de corporotomía, 1837, 1837*f*
posición del paciente, 1837
preparación del paciente, 1837
suturas de cierre corporal, 1838, 1838*f*
técnicas, 1837, 1837*f*, 1838*f*
complicaciones, 1842
intraoperatorias, 1842
mecánicas, 1846
deformidad
con forma de S, 1845
en SST, 1844, 1845*f*
después de trasplante renal, 405, 405*c*
dolor, 1844
para enfermedad de Peyronie, 1837, 1849
erosión, 1845
de la presión, 1845
fibrosis intracorporal, reoperación, 1847
infección, 1842
por *Candidas*, 867
prevención, 1842, 1844*c*
técnicas de rescate, 1844, 1844*c*
procedimientos tardíos versus inmediatos, 1844
soluciones de irrigación, 1844, 1844*c*
inflables, 1834, 1835, 1835*c*, 1835*f*, 1836*f*
autoinsuflación
causas, 1841, 1845
prevención, 1835, 1836*f*, 1841
de dos piezas, 1835, 1835*c*
ventajas y desventajas, 1837
pérdida de líquido, 1848
de tres piezas, 1835, 1835*c*
colocación, 1839*f*, 1841
para enfermedad de Peyronie, 1849
ventajas y desventajas, 1837
válvula de trabado, 1835, 1836*f*, 1841
ventajas y desventajas, 1837, 1849
longitud peniana funcional, 1849
maleables (semirrígidas), 1834, 1835*c*, 1835*f*, 1836*f*
ventajas y desventajas, 1836, 1849
no inflables, como dispositivo colector, 1089
obtenidas por ingeniería, 2840, 2840*f*
perforación, 1842
derivación urinaria, 1842
perspectiva histórica, 1772, 1833
problemas de posición, 1844
reoperación, 1847
antibióticos, 1848
infección, 1848
resultados
a largo plazo, 1846, 1847*c*
para el paciente y su pareja, 1849, 1849*c*, 1850*c*
selección, 1836
tipos, 1834, 1835*c*, 1835*f*, 1836*f*
Proteus mirabilis, en infecciones de las vías urinarias, 593, 594*f*
Protocolos de preservación vesical, para cáncer de vejiga invasivo y metastásico, 3075, 3076*c*, 3077*f*
Protooncogén(es), 2863. Véase también *Oncogén/es*
MET, en carcinoma de células renales, 2932
Provirus, 754
Prueba(s)
de aglutinación, en las infecciones de las vías urinarias, 579
del agua helada
con lesión de la motoneurona
inferior, 988
superior, 988
negativa, 989
en paciente con lesión de la médula espinal, indicaciones, 945
positiva, 989
técnica, 988
vejiga, 928
de Bonney, 980, 1213
en ancianos, valor limitado, 1337
del captopril, en hipertensión renovascular, 263
de carga de calcio, en hipercalciuria idiopática, 3557, 3557*c*
combinada con inyección intracavernosa y estimulación, 1793
en disfunción eréctil, 1774*c*, 1775*f*
de los cuatro vasos de Meares-Stamey, para prostatitis, 662, 665, 667*f*
cutánea, para inmunogenicidad del colágeno bovino, 1290
dérmica cutánea, para inmunogenicidad del colágeno bovino, 1290
directas de anticuerpos fluorescentes, para *Chlamydia trachomatis*, 734
de los dos vasos, para prostatitis, 667, 667*f*
electrofisiológicas, en disfunción miccional, 1005
de esfuerzo, en incontinencia geriátrica, 1336
de estimulación con hormona liberadura de gonadotrofinas (GnRH), en varones, 1626
de función renal
antes de prostatectomía a cielo abierto, 1563
en evaluación neurourológica, 982
de la hemizona, 1639
de hipersensibilidad al betanecol, 988
del hisopo, 1133, 1212. Véase también *Prueba del hisopo de algodón*
de algodón
en hipermovilidad uretral, 1280
en ancianos, utilidad limitada, 1336
de laboratorio, evaluación neurourológica, 981
de latencia de respuesta evocada sacra-reflejo bulbocavernoso, en disfunción eréctil causada, 1788
de lateralización, en hiperaldosteronismo primario, 3881*c*, 3882
del lavado vesical de Fairley, para infecciones de las vías urinarias, 578
de Marshall, 980, 1213
en ancianos, valor limitado, 1337
de nitritos

Prueba(s) *(Cont.)*
en análisis de orina, 113, 114*f*
en orina, en infección pediátrica, 2021
poscoito
anticuerpos antiespermatozoides, 1631
interpretación, 1638
método, 1638
postural, en hiperaldosteronismo primario, 3881
de privación de agua, en niños, 1938
de tiritas reactivas
en análisis de orina, 105
en bacteriuria, 576
para cetonas, 112
en piuria, 576
de tuberculina, 816
positividad, criterios, 816, 816*c*
de la tumefacción hiposmótica de los espermatozoides, 1639
de tumescencia nocturna, 1780, 1780*f*
observaciones prácticas, 1781
registro de la rigidez peniana, 1783
de Whitaker, 2185, 3670
con megauréter, 2291
para obstrucción de las vías urinarias, 452
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
Prurito del nadador, 834
PSA. Véase *Antígeno prostático específico (PSA)*
Pseudomonas aeruginosa, en sepsis, 617, 619, 620*c*
PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata), 1399
Psoas, fijación
para fracaso de reimplante ureteral, 2281, 2281*f*
para lesiones ureterales inferiores, 4075
en niños, 2738, 2739*f*
en reparación de la estrechez ureteral, 538, 539*f*, 540*f*
Psoriasis, de los genitales masculinos, 778, 795*f*
PSP-94 (proteína 94 específica de la próstata), 1398*c*, 1400
PTFE. Véase *Politetrafluoroetileno (PTFE)*
PTH. Véase *Hormona paratiroidea (PTH)*
PTHrp (péptido relacionado con la hormona paratiroidea), urofarmacología, 935
Ptiriosis (infección de pediculosis pubiana), 745
Ptosis, 2578*c*
Pubectomía, para traumatismo uretral, 4086
Pubertad
edad, mielodisplasia, 2446
factores que afectan, 1577
femenina, 1879
mielodisplasia, 2446
hipótesis gonadostática, 1578
masculina
desarrollo del eje hipotalamohipofisario, 1577
mielodisplasia, 2446
tardía, 1643
retardada, en hombres, 1643
Pubis, 43, 44*f*
osteítis. Véase *Osteítis pubiana*
osteomielitis, después de procedimiento de cabestrillo, 1272
Pulmón(es)
anomalías, con extrofia cloacal, 2374
fetal, desarrollo, 1961
hipoplasia, 1954, 1961
en agenesia renal bilateral, 2063
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314, 2317
lesión, como complicación de la nefrostomía percutánea, 3661, 3661*f*
resección, posquimioterapia, con tumores testiculares, 3216
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314, 2314*c*, 2315*c*, 2317
PUM (presión uretral máxima), fármacos que afectan, 1078
Punción(s)
"mini-perc", para acceso renal en niños, 3759
percutánea
abordaje
anterógrado fluoroscópico, 3645, 3645*f*, 3646*f*, 3647*f*, 3648*f*, 3649*f*, 3650*f*
ecográfico, 3651, 3652*f*
retrógrado fluoroscópico, 3650, 3651*f*
por tomografía computarizada, 3652
para nefrostomía percutánea, 3645
Puntaje internacional de síntomas prostáticos (IPSS), 92, 92*c*, 979, 1431, 1466
Punto
de control
G_1S. Véase *Ciclo celular, punto de control G1S*
G_2M, 2874, 2874*f*
G, 1874
de presión de pérdida inducido por la tos, 1261
Púrpura de Henoch-Schönlein
afectación renal, 2013
en los niños, 2012
afectación renal, 2012
signos y síntomas, 1988*c*
tumefacción escrotal, 2595
Pústula(s), 778
Putrescina, 1396
pVHL, en desarrollo renal, 2108*c*
Pygeum africanum, extracto
para hiperplasia prostática benigna, 1502, 1503*c*
mecanismo de acción, 1500

Q

Quadmix, en el tratamiento de la disfunción eréctil, 1819
Queratina, 1357
Queratosis seborreica, 791
Queratótica, balanitis, 3227
de los genitales masculinos, 786
Quercetín, para prostatitis, 674, 678*c*
Quilosa, ascitis, luego de disección ganglionar retroperitoneal, 3217
Quiluria
en enfermedad parasitaria, 828
en filariasis, 852
Quimiocina(s)
C, 363, 364*c*
CC, 363, 364*c*
CX3C, 363, 364*c*
CXC, 363, 364*c*
en procesos inflamatorios, 364
y reclutamiento de leucocitos, 363
Quimiólisis, para cálculos de estruvita, 3577
Quimioterapia
agentes utilizados
como inhibidor de la angiogénesis, 2890
desarrollo racional, 2897
antirretroviral, 758, 758*c*
combinado, 759
para cáncer
peniano, escamoso, 3252, 3253*c*
de próstata, resistente al tratamiento hormonal, 3517
agentes citotóxicos, 3521, 3521*c*, 3522*c*, 3528
antagonistas de la endotelina, 3532
compuestos antisentido, 3532
consideraciones clínicas, 3518, 3519*c*
evaluación del paciente, 3520
inhibición
de interacción intercelular, 3532
de transducción de la señal, 3532
objetivos, 3531
terapia génica, 3532
tratamiento
de diferenciación, 3531
paliativo, 3529, 3529*c*
vacunas tumorales, 3532
de vejiga
invasor
coadyuvante, 3073, 3074*c*
hipertermia, 3077
intraarterial, 3076
perioperatoria, 3073
preoperatoria, 3072
protocolos de preservación vesical 3075, 3076*c*, 3077*f*
con resección transuretral o cistect mía parcial, 3074
metastásico, 3078
superficial. Véase *Cáncer de vejiga*
para carcinoma de células renales metas tásico, 2961
coccidioidomicosis, 881, 882
y disfunción sexual femenina, 1882
infertilidad masculina, 1617, 1652
para neuroblastoma, 2694
síndrome urémico-hemolítico, 2012
para tumor(es)
de células germinales testiculares
de estadio
avanzado, 3211, 3212
inicial, 3209, 3211*c*
no seminomatoso, 3173, 3173*c*, 317 3175*c*
después de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 31
seminomas, 3162, 3164, 3166, 3167
paratesticulares, 3188
uroteliales de la pelvis renal y el uréte
adyuvante, 3139, 3139*f*
después de escisión completa, 3140
de Wilms, 2710, 2710*c*
bilateral, 2712
inoperable, 2712, 2712*f*
Quinolonas
para infecciones de las vías urinarias, 585*c*, 588
mecanismo de acción, 820*c*
resistencia mutacional, sitio, 820*c*
Quinpirol, urofarmacología, 943
Quiste(s)
coledociano
en niños, 1988*c*
signos y síntomas, 1994
del conducto
de Garner, 2657
mesonéfrico, 2209
de Skene, 2657, 2657*f*
epidérmico, de genitales masculinos, 79
epidermoide, testicular, 3183
epididimarios, 2601
extirpación, 1704
epiploicos, signos y síntomas, 1994
equinococosis, 616
genitales
epidérmicos, 790
del rafe medial, 790
hidatídico, de las vesículas seminales, 4244
de inclusión epitelial, penianos, 2545, 2546*f*
del introito, 2657, 2657*f*
multilocular solitario, en niños, 2715
de ovario, signos y síntomas, 1994
pancreático, signos y síntomas, 1994
parauretrales (del conducto de Skene), 2657, 2657*f*
peniano(s), 2545, 2546*f*
periuretrales, en el neonato de sexo feme nino, 1973
prostáticos, ecografía transrectal, 669
del rafe medio, 2558
renal(es), 2116
benigno, 2918
cirugía laparoscópica, 4014, 4015*c*
abordaje
retroperitoneal, 4018

transperitoneal, 4016, 4016*f*
indicaciones, 4015
manejo posoperatorio, 4018
en poliquistosis renal autosómica dominante, 4018
posición del paciente, 4016
preparación del paciente, 4015
resultados, 4018
drenaje percutáneo, 3663, 3664*f*, 3665*c*, 3673, 3674*f*
ecografía, 144
equinocócico, 616
fetal, aspecto ecográfico, 1950*c*, 1951
glomerular, 2158, 2158*c*. Véase también *Enfermedad renal glomerulo-quística*
multilocular, 2147, 2147*f*
en adultos, 2147*f*, 2148
benigno, 2147
características clínicas, 2147
evaluación, 2149
histopatología, 2148
tratamiento, 2149
con carcinoma de células renales, 2147*f*, 2148, 2149
en niños, 2147, 2147*f*, 2148, 2150*f*
con nódulos de tumor de Wilms, 2147, 2147*f*, 2148
tratamiento, 2149
con tumor de Wilms parcialmente diferenciado, 2147, 2147*f*
parapiélico, 2092, 2165, 2166*f*
definición, 2165
peripiélico, 2165, 2166*f*
pielogénico, 2163, 2164*f*, 2165*f*
del seno renal, 2165, 2166, 2166*f*, 2167*f*
definición, 2165
simple, 2150
bilateral, diagnóstico diferencial, 2168, 2168*c*
características clínicas, 2151
cirugía, 3987, 3987*f*
clasificación, 2156, 2156*c*
diagnóstico diferencial, 2154
ecografía, 2151, 2152*f*, 2154*f*
en enfermedad quística renal unilateral, 2154
simple autosómica dominante, 2155
evaluación, 2151, 2152*f*, 2153*f*, 2154*f*
hallazgos renales, 2119*c*
histopatología, 2151
incidencia, 2119*c*, 2151
no genética, 2119*c*
pronóstico, 2155
resonancia magnética, 2153, 2155*f*
tipo
I, 2156*c*
II, 2156, 2156*c*
III, 2156, 2156*c*
IV, 2156, 2156*c*
tomografía computarizada, 2152, 2153*f*, 2154*f*
tratamiento, 2155, 2156*c*
variantes, 2154
síndromes de malformaciones múltiples, 2136, 2136*c*
sebáceos, del escroto, 801*f*
del seno renal, 2165
suprarrenal, 3872, 3873*f*
del uraco, 2388, 2388*f*
en neonato, 1973
tratamiento, 2389
uretral parameatal, 2554, 2554*f*
de las vesículas seminales, 4243
Quístico, nefroma multilocular, 2924, 2924*f*

R

Rabdoesfínter, 915, 1122, 1151*f*, 1152
desarrollo, 1962
función posprostatectomía, 1156
inervación, 1152
músculo
esquelético, 1152
liso, 1152
Rabdomiosarcoma/s, 1957, 2694
estadificación, 2695, 2695*c*, 2696*c*
factores de diseminación, 2694
genética, 2694
interlabial, presentación clínica, 2219
paratesticular, 2698, 3187
patología, 2694
prostático, 2697, 2697*f*
tratamiento, 2696
para tumores
paratesticulares, 2698
prostáticos, 2697, 2697*f*
uterinos, 2700
vaginales, 2699, 2699*f*
de vejiga, 2697, 2697*f*
vulvares, 2699
uterinos, 2700
vaginales, 2660, 2660*f*, 2699, 2699*f*
de vejiga, 2697, 2697*f*, 3021
vulvares, 2699
Radiación
absorbida, valor de atenuación, 151
deficiencia del esfínter intrínseco, 1130
disfunción miccional, 1049
fístula vesicovaginal, 1304, 1310
e incontinencia
posprostatectomía, 1156
posresección transuretral de próstata, 1156
Radiografía
abdominal, de cálculos urinarios, 3583, 3585*f*
de esquistosomiasis urinaria, 836, 837*f*, 838*f*
en evaluación neurourológica, 982
en incontinencia posprostatectomía, 1160
simple
de abdomen, 132
de infecciones de las vías urinarias, 582
de pielonefritis enfisematosa, 605, 605*f*, 606*f*
en tuberculosis genitourinaria, 817
de tórax
en cáncer de vejiga, 3016
en tumores de células germinales testiculares, 3158
Radioinmunoensayo, en infecciones de las vías urinarias, 579
Radioterapia
blastomicosis, 880
braquiterapia. Véase *Braquiterapia*
para cáncer
de pene, escamoso, 3249
de áreas inguinales, 3251
de la lesión primaria, 3249, 3251*c*
de próstata, 3445
aspecto ecográfico ulterior, 3336
control de la enfermedad y calidad de vida ulterior, 3449, 3450*f*, 3451*c*, 3452*c*
braquiterapia, 3456, 3456*f*, 3457*f*, 3458*c*, 3460*f*, 3461*c*
después de radioterapia ajustada, 3453
haces con partículas pesadas, 3454
modulación de intensidad, 3454, 3454*f*, 3455*c*
terapia de supresión de andrógenos, 3462
tratamiento paliativo, 3464
haz con partículas pesadas, 3454
localizado, 3446
factores pronósticos
postratamiento, 3447, 3448*c*
previos al tratamiento, 3446, 3446*f*, 3447*f*
perspectiva histórica, 3445
posoperatorios, 3395
radionúclidos sistémicos, 3465, 3465*c*
terapia endocrina coadyuvante, 3509
de uretra
femenino, 3283
masculino, 3279, 3279*c*
de vejiga
invasivo
aislada, 3074
intersticial, 3075
preoperatorio, 3073
superficial, con haz externo, 3049
para carcinoma de células renales, metastásico, 2961
y disfunción sexual femenina, 1884
haz con partículas pesadas, para cáncer de próstata, 3454
infertilidad masculina, 1617, 1653
modulado por intensidad, para cáncer de próstata, 3454, 3454*f*, 3455*c*
pelviana
antes de la derivación urinaria ortotópica, 4213
como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2991
para seminomas, 3164, 3164*c*, 3165
para tumores
de células germinales no seminomatosos, 3168, 3171*c*, 3175
paratesticulares, 3188
uroteliales de la pelvis renal y el uréter
ayduvante, 3140
después de escisión completa, 3140, 3140*c*
Rafe medio
desarrollo, 2541
quistes, 790, 2558
Ramo isquiopúbico, 43, 44*f*
Ranitidina, interacciones, con azoles, 889
Raquitismo, en síndrome de Fanconi, 2017
Ratones noqueados, 2894
condicionales, 2894
Raza, e infecciones de las vías urinarias en niños, 2034
Razón de producto de actividad, 3545
Reacción/es
acrosómica, evaluación, 1638
anafilactoides, a los medios de contraste, 134
en cadena de la polimerasa
en aspergilosis, 876
en candidemia, 871
definición, 2858*c*
liquenoides, 779
vasovagal, con ecografía transrectal, 3333
Reasignación del sexo para crianza
con extrofia cloacal, 2374, 2375*f*, 2376, 2377
genitales ambiguos, 1971
del paciente con extrofia, 2343
Receptor/es, 2885
adrenérgicos
alfa1, subtipos, 1357, 1477, 1478
beta, en músculo detrusor, 1062
y contracción del músculo liso, 1098, 1427
en equilibrio ácido-base, 230
en función sexual masculina, 1747, 1748*f*
en la próstata, 1357, 1427, 1478
después de tratamiento con microondas transuretrales, 1525
en la uretra, 1098
en la vejiga, 1098
en las vías urinarias inferiores, 1078, 1098
androgénicos, 1369*f*, 1370
y acetilación o desacetilación de histonas, 1374*f*, 1376
activación, dependiente de los ligandos, 1372, 1372*f*
anomalías, 1577, 1618
infertilidad masculina, 1646
en cáncer de próstata, 3302
coactivadores, 1374, 1374*c*, 1376
como factor de riesgo para cáncer de próstata, 3292

Receptor/es *(Cont.)*
dimerización, 1372*f*, 1373
dominio(s)
de activación transcripcional, 1374, 1374*f*
de unión
con el DNA, 1371
con los ligandos, 1372
estructura, 1369*f*, 1370
gen, 1370
en hiperplasia prostática benigna, 1419
isoformas, 1577
localización nuclear, 1373
modificación postraduccional, 1373
en próstata, 1419
y regulación transcripcional, 1374*f*, 1376
y remodelación de cromatina, 1374*f*, 1375
unión con la chaperonina, 1371, 1372*f*
asociados tirosincinasa, 2886
de células
B, eventos de transmisión de señales, 351
T (TCR)
activación, 350
en anergia clonal, 360
en respuesta inmune, 345, 346*f*
senal transmitida vía, 349, 349*f*
colinérgicos
en centro de micción protuberancial, 942
muscarínicos, 929
en extrofia vesical, 2337
selectividad de los fármacos, 929*c*, 930
supraespinal, y reflejo miccional, 941
de esteroides, 1370
de estrógenos
anomalías, 1577
isoformas, 1577
de los factores de crecimiento, 1384
epidérmico, en carcinoma de células renales, 2932
en poliquistosis renal, terapéutica emergente, 2132
ligados a enzimas, 2885
de muerte
apoptosis, 2878, 2878*f*
como blancos del tratamiento del cáncer, 2878
muscarínico(s)
localizaciones, por subtipo, 1054
nomenclatura, 1054
en la vejiga, 1053
de N-metil-D-aspartato (NMDA), para cistitis intersticial, 698
sensores de calcio, en la reabsorción renal, 210, 211*f*
de serina/treonincinasas, 2886
de tirosincinasas, 2885
de vanilloide de subtipo 1 (VR1), 1066
de vitamina D
como blanco del tratamiento, en cáncer de próstata, 3532
como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3293
Reconstrucción
del clítoris, para trastornos intersexuales, 2667, 2670*f*, 2671*f*
resultados, 2677
del cuello vesical, en niños, 2740
agentes formadores de volumen para el cuello vesical, 2742
cabestrillo de aponeurosis, 2741
enlongación uretral, 2745
resultados, 2747
técnica, 2745, 2746*f*
esfínter urinario artificial, 2743
resultados, 2744
técnica, 2743, 2743*f*
procedimiento de Pippi Salle, 2747, 2748*f*
sección del cuello vesical, 2749
técnica de Young-Dees-Leadbetter, 2741
fálica. Véase *Reconstrucción peniana*
de los labios, para trastornos intersexuales, 2667, 2671, 2671*f*, 2674
del pene, 3253, 4316
después de traumatismo, 4321
en extrofia cloacal, 2376
luego de disección ganglionar, 3255, 3255*f*
luego de penectomía
parcial, 3253
total, 3253
en paciente con extrofia, 2353, 2364
principios generales, 4316, 4317*f*, 4318*f*, 4319*f*, 4320*f*
vaginal, para síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, 2650
neovagina
cutánea, 2650, 2651*f*
intestinal, 2651, 2651*f*, 2652*f*, 2653*f*
vesical laparoscópica, en niños, 2816, 2816*f*
de las vías urinarias, en niños, 2731
antirreflujo, 2737, 2738*f*, 2739*f*
cistoplastia de aumento. Véase *Cistoplastia, de aumento, en niños*
del cuello vesical. Véase *Reconstrucción del cuello vesical, en niños*
derivación urinaria continente. Véase *Derivación urinaria, continente, en niños*
desderivación urinaria, 2781
enemas de continencia anterógrados, 2780, 2781*f*
evaluación del paciente, 2735
función vesical, 2732
preparación del paciente, 2737
Rectal vesical, en derivación urinaria continente, 4156
Recto, 58, 59*f*
ampliación con válvula, en derivación urinaria continente, 4162, 4162*f*
examen físico, 101
parches de arena, en esquistosomiasis, 846
soportes aponeuróticos, 1205
toxicidad por braquiterapia, con irradiación externa, 3461
con válvula, derivación urinaria continente, procedimientos de hemi-Kock y de reservorio en T, 4163, 4164*f*
Rectocele, 1206*c*, 1208
alto, 1206*c*, 1208
bajo, 1206*c*, 1208, 1208*f*
colporrafia posterior, 1233
diagnóstico, 1133
mediovaginal, 1206*c*, 1208
reparación de defecto de la fascia rectovaginal, 1235, 1235*f*
Recuento de espermatozoides, 1622
bajo, evaluación del paciente, 1629
fármacos que lo afectan, 1654
rango de referencia, 1625
toxinas ambientales, 1653
Rechazo
acelerado, de aloinjerto renal, 397
hiperagudo, de aloinjerto renal, 397
Reductores, para trocares, 3802
Reentrenamiento vesical, 1052
para hiperactividad del detrusor, en ancianos, 1338
Reflejo(s)
abdominal, 981
en almacenamiento de orina, 919, 920*c*, 921*f*, 922*f*, 923*f*, 927, 927*f*, 1122
anal, 981
Babinski, 981
bulbocavernoso, 981, 1132
agenesia sacra, 2450
en paraplejía espástica hereditaria, 1026
cremasteriano, 981
cutáneo, 981
de defensa, en continencia, 919, 921*f*, 927, 927*f*
esfinterovesicales, 920, 923*f*
espinales, en estimulación de los genitales, 1746, 1747*c*
en evacuación vesical, 919, 920*c*, 921, 921*f*, 922*f*, 923*f*, 924*f*, 925*f*, 927, 928*f*, 966
examen, 981
en hiperreflexia autonómica, 1034
de micción, 1063, 1122
activación, 1123
centro organizativo, 966
y desencadenante miccional, 1090
mecanismos glutamatérgicos, 939
mediado por fibras C
evaluación, 945
lesión de la médula espinal, 944, 944*f*
en los neonatos, 902*f*, 928
resurgimiento, con la edad o la patología, 902*f*, 928
neurotransmisores, 966
regulación
centro de la micción protuberancial, 923*f*, 941
mecanismos supraespinales, 941
vías ascendentes y descendentes medulares, 928*f*, 939
vías, 919, 920*c*, 920*f*, 927, 928*f*, 1122
centrales que modulan, 924*f*, 926
espinales, 917*f*, 918*f*, 923, 939, 966
fármacos que afectan, 939
supraespinales, 917*f*, 918*f*, 923, 941
muscular, 981
del nervio pudendo, 940
neurourológico, 980
ostentendinosos, 981
protector, 966, 967
en shock medular, 1029
sacro, 981
sexual, femenino, 1876
uretra-vejiga
en almacenamiento de orina, 920, 923*f*
en evacuación, 922, 923*f*
vejiga-uretra, 919, 923*f*, 927, 928*f*
vesical
alteraciones del desarrollo, 902*f*, 928
envejecimiento, 902*f*, 928
lesión de la médula espinal, 1028
en neonatos, 902*f*, 928
patología, 902*f*, 928, 944, 944*f*
Reflujo
ductal intraprostático, en prostatitis, 660
de orina, intraprostática, 660
ureteroureteral, con duplicación ureteral de extremo ciego, 2228
urinario
después de resección transuretral de los conductos eyaculadores, 1712
prevención, para derivación urinaria ortotópica, 4214
vaginal, en niños, 2476
vesicoureteral
agenesia sacra, 2452
ano imperforado, 2264
anomalías
renales, 2264
y trastornos asociados, 2261
antibioticoterapia, y nefropatía por reflujo, 2257
en asociación
CHARGE, 2264
megavejiga-megauréter, 2264
VACTERL, 2264
VATER, 2182
aspecto de los cálices, y clasificación, 2247
características demográficas, 2240
cicatrices renales, 2016, 2028, 2046*f*, 2047, 2254
congénita, 2255, 2255*c*, 2255*f*
e hipertensión, 2259
posinfecciosas, 2029, 2046*f*, 2047, 2256, 2257*f*

consideraciones anatómicas, 2257, 2257*f*
edad de los pacientes, 2256
factores del huésped, 2258, 2259*f*
virulencia bacteriológica, 2257
clasificación, 2247, 2247*c*, 2247*f*
consideraciones anatómicas, 2243, 2243*f*
correlaciones
clínicas, 2242
funcionales, 2243
y crecimiento
corporal, 2261
renal, 2259, 2260*f*
después
de cirugía antirreflujo, 2279, 2280
de trasplante renal, 404
diagnóstico prenatal, 1953, 2240
errores, 1958
diagnóstico, 2242, 2248
dificultades, 2251
disfunción peristáltica, 434, 434*f*
distribución
por especies, 2241
racial, 2241
por sexo, 2240
con divertículos
de cálices, 2092
vesicales, 2263, 2263*f*, 2386
duplicación ureteral, 2262
y embarazo, 2264
en enfermedad neurológica, 1035
en esquistosomiasis urinaria, 837
estéril, y formación de cicatrices renales, 2256
estudios en gemelos, 2242
etiología, 2243
evaluación
urodinámica, 2254
de las vías urinarias
inferiores, 2250
superiores, 2252, 2252*f*, 2253*f*
fetal, 2240
evaluación y manejo posnatal, 1967
función renal, 2260
evaluación, 2252, 2252*f*, 2253*f*
genética, 2242
graduación, 2247, 2248*f*, 2265
herencia, 2242
en hermanos, 2242
historia natural, 2265
incidencia, 2240
distribución por edad, 2241, 2241*c*
insuficiencia renal, 2260
manejo, 2267
endoscópico, 2281, 2282*f*
farmacológico, 2267, 2268*c*
estudios clínicos, 2269, 2269*c*
indicaciones, 2267
pautas, 2268*c*
resultados, 2269, 2269*c*
grado, 2265
quirúrgicos, 2270
complicaciones, 2279
evaluación posoperatoria, 2279
indicaciones, 2267, 2270
pautas, 2268*c*
principios, 2270
reimplantación extravesical del uréter, 2276, 2278*f*
técnica(s), 2270
de Gil-Vernet, 2276, 2277*f*
de Glenn-Anderson, 2275, 2276*f*
de Lich-Gregoir, 2278, 2278*f*
de Lich-Gregoir/detrusorrafia, 2278, 2278*f*
de Politano-Leadbetter, 2270, 2272*f*, 2273*f*, 2274*f*
trigonal cruzada de Cohen, 2274, 2275*f*
uréteres duplicados, 2279
toma de decisiones, premisas, 2267
en megavejiga, 2386
en mielodisplasia, manejo, 2440, 2443*f*
en niños, 2246
asociado con síndromes de eliminación disfuncional e infecciones de las vías urinarias, 2475
cistouretrograma miccional, 2000
correlaciones clínicas, 2246
examen radiológico, 2000
incidencia, 2240, 2241*c*
patogenia, 2246
y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2037
obstrucción de la unión pieloureteral, 2181, 2182*f*, 2261, 2262*f*
en paciente
con epispadias, 2379
con extrofia, 2339
después de reconstrucción, 2350, 2352, 2367
con lesión de la médula espinal, 1035
patogenia, 989, 2243
persistencia
edad en el momento del diagnóstico, 2266, 2266*f*
grado, 2265
perspectiva histórica, 2240
posoperatoria, en reimplantación ureteral, 2279, 2280
prenatal, distribución por sexo, 1961
presentación clínica, 2248
presión de punto de pérdida del detrusor, 1136
primario, 2195, 2244
posición del orificio ureteral, 2255, 2256*f*
pruebas, 982
reparación de extrofia primaria completa, 2398, 2403
resolución espontánea, 2265
y riesgo de infecciones de las vías urinarias en el embarazo, 2037
screening, 2242
secundario, 2244
causas
anatómicas, 2244
funcionales, 2244
correlaciones clínicas, 2245
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311, 2311*f*
manejo, 2319
Sistema de Clasificación Internacional, 2247, 2247*c*, 2247*f*
terapia inyectable, 2847
trastornos predisponentes, 2195
tratamiento endoscópico, 2281, 2282*f*
integridad anatómica, 2282
materiales
heterólogos, 2282
inyectables autólogos, 2283
seguridad de los materiales, 2282
técnica, 2282
tratamiento laparoscópico, 2284, 2285*f*
con uréter ectópico, 2198
con válvulas uretrales posteriores, 2415
videourodinamia, 1005
Refuerzo de responsabilidad, para enuresis nocturna, 2483
Regímenes de intervención protectora, para insuficiencia renal crónica, 321
Región M, 925
Registro de volumen de pulso peniano, 1793
Regla de Weigert-Meyer, 1914, 2070, 2194, 2196*f*, 2226
para duplicación ureteral, 2262
excepción, 2226, 2226*f*
Regresión testicular, embrionaria, 2624
Regulación
por NFkB, de apoptosis, 358
transcripcional, receptor de andrógenos, 1374*f*, 1376
Reguladores genéticos, en insuficiencia renal progresiva, 315
Rehabilitación
del piso pelviano
definición, 1170
en incontinencia, 1169, 1170, 1185, 1186
electroestimulación (E-Stim), 1171
estimulación magnética, 1171
mixta, 1189
técnica(s)
avanzada, 1170, 1171
básica, 1170
pasiva, 1171
resumen, 1172
para vejiga hiperactiva, 1185
vesical, para vejiga desfuncionalizada, 1050
Relación(es)
aldosterona-renina, en hiperaldosteronismo primario, 3881
fuerza-
longitud, del músculo liso, 420, 421*f*
velocidad, del músculo liso, 421, 422*f*
de presión-longitud-diámetro, del músculo liso, 422, 422*f*
de resistencia uretral, 999, 1000
pasiva, 994
sexuales, cistitis asociada con, profilaxis antibiótica, 627
Relajantes
musculares
para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340*c*, 1341
para prostatitis, 674
del músculo liso, 1057
urofarmacología, 929*c*
Religión, y tasa de prostatectomía, 1433
Remanente del uraco, exéresis laparoscópica, 4057
Remedio(s) de hierbas, para disfunción eréctil, 1772
Renal Data System (USRDS) de los Estados Unidos, 378, 379*c*
Renina
control coordinado de presión arterial y homeostasis de volumen, 199, 200*f*
descubrimiento, 248
niveles en la vena renal, en hipertensión renovascular, 264
regulación, angiotensina II, 197
secreción
control nervioso, 197
efecto del péptido natriurético auricular, 187, 187*f*
mecanismo
barorreceptor, 197
de mácula densa, 197
síntesis, 196
en sistema renina-angiotensina-aldosterona, 253
Reninoma(es), 2926
Renografía. Véase también *Imágenes con radionúclidos*
cámara gamma, 452*f*
con captopril, en hipertensión renovascular, 264
diurético
en hidronefrosis, 2184
con megauréter, 2290, 2291*f*
de obstrucción de las vías urinarias, 450, 451*f*
mercaptoacetiltriglicina
en niños, 2001, 2045
en obstrucción de la unión pieloureteral, 2184*f*, 2185
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
con ureterocele, 2210
radionúclidos, en obstrucción de la unión pieloureteral, 2185
reforzada con captopril, en hipertensión renovascular, 264
Renovación de células troncales, testiculares, 1592
Reparación
de cistouretrocele. Véase *Reparación de la fascia paravaginal*

Reparación *(Cont.)*
de errores de apareamiento, 2876
de la escisión
de bases, 2876
de nucleótido, 2875
de extrofia primaria completa, 2395
técnica de desmantelamiento peniano con consideraciones anatómicas, 2396, 2396*f*, 2397*f*, 2398*f*
complicaciones, 2403
consideraciones quirúrgicas, 2398
cuidados
posoperatorios, 2397, 2398*f*
preoperatorios, 2397
para extrofia
de cloaca, técnica quirúrgica, 2401, 2402*f*, 2403*f*
vesical, técnica quirúrgica, 2399, 2399*f*, 2400*f*
oportunidad, 2396
principios y fundamento, 2396
resultados, 2402
de la fascia paravaginal
y colposuspensión de Burch, 1253
para incontinencia femenina, 1245, 1248, 1249*f*
material de sutura, 1245
resultados, 1249
prolapso vaginal ulterior, 1251
del hidrocele, 1727
abordaje
escrotal, 1727
inguinal, 1727
complicaciones, 1729
métodos, 1727
operación
en cuello de botella de Jaboulay, 1727, 1728*f*
de ventana, 1728, 1728*f*
técnica(s)
del bolsillo del dartos, 1728
de extirpación, 1727, 1728*f*
de plicatura, 1728, 1728*f*
de Lord, 1728, 1728*f*
en manga de viento, para formación de neocuerpo cavernoso, 1842, 1843*f*
Repolarización, de músculo liso ureteral, 414
Reproducción. Véase *Fertilidad; Embarazo*
masculina. Véase *Infertilidad, masculina*
Reprogénesis, como agente para terapia de inyecciones, 1291
Resección
en cuña, en nefrectomía parcial, 3956, 3957*f*
mediastínica, posquimioterapia, con tumores testiculares, 3216
transuretral
para cáncer
de próstata, muestras, 3319
de vejiga, 3086
complicaciones, 3089, 3090*f*
endoscópica, 3047
biopsia tisular del urotelio contiguo, 3047
efectos colaterales, 3047
evaluación preoperatoria, 3086
indicaciones, 3086
invasivo, 3068
cistectomía parcial versus, 3074
con lesiones papilares múltiples, 3088
sésiles, 3088
con quimioterapia, 3074
reestadificación, 3068
manejo posperatorio, 3089
superficial, quimioterapia ulterior, instilación inmediata, 3055, 3056*c*
técnica quirúrgica, 3087, 3087*f*, 3088*f*
de los conductos eyaculatorios, 1711, 1712*f*
de la próstata, 1512, 1561
anestesia, 1541
complicaciones, intraoperatorias, 1545
desventajas, 1477
estudios comparativos, 1527, 1551, 1552, 1553*c*
evaluación, 1540
extravasación, 1546
función ulterior del esfínter, técnica quirúrgica, 1156
hemostasia, 1545
hiponatremia por dilución, 1561
incontinencia ulterior
disfunción del esfínter y vesical, 1154, 1155*c*
factores de riesgo, 1155
patogenia, 1152
prevalencia, 1149, 1151
radiación, 1156
mejoría sintomática ulterior, 1547
perspectiva histórica, 1538
priapismo intraoperatorio, 1547
profilaxis antibiótica, 591
para prostatitis crónica, 676
resultados, 1547
tasa de mortalidad, 1547
técnica, 1541, 1542*f*
tratamiento antibiótico, 1541
ventajas, 1553
versus
incisión transuretral de la próstata, 1552*c*, 1553
observación vigilante, 1477
termoterapia con microondas transuretrales, 1528
vaporización transuretral de la próstata, 1551
de las vesículas seminales, 4250
Resectoscopia ureteral, 3637
Reserpina, disfunción eréctil, 1759, 1805
Reservorio(s)
para cateterismo continente, para derivación urinaria continente, 4166, 4167*f*
atención general, 4169
metodología, 4168
de colon derecho, 4224
para derivación urinaria continente, técnicas quirúrgicas, 4192, 4194*f*
con íleon terminal en invaginado, para derivación urinaria continente, 4178
cuidados posoperatorios, 4181
procedimientos, 4178, 4182*f*
engrapado en W, para derivación urinaria continente, técnicas quirúrgicas, 4193, 4196*f*
gástricos, para derivación urinaria continente, 4189, 4190*f*, 4191*f*
ileal
continente, para derivación urinaria continente, 4170, 4171*f*, 4172*f*
de Kock, ortotópico, 4219, 4220*f*
vesical, 4218
ileocolónico, 4224, 4226*f*
de Indiana, para derivación urinaria continente, 4181
atención posoperatoria, 4185
procedimiento, 4183, 4184*f*, 4185*f*
de Le Bag, 4224, 4226*f*
de Penn, para derivación urinaria continente, 4187, 4188*f*
rectosigmoide, para derivación urinaria continente, 4165, 4165*f*
sigmoide, 4224, 4227*f*
engrapado, para derivación urinaria continente, técnicas quirúrgicas, 4193, 4195*f*
de tipo
Mainz
para derivación urinaria de conducto, 4175
atención posoperatoria, 4175, 4178-4181*f*
procedimiento, 4175, 4176*f*
I, 2772
II, 2771
para derivación urinaria de conducto, 4165, 4165*f*
ortotópico, 4224, 4225*f*
vesical ileal, 4218
Resinferatoxina
acciones farmacológicas, a nivel del receptor, 937
para disfunción miccional, 1067
efectos
de la desensibilización, 938, 1068
de la excitación, 938
terapia intravesical, fundamento, 919, 1068
urofarmacología, 929*c*, 937, 938, 1067
Resistencia
a la atropina, 1053
multidroga, en carcinoma de células renales, 2931
parcial a los andrógenos, 2634
Resonancia magnética (RM), 156
de agenesia sacra, 2450, 2451*f*
anatomía normal, 158, 159*f*
de cáncer
de pene, 3236
de vejiga, 3015, 3029
invasor, 3068
de carcinoma de células renales, 2943, 2957, 2958*f*
contraindicaciones, 156
de diafragma pelviano, 1198, 1198*f*
de disrafismo espinal, 2449, 2449*f*
de divertículo uretral, 1318, 1320*f*
de enfermedad quística renal adquirida, 2162
del escroto, 158, 160
estudios de perfusión renal, 2185
evaluación de la función renal, 2184
de feocromocitoma, 3890, 3891*f*, 3892*f*
de fibrosis retroperitoneal, 455
gadolinio, 156
de glándula suprarrenal, 158, 160*f*
de hidronefrosis congénita, 2184
indicaciones, 157
de infecciones de las vías urinarias, 582
de litiasis urinaria, 3586
de masas renales, 2914
de nefronoptisis juvenil, 2134
en niños, 2001
de obstrucción
de la unión pieloureteral, 2184
de las vías urinarias, 453
del pene, 158, 161, 1801
ponderada
en T_1, 157, 157*c*
en T_2, 157, 157*c*
principios, 156
de prolapso de los órganos pelvianos, 1216, 1217*f*
de próstata, 158, 160, 163*f*
para punción percutánea, 3652
de quistes renales simples, 2153, 2155*f*
de riñón, 157, 158, 159*f*
en niños, 2045, 2046*f*
secuencias de pulsos, 156, 157*c*
de testículo, 158
de tumores de células germinales, 3159
del uréter, 160, 161*f*
ectópico, 2201
de vejiga, 158, 160, 162*f*
de vena cava preureteral, 2231
de las vesículas seminales, 158, 4239, 4240*f*
de volumen prostático, 1432
Respiración, en equilibrio ácido-base, 228, 231
Respuesta
inmune celular, 339
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 756
deficiente, 760
inmune humoral, 340
inmunológica, en infecciones de las vías urinarias, 579

Restos nefrogénicos, tumor de Wilms, 2704, 2705*c*, 2705*f*
Restricción de proteínas, dietas, para insuficiencia renal crónica, 322
Rete testis, 78, 373, 1580, 1580*f*, 1918
  displasia quística, 2143
Retención fecal
  en niños, 2473, 2474*f*
  urinaria
    aguda, en hiperplasia prostática benigna, 1449, 1451*c*, 1451*f*, 1452*f*, 1453*f*
      terapia con bloqueantes alfaadrenérgicos, 1487
    en ancianos, 1332
      manejo, 1341
    después de cirugía pelviana, 1039
    después de la terapia de inyecciones, 1286, 1288
    en discopatía lumbar, 1038
    en distrofia simpática refleja, 1028
    en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
    en enfermedad de Lyme, 1026
    en hiperplasia prostática benigna, 1562, 1563
      tratamiento farmacológico, 1474
    idiopática, neuromodulación, 1097, 1140
    con implantación de esfínter artificial, 1300
    inducida por fármacos, en ancianos, 1330, 1331, 1341
    en infección
      anogenital por virus herpes simple, 1040
      por virus herpes simple, 1040
    luego de prostatectomía radical, perineal, 3443
    en mujeres más jóvenes, 1045
    no obstructiva, farmacoterapia, 1091
    en pacientes infectados por HIV, 1026
    en parálisis cerebral, 1022
    posoperatoria, 1046
      con cirugía de suspensión retropúbica, 1250
      factores contribuyentes, 1046
      prevención, 1046
    psicógena, en niños, 2473
    en shock medular, 1029
    en síndrome
      de Isaacs, 1048
      de médula fijada, 1037
    con tumor encefálico, 1021
Retinitis pigmentaria, con nefronoptisis juvenil, 2133
Retinoblastoma(s), 2865*c*
Retinoides, efectos, sobre la próstata, 1382
Retraso del crecimiento
  acidosis tubular renal, 1936
  causas orgánicas, 1991, 1991*c*
  definición, 1991
  enfoque, por edad del niño, 1991, 1991*c*
  evaluación del paciente, 1987
  fuentes urológicas, 1991
  obstrucción de la unión ureteropélvica, 2182
  en síndrome de Bartter, 2017
Retroalimentación tubuloglomerular, en hemodinámica renal, 184
Retroperitoneo, 3, 5*f*
  colon, 17*f*, 18
  duodeno, 17, 17*f*
  fascia, 49
  fibrosis, 547. Véase también *Fibrosis retroperitoneal*
  grandes vasos, 6, 14*f*
  inervación
    autonómica, 14
    somática, 15, 16*f*
  páncreas, 17, 17*f*
  pared abdominal posterior, 3, 9*f*
Retrovirus
  biología, 751
  cáncer, 752
  como vectores de la terapia génica, 2898
  flujo de información genética, 752, 752*f*
  producción, desde las células infectadas, 752, 752*f*, 754
Revascularización del pene, 1833, 1850. Véase también *Cirugía vascular peniana*
  arteriografía preoperatoria, 1851, 1852*f*
  candidatos, 1851
  incisión, 1834
  insuficiencia, 1833
  técnica, 1851, 1851*c*, 1852*f*, 1853*f*
Rhizomucor, especies, 878
Rhizopus, especies, 878
rHu-EPO (eritropoyetina humana recombinante), para insuficiencia renal crónica, 331
Rifabutina
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 822*c*
Rifamato, dosificación y administración, 822*c*
Rifampicina
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 820, 822*c*
  farmacología, 820
  interacciones con azoles, 889*c*
  mecanismo de acción, 820, 820*c*
  nefritis tubulointersticial aguda, 2016
  resistencia mutacional, sitio, 820*c*
  para tuberculosis genitourinaria, 822
Rifapentina
  dosificación y administración, 822*c*
  efectos adversos y colaterales, 822*c*
Rifater, dosificación y administración, 822*c*
RigiScan, para prueba de tumescencia peniana nocturna, 1780, 1780*f*, 1782, 1783
Rimactane. Véase *Rifampicina*
Rinosporidiosis, 885
Riñón(es), 20
  abdominal, 2071*f*, 2072
  adenoma metanéfrico, 2919, 2919*f*
  adisplasia renal familiar, 2109, 2143
  agenesia, 2062
    bilateral, 2062, 2108
      anomalías asociadas, 2063, 2064*f*
      características, 2062, 2063*f*
      diagnóstico, 2064
        prenatal, 2065
      distribución sexual, 2062
      embriología, 2062
      genética, 2062
      incidencia, 2062
      en mujeres, 2064
      pronóstico, 2065
    defecto genético, 1911*c*
    diagnóstico prenatal, 1957
    con extrofia cloacal, 2374
    en los neonatos, 1975
    y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
    en paciente con epispadias, 2378
    reflujo vesicoureteral, 2264
    unilateral, 2065, 2109
      anomalías asociadas, 2066
      diagnóstico, 2068
      distribución por sexo, 2065
      embriología, 2065
      y función renal en la vida adulta, 1944
      incidencia, 2065
      del lado izquierdo, 2065
      pronóstico, 2069
      síndromes asociados, 2068
  en amebiasis, 855-856
  anatomía
    funcional, para técnicas percutáneas, 3643, 3644*f*
    macroscópica, 20, 24*f*
    microscópica, 21
    quirúrgica, 3918, 3918*f*, 3919*f*
  angiorresonancia magnética, 157
  anomalía(s)
    del ascenso, 2061, 2071
    clasificación, 2061
    de la forma y fusión, 2061, 2076
    en hombres, 1637
    en mujeres, clasificación, 2066*f*
    del número, 2061, 2062
    en paciente con extrofia, 2338
    reflujo vesicoureteral, 2264
    de la rotación, 2061, 2084, 2086*f*
    vascular, 2061, 2085
    del volumen y la estructura, 2061
  aplasia, 2143
    con duplicación ureteral, 2227
  arterias. Véase *Arteria(s) renal(s)*
  ascenso
    anomalías, 2071
    durante el desarrollo prenatal, 1906, 1909*f*
  de Ask-Upmark, 288, 2113
    características clínicas, 2114
    etiología, 2113
    histopatología, 2114
    tratamiento, 2114
  aspergilosis, 875, 875*f*, 876*f*
  calcificación, en tuberculosis, 811, 812*f*, 814*f*
  cálculos. Véase *Litiasis urinaria, renal*
  cambios anatómicos, después de obstrucción ureteral, 477
    fibrosis, 478, 479*f*
      estrategias para atacar, 480, 481*c*
    infiltrados celulares y citocinas, 480
    macroscópicos, 477
    microscópicos, 478
    proliferación y apoptosis celular, 478
  cambios microscópicos, después de obstrucción ureteral, 478
  coccidioidomicosis, 881
  corte transversal, 25*f*
  crecimiento
    compensatorio, en feto/neonatal, con masa renal funcionante reducida contralateral, 1941
    nefropatía por reflujo, 2259
    nomograma, 2260, 2260*f*
  desarrollo
    apoptosis celular, 1912
    control hormonal, 1939
    embrionario, 1901, 1902*f*, 1932
      mecanismos moleculares, 1907
    estudios de noqueo del gen, 1908
    expresión genética, 1907-1908, 1910*f*, 1911*c*
    genética molecular, 2103
    isquemia e hipoxia perinatal, 1943
    malformación o lesión, respuesta funcional, 1941
    obstrucción de las vías urinarias, respuesta funcional, 1942
    posnatal, 1933
    proliferación celular, 1912
  desarrollo funcional
    posnatal, 1933
  después de reparación de extrofia primaria completa, 2403
  diferenciación celular, uropatía obstructiva congénita, 1958
  en disco, 2076, 2077*f*, 2079, 2079*f*
  disgenesia
    defecto genético, 1911*c*
    definición, 2108
  displasia, 2109
    definición, 2109
    diabetes insípida nefrogénica, 2017
    con duplicación ureteral, 2227
    etiología, 2109
    histología, 2110, 2110*f*
    multiquístico. Véase *Riñón displásico multiquístico*
    y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
    en paciente con extrofia, 2338
    quística, 2109

Riñón(es) *(Cont.)*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
con uréteres ectópicos bilaterales de sistema único, 2205
uropatía obstructiva congénita, 1959
con válvulas uretrales posteriores, 2412
displásico multiquístico, 2141
aspecto en racimo de uvas, 2141, 2142*f*
bilateral, distribución sexual, 2142, 2143
características clínicas, 1994, 2141
definición, 2109
diagnóstico
diferencial, 1956
prenatal, 1955, 1955*c*
evaluación y manejo posnatal, 1969
etiología, 2141
evaluación, 2143, 2144*f*
hallazgos renales, 2141, 2142*f*, 2143, 2143*f*
con extrofia cloacal, 2374
fetal, aspecto ecográfico, 1951
forma quística sólida, 2141, 2142*f*
hallazgos renales, 2119*c*, 2143
histopatología, 2143, 2143*f*
incidencia, 2119*c*
y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
pronóstico, 2145
reflujo vesicoureteral, 2264
resultados, 2146, 2146*c*
en riñón en herradura, 2143, 2143*f*
tipo hidronefrótico, 2141, 2142*f*, 2143
tratamiento, 2145
y tumor de Wilms, 2145
unilateral, distribución por sexo, 2142
drenaje linfático, 33, 33*f*
duplicación
y obstrucción de la unión pieloureteral, 2182, 2182*f*
tipos, 2223-2225, 2224*f*
duplicado
definición, 2191
ecografía, 2208
con uréter bífido, embriología, 2194, 2195*f*
ecografía, 143, 145, 145*f*
en niños, 2000, 2044
ectopia cruzada por fusión, 1907
ectópicos
nefrolitotomía percutánea, 3765
urolitiasis, 3700
embriología, 1901, 1902*f*, 2106, 2106*c*, 2192
estadios anatómicos, 1901, 1902*f*, 1931, 1932*f*
mecanismos moleculares, 1907
embrionario, 1901, 1902*f*
aspecto ecográfico, 1949, 1950*c*, 1950*f*
control hormonal, 1939
desarrollo
estadios anatómicos, 1901, 1902*f*, 1931, 1932*f*
funcional, 1932
y desarrollo pulmonar, 1961
función, evaluación, 1933
lobulaciones, 20, 22*f*
respuesta(s)
a uropatía obstructiva congénita, 1960
inflamatorias, en uropatía obstructiva congénita, 1960
a lesiones, en uropatía obstructiva congénita, 1960
enano, 2114
enfermedad congénita
consecuencias de la función renal del adulto, 1944
defecto genético, 1911*c*
en equinococosis, 854, 856*f*
en esponja medular, 2156
características clínicas, 2157, 2157*f*
diagnóstico, 2157
genética, 2119*c*
hallazgos renales, 2119*c*
histopatología, 2157
pronóstico, 2158
tratamiento, 2158
evaluación radiológica, 982
examen físico, 97, 97*f*
excreción
ácida, 228. Véase también *Equilibrio ácido-base*
aldosterona, 230
angiotensina II, 230
cálculo, 229
cantidad neta, 229
concentración
de cloruros, 230
de potasio, 230
efectos nerviosos, 230
HCO_3-, 230
hormona paratiroidea, 230
P_{CO_2}, 230
péptido natriurético auricular, 231
pH, 230
receptores adrenérgicos, 230
titulable, 229
volumen extracelular, 230
de agua, medición, 218
de bases, 231. Véase también *Equilibrio ácido-base*
de calcio, 206, 210. Véase también *Calcio, reabsorción renal*
de fosfato, 211
de potasio, 200. Véase también *Potasio, excreción renal*
de uratos, 212, 213*f*
fármacos que afectan, 213*c*
pH, 213
volumen líquido extracelular, 212
extracción, en nefrectomía laparoscópica, 4002
fascia de Gerota, 25, 30*f*
fibras para el dolor, 41*f*, 42
ficomicosis, 878, 879*f*
flujo sanguíneo. Véase *Flujo sanguíneo renal*
en forma de L, 2076, 2077*f*, 2078, 2079*f*
formación de cicatrices
en niños, 2024, 2024*f*, 2026, 2027, 2027*f*, 2028*f*, 2045, 2046*f*, 2047
genética, 2034
en reflujo vesicoureteral, 2016, 2028, 2046*f*, 2047, 2255, 2256, 2257*f*. Véase también *Reflujo vesicoureteral, cicatrices renales*
función tubular
en lactante/niño, evaluación, 1935
en los neonatos, 1933
prenatal, 1933
con válvulas uretrales posteriores, 2413
fusionado unilateral
con ectopia
inferior, 2076, 2076*f*, 2078
superior, 2076, 2076*f*, 2079
hemorragia
con litotricia por ondas de choque, 3743, 3744*f*, 3747, 3748*f*
con traumatismo renal, 4069
en herradura, 1907, 2080, 2231
anomalías, 2082
descripción, 2081
diagnóstico, 2083, 2083*f*
prenatal, 2083
embriología, 2081, 2081*f*, 2082*f*
incidencia, 2080
irrigación, 2082, 2082*f*
istmectomía, 3990
nefrolitotomía percutánea, 3764
obstrucción de la unión pieloureteral, 2083, 2182, 2183*f*
en paciente con extrofia, 2338
pronóstico, 2083
riñón displásico multicéntrico, 2143, 2143*f*
signos y síntomas, 2083
tumores, 2084
urolitiasis, 3700
hipodisplasia, 2111
clasificación, 2111, 2111*c*
definición, 2109
con obstrucción uretral, 2115, 2116*f*
con orificio ureteral
anormal, 2114
normal, 2114
con obstrucción, 2114, 2115*f*
sin obstrucción, 2114
en síndrome de abdomen en ciruela pasa, 2116
hipoplasia, 2111
clasificación, 2111, 2111*c*
definición, 2109
con duplicación ureteral, 2227
y función renal en la infancia, 1944
en obstrucción congénita, 1958
en paciente con extrofia, 2338
segmentaria, 2113
verdadera, 2111
características clínicas, 2112
evaluación, 2112
histopatología, 2112
hipoxia
cistitis intersticial, 698
perinatal, respuesta funcional, 1943
histoplasmosis, 883
imágenes, en hiperplasia prostática benigna, 1471
inervación, 41
infecciones. Véase también *Infección(es)*
por *Candida*, 868
criptocócica, 877
en niños, pruebas, 2022
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
infestaciones parasitarias, 856
inflamación. Véase *Pielonefritis; Infecciones de las vías urinarias*
intersticio, desarrollo, en el neonato, 1934
jiba, 2076, 2077*f*, 2078, 2079*f*
lavados, con agentes antimicóticos, 872
lesión. Véase *Traumatismo, renal*
lóbulo, definido, 22
localización, en infecciones de las vías urinarias, 577
lumbar, 2071*f*, 2072, 2072*f*
malformaciones congénitas, y obstrucción de la unión pieloureteral, 2181
masas. Véase *Tumor(es) renal(es)*
en neonatos
control hormonal, 1939
recuperación de lesión, relación con el desarrollo normal, 1944
de Page, 288
papel, en homeostasis de volumen, 198, 199*f*
pelviano, 1907, 2071*f*, 2072, 2073*f*, 3700
con extrofia cloacal, 2374
nefrolitotomía percutánea, 3765
en paciente con extrofia, 2338
pielonefrítico. Véase *Pielonefritis*
poliquísticos. Véase *Poliquistosis renal autosómica recesiva; Riñón displásico multiquístico*
polo superior, aislamiento, en nefrectomía laparoscópica, 4002, 4005*f*
prolongaciones de los podocitos, 34, 34*f*
quiste(s). Véase *Quiste(s) renal(es)*
multilocular benigno, 2119*c*
reabsorción de magnesio, 211, 212*c*
reflujo vesicoureteral fetal, 2241
relaciones anatómicas, 22, 23, 29*f*
por delante, 23
posteriores, 22, 29*f*, 30*f*
resonancia magnética, 157, 158, 159*f*
en niños, 2001, 2045, 2046*f*
sarcoma de células claras, 2714
segmentos vasculares, 3919, 3919*f*
seudotumor, 2095, 2095*f*
sigmoideo (con forma de S), 2076, 2077*f*, 2078

en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2315*c*
solitarios
glomérulos, 313
en paciente con extrofia, 2338
supernumerarios, 2069
anomalías asociadas, 2070
características, 2069, 2070*f*
diagnóstico, 2071
embriología, 2069
incidencia, 2069
signos y síntomas, 2070
tamaño, durante el embarazo, 630
tomografía computarizada, 148, 149*f*, 151, 153*f*
en niños, 2045, 2046*f*
torácico, 2074
anomalías asociadas, 2075
descripción, 2075, 2075*f*
diagnóstico, 2075
embriología, 2074
incidencia, 2074
pronóstico, 2076
signos y síntomas, 2075
trasplante. Véase *Trasplante renal*
traumatismo. Véase *Traumatismo, renal*
tuberculosis, patología, 811, 812*f*, 814*f*
tubulogénesis, mecanismos moleculares, 1907, 1910*f*
unipapilar, 2094
vasculatura, 26, 31*f*. Véase también *Arteria(s) renal(es); Flujo sanguíneo renal (FSR); Flujo plasmático renal; Vena(s) renal(es)*
angiotomografía, 150
anomalías, 2061, 2086
consideraciones quirúrgicas, 30
desarrollo, 1912
variantes anatómicas, 28, 32*f*
Risa, incontinencia, 2475
Rizotomía sacra
para desnervacioners vesicales, 1074
selectiva, para desnervación vesical, 1074
RM. Véase *Resonancia magnética (RM)*
RNA. Véase *Ácido ribonucleico (RNA)*
Robinul. Véase *Glucopirrolato*
Rofecoxib, para prostatitis, 674, 678*c*
Rol de sexo, 2618
Rotación, anomalías, del riñón, 2084, 2086*f*
Rubéola fetal, hipospadias, 2498*c*
Ruptura(s)
del DNA de doble cadena, reparación, 2877
por tensión inducida por compresión, fragmentación de cálculos, 3739, 3741*f*

S

Sabal serrulata, extracto, mecanismo de acción, 1501
Sacarina, como factor de riesgo para cáncer de vejiga, 2990
Sacro, 43, 44*f*
Sala de urodinamia, 2001
Salmonella
paratyphi, infección, en esquistosomiasis urinaria, 835
typhi, infección, en esquistosomiasis urinaria, 835
Salpingitis, coccidiódica, 882
Sangrado. Véase *Hemorragia*
Sangre, autóloga
para prostatectomía a cielo abierto, 1563, 1570
terapia de inyecciones, 1281
Sarcoidosis
diabetes insípida nefrogénica, 2017
hipercalcemia asociada, 3560
nefritis tubulointersticial aguda inmune, 2016
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 762, 767
Sarcoma(s), 2865*c*
de células claras, del riñón, 2714
de Kaposi
de los genitales masculinos, 785, 798*f*
del pene, 3229
de la pelvis renal y los uréteres, 3025
del pene, 3256
de Kaposi, 3229
de próstata, 3321
aspecto ecográfico, 3337
renal, 2965, 2966*f*
de células claras, 2714
de vejiga, 3021
de vesículas seminales, 4243
Sarcoplasma, de células de músculo liso ureteral, 411
Sarcoptes scabiei, en escabiosis, 744
Saturación, formación de cálculos, 3544
SCH 23390, urofarmacología, 943
Schistosoma
haematobium. Véase también *Esquistosomiasis*
biología, 829
cercarias, 830
ciclo vital, 829, 829*f*
control, 839
esquistosómulo, 830, 831*f*
huevos, 829, 830, 830*f*, 832, 836
miracidios, 830
pruebas serológicas, 836
intercalatum, 830
japonicum, 833
infección genitourinaria, 854
mansoni, 830, 832, 847
efectos renales, 856
infección genitourinaria, 854
Secale cereale, extracto, para hiperplasia prostática benigna, 1503, 1503*c*
Secreción(s)
cervicales, HIV en la transmisión, 770
prostásicas, 592
exprimidas, en el sedimento urinario, 116. Láminas color l-18 a l-19
prostáticas
ácido cítrico, 1394
cinc, 1397
colesterol, 1396
componente/s
del complemento C3, 1401
no peptídicos, 1394
fosfatasa ácida prostática, 1398*c*, 1400
fosforilcolina, 1396
fructosa, 1395
inmunoglobulinas, 1401
lípidos, 1396
poliaminas, 1395
prostaglandinas, 1396
proteínas, 1397, 1398*c*
94 específica de la próstata, 1398*c*, 1400
transferrina, 1401
y transporte de fármacos, 1402
uretral, en antecedentes del paciente, 95
Secuencias de pulsos, en resonancia magnética, 156, 157*c*
Sed, 215
Sedimento
en análisis de orina, 114. Véase también *Análisis de orina, microscopia del sedimento*
urinario
análisis, en hematuria, en niños, 2007
examen, en niños, 1998
en insuficiencia renal aguda, 305, 305*c*
preparación de la muestra, 114
técnica, 114
Segmento(s) intestinal(es)
anatomía quirúrgica, 4104, 4104*f*
del colon, 4105, 4105*f*
de estómago, 4104, 4104*f*
de intestino delgado, 4104
aspecto(s) neuromecánico(s), 4144
actividad motora, 4145, 4145*f*
relaciones volumen-presión, 4144, 4144*f*
en cirugía reconstructiva, 4103
aislado, complicaciones, 4119, 4119*f*
anatomía quirúrgica, 4104, 4104*f*, 4105*f*
anastomosis. Véase *Anastomosis intestinal*
estoma(s) abdominal(es), 4119
complicaciones, 4121
ileostomía en asa terminal, 4120, 4121*f*
liso, 4120
en tetilla (en "pimpollo"), 4120, 4120*f*
preparación intestinal, 4107
antibiótica, 4109, 4109*c*
diarrea, 4109
mecánica, 4107, 4108*c*
selección, 4106
para cistoplastia de ampliación
elección, 2765
manejo, 2749
desepitelizados, 2831
enlongación, en segmentos intestinales aislados, 4119, 4119*f*
Selectinas, 1380
en células T vírgenes (sin experiencia con el antígeno), 361
Selectividad de órganos, de los fármacos, 1054
Selenio, como factor de riesgo para cáncer de próstata, 3295, 3304
Sello mucoso, 966
Semen
características físicas, 1621
células redondas, 1622, 1633
coagulación, 1401, 1605
componentes, y función de los espermatozoides, 1605
cultivo, 1633
especies reactivas al oxígeno, pruebas, 1640
funciones, 1605
hiperviscosidad, 1621
HIV, 769
extracción, 1661
leucocitos, rango de referencia, 1625
licuefacción, 1401, 1605, 1621
no licuefacción, 1621
pH, 1624
rango de referencia, 1625
procesamiento, técnicas reproductivas asistidas por computadora, 1659
recolección, 1620
tinción de leucocitos, 1633
volumen, rango de referencia, 1625
Semenogelina, 1401
Semilla de calabaza. Véase *Cucurbita pepo*
Seminoma(s)
anaplásico, 3149
clasificación histológica, 3149
espermatocíticos, 3149
típico, 3149
tratamiento, 3162, 3163*f*, 3164
para enfermedad estadio
I, 3163*f*, 3164, 3164*c*, 3165, 3166*c*
IIA y IIB, 3165
IIC y III, 3166, 3167*c*
para masas residuales posquimioterapia, 3166
tumores de células germinales no seminomatosos versus, 3218
de vesículas seminales, 4244
vigilancia, 3165, 3166*c*
Senequan. Véase *Doxepina*
Seno(s)
dérmico dorsal, 1036
genitourinario, en niños, cistouretrografía miccional, 2000
de Guérin, 1922
prostáticos, 65
renal
urogenital, 1352, 1921*f*, 1922
anomalías, 2661, 2661*f*
anamnesis y examen físico, 2662, 2662*f*, 2663*f*
evaluación, 2661

Seno(s) *(Cont.)*
radiológica y endoscópica, 2664, 2664*f*, 2665*f*
formación, 1913, 1913*f*
persistente
puro, 2661, 2662*f*
en trastornos intersexuales, 2661, 2661*f*
Sensibilidad vesical, 986
clasificación, 1135
International Continence Society, 973
en diabetes mellitus, 1041
con disfunción miccional neurogénica, 1015, 1015*c*
en distrofia simpática refleja, 1028
envejecimiento, 948
en paciente con accidente cerebrovascular, 1019
en síndrome de la médula fijada, 1037
urotelio, 936
Sensorio, alteración, con derivación urinaria intestinal, 4140
Señales
neurocrinas, 1365, 1366*f*
paracrinas, 1365, 1366*f*, 1384
en la próstata, 1419, 1419*f*
Separación, instrumentación endoscópica, 3810, 3810*f*
Sepsis. Véase también *Shock séptico*
con anastomosis intestinales, 4116
como complicación de la nefrostomía percutánea, 3662
definiciones, 617*c*
en neonatos
emergencia urológica, 1970*c*
manejo, 1976
en niños, signos y síntomas, 1994
obstrucción de la unión pieloureteral, 2182
Serenoa repens, extracto
para hiperplasia prostática benigna, 1501, 1501*c*, 1503*c*
mecanismo de acción, 1501
Seromycin. Véase *Cicloserina*
Serotonina
efecto, sobre la función uretereal, 438
en función sexual, 1747, 1806
en hombres, 1753
en mujeres, 1877, 1886
urofarmacología, 936, 941
Sertralina
disfunción eréctil, 1806
priapismo, 1762*c*
Sesgo, definición, 1475
Seudodisinergia
características electromiográficas, 1043
causas, 1043
definición, 1043
con enfermedad cerebrovascular, 1020
en esclerosis múltiple, 1025
con tumor encefálico, 1021
Seudodivertículos, uretrales, 1317
Seudoefedrina
para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1078
dosificación y administración, 1078
incontinencia, 1132
para incontinencia, 1173
geriátrica, 1342
urofarmacología, 929*c*, 2435*c*
Seudoextrofia, 2339, 2339*f*
Seudohermafroditismo
femenino, 2626
administración materna de agentes progestacionales sintéticos, 2630
hiperplasia suprarrenal congénita, 2626, 2627*f*
masculino, 1646, 2631
aplasia de células de Leydig, 2631
defectos del receptor y del posreceptor de andrógenos, 2633
deficiencia de 5alfa-reductasa, 2635, 2636*f*
disgenésico, 2622
trastornos de la síntesis de testosterona, 2631
Seudohiponatremia, 219
Seudoincontinencia, poshisterectomía, 1304
Seudoobstrucción intestinal, con anastomosis intestinales, 4118
Seudosarcoma(s), en cáncer de vejiga, 2994
Seudosíndrome del abdomen en ciruela pasa, 2316
Seudotumor, de riñón, 2095, 2095*f*. Véase también *Tumor(es) renal(es)*
Seudoureterocele, 2200, 2209
Sexo
cromosómico, 2609, 2610*f*
y velocidad de flujo máximo (Qmax) en la uroflujometría, 993, 994*c*
Shigella dysenteriae, síndrome urémico-hemolítico, 2012
Shock
medular
definición, 1029
disfunción miccional, 970, 972, 973, 1029
distensibilidad vesical, 986
vejiga neurogénica refleja ulterior, 971
séptico, 616
anticuerpos contra endotoxinas, 617
bacteriología, 619, 620*c*
citocinas, 618, 619*f*
componentes de la pared bacteriana, 617
definición, 617*c*
diagnóstico, 620
fisiopatología, 617, 618*f*
manejo, 620, 621*c*
presentación clínica, 619
Sífilis, 740*c*
estadios clínicos y diagnóstico, 742
etiología, 742
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
secundaria, lesiones papuloescamosas, 781
tratamiento, 742, 742*c*
Signo
de la cerradura, 1950*c*, 1951, 1952*f*
del dedo de guante, 1994
Silastic, para procedimientos de cabestrillo, 1266
complicaciones, 1273
Sildenafil-Trimix, 1813
Siliconas, microimplantes, terapia de inyecciones, para incontinencia de esfuerzo femenina, 1258
Síndrome(s)
4-q, anomalías genitourinarias, 1986*c*
de las 10 P, anomalías genitourinarias, 1986*c*
10-q, anomalías genitourinarias, 1986*c*
11-q, anomalías genitourinarias, 1986*c*
de las 20 P, anomalías genitourinarias, 1986*c*
de Aarskog, criptorquidia asociada, 2576*c*
de Aarskog-Scott, afectación multisistémica, 1985*c*
del abdomen en ciruela pasa, 2309
en adulto, características clínicas, 2316
afectación
multisistémica, 1985*c*
orgánica, 2309
anomalías
cardíacas, 2314*c*, 2317
extrogenitourinarias, 2313, 2314*c*
gastrointestinales, 2314*c*, 2315
genitourinarias, 2310
pulmonares, 2314, 2314*c*, 2315, 2315*c*, 2317
características clínicas, 1994, 2316
categoría
I, 2315, 2315*c*, 2317
II, 2315*c*, 2316, 2317
manejo, 2317
pronóstico, 2317
categoría III, 2315*c*, 2316, 2317
manejo, 2317, 2318*f*
causa, 2310
clasificación, 2315, 2315*c*, 2317
criptorquidia, 2310, 2312
manejo, 2323
defectos de la pared abdominal, 2309, 2313, 2314*f*
corrección quirúrgica, 2320*f*, 2321*f*, 2324, 2325*f*
y monosomía, 2317
deformidades ortopédicas, 2314*c*, 2315
derivación urinaria, transitoria, 2319
diagnósico, 1984
evaluación inicial, 2317
prenatal, 2309, 2315
diagnóstico prenatal, 2309, 2315
divertículo
del uraco, 2389
vesical, 2386
ecografía, 2309, 2317, 2317*f*
epidemiología, 2309
espectro clínico, 2315*c*, 2316
fertilidad, 2313
fisiopatología, 2310
genética, 2316
hipodisplasia renal, 2116
incidencia, 2309
incompleto, 2316
infertilidad, 1649
en lactante, características clínicas, 2316
manejo, 1975, 1984, 2317
in utero, 2315
no quirúrgico, 2318, 2319
quirúrgico, 2319, 2320*f*, 2321*f*, 2322*f*, 2323*f*, 2324*f*, 2325*f*
oportunidad, 2319
megauréter, 2288
megauretra, 1952, 1953*f*, 2312, 2313*f*, 2424
micción, 2311
en la mujer, 2316
en el niño, características clínicas, 2316
pene, 2312, 2313*f*
pronóstico, 2309, 2315, 2326
reflujo vesicoureteral, 2311, 2311*f*
riñones, 2310, 2315, 2315*c*, 2316, 2317
y síndrome de Turner, 2317
testículo, 2312
y trisomía
13, 18, 2316, 2317
uretra, 2310, 2311*f*, 2312, 2312*f*, 2315
manejo quirúrgico, 2320, 2323*f*
válvulas uretrales posteriores, 2407
vejiga, 2309, 2311, 2312*f*
manejo quirúrgico, 2320
AEC, hipospadias, 2498*c*
de alcohol fetal, hallazgos renales, 2144*f*
de alfa talasemia/retardo mental ligado al cromosoma X, hipospadias, 2498*c*
de Alport, 2012, 2014
características clínicas, 2012
de Alstrom, 2133
aórtico medio, que afecta la arteria renal, 288, 288*f*
de Bardet-Biedl, 2133
de Bartter, 194
afectación renal, 2017
signos y síntomas, 2017
clásico (tipo 2), 2017
neonatal (tipo 1), 2017
tipo 2. Véase *Síndrome de Gitelman*
de Beckwith-Wiederman, 2701
afectación multisistémica, 1985*c*
cáncer asociado, 2865*c*
características clínicas, 1994
criptorquidia asociada, 2576*c*
hipospadias, 2498*c*
tumor de Wilms, 2868
de Borjeson-Forssman-Lehmann, criptorquidia asociada, 2576*c*
de Brachmann-de Lange, hipospadias, 2498*c*

de Carpenter
  afectación multisistémica, 1985*c*
  criptorquidia, 2576*c*
de células de Sertoli solas, 1641*f*, 1642
  espermatogénesis, 1652
  etiología, 1652
  recuperación de espermatozoides, 1716
cerebro-
  hepato-renal, hipospadias, 2498*c*
  óculo-facial, afectación multisistémica, 1985*c*
de los cilios inmóviles, 1617, 1619
de la cola de caballo, 1038
de compresión de la cola de caballo, priapismo, 1762
del conducto de Müller persistente, 2637
de Cornelia de Langer. Véase también *Síndrome de Brachmann-de-Lange*
  afectación multisistémica, 1985*c*
craniofrontonasal, hipospadias, 2498*c*
Cri-Duchat, criptorquidia, 2576*c*
de criptooftalmía, hipospadias, 2498*c*
de Curran, afectación multisistémica, 1985*c*
de Cushing, 3858, 3859*c*, 3860, 3860*f*, 3861*c*
  adenomas suprarrenales, 3866
  carcinoma suprarrenal, 3870
  diagnóstico de laboratorio, 3861, 3862*f*, 3863*f*
  durante el embarazo, 3866, 3866*f*
  infertilidad masculina, 1646
  localización radiológica, 3863, 3863*f*
  tratamiento, hormona adrenocorticotrófica ectópica, 3865, 3865*f*
CHARGE
  afectación multisistémica, 1985*c*
  reflujo vesicoureteral, 2264
de Lange. Véase *Síndrome de Brachmann-de Lange*
de deleción
  4p, hipospadias, 2498*c*
  11p, hipospadias, 2498*c*
  13p, hipospadias, 2498*c*
de Denys-Drash, 2622, 2701
  tumor de Wilms, 2868
de displasia ectodérmica de Rapp-Hodkin, hipospadias, 2498*c*
de dolor
  abdominal recurrente, 1988*c*
  pelviano crónico. Véase también *Cistitis intersticial; Prostatisis*
    algoritmo diagnóstico, 670, 670*f*
    citocinas, 670
    clasificación, 662-663
    evaluación del síntoma, 664, 666*f*
    patogenia, 662, 662*f*
    presentación clínica, 663, 664*f*
    secreción prostática exprimida, 668, 668*f*
    tratamiento
      estrategias, 677, 677*f*, 678*c*
      farmacológico, 671
de Donohue, afectación multisistémica, 1985*c*
de Down (trisomía 21)
  anomalías genitourinarias, 1986*c*
  e hidronefrosis, 1957
  quistes renales, 2136*c*
de Drash, afectación multisistémica, 1985*c*
de Dubowitz
  afectación multisistémica, 1985*c*
  hipospadias, 2498*c*
de duplicación
  4p, hipospadias, 2498*c*
  9p, hipospadias, 2498*c*
  10p, hipospadias, 2498*c*
de Eagle-Barrett, 2309
de Edwards. Véase *Trisomía 18 (síndrome de Edwards)*
de Ehlers-Danlos
  afectación multisistémica, 1985*c*
  disfunción miccional, 1049
  divertículo vesical, 1049, 2386
  fisiopatología, 1049
  megavejiga, 2386
  prolapso de los órganos pelvianos, 1196
de eliminación disfuncional, de la infancia, 2465, 2465*c*
  asociada con reflujo e infecciones de las vías urinarias, 2475
  definición, 2465
  evaluación, 2465, 2466*f*
de Elsberg, 1040
de Escobar
  criptorquidia, 2576*c*
  hipospadias, 2498*c*
del eunuco fértil, 1642, 1644
de Fanconi, 2017
  acidosis renal tubular, 1937
  formas adquiridas, 2017
de fatiga crónica, y cistitis intersticial, 690*f*, 691
FG
  criptorquidia asociada, 2577*c*
  hipospadias, 2498*c*
de fisura-displasia ectodérmica-anquiloblefarón, hipospadias, 2498*c*
de Fowler, 1045
de Fraser
  afectación multisistémica, 1985*c*
  criptorquidia, 2498*c*
  hipospadias, 2498*c*
de Freeman-Sheldan, criptorquidia, 2577*c*
de Fryns
  criptorquidia, 2577*c*
  hipospadias, 2498*c*
G, afectación multisistémica, 1985*c*
de Gilbert, en niños, 1988*c*
de Gitelman, 195
  afectación renal, 2017, 2018
de Goodpasture, anticuerpos antimembrana basal glomerular, 2013
de Guillain-Barré
  disfunción miccional, 1042
  fisiopatología, 1042
de Hay-Wells, hipospadias, 2498*c*
de hemangioma facial, hipomelia-hipotricosis, hipospadias, 2498*c*
de hematuria-disuria, luego de cistoplastia de ampliación, 2760
hepatorrenal, 297. Véase también *Uremia, prerrenal*
de hidantoína fetal, hipospadias, 2498*c*
hidroletal, hipospadias, 2498*c*
de Hinman, 1043
  características clínicas, 2466-2467, 2467*f*
  diagnóstico urodinámico, 2467
  etiología, 2468
  tratamiento, 2469, 2470*f*
  uropatología, 2465
de hiperperistaltismo intestinal-microcolon, megacistis, 2386
de hipertelorismo e hipospadias, 2498*c*
de Holt-Oram, afectación multisistémica, 1985*c*
de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), 751. Véase también *Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)*
  afectación del tracto genitourinario, 765
  análisis de orina, 770
  aspergilosis, 765, 766, 874
  blastomicosis, 880
  cáncer testicular, 768
  carcinoma cervical invasor, 768
  citomegalovirus, 765, 769
  coccidioidiomicosis, 881
  criptococosis, 877
  definición de los casos, 756, 759, 760*c*
  disfunción miccional, 769, 1026
  enfermedad renal, 768
  epidemiología, 762
  esquistosomiasis, 831
  ficomicosis, 878
  gangrena de Fournier, 769
  histoplasmosis, 883, 884
  infección(es)
    por *Candida*, 867
    epididimarias, 766
    oportunistas, 759, 760*c*
    penianas, 766, 766*f*
    por *Pneumocystis carinii*, 761, 762
    prostáticas, 766
    testiculares, 766
    uretrales, 766
  inmunidad celular, 756
    deficiente, 756
  insuficiencia renal aguda, 301
  linfadenopatía, 766
  linfoma no Hodgkin, 768
  neoplasias urológicas, 767
  sarcoma de Kaposi, 762, 767
  toxoplasmosis, 765, 766
  tratamiento
    fármacos actuales aprobados, 758*c*
    inhibidores
      no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 758, 758*c*
      nucleósidos de la transcriptasa inversa, 758, 758*c*
    quimioterapia antirretroviral, 758, 758*c*
      de combinación, 759
  tuberculosis, 809
del intestino
  corto, con extrofia cloacal, 2374
  irritable, en niños, 1988*c*
de Isaacs
  características clínicas, 1048
  disfunción miccional, 1048
de Ivemark
  características clínicas, 2136*c*
  displasia renal, 2136*c*
  genética, 2136*c*
  quistes renales, 2136*c*
  secuelas renales, 2136*c*
de Johanson-Bizzard
  criptorquidia, 2577*c*
  hipospadias, 2498*c*
de Kallmann, 1576, 1618, 1643, 2068
  criptorquidia asociada, 2577*c*
de Kartagener, 1617, 1659
de Killian/Teschler-Nicola, hipospadias, 2498*c*
de Klinefelter, 1926, 2618
  anomalías genitourinarias, 1647, 1986*c*
  diagnóstico, 1647
  fenotipo, 1647
  forma clásica, 1647
  genética, 1647
  hipospadias, 2498*c*
  infertilidad, 1647
  sin mosaico, recuperación de espermatozoides, 1717
  patrón en mosaico, 1647
lácrimo-aurículo-dento-digital, hipospadias, 2498*c*
LADD, con hipospadias, 2498*c*
de Laurence-Moon-Biedl
  afectación multisistémica, 1985*c*
  infertilidad, 1645, 1649
de léntigos múltiples
  criptorquidia asociada, 2577*c*
  hipospadias, 2498*c*
de Lenz-Majewski, hipospadias, 2498*c*
de Leopard, hipospadias, 2498*c*
de Levy-Hollister, hipospadias, 2498*c*
de Li-Fraumeni, 2865*c*
de Lowe, criptorquidia asociada, 2577*c*
de Lynch. Véase *Cáncer colorrectal no polipósico hereditario*
de Marden-Walker, hipospadias, 2498*c*
de Mayer-Rokitansky, afectación multisistémica, 1985*c*
  -Küster-Hauser, 2109, 2637, 2648, 2649*f*
    hallazgos asociados, 2649
    reemplazo vaginal, 2649
      neovagina
        cutánea, 2650, 2651*f*

Síndrome(s) *(Cont.)*
intestinal, 2651, 2652*f*, 2653*f*
de McDonough, criptorquidia asociada, 2577*c*
de Meckel, 2136*c*
-Gruber
afectación multisistémica, 1985*c*
criptorquidia asociada, 2577*c*
de la médula fijada, disfunción miccional, 1037
de Menkes
afectación multisistémica, 1985*c*
divertículo vesical, 2386
de Miller-Dieker, criptorquidia asociada, 2577*c*
de mixoploidía diploide o triploide, hipospadias, 2498*c*
del mosaico de Pallister, hipospadias, 2498*c*
de nefritis-uveítis, nefritis tubulointersticial aguda, 2016
nefrótico
en anemia de células falciformes, 2013
congénito, 2016
definición, 2015
glomeruloesclerosis segmentaria focal, 2015
en niños, 2015
cambios mínimos, 2015
definición, 2015
en púrpura de Henoch-Schönlein, 2012
de Noonan
criptorquidia asociada, 2578*c*
fenotipo, 1648
genética, 1648
infertilidad, 1648
óculo-génito-laríngeo de Opitz, hipospadias, 2498*c*
de Ochoa, afectación multisistémica, 1985*c*
de los ojos de gato, anomalías genitourinarias, 1986*c*
de Opitz
afectación multisistémica, 1985*c*
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
de Opitz-Frías, hipospadias, 2498*c*
orofaciodigital, 2136*c*
oto-palato-digital, tipo II
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
de pancitopenia de Fanconi, hipospadias, 2498*c*
paraneoplásicos, con carcinoma de células renales, 2938, 2939*c*
de Patau. Véase *Trisomía 13 (síndrome de Patau)*
del periné descendido, 1208
de Perlman, criptorquidia asociada, 2578*c*
de Peter
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
de polaquiuria diurna, en niños, 2476
de Potter, 1961, 2062, 2408
manejo, en el neonato, 1975
de Prader-Willi, 1645
afectación multisistémica, 1985*c*
anomalías genitourinarias, 1986*c*
criptorquidia asociada, 2578*c*
infertilidad, 1645, 1649
de regresión caudal, 2646
afectación multisistémica, 1985*c*
de Reifenstein, 2634
de Reiger, hipospadias, 2498*c*
de Reiter, 780, 796*f*, 4268
del remanente ovárico, 461
renalretiniano, 2133
de resección transuretral, 1546
de resistencia a los andrógenos, 1646
y desarrollo de hipospadias, 2494
de Reye, aspirina, 1992
de Robert, afectación multisistémica, 1985*c*
de Robinow, afectación multisistémica, 1985*c*
RTUP, 1535, 1546, 1561
de Rubenstein-Taybi
afectación multisistémica, 1985*c*
criptorquidia asociada, 2578*c*
de Rudiger, afectación multisistémica, 1985*c*
de Russell-Silver
afectación multisistémica, 1985*c*
hipospadias, 2498*c*
de Schinzel-Giedson, hipospadias, 2498*c*
de Seckel
afectación multisistémica, 1985*c*
criptorquidia asociada con, 2578*c*
de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH), en hiponatremia, 222, 222*c*
de Senior-Loken, 2133
anomalías asociadas, 2118*c*
hallazgos renales, 2118*c*
incidencia, 2118*c*
de Senter-KID, criptorquidia asociada, 2578*f*
de seudotalidomida, hipospadias, 2498*c*
de Sézary, 786
de Shprintzen, hipospadias, 2498*c*
de Shy-Drager. Véase también *Atrofia multisistémica*
características clínicas, 1024
disfunción miccional, 1015*c*, 1024
de Simpson-Golabi-Behmel
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
de Sipple, 3888
de Sjögren
y cistitis intersticial, 691
nefritis tubulointersticial aguda inmune, 2016
de Smith-Lemli-Opitz
afectación multisistémica, 1985*c*
criptorquidia asociada, 2578*c*
hipospadias, 2498*c*
de Stauffer, en carcinoma de células renales, 2939
de suspensión de antiandrógenos (rebote), 3504
del testículo desaparecido, 1649
TKCR, criptorquidia asociada, 2578*c*
de Townes-Brocks, hipospadias, 2498*c*
del tracto de salida vesical, secuelas urológicas asociadas, 95
de la tríada, 2309
de tridiona, hipospadias, 2498*c*
de trimetadiona fetal, hipospadias, 2498*c*
de trisomía
4p
anomalías genitourinarias, 1986*c*
hipospadias, 2498*c*
9p, hipospadias, 2498*c*
de Turner, 1926, 2620, 2620*f*
anomalías genitourinarias, 1986*c*
características clínicas, 1993
coartación de aorta con signos y síntomas, 1993
riñón en herradura, 2082
y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
urémico-hemolítico
en niños, 2012
diarreico versus no diarreico, 2012
pronóstico, 2012
en receptor de trasplante renal, 381, 2012
tratamiento, 2012
de urgencia miccional-incontinencia, en niños, 2471
de valproato fetal, hipospadias, 2498*c*
de Varadi-Papp, criptorquidia asociada, 2579*c*
velocardiofacial, hipospadias, 2498*c*
de vestibulitis vulvar, 1887
y cistitis intersticial, 691
WAGR, 2868
de Weaver, criptorquidia asociada, 2579*c*
de Williams, divertículo vesical, 2386
de Wolf-Hirschhorn, anomalías genitourinarias, 1986*c*
de Wolfram, afectación multisistémica, 1985*c*
de Wunderlich, 2922
XXXXY
anomalías genitourinarias, 1986*c*
hipospadias, 2498*c*
XXXY
anomalías genitourinarias, 1986*c*
hipospadias, 2498*c*
XXXY/XXXXY, criptorquidia asociada, 2579*c*
XXY
anomalías genitourinarias, 1986*c*
hipospadias, 2498*c*
XYY
anomalías de la espermatogénesis, 1648
fenotipo, 1648
hipospadias, 2498*c*
de Young, 1618
de Zellweger
afectación multisistémica, 1985*c*
características clínicas, 2136*c*
genética, 2136*c*
hipospadias, 2498*c*
quistes renales, 2136*c*
secuelas renales, 2136*c*
Sinéresis
definición, 1291
con terapia con inyección de politetrafluoroetileno (PTFE), 1286
Sínfisis del pubis
anomalías
en paciente
con epispadias, 2378
con extrofia, 2335, 2336*f*, 2340
diastasis, en el paciente con epispadias, 2378
Síntomas
de almacenamiento, 978
miccionales, 978
urinarios irritantes, 978, 1023
en antecedentes del paciente, 90
en disfunción del cuello vesical, 1044
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
con endometriosis vesical, 1050
con prolapso de los órganos pelvianos, 1209
en síndrome de la médula fijada, 1037
urinarios obstructivos, 978, 1023
en antecedentes del paciente, 91, 92*c*
en disfunción del cuello vesical, 1044
Sirenomelia, en agenesia renal bilateral, 2064
Siringomielia, disfunción miccional, 1027
Sirolimo
como inmunosupresor, 397, 398*c*, 398*f*
toxicidad, blanco en sistemas orgánicos, 400*c*
Sistema(s)
bífido, definición, 2191
buffer
bicarbonato, 227
en equilibrio ácido-base, 228, 228*f*, 231
de cámara, para laparoscopia, 3804
de células APUD, feocromocitomas, 3888
colector
obstrucción, drenaje percutáneo
con obstrucción
sin infección, 3662
infectada, 3663
opacificación, para nefrolitotomía percutánea, 3752, 3752*f*
renal, 34. Véase también *Cáliz renal; Papilas renales; Pelvis renal; Túbulos renales*
anatomía
microscópica, 34, 34*f*, 35*f*
quirúrgica, 3919, 3920*f*
anomalías, 2061, 2091

atonía del músculo liso, durante el embarazo, 630
corticales
concentración y dilución urinaria, 217
excreción de potasio, 201, 202*f*
reabsorción de sodio, 195, 195*f*
tipos celulares, 195
duplicado, heminefrectomía, 3962
embriología, 1906, 1908*f*
extensión tubular. Véase *Uréter/es*
medular
concentración y dilución de la orina, 218
excreción de potasio, 202
reabsorción de sodio, 196
túbulos contorneados, 35, 35*f*
variaciones anatómicas, 36, 38*f*
del complemento, 338
activación, 338
componentes, 338
vía
alternativa, 339, 339*f*
clásica, 338, 339*f*
Deflux, en el tratamiento endoscópico del reflujo vesicoureteral, 2283
endocrino, y conducta sexual femenina, 1877
EndoTip, 3802
de Hawkins-Hunter, para acceso percutáneo retrógrado, 3651
hepatobiliar, anomalías, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
inmune
activación de células T y función efectora, 351, 353*f*, 354*c*, 355*f*
activación de la superficie celular, 344, 346*f*, 347*f*, 348*c*
apoptosis, 357, 358*f*
complemento, 338, 339*f*
fagocitosis, 338
infecciones que afectan, 371, 371*f*
inmunología tumoral, 364, 366*c*, 368*f*
moléculas de adhesión y tráfico de linfocitos, 361, 362*c*, 363*f*
órganos y tejidos linfoides, 339, 340*f*
poblaciones celulares, 339, 341*c*
quimiocinas y reclutamiento de leucocitos, 363, 364*c*
relación entre testículo, 373
tolerancia del linfocito, 359
transducción de la señal, 348, 349*f*
de Lawson, para acceso percutáneo anterógrado, 3650, 3651*f*
musculoesquelético, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
nervioso
autónomo, pruebas, en disfunción eréctil, 1788
central
daño, y disfunción miccional en niños, 2454
enfermedad difusa, disfunción miccional, 1026
en esquistosomiasis, 847
inervación genital femenina, 1875
en respuesta sexual femenina, 1876
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 256
parasimpático, papel
en la función ureteral, 423
en las vías urinarias inferiores, 917, 917*f*
mecanismos purinérgicos, 930
periférico
inervación de los genitales femeninos, 1875
y tracto urinario inferior, 917, 917*f*
simpático
efectos, sobre epidídimo, 1604
en función ureteral, 424
de las vías urinarias inferiores, 917, 917*f*
somático, examen, en disfunción eréctil, 1787
POPQ (cuantificación del prolapso de los órganos pelvianos), 1214, 1214*f*, 1215*f*
renina-angiotensina
en desarrollo renal, 1912, 1939
en diferenciación ureteral, 1916
en obstrucción ureteral unilateral, 475
-aldosterona, 196, 197*f*, 199*f*, 200*f*, 248
fisiología, 253
angiotensina II, 255
angiotensinógeno, 253
enzima convertidora de angiotensina, 255
mecanismo(s)
barorreceptor, 254
endocrinos y paracrinos, 254
intracelulares, 254
de mácula densa, 254
nervioso, 254
renina, 254
subtipos de receptores para la angiotensina II, 256
gonadal, 256
SNC, 256
SEAPI QMM, para puntuación de incontinencia, 1209
de toma y recuperación de órganos, para endoscopia, 3808, 3809*f*
uretral medicado para inducir la erección, 1814
urogenital
anomalías, de la membrana cloacal, 1913, 1914*f*
desarrollo, membrana cloacal, 1913, 1913*f*, 1914*f*
embriología, 1901, 1902*f*, 1903*f*
Situs inversus. Véase *Síndrome de Kartagener*
SKF 38393, urofarmacología, 943
Sobrecarga de líquidos
incontinencia, en ancianos, 1331
en neonatos, secuelas, 1938
Sobrecarga de volumen, con cirugía renal laparoscópica, 4032
Sodio
aporte luminal, en excreción de potasio, 203
de la dieta, análisis de orina relacionado, 3595
excreción
angiotensina II, 197
fraccional
fetal, 1933
en insuficiencia renal aguda, 306, 306*f*
en neonatos, 1933
en niños
aumentada, 1936
evaluación, 1935
en lactante/niño, evaluación, 1935
reabsorción renal
aldosterona, 195
en asa de Henel, 193, 194*f*
diuréticos del asa, 194
en tubo colector
cortical, 195, 195*f*
medular, 196
en los túbulos
contorneados distales, 194
proximales, 192, 193*f*
suplemento, para lactante prematuro, 1934
transporte, a través del urotelio, 914
urinario, en el feto, 1933
Soluto(s), concentración, en compartimientos líquidos intracelular y extracelular, 214
Somatomedina, 1388
Somatotrofos, 1577
Sondas
bidimensionales, para ecografía transrectal, 3328
biplano, para ecografía transrectal, 3328
de disparo
lateral, para ecografía transrectal, 3328
terminal, para ecografía transrectal, 3328
multiplanos, para ecografía transrectal, 3328
vaginales, para ecografía transrectal, 3328
Soporte(s) de tejido conectivo, del piso pelviano, 1199, 1205
anterior, 1199
mediales, 1203, 1204*f*
posterior, 1204, 1204*f*
Sorbitol, exceso, ingestión, en los niños, 1988*c*
Southern blotting, definición, 2858*c*
SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), de alta resolución, de los riñones, en reflujo vesicoureteral, 2253, 2253*f*
SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y), 1578, 1918, 1920*f*, 1925, 1926*f*
Staphylococcus, en prostatitis, 658
StAR. Véase *Proteína reguladora aguda de los esteroides (StAR)*
Steinstrasse, con cálculos ureterales, 3769
Streptococcus pneumoniae, y síndrome urémico-hemolítico, 2012
Strongyloides stercoralis, 856
Subfertilidad, masculina, 1625
Sucralfato, interacciones con azoles, 889*c*
Sudoración, excesiva, con antidepresivos tricíclicos, 1065
Sueño, pérdida de orina. Véase *Enuresis, nocturna*
Sulfametizol, niveles en suero y orina, 583*c*
Sulfamidas
para infecciones de las vías urinarias durante el embarazo, 635
pediátricas, dosificación y administración oral, 2040*c*
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
Sulfasalacina, efecto, sobre la espermatogénesis, 1618, 1654
Sulfixosazol para uretritis no gonocócica, 735
Sulfonato de sodio poliestireno, para hipercalemia, en acidosis renal tubular, en niños, 1937
Sulfonilureas, interacciones con azoles, 889*c*
Superficie celular, cáncer, 2884
Supersaturación, formación de cálculos, 3544
Suprarrenalectomía
para cáncer de próstata, 3509
para hiperplasia suprarrenal congénita, 2630
laparoscópica, 3899
abordaje(s) transperitoneal(es), 3902
anterior, 3900, 3901
derecho, 3902
izquierdo, 3903
lateral, 3900, 3901*f*, 3902*f*
resultados, 3904
acceso(s) retroperitoneal(es), 3901, 3902*f*, 3904
derecho, 3902*f*, 3905
izquierdo, 3902*f*, 3905
resultados, 3905
contraindicaciones, 3900
indicaciones, 3900
parcial, 3899
Supresor/es
de crecimiento, y próstata, 1383
definición, 1383
Suramina
para cáncer de próstata, 3526*c*, 3527, 3528
para oncocerciasis, 854
urofarmacología, 931

Surco uretral, 1921, 1924*f*, 2492
  alargamiento, en el paciente con extrofia, 2354
  definitivo, 2492
  primario, 2492
Suspensión
  del cuello vesical
    con aguja de Stamey, para incontinencia de esfuerzo, 1218
    de cuatro ángulos, 1225*c*, 1226, 1227, 1227*f*
    de seis ángulos, 1225*c*, 1226, 1226*f*
    técnica
      con aguja de Stamey, 1218
      de Gittes, 1218
      de Raz, 1218, 1219*f*
  ileococcígea, para prolapso de la bóveda vaginal, 1232
  vesicouretral, y reparación de prolapso, para mujeres, 1082
Sustancia/s
  base, 1379. Véase también *Matriz extracelular*
  inhibitoria mülleriana, 1353, 1385*c*, 1579, 1919, 1920*f*
    en diferenciación sexual, 2615, 2617*f*
    masculina, 2562, 2563
  P
    en cistitis intersticial, 695
    en la vejiga, 933, 934*c*
  radiofarmacéuticas, 164*c*
    citrato de galio Ga 67, 171
    elección, 162
    ortoyodohipurato con yodo 131, 168, 172*f*
    en renografía diurética, 450
    tecnecio 99m
      ácido
        dietilenetriaminopentaacético, 165, 165*f*
        imercaptosuccínico, 170, 173*f*
      glucoheptonato, 166, 167*f*, 169
      mercaptoacetiltriglicina, 166, 169*f*
      pertecnectato, 171
Sustitución del uréter por íleon, en reparación de estrechez ureteral, 543, 544*f*, 545*f*
Sustituto
  ortotópico Camey II, 4217, 4218*f*
  vesical ileal de Studer, 4219, 4219*f*
Sutura(s)
  en cirugía
    laparoscópica, 2804
    de suspensión retropúbica, 1245
  de McCall modificadas, 1228-1229, 1230*f*
  para osteotomía, en el paciente con extrofia, 2347
  reabsorbible, para derivación urinaria continente, 4153
  en reparación de hipospadias, 2509

T

Tabaquismo, 1434
  en antecedentes del paciente, 96
  carcinoma de células renales asociado, 2927
  como factor de riesgo
    para el cáncer
      de próstata, 3296
      de vejiga, 2988, 3019, 3022
    para enfermedad aterosclerótica, 260
  y disfunción eréctil, 1757, 1759, 1777, 1805
  y espermatogénesis, 1618, 1654
  e incontinencia, 1196
Tabes dorsal
  disfunción miccional, 1015*c*, 1037
  vejiga neurogénica sensitiva, 971
Tabique
  rectovaginal, 70, 1204
    examen, 1213
  vesicovaginal, 1206
Tacrolimos (FK-506)
  como inmunosupresor, 397, 398, 398*c*, 398*f*
  interacciones farmacológicas, 399*c*
  supresión de la vía de NFAT, 350
  toxicidad, blancos en los sistemas orgánicos, 400*c*
Tacto rectal, 101
  antes de la prostatectomía a cielo abierto, 1563
  en la hiperplasia prostática benigna, 1464, 1465
Tadenan. Véase *Pygeum africanum*
Talidomida, como inhibidor de la angiogénesis, 2893
Tamoxifeno
  para enfermedad de Peyronie, 1861
  para infertilidad masculina, 1655
Tamsulosina
  efectos adversos y colaterales, 1100
    en ancianos, 1487
  para hiperplasia prostática benigna, 1484, 1484*c*
    comparación con otros bloqueantes alfaadrenérgicos, 1488
    dosificación y administración, 1488
    eficacia, 1488
  para incontinencia geriátrica, con obstrucción del tracto de salida, 1342
  indicaciones, 1100
  selectividad del receptor, 1478
  para síntomas de las vías urinarias inferiores, con hiperplasia prostática benigna, 1561
  urofarmacología, 1100
Tapones uretrales, 1081
Taquicininas, 1068
  efecto, sobre la función ureteral, 425
  receptores, en la vejiga, 934, 934*c*
  en vejiga, 934, 934*c*
Tasas
  de concepción
    cambios relacionados con la edad, 1619
    normales, 1615
    en parejas infértiles, 1616
    recuento de espermatozoides, 1625
  de embarazo
    con fertilización in vitro, 1662
    normales, 1615
    en parejas infértiles, 1616
  de fertilización. Véase también *Tasas de embarazo*
    con fertilización in vitro, 1661
Taxoides, para cáncer de vejiga, metastásico, 3078
Taxol (paclitaxel), para cáncer de próstata, 3524*c*, 3525, 3526*c*
Taxotere (docetaxel), para cáncer de próstata, 3524*c*, 3525, 3526*c*
TC. Véase *Tomografía computarizada (TC)*
Té verde, para prevención del cáncer de próstata, 3304
TeBG. Véase *Globulina fijadora de testosterona*
Tecnecio 99m
  ácido dimercaptosuccínico, en centellograma con radionúclidos, 170, 173*f*
  glucoheptonato, en centellograma con radionúclidos, 166, 167*f*, 169
  mercaptoacetiltriglicina
    en centellograma con radionúclidos, 166, 169*f*
  pertecnectato, en centellograma con radionúclidos, 171
Técnica(s)
  del angiocatéter, para cierre del sitio de introducción de trocares, 3813
  por aposición con colgajo en isla
    para reparación de hipospadias
      medio, 2516, 2519*f*
        técnica in situ con prepucio dividido, 2519, 2521*f*
      posterior, 2520
      tendencias actuales, 2533
  del balón en beso, de la angioplastia transluminal percutánea, 277
  de Blocksom, para vesicostomía, 2418, 2420*f*
  del bolsillo del dartos
    para orquidopexia en adultos, 1729
    para reparación del hidrocele, 1728
  de cierre de suturas, en trasplante renal, 395
  del colgajo
    espiralado de Culp-DeWeerd, en pieloplastia, 523, 525*f*
    vertical de Scardino-Prince, en pieloplastia, 524, 525*f*
  de cultivo
    para prostatitis, 665, 667*f*
      consideraciones
        citológicas, 668, 668*f*
        microbiológicas, 667
    urinarias, 576, 577*f*
  de desmantelamiento del pene
    en epispadias, 2379
    en extrofia, 2354, 2364
    en reparación
      de curvatura peniana, 2504
      de extrofia primaria completa, 2396, 2399, 2399*f*, 2400*f*, 2401*f*, 2402*f*, 2403*f*
  de desnervación, para hiperactividad del detrusor, 1139
  de Ehrlich, para reparación de defectos de la pared abdominal, 2325
  de Gil-Vernet, para cirugía antirreflujo, 2276, 2277*f*
  de Glenn-Anderson, para cirugía antirreflujo, 2275, 2276*f*
  de Hasson, complicaciones, 3820
  de Heinz-Boyer y Houvelaque, para derivación urinaria, en el paciente con extrofia, 2369
  de Lich-Gregoir
    para cirugía antirreflujo, 2277, 2278*f*
    detrusorrafia, para cirugía antirreflujo, 2277, 2278*f*
  de Mainz, para ureterosigmoidostomía, en el paciente con extrofia, 2369
  de meatoplastia y balanoplastia, para reparación de hipospadias, 2511, 2513*f*
  mediante suturas mecánicas reabsorbibles, para derivación urinaria, 4192
  ortotópicas, 4227
  de Mitchell. Véase *Reparación de extrofia primaria completa*
  de plástica en Y-V de Foley
    en pieloplastia, 522, 524*f*
    en reparación de unión ureteropélvica, 2186
  de plicatura de Lord, para reparación del hidrocele, 1728, 1728*f*
  de Politano-Leadbetter, para cirugía antirreflujo, 2270, 2272*f*, 2273*f*, 2274*f*
  de Randolph, para reparación de defecto de la pared abdominal, 2325
  de reproducción asistida, 1579, 1659
    indicaciones, 1655, 1659
    para paciente con extrofia, 2370
    procesamiento del semen, 1660
    terminología, 1659, 1660*c*
    tipos, 1659, 1660*c*
  de Sober, para ureterostomía alta, 2418, 2419*f*
  trigonal cruzada de Cohen, para cirugía antirreflujo, 2274, 2275*f*
  de Young-Dees-Leadbetter
    para reconstrucción
      del cuello vesical, 2740
      del tracto de salida vesical, 1083
    para reparación del cuello vesical
      en extrofia cloacal, 2377
      modificado, en el paciente con extrofia, 2357, 2358*f*, 2359*f*, 2368
      en paciente con epispadias, 2379
Tecnología del biochips, en cáncer, 2896

Teflón. Véase también *Politetrafluoroetileno (PTFE)*
terapia de inyecciones, 1141
en tratamiento endoscópico de reflujo vesicoureteral, 2282
Tejido
conectivo, de la próstata, 1357, 1358*f*, 1359
linfoide, 339, 340*f*
en la patogenia y la progresión de la infección por HIV, 756
parauretral, e incontinencia de esfuerzo, 916
Telomerasa, 1391, 2881, 2882*f*
en cáncer
de próstata, 3299
de vejiga, 3012
Telómeros, 1391
Temperatura
corporal, en niños, 1991
efectos
sobre
epidídimo
espermatogénesis, 1581, 1653
regulación, durante la cirugía laparoscópica, en niños, 2805
Tendón central del periné, 73, 4265
TENS (estimulación eléctrica transcutánea del nervio), para cistitis intersticial, 713
Teoría
del crecimiento ectodérmico hacia adentro, del desarrollo uretral del glande distal, 2492, 2493*f*
de la diferenciación endodérmica, del desarrollo uretral del glande distal, 2492, 2493*f*
del doble impacto, para mutación genética, 2104
TEP. Véase *Tomografía por emisión de positrones (TEP)*
Tequin. Véase *Gatifloxacina*
Terapia
de campo electromagnético, en rehabilitación del piso pelviano, para incontinencia, 1171
de comienzo autorregulado, intermitente, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 627
de condicionamiento que utiliza la alarma urinaria, para enuresis nocturna, 2483
conductual
para aumentar la resistencia del tracto de salida, 1076
definición, 1052, 1168
para disfunción miccional, 1052, 1101
para enuresis nocturna, 2483
para incontinencia, 1052, 1168, 1188
ambulatoria, 1169, 1170*c*
y biorretroalimentación, combinada, 1169
educación del paciente, 1168
objetivos, 1168, 1169*f*
perspectiva histórica, 1169
resultados a largo plazo, 1169, 1169*c*
versus tratamiento farmacológico, 1169, 1170*c*
de diferenciación, para cáncer de próstata, 3531
endocrina. Véase *Hormonoterapia*
fotodinámica, para cáncer de vejiga, 3089
superficial, 3048
génica, 2898
para cáncer
de próstata, 3466, 3532
de vejiga, 3057
citolítica, para cáncer de próstata, 3466
para disfunción miccional, 950, 950*f*
para dolor vesical, 950, 950*f*
con enzimas y profármacos, para cáncer de próstata, 3466
e ingeniería tisular, 2848
para vejiga neurogénica, 950, 950*f*
intravesical, para cistitis intersticial, 711
de inyecciones
adelantos (direcciones futuras), 1290
anestesia, 1282, 1284
bolitas, 1292
complicaciones, 1288
contraindicaciones, 1280
costo, 1290
cronología histórica, 1280
cuidados posoperatorios, 1285
desventajas, 1286
para disfunción intrínseca esfinteriana, 1258
durabilidad, 1282, 1290
eficacia, 1286
factores que afectan, 1280
y esfínter artificial, comparación, 1290
en hombres
candidatos, 1280
después de prostatectomía radical, resultados, 1287
posprostatectomía, resultados, 1287
resultados, 1282, 1283*f*
técnica, 1282, 1283*f*
vía anterógrada suprapúbica, 1283, 1283*f*
para incontinencia, 1141, 1279
de esfuerzo femenina, 1258
geriátrica, 1342
indicaciones, 1141
posprostatectomía, 1162
técnica, 1141
indicaciones, 1082
en mujeres, 1141
candidatos, 1280
guía con ecografía transvaginal, 1285, 1285*f*
resultados, 1284, 1285*f*, 1287
técnica, 1284
en niños
candidatos, 1280
resultados, 1288
técnica, 1285
en paciente
con epispadias, 2380
con extrofia, después de reparación fracasada del cuello vesical, 2367
con mielodisplasia, 1037
resultados comparativos, 1286
retención urinaria ulterior, 1286, 1288
seguridad, 1289
selección de pacientes, 1279
sesiones de reinyecciones, 1284
tasas, 1290
sustancias, 1082, 1141, 1279, 1280
extravasación, 1289
en fase de desarrollo, 1291
materiales autólogos, 1281
óptimas, características, 1291
técnicas, 1282
vía
periuretral, 1279, 1282, 1289
en mujeres, 1284, 1284*f*
transuretral, 1282
rebote con testosterona, para infertilidad masculina, 1655
de rehabilitación
para hiperactividad del detrusor, 1139
para incontinencia esfinteriana, 1139
de reposición renal. Véase también *Hemodiálisis; Diálisis peritoneal; Trasplante renal*
en insuficiencia renal
aguda, 310
crónica, 323, 323*c*, 324*c*, 325*f*
criterios para la instauración, 327, 327*c*
sexual, para trastorno orgásmico, en mujeres, 1893
de supresión androgénica
para hiperplasia prostática benigna, 1489
agentes, clasificación, 1489, 1489*c*
estudios, interpretación, 1489
fundamento, 1489
literatura, revisión, 1490
en la práctica clínica, 1495
radioterapia, para cáncer de próstata, 3462
Terasozina
para disfunción miccional, 1063
efectos adversos y colaterales, 1100
en ancianos, 1487
efectos, sobre presión arterial, 1482, 1483*c*
para hiperplasia prostática benigna, 1479, 1480*c*, 1480*f*, 1481*f*, 1482*f*, 1483*c*
comparación con finasterida y terapia de combinación, 1496, 1496*f*, 1497*c*, 1497*f*, 1498*c*
comparación con otros bloqueantes alfaadrenérgicos, 1488
dosificación y administración, 1488
eficacia, 1488
para hiperreflexia autonómica, 1035
incontinencia, 1132
en ancianos, 1330*c*
indicaciones, 1100
para prostatitis, 673, 678*c*
para síntomas de las vías urinarias inferiores, con hiperplasia prostática benigna, 1561
urofarmacología, 1100
Teratoma(s)
inmaduro, testicular, 3150
maduro
patología, 2717
testicular, 3150
masa abdominal, 1994
testicular, 3150, 3214
inmaduro, 2717, 2719
maduro, 2719
recurrencia, 3213
Teratospermia
definición, 1630
evaluación del paciente, 1630
Terbutalina
para disfunción miccional, 1062
urofarmacología, 929*c*, 1080
Terconazol, para candidiasis vaginal, 867
Tereftalato de polietileno. Véase *Cabestrillos de malla de Mersilene*
Terfenadina
para enfermedad de Peyronie, 1861
interacciones con azoles, 889*c*
en tratamiento antimicótico, 891
Terigión
criptorquidia asociada, 2578*c*
múltiple, letal, criptorquidia asociada, 2577*c*
poplíteo, criptorquidia asociada, 2578*c*
Termosensor, para crioterapia, colocación, 3477
Termoterapia
con microondas transuretrales, 1523, 1561
para hiperplasia prostática benigna
interrupción de nervios simpáticos, 1524
mecanismo de acción, 1524
resultados clínicos, 1525
estudios abiertos, 1526
sobre apoptosis, 1525
sobre
flujo sanguíneo, 1524
nervios simpáticos, 1524
temperatura del adenoma, 1524
versus
procedimiento simulado, 1527
resección transuretral de la próstata, 1528
tecnología, 1523, 1523*f*
para prostatitis, 676
Terodilina
efectos adversos y colaterales, 1061
para incontinencia, 1061
toxicidad cardíaca, 1061
urofarmacología, 1061

Testículo(s), 78, 78*f*
anatomía quirúrgica, 1679, 1679*c*
ascendente, características clínicas, 1995
atrofia
en distrofia miotónica, 1652
en exceso de estrógenos, 1646
hallazgos en la biopsia testicular, 1642
lesión de la arteria testicular, 1725
poshipofisectomía, 1593
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 768
tumores de células germinales testiculares, 3154
ausente, evaluación, 1989
autotrasplante, microvascular, 2588
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2324
cáncer. Véase también *Tumor/es testicular/es*
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 767, 768
citoarquitectura, 1583
citología por aspiración percutánea con aguja fina, 1642
criptorquídico, 1650
desarrollo, prenatal, 2562, 2564
descenso, durante el desarrollo fetal,1922
dimensiones, por edad, 1619, 1619*c*
disfunción, con varicocele, 2597
displasia quística, 2143
en niños, 2721
dolor. Véase también *Orquialgia*
antecedentes del paciente, 89
posvasectomía, 1692
drenaje linfático, 12, 15*f*
ecografía, 145, 147
ectópico, 1650, 2566
embriología, 1578
endocrinología, 1579
en esquistosomiasis, 839
en estadio terminal, 1642
estructura, 1579, 1580*f*
evanescente
bilateral, 2624
evaluación laparoscópica, 2800, 2800*f*
examen
físico, 101
laparoscópico, en niños, 2799, 2800*f*, 2801*c*, 2801*f*, 2802*c*
fisiología, 1579
función, en el paciente con extrofia, 2336
hidrocele, 101
inervación, 81, 1580
infecciones, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
infrapúbico, 2566
intersticio, 1583, 1584*f*, 1585*f*
intraabdominal, 2566
evaluación laparoscópica, 2800, 2800*f*, 2801*f*
intrainguinal, 2566
irrigación, 1581, 1582*f*, 1679, 1679*c*. Véase también *Arteria(s) testicular(es); Vena(s) testicular(es)*
autorregulación, 1581
mediastino, 78, 79*f*
medición, 1619
microlitiasis, en niños, 2721
neoplasias. Véase *Tumor(es) testicular(es)*
no descendidos. Véase *Criptorquidia*
no palpables, 2566
evaluación laparoscópica, 2799, 2800*f*, 2801*c*, 2801*f*, 2802*c*
palpación, en niños, 1994
producción de andrógenos, 1360, 1361*c*, 1361*f*, 1363*f*
productos no androgénicos, en hiperplasia prostática benigna, 1424
resonancia magnética, 158
retráctil, 1650, 2566
en adultos, 1729
características clínicas, 1995
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
suprapúbico, 2566
tabiques, 1580
temperatura, y fertilidad, 1581, 1618
torsión. Véase *Torsión testicular*
trabado, características clínicas, 1995
traumatismo. Véase *Traumatismo, testicular*
tuberculosis, 813
túbulos seminíferos, 78, 79*f*. Véase también *Túbulos seminíferos*
túnica
albugínea, 78, 79*f*
vaginal, 78, 79*f*
varicocele y. Véase *Varicocele*
vascularización, 1579, 1582*f*
y vasovasostomía, 1693
Testolactona, para infertilidad masculina, 1656
Testosterona(s). Véase también *Dihidrotestosterona (DHT)*
biodisponible, 1791
cambios relacionados con la edad, en las mujeres, 1878
y desarrollo de glándulas sexuales accesorias masculinas, 1352, 1377
en descenso testicular, 2568
en diferenciación sexual masculina, 2562, 2563
efectos
sobre
el epidídimo, 1603
la próstata, a nivel celular, 1365,1367*f*
en espermatogénesis, 1593
exceso, en hombres, 1645
fijación de proteínas plasmáticas, 1361*f*, 1364
y función
de las células de Sertoli, 1588
sexual
femenina, 1877, 1878, 1891, 1892
masculina, 1756
en hombres, evaluación, 1625, 1625*c*
libre, medición, 1791
litiasis urinaria relacionada, 3567
metabolismo, 1360, 1361*f*, 1363*f*
en la próstata, 1365, 1367*f*
niveles plasmáticos, 1361, 1361*c*, 1361*f*, 1586, 1586*f*
cambios relacionados con la edad, 1578
porcentaje de testosterona libre, medición, 1791
producción, en mujeres, 1877
regulación de la secreción de hormonas hipofisarias e hipotalámicas, 1577
secreción fetal, 1579, 2614, 2615*f*
síntesis, 1359, 1360, 1361*f*, 1363*f*, 1583, 1585*f*
trastornos, 2631
suplemento, células de Leydig microencapsuladas, 2848, 2848*f*
terapia de reposición
y cáncer de próstata, 1808
candidatos, 1791
en disfunción eréctil, 1807
efectos adversos y colaterales, 1808
e hiperplasia prostática benigna, 1808
en hipogonadismo hipogonadotrófico, 1644
en mujeres, 1877, 1878, 1892
dosificación y administración, 1892
preparaciones, 1807, 1807*c*, 1808
total, medición, 1791
transporte plasmático, 1361*f*, 1364, 1585*f*
tratamiento
antes de reparación de hipospadias,2499
para paciente con extrofia, 2353
tumores secretores de la corteza suprarrenal, 3870
Tetraciclina
para actinomicosis, 887
diabetes insípida nefrogénica causada por, 2017
niveles en suero y orina, 583*c*
para sífilisis, 743
síndrome de Fanconi, 2017
Tetralogía de Fallot, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Tetrasomía 9-P, anomalías genitourinarias, 1986*c*
Tetrasomía 12p, hipospadias, 2498*c*
TGF. Véase *Factor de crecimiento transformador (TGF)*
Thymoxamine. Véase *Moxisilito*
Tiamina, deficiencia, 1048
Ticarcilina
más clavulanato, para bacteriemia, 620*c*
para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración parenteral, 2039*c*
Tiempo de apertura, definición, 996
Tijeras, laparoscópicas, 3805
TIL (linfoncitos infiltrantes de tumores), 369
Timo
función, 339, 340*f*
maduración de las células T, 359
Timpanoesclerosis, y enfermedad de Peyronie, 1857, 1860
Tinción
leucocitaria, en el semen, 1633
con MIB-1, como marcador de proliferación, en cáncer de vejiga, 3027
Tinidazol, para amebiasis, 856
Tinte marmóreo, en lactantes, 1993
Tinturas de anilinina, como factor de riesgo para cáncer vesical, 2987
Tiña crural, 789, 799*f*
Tioconazol, para candidiasis vaginal, 867
Tioridazina, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Tiotepa (trietilenetiofosforamida), para cáncer de vejiga, superficial, 3054
Tiras reactivas para orina, 105
Tirotoxicosis. Véase *Hipertiroidismo*
hipercalcemia, 3560
Tirotrofina (TSH), secreción, 1577
Tirotrofos, 1577
Tiroxina, y fertilidad masculina, 1656
Títulos de anticuerpos, en infecciones de las vías urinarias, 580
TNF. Véase *Factor de necrosis tumoral (TNF)*
Toalla absorbente para cama, para incontinencia geriátrica, 1341
Tobramicina
para bacteriemia, 620*c*
para infecciones de las vías urinarias pediátricas, dosificación y administración parenteral, 2039*c*
Tolbutamida, interacciones con azoles, 889*c*
Tolterodina
para disfunción miccional neuromuscular, 1055
efectos
adversos y colaterales, 1175
sobre el sistema nervioso central, 1176
farmacología, 1055
para incontinencia de urgencia, en ancianos, 1340
para inestabilidad del detrusor, 1139
mecanismo de acción, 1174
y oxibutinina, comparación, 1056
urofarmacología, 929, 929*c*, 2435*c*
para vejiga hiperactiva, 1055, 1174
eficacia, 1175
Tomografía
computarizada (TC), 147
de absceso
perirrenal, 611, 611*f*
renal, 607, 608*f*
agentes de contraste
intravenosos, 148, 149*f*, 150
orales, 148
anatomía normal, 149*f*, 151, 152*f*

de aneurisma de la aorta abdominal, 464, 465*f*
de angiomiolipomas, 2922, 2922*f*
de cálculos
renales, 150
urinarios, 3698, 3706
de cáncer
peniano, 3236
de vejiga, 3015, 3028
invasor, 3068
de carcinoma de células renales, 2943, 2943*f*, 2944, 4022
en cistectomía radical, 3090
cistografía, en traumatismo vesical, 4078, 4079*f*
sin contraste, 154
de divertículo uretral, 1318, 1320*f*
por emisión de fotón único (SPECT), de alta resolución, de los riñones, en reflujo vesicoureteral, 2253, 2253*f*
de enfermedad quística renal adquirida, 2159, 2159*f*, 2162, 2162*f*
espiralada (helicoidal), 148
en ureterolitiasis, 150, 154
de esquistosomiasis, 837
de feocromocitoma, 3890
de fibrosis retroperitoneal, 455, 548, 549*f*
de fístula vesicovaginal, 1307*f*
con generación de volúmenes tridimensionales, 155
de glándula suprarrenal, 150, 151, 152*f*, 153*f*
helicoidal, 148
para cálculos, 150, 154
imágenes de reconstrucción, 155
indicaciones, 148
de infecciones de las vías urinarias, 582
de linfoma renal, 2967, 2968*c*
de lipomatosis pelviana, 457, 457*f*
de litiasis urinaria, 3585
de malacoplaquia, 615
de masas renales, 2914, 2915*f*
en nefrolitotomía percutánea, 3751
en niños, 2001
de obstrucción
de la unión ureteropélvica, 505, 506*f*
de las vías urinarias, 453
en pielonefritis
aguda, 600
enfisematosa, 605, 605*f*
xantogranulomatosa, 613, 613*f*
principios, 147
de próstata, 150, 153, 154*f*
de punción percutánea, 3652
de quiste(s)
hidatídicos, 616
renales simples, 2152, 2153*f*, 2154*f*
del uraco, 2389
renal
con bezoar micótico, 871
en enfermedad renal poliquística autosómica dominante, 2129, 2129*f*
renovascular, 150
de riñón, 148, 149*f*, 151, 153*f*
en niños, 2045, 2046*f*
en traumatismo
renal, 4064, 4064*f*
ureteral, 4072
de tuberculosis genitourinaria, 819
de tumores de células germinales testiculares, 3159
de úlcera ectópica, 2201, 2202*f*
unidades Hounsfield, 151, 151*c*
de vejiga, 150, 152, 154*f*
de vena cava preureteral, 2231
de vesículas seminales, 150, 4238, 4239*f*
por emisión de positrones (TEP)
de áreas encefálicas involucradas en la micción, 926
del cáncer de vejiga, invasivo, 3069
de tumores testiculares de células germinales, 3159
renal, radiografía simple, en infecciones de las vías urinarias, 582
simple, de infecciones de las vías urinarias, 582
Tomoxetina, urofarmacología, 940
Tono, de la vejiga, 987
Topiglan, para disfunción eréctil, 1815
Tórax
acampanado, en agenesia renal bilateral, 2063
en embudo, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
en quilla, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2315
Torsión
de apéndices
epididimarios, 2593
testiculares, 2593
de cordón espermático, 2591, 2591*f*
perinatal, 2595
del pene, 2550, 2550*f*
testicular, 101
en adultos, orquidopexia, 1730
bilateral, infertilidad, 1650
criptorquidia, 2575
intermitente crónica, dolor, 1730
en neonatos, 1971
unilateral, 1650
versus epididimitis, 738
Torulopsis glabrata
infección, 874
diagnóstico, 874
epidemiología, 874
factores predisponentes, 874
manifestaciones genitourinarias, 874
en niños, 2049
tratamiento, 874, 891*c*
en la orina, 874
en la sangre, 874
Torulosis. Véase *Criptococosis*
Toxicidad
por ifosfamida, en los niños, 2017
por inhibidor de calcineurina, 398, 401*c*
versus rechazo agudo de injerto renal, 402*c*
por litio
diabetes insípida nefrogénica, 2017
megauréter, 2288
urinaria, de braquiterapia, con irradiación externa, 3461
Toxina botulínica
indicaciones, 1103
terapia
en disinergia detrusor-esfínter, 1043
en hiperreflexia del detrusor, 1069
urofarmacología, 1103
Toxocara canis, 856
Toxoplasmosis
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
Trabajo de parto, parto e incontinencia de esfuerzo ulterior, 1130
Tracción
de Bryant, modificada, para paciente con extrofia, 2347, 2347*f*
de Buck
para inmovilización posoperatoria, con reparación primaria completa de extrofia, 2398
para paciente con extrofia, 2347*f*
para paciente con extrofia, 2347, 2347*f*
Tracto
gastrointestinal
descompresión, para malformaciones cloacales, 2679
en esquistosomiasis, 846
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314*c*, 2315
genitourinario
afectación, en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 765
anomalías, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310
descompresión, para malformaciones cloacales, 2679, 2679*f*
percutáneo, durante el acceso renal anterógrado, dilatación, 3629
respiratorio, infecciones, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2314
de salida vesical
anatomía, 902, 903*f*
anormalidades, clasificación funcional, 974
cierre quirúrgico
indicaciones, 1083
técnicas, 1083
evaluación urodinámica, 989
mecanismo esfinteriano. Véase *Esfínter uretral*
obstrucción
alta al flujo, 995
compleja, videourodinamia, 1003, 1004*f*
congénita, fisiopatología, 2411
definición, 1044
detección, monitoreo urodinámico ambulatorio, 1003
diagnóstico, 992
prenatal, 2411, 2411*f*
divertículos vesicales, 2385
en esquistosomiasis, 839
estudio de micción de presión-flujo, 996, 997*f*
evaluación urodinámica, 982
fetal
intervención, 1964, 1965*f*
neurogénica, 1954
en hiperplasia prostática benigna, 1563
opciones terapéuticas, 1561
en hombres ancianos, 1333
tratamiento, 1342
imágenes, 1136
inestabilidad vesical, mecanismos, 945, 947*f*
en mujeres
causas, 1044
disfunción miccional, 1044
evaluación urodinámica, 1002
manejo, 1045
en neonato, presentación clínica, 2407
en pacientes infectados por HIV, 1026
plasticidad de la función de los órganos blanco, 1017
posprostatectomía, diagnóstico, 1159-1160
con ureterocele, 2208
y uroflujo, 993, 1134
reconstrucción
indicaciones, 1083
procedimiento(s)
de Leadbetter, 1083
de Tanagho, 1083
de Young-Dees, 1083
resistencia, 966, 989
aumentada y disfunción miccional, 969
disminuida, 968
a nivel del esfínter
estriado, tratamiento, 1101
liso, tratamiento para disminuir, 1098
en paciente con extrofia, después de reconstrucción, 2352
en sitio de la obstrucción anastomótica, tratamiento para disminuir, 1098
tratamiento
para aumentar, 1076
para disminuir, 1098
respuesta al llenado vesical, 966
tubularización, en prostatectomía, y continencia, 1156
urinario inferior

Tracto *(Cont.)*
cambios relacionados con la edad, 947, 1327, 1332
componentes, 1121
disfunción
incontinencia, en ancianos, 1332
neuropática, en niños, 2431
no neurogénica, en niños, 2464
evaluación radiológica, 982
examen endoscópico, 982
función, 1121
concepto de las dos fases, 963. Véase también *Ciclo miccional*
mecanismos subyacentes, 965
después de lesión neurológica
equilibrada y no equilibrada, 965*c*, 969
en niños, 2431
normal, 963
imágenes, 1136
infección. Véase *Infecciones de las vías urinarias, inferiores*
lesión, en histerectomía, 1304
síntomas, 978
cuantificación, 979
cuestionario para el paciente, 979
evaluación urodinámica, 982
importancia clínica, 998
Traducción, 2862
definición, 1377, 2858*c*
Tranquilizante(s)
y disfunción sexual femenina, 1884
priapismo, 1762*c*
Transcripción, 2859, 2859*f*, 2860*f*
definición, 2858*c*
inversa, de retrovirus, 752, 752*f*, 754
modificación postranscripcional, 2861
regulación, 2860
Transducción de señales, 348
calcio intracelular y proteincinasa, activación, 350
inhibición, para cáncer de próstata, 3532
vía Jak/STAT, 352
vía
Ras, 350
de receptores de las células
B, 351
T, 349, 349*f*
Transductor de señales y activador de las proteínas de la transcripción (STAT), 352
Transexualidad mujer a hombre, 4322
Transfección, definición, 2858*c*
Transferencia tisular, 4254, 4254*f*
Transferrina, en plasma seminal, 1401
Transfusión
de sangre autóloga, antes de la prostatectomía radical, 3431
sanguínea
con nefrostomía percutánea, 3661
en prostatectomía a cielo abierto, 1563, 1571
en protocolos previos al trasplante, 379
transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana, 764
Transmisión
intravenosa por drogas, del virus de la inmunodeficiencia humana, 764
ocupacional, del virus de la inmunodeficiencia humana, protección, 770
sanguínea, del virus de la inmunodeficiencia humana, 764
del virus de la inmunodeficiencia humana, 762
factores de riesgo, 763
en hemofílicos, 764
en heterosexuales, 763
en homosexuales, 762
en poblaciones de prisiones, 765
en trabajadores comerciales del sexo, 765
Transporte de calcio
factores reguladores, 209, 209*c*, 209*f*, 211*f*
mecanismos, 209
sitios, 208, 208*f*
Transposición penoescrotal, 2554, 2554*f*
Transureteroureterostomía. Véase también *Ureteroureterostomía*
para estrechez ureteral, 541
contraindicaciones, 542*c*
para fracaso de reimplante ureteral, 2281, 2281*f*
Tranxene. Véase *Clorazepato*
Trasplante
autólogo de médula ósea, para tumores de células germinales no seminomas, 3177
celular, ingeniería celular, de la vejiga, 2833
formación de tejido vesical ex situ, 2833
reemplazo vesical, 2835, 2835*f*, 2836*f*
de médula ósea
alogénica, para procesos malignos hematológicos, 370
insuficiencia renal aguda ulterior, 301
receptor, aspergilosis, 875
de órganos. Véase también *Trasplante renal*
transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana, 764
renal, 377
accidente cerebrovascular ulterior, 406
acodadura vascular ulterior, 400
anastomosis vascular, 392, 393*f*
anestesia, 391, 392*c*
antecedentes, 379
autotrasplante
con nefrectomía parcial extracorpórea, 3959, 3960*f*
con reconstrucción microvascular de la rama de la arteria renal, 3977, 3977*f*, 3978*f*
cálculos de las vías urinarias ulteriores, 403
colecciones líquidas perinjerto ulteriores, 402, 402*f*
como factor de riesgo para el cáncer de vejiga, 2992
complicaciones, asociadas, 399
cáncer, 406
colecciones líquidas, 402, 402*f*
diabetes mellitus, 406
disfunción
eréctil, 404, 404*c*, 405*f*
temprana del injerto, 399, 401*c*, 402*c*
embarazo y parto, 406, 406*c*
hematuria, 401
indicaciones para nefrectomía de aloinjerto, 401
infección
pulmonar, 406
de las vías urinarias, 404
obstrucción y cálculos, 403, 403*f*
reflujo vesicoureteral, 404
vascular, 400, 406
cuidados posoperatorios ulteriores
anticoagulación, 396
manejo
hidroelectrolítico, 395
de tubos y drenajes, 396
desarrollo ulterior de cáncer, 406
diabetes mellitus ulterior, 406
disfunción eréctil ulterior, 404, 404*c*, 405*f*
donante
cadavérico, 386
incisión total en la línea media con esternotomía, 387, 388*f*, 389*f*
objetivos de la reanimación, 387
preparación del injerto renal, 391, 391*f*
selección del receptor, 390, 390*c*
sistema de graduación de biopsia, 387, 387*c*
versus donante vivo, 378
nefrectomía, 386, 387, 388*f*, 389*f*
vivo, 384
algoritmo para la evaluación, 385*f*
nefrectomía laparoscópica, 4005, 4006*c*, 4006*f*
preparación del injerto renal, 391
técnicas de imágenes renales, 386, 386*c*
versus donante cadavérico, 378
embarazo ulterior, 406, 406*c*
para enfermedad renal en estadio terminal, 378
en niños, 378
resultados, 378, 379*c*
en esquistosomiasis, 838
evaluación preoperatoria, 390
hematuria ulterior, 401
hidronefrosis ulterior, 403, 403*f*
hipertensión ulterior, 406
infarto de miocardio ulterior, 406
infecciones de las vías urinarias ulteriores, 404
injerto renal
disfunción temprana, 399, 401*c*, 402*c*
nefrectomía, indicaciones, 401
preparación, 391, 391*f*
preservación, 387
clínica, 389
conservación en frío, 388
lesión celular, 387
inmunosupresión, 397
algoritmo, 398, 399*f*
azatioprina, 397, 398, 398*c*, 398*f*
basiliximab, 398, 398*c*, 398*f*
ciclosporina, 397, 398, 398*c*, 398*f*
daclizumab, 398, 398*c*, 398*f*
efectividad, morbilidad y costos, 399, 400*c*
glucocorticoides, 397, 398*c*, 398*f*
infección y profilaxis de úlcera péptica, 399, 401*c*
interacciones farmacológicas potenciales, 398, 399*c*
mecanismo de acción, 398*c*
mofetilmicofenolato, 397, 398, 398*c*, 398*f*
sirolimo, 397, 398, 398*c*, 398*f*
sitios de acción, 398*f*
tacrolimo, 397, 398, 398*c*, 398*f*
toxicidad, blancos en los sistemas orgánicos, 398, 400*c*
nefrectomía intraperitoneal laparoscópica del donante. Véase *Nefrectomía laparoscópica, en donantes vivos*
nefrolitotomía percutánea ulterior, 3765
para nefrosis congénita, 2135
neumonía ulterior, 406
posición del paciente, 392, 392*f*
receptor
aspergilosis, 875
ficomicosis, 879
receptores, 380
falta de cumplimiento, 382
incisión de Gibson que preserva el recto, 392
infección, 381
operación, 391, 392*f*, 393*f*
condiciones inapropiadas para el éxito técnico, 382, 382*c*, 383*c*, 384*c*
cuidados posoperatorios ulteriores, 395
morbimortalidad perioperatoria, 381
recurrencia de enfermedad renal, 381
selección preliminar, 380, 380*f*
tiempos de espera libre de cáncer recomendados, 381, 382*c*
riñón cadavérico, asignación, 390, 390*c*
reconstrucción de las vías urinarias, 393, 394, 394*f*
rechazo, 396
clasificación, 397

histocompatibilidad, 396, 396*c*, 397*f*
inmunosupresión, 397, 398*c*, 398*f*, 399*f*, 400*c*
interacciones celulares, 396, 397*f*, 398*f*
reflujo vesicoureteral ulterior, 404
selección y preparación, 384
en síndrome
del abdomen en ciruela pasa, 2316
uremicohemolítico, 2012
tasas de supervivencia, desde 1994-1998, 379*c*
técnicas de cierre de sutura, 395
válvulas uretrales ulteriores, 2422
Trastorno(s)
de aversión sexual, definición, 1882
cutáneo(s)
de los genitales masculinos
benignos, 790
comunes, 789, 800*f*, 801*f*
del deseo sexual
definición, 1881
hipoactivo
definición, 1881
femenino, estudios, recomendaciones del International Consensus Development Panel, 1889
en mujeres, 1881
tratamiento, 1891
de dolor sexual
definición, 1882
no coital, definición, 1882
en la excitación. Véase también *Disfunción eréctil*
definición, 1882
emergente del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 1806, 1812
femenina, 1883
estudios, recomendaciones del International Consensus Development Panel, 1889
tratamiento, 1893
gastrointestinales
con litotricia por ondas de choque, 3743
luego
de cistectomía radical, 3095
de disección de ganglios retroperitoneales, 3217
de hiperactividad con déficit de atención, y enuresis nocturna, 2480
hipotálamo-hipofisario(s), y disfunción sexual femenina, 1883, 1885
mieloproliferativos, cálculos de ácido úrico, 3572
neurológicos, luego de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3217
de la osmorregulación, 219. Véase también *Hipernatremia; Hiponatremia*
orgásmico
definición, 1882
en las mujeres, 1885
tratamiento, 1893
papuloescamoso(s), de los genitales masculinos, 778, 778*c*, 796*f*
pulmonares
disfunción eréctil, 1760
luego de disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales, 3217
sexual doloroso no coital, definición, 1882
tubular(es) renal(es), en niños, 2017
ulcerativo(s), que afecta los genitales externos, 783, 784*c*, 797*f*
vesiculoampollares, de los genitales masculinos, 783, 783*c*
Tratamiento
con álcalis, para acidosis renal tubular, en niños, 1937
antiestrógenos, para infertilidad masculina, 1655
antifúngico, 887
alcalinización, 890
alilaminas, 891
azoles, interacciones farmacológicas, 889, 889*c*
para candidiasis vaginal, 867
factor
estimulador
de colonias de granulocitos-macrófagos, 891
de granulocitos, 891
de transferencia, 891
para infección por *Candida tropicalis*, 866
lavados, para infección por *Candidas*, 872
pautas, 891*c*
antipirético, para niños, 1992
antirretroviral, para síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 758, 758*c*
combinación de agentes, 759
con betalactámicos, para infección del tracto urinario, durante el embarazo, 636
con bloqueantes alfa, para prostatitis, 673, 678*c*
del cáncer. Véase también *Braquiterapia; Quimioterapia; Radioterapia*
blanco(s)
ligandos, 2878
receptores de muerte, 2878
multimodal
para cáncer de uretra, femenino, 3283
en carcinoma de células renales, metastásico, 2714
Traumatismo
espinal, en niños, 2456
genitourinario, en niños, 1996
evaluación, 1983
inocente, de los genitales masculinos, 784
intestinal, con cirugía renal laparoscópica, 4032
lesión encefálica, disfunción miccional ulterior, 1021
de la médula espinal. Véase *Lesión de la médula espinal*
pelviano, disfunción eréctil, 1757
peniano, 4089
amputación, 4089
causa, 4089
durante la circuncisión, 4273
reimplantación, 4089
doblamiento, mecanismo de la lesión, 1858, 1858*f*
y enfermedad de Peyronie, 1857
fractura, 4090
penetrante, 4090
imágenes, 4090
manejo, 4090
de tejidos blandos, 4092
perineal, disfunción erécti, 1757
priapismo, 1762
por radiación, en el pene, 4283
renal, 4061
clasificación, 4062, 4063*c*, 4063*f*
complicaciones, 4069
estadificación, 4063
estudios por imágenes, 4064, 4064*f*
indicaciones por imágenes, 4063, 4064*f*
eventos de remodelaje ulteriores, 313, 314*f*
factores del paciente, 316
hematuria, 4062
en infecciones de las vías urinarias pediátricas, factores que afectan, 2033
con litotricia por ondas de choque, aguda, 3743, 3744*f*, 3745*c*
manejo
no quirúrgico, 4065, 4065*f*
quirúrgico, 4065
exploración renal, 4066, 4066*f*
nefrectomía, 4069
reconstrucción renal, 4067, 4067*f*, 4068*f*
presentación, 4061
recuperación, relación con el desarrollo normal, 1944
testicular, 4093
contuso, 4093
evolución, 4095
hallazgos clínicos, 4094
imágenes, 4094
manejo, 4094
penetrante, 4093
tumores de células germinales, 3154
ureteral, 4070
diagnóstico, 4071
detección intraoperatoria, 4071
estudios por imágenes, 4072, 4072*f*
hematuria, 4071
etiología, 4070
externo, 4070
laparoscópica, 4070
quirúrgica a cielo abierto, 4070
ureteroscópica, 4071
factores de riesgo, 463
intraoperatoria, 463, 463*f*
en laparoscopia, 3827
manejo, 4073, 4073*f*
para lesiones
quirúrgicas, 4075
por ureteroscopia, 4076
para traumatismo externo, 4073, 4073*f*
reparación exitosa, 464
sitios y cantidad, 463, 463*f*
en ureteroscopia, perforación, 3639, 3771
uretral
anterior, 4088
manejo inicial, 4082
cistostomía suprapúbica, 4084
realineación primaria, 4082
posterior, 4081
diagnóstico, 4081
reconstrucción diferida, 4084
complicaciones, 4087
endoscópica, 4085
evaluación preoperatoria, 4084, 4085*f*
momento, 4084
quirúrgica, 4085, 4086*f*
urograma excretor, 137
y vejiga paralítica motora, 971
vesical, 4076
cerrada, 4076, 4077*f*
clasificación y manejo, 4078
agentes antimicrobianos profilácticos, 4080
cistografía de control, 4080
contusiones, 4078
para lesiones
extraperitoneales, 4078, 4079*f*
intraperitoneales, 4080
diagnóstico, 4077
hematuria, 4077
imágenes, 4077, 4078*f*, 4079*f*
etiología, 4076
iatrogénico, 4077
en laparoscopia, 3827
penetrante, 4077
perforación tardía, luego de cistoplastia de aumento, 2762, 2763*f*
etiología, 2762
incidencia, 2764
tratamiento, 2764
perforación, 3089, 3090*f*
de las vías urinarias inferiores, en histerectomía, 1304
Trayecto suprapúbico de una sonda, dilatación, 3630
Trazodona
para disfunción eréctil, 1810
indicaciones, 1806
mecanismo de acción, 1810
y moxisilita, combinados, para disfunción eréctil, 1810
priapismo, 1762

Trazodona *(Cont.)*
y yohimbina, combinada, para disfunción eréctil, 1810
Trecator-SC. Véase *Etionamida*
Treponema pallidum, 740*c*, 742. Véase también *Sífilis*
Triángulo
anal, 73
irrigación, 74
urogenital
femenino, 80*f*, 81
masculino, 73
inervación, 74
irrigación, 74, 74*f*
Triazoles, 888
interacciones farmacológicas, 889, 889*c*
Trichomonas, en prostatitis, 659
Triclormetiazida, para litiasis urinaria, 3597, 3598*c*
Tricomoniasis, versus cistitis, 622
Trietilenetiofosforamida (Tiotepa), para cáncer de vejiga, superficial, 3054
Trietilenglicol, éter diglicidílico (Etoglúcido), para cáncer de vejiga, superficial, 3055
Trifosfato de adenosina (ATP)
en contracción de músculo liso, 908, 909*c*, 909*f*
depleción, en isquemia renal, 301
y nervios purinérgicos, 930
Trifostina, 2132
Trígono, 62*f*, 63, 63*f*
anatomía endoscópica, 3634
anomalías, en reflujo vesicoureteral, 2197
embriología, 1913, 1915*f*, 1916, 2193
Trigonosigmoidostomía, en el paciente con extrofia, 2369
Trihexifenidilo, incontinencia, en ancianos, 1330*c*
Trimetadiona, exposición fetal, hipospadias, 2498*c*
Trimetoprima
para cistitis, 623, 624
para infecciones de las vías urinarias pediátricas, profiláctica, 2041*c*, 2042
niveles en suero y orina, 583*c*
profiláctica, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 626, 628*c*
-sulfametoxazol
para cistitis, 623
para infecciones de las vías urinarias, 585, 585*c*, 586*c*
pediátricas
dosificación y administración oral, 2040*c*
profiláctica, 2041*c*, 2042
resistencia bacteriana, 2040
niveles en suero y orina, 583*c*
para pielonefritis aguda, 600, 601*f*
profiláctica, para infecciones de las vías urinarias recurrentes, 626, 628*c*
para prostatitis, 672, 678*c*
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 588*c*
Trimetrexato, para cáncer de vejiga, metastásico, 3078
Triploidía
criptorquidia asociada, 2579*c*
hipospadias, 2498*c*
Triptófano, metabolitos, como factor de riesgo para cáncer vejiga, 2991
Trisomía
8, anomalías genitourinarias, 1986*c*
9-P, anomalías genitourinarias, 1986*c*
13 (síndrome de Patau)
anomalías genitourinarias, 1986*c*
criptorquidia asociada, 2579*c*
hipospadias, 2498*c*
quistes renales, 2136*c*
y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
18 (síndrome de Edwards)
anomalías genitourinarias, 1986*c*
criptorquidia asociada, 2579*c*
hipospadias, 2498*c*
onfalocele, 1994
quistes renales, 2136*c*
riñón en herradura, 2082
y síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2317
21 (síndrome de Down)
anomalías genitourinarias, 1986*c*
e hidronefrosis, 1957
quistes renales, 2136*c*
22, anomalías genitourinarias, 1986*c*
Trocar(es)
extracción, en laparoscopia
sitio, cierre, 3812, 3812*f*
Tromboflebitis
de la vena ovárica, 467
de la vena testicular, 467
Trombosis
de arteria renal, 287, 287*c*
angioplastia transluminal percutánea, 277
luego de revascularización renal, 3982, 3983*f*
del injerto renal, 400
en receptores de trasplante renal, 382
venosa profunda
con cistectomía radical, 3091
luego de cirugía laparoscópica, 3831
posprostatectomía, 1571
Tromboxano A2, en función sexual masculina, 1748
Trompas de Falopio, 69
embriología, 1920*f*, 1921
en esquistosomiasis, 839
patología, 1619
Tronco
celíaco, 6, 14*f*
encefálico
accidente cerebrovascular, disfunción miccional ulterior, 1020
en la función sexual, 1746, 1747*c*
lesión(s)
neurológicas en o por encima, disfunción miccional, 1017, 1019
traumática, disfunción miccional ulterior, 1021
Tropomiosina, del músculo liso, 416
Troponina, del músculo liso, 416
TSH (tirotrofina), secreción, 1577
Tubérculo
genital, 1921, 1923*f*, 1924*f*
púbico, 44*f*
sinusal, 1921
Tuberculosis
desarrollo, 810
diagnóstico, 810
epidemiología, 808
epididimitis, en niños, 2049
del epidídimo, 813
estrecheces ureterales, 825, 826*f*
dilatación ureteral
manejo quirúrgico, 826
ureteroureterostomía, 827
factores de riesgo, 810
genital, 815
transmisión, 815
genitourinaria, 765, 808
absceso, manejo, 824
características clínicas, 815
diagnóstico, 815
análisis de orina, 816
prueba de tuberculina, 816, 816*c*
fístulas, 813
hallazgos radiológicos, 817
incidencia, 808, 809*c*
en niños, 815
patogenia, 810
patología, 811
perspectiva histórica, 808
sensible a fármacos, regímenes terapéuticos, 821
tratamiento, 821
cirugía reconstructiva, 825
cistoplastia de ampliación, 827
derivación urinaria, 828
dilatación ureteral, 826
extirpación del tejido enfermo, 824
farmacológico, agentes, 820, 820*c*
quirúrgico, 824
incidencia, 808, 809*c*, 809*f*
inmunología, 810
metastásica, 808, 810
microbiología, 810
multirresistente, 823
en pacientes infectados por HIV, 809
patogenia, 810
de pene, 815
perspectiva histórica, 808
de próstata, 815
pruebas, 811
de riñón, 811, 812*f*, 814*f*
de testículo, 813
transmisión, 810
de túnica vaginal, 815
de uréter, 812, 814*f*
de la uretra, 815
urinaria, fístula vesicovaginal, 1304
vacuna, 828
de la vejiga, 813, 814*f*
Tuberosidad isquiática, 44, 44*f*
Tubo(s)
manejo posoperatorio, en receptores de trasplantes renales, 396
de nefrostomía, 507
colocación, 520
inserción a cielo abierto, 3988, 3988*f*
luego de nefrolitotomía percutánea, 3761, 3763*f*
de reingreso, para drenaje con nefrostomía, 3658, 3658*f*
Tubulina, 1357
Túbulo(s)
eferentes, 1919
renal(es). Véase también *Nefrona(s)*
concentración urinaria y dilución, 216
distal
excreción de potasio, 201
reabsorción
de calcio, 208
de sodio, 194
ingeniería tisular, 2843
en obstrucción ureteral
bilateral, 487, 487*c*, 488*f*, 490*f*
unilateral, 471, 471*f*
proximal
efectos de la angiotensina II, 255
excreción de potasio, 201, 201*f*
reabsorción
de calcio, 208
de glucosa, 200
de sodio, 192, 193*f*
reabsorción de líquido, papel de los capilares peritubulares, 189, 190*f*
seminíferos, 78, 79*f*, 1580, 1580*f*
configuración helicoidal, 1595*f*
disgenesia, 2618
fisiología, 1586
tejido peritubular, 1587, 1587*f*
Tuforadas de calor, como efecto colateral de hormonoterapia, 3494
Tumefacción labioescrotal, 1923*f*, 1924*f*
Tumor(es)
adenomatoide(s) testicular(es), 3184, 3186
de Buschke-Löwenstein, del pene, 786, 798*f*, 3230
de células germinales no seminomatosos
clasificación histológica, 3149
seminomas versus, 3218
tratamiento, 3167, 3168, 3212
para enfermedad estadio(s)
I y II, 3168
disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3168, 3170*f*
quimioterapia, 3173, 3173*c*
radioterapia, 3168, 3171*c*
vigilancia, 3170, 3171*c*, 3172*c*

IIB, 3173
quimioterapia
coadyuvante después de disección de ganglios linfáticos retroperitoneales, 3174
primaria, 3174, 3175*c*
quirúrgico, 3173, 3174*c*
radioterapia, 3175
IIC y III, 3175
controversias sobre los hallazgos histológicos y el manejo, 3212, 3213*c*
quimioterapia de salvataje, 3178
quirúrgico, en pacientes con marcadores séricos tumorales positivos, 3178
de riesgo bueno versus riesgo malo, 3175, 3176*c*
tumores residuales, 3177
para pacientes posquimioterapia de riesgo alto, 3215
de células i
intersticiales, testiculares, 3180
de Leydig, 2720
patología, 2717
testiculares, 3180
de Sertoli, 2720
patología, 2717
testicular, 3181
encefálico
disfunción miccional, 1015*c*, 1021
y vejiga neurogénica no inhibida, 972
epididimarios, escisión, 1704
epiteliales, del testículo, 3186
de la estroma
gonadal, testiculares, 2720, 3181
testicular, 3181
luego de ureterosigmoidostomía, 2762
maternos, hiperplasia suprarrenal congénita y seudohermafroditismo, 2630
de la médula espinal, y vejiga neurogénica desinhibida, 972
paratesticular(es), 3188
leiomiosarcoma, 3188
liposarcoma, 3189
manejo, 3188
rabdomiosarcoma, 3187
de pene, 3225
benignos, 3226
cutáneos, 3226
no cutáneos, 3226
dermatológicos
papulosis bowenoide, 3229
sarcoma de Kaposi, 3229
viral, 3227
condiloma acuminado, 3227
escamoso, 797*f*, 3230
diagnóstico, 3234
biopsia, 3234
características histológicas, 3234
demora, 3234
diagnóstico diferencial, 3238
estadificación, 3236, 3237*c*, 3237*f*, 3238*c*, 3239*c*
estudios
del laboratorio, 3235
radiológicos, 3235
examen, 3234
ganglios inguinales, tratamiento, 3238
indicaciones, 3239, 3240*c*, 3241*c*, 3241*f*, 3242*f*, 3244*c*, 3245*c*, 3248*f*, 3249*f*
quimioterapia, 3252, 3253*c*
radioterapia, 3249, 3251*c*
tratamiento combinado, 3253
in situ, 3230
invasivo, 3231
etiología, 3231
historia natural, 3233
incidencia, 3231
prevención, 3232
signos y síntomas, 3234
no escamosos, malignos, 3256
carcinoma
adenoescamoso de superficie, 3257
basocelular, 3256
enfermedad de Paget, 3257
linforreticular, 3257
melanoma, 3256
metástasis, 3257
sarcoma, 3256
premaligno, 3226
priapismo, 1762
reconstrucción posoperatoria, 3253
inguinal, 3255, 3255*f*
luego
de penectomía
parcial, 3253
total, 3253
de próstata
patología, 3313
en neoplasia intraepitelial prostática, 3313, 3314*f*
rabdoide, renal, 2714
renal(es), 2911
benignos, 2918
adenoma
cortical, 2918, 2919*f*
metanéfrico, 2919, 2919*f*
angiomiolipoma, 2921, 2922*f*
fibroma, 2925
hemangioma, 2925
leiomioma, 2925
linfangioma, 2925
lipoma, 2925
nefroma quístico multilocular, 2924, 2924*f*
oncocitoma, 2920, 2920*f*
quistes, 2918
tumor yuxtaglomerular, 2926
clasificación, 2912, 2912*c*
consideraciones históricas, 2911
diagnóstico percutáneo, 3671
evaluación radiológica, 2913, 2915*f*, 2916*f*, 2917*f*, 2918*f*
en feto, 1957
funcionante
y crecimiento compensatorio contralateral, 1941
y función renal en la vida adulta, 1944
malignos. Véase también *Carcinoma de células renales*
examen ecográfico, en niños, 2000
leucemia, 2967, 2968
linfoma, 2967, 2968*c*
metastásico, 2968
sarcoma, 2965, 2966*f*
de células claras, 2714
en neonatos, emergencia urológica, 1970*c*
en niños. Véase *Niño(s), tumor(es) renal(es)*
del saco vitelino, 2719
patología, 2717
testicular, 3150
de vejiga, 3021
suprarrenal(es)
adenoma benigno, 3870, 3870*f*
carcinoma, 3866, 3867*c*
manejo, 3871
en niños, 3871
exceso de andrógenos, 1645
feocromocitoma. Véase *Feocromocitoma*
hallazgo accidental, 3867, 3867*f*, 3868*c*
metastásico, 3869, 3869*f*
oncocítico, 3872
quistes, 3872, 3873*f*
secretor(s)
de aldosterona, 3871
de estrógenos, 3871
de testosterona, 3870
síndrome de Cushing, 3870
testicular(es), 96, 3147
adenocarcinoma, 3184
carcinoide, 3184
células germinales, 3147
de bajo estadio
fertilidad, 3211
opciones terapéuticas, 3209, 3211*c*
carcinoma in situ, 3150
clasificación histológica, 3147, 3148*c*
consideraciones anatómicas, 3202, 3202*f*
diagnóstico diferencial, 3156
disección
de ganglios linfáticos retroperitoneales. Véase *Disección de ganglios linfáticos retroperitoneales*
laparoscópica de ganglios linfáticos retroperitoneales. Véase *Disección laparoscópica de ganglios linfáticos retroperitoneales, para cáncer testicular*
ecografía, 3156
epidemiología, 3152
estadificación, 3157, 3158*c*
estudios por imágenes, 3158
hallazgos en la orquiectomía, 3157
marcadores tumorales, 3159
de estadio alto, cirugía, 3211
complicaciones, 3217
disección de ganglios linfáticos retroperitoneales posquimioterapia, 3216
duración, 3212
fertilidad, 3218
preparación preoperatoria, 3212
resección
mediastínica, 3216
pulmonar, 3216
para seminomas, 3218
para tumores no seminomatosos, 3212, 3213*c*
etiología, 3153
causas
adquiridas, 3154
congénitas, 3153
evolución natural, 3200
manifestaciones clínicas, 3155
mixtos, 3150
no seminomatosos, 3149. Véase también *Tumor(es) de células germinales no seminomatosos*
patogenia y evolución natural, 3154
patrones de diseminación, 3154, 3200
retroperitoneo, 3200, 3202, 3202*f*
seminomatosos, 3149. Véase también *Seminomas*
tratamiento, 3162
respuesta al monitoreo, 3161
para seminomas, 3162, 3163*f*, 3164
para tumores no seminomatosos, 3168, 3169*f*, 3170
tumores extragonadales, 3179
cirugía, 3197
orquiectomía. Véase *Orquiectomía*
criptorquidia, 2573
diagnóstico, 3197
estadificación, 3200, 3201*c*
exceso
de andrógenos, 1645
de estrógenos, 1645
gonadoblastoma, 3182
manejo, 3188
mesenquimatosos del cordón sexual, 3179
lesiones de las células intersticiales, 3180
tumores de las células de Sertoli, 3181
mesenquimatosos, 3183
en neonato, 1971, 1987, 1989*c*
en niños. Véase *Niño(s), tumores testiculares*
quistes epidermoides, 3183
rabdomiosarcoma, 2698
secundarios, 3184
leucémicos, 3185
linfoma, 3184
metastásicos, 3185

Tumor(es) *(Cont.)*
tumores
adenomatoides, 3184
de restos suprarrenales, 3184
vaginales, en niños, 1997
de Wilms, 2700, 2865*c*
anaplásico, 2704
biología, 2701
cromosoma/s
1p y 16q, 2703
7p, 2703
diagnóstico y evaluación, 2705
imágenes, 2706, 2707*f*
en disgenesia gonadal mixta, 2622
epidemiología, 2700, 2701*c*
estadificación, 2707, 2708*c*
factores pronósticos, 2708
familiar, 2703
gen
p53, 2703
WT1, 2702
WT2, 2702
hereditaria, 2868
de histología favorable, 2704
parcialmente diferenciado, quístico, 2715
patología, 2703
quístico, 2147, 2147*f*, 2148
multilocular parcialmente diferenciado, tratamiento, 2149
tratamiento, 2149
con restos nefrogénicos, 2704, 2705*c*, 2705*f*
riñón displásico multiquístico, 2145
en riñón en herradura, 2084
terapia con ifosfamida, 2017. Véase *Síndrome de Fanconi*
tratamiento, 2709
consideraciones quirúrgicas, 2709
efectos tardíos, 2713
ensayos de grupos cooperativos, 2709, 2710*c*, 2711, 2711*f*
nefrectomía parcial, 2713
tratamiento preoperatorio, 2712, 2712*f*
para tumores
bilaterales, 2712
inoperables, 2712, 2712*f*
yuxtaglomerulares, 2926
Túnica
albugínea, 1858, 1858*f*, 4258
anatomía funcional, 1740, 1741*f*
embriología, 1919
espesor, 1741
fuerza, 1741
funciones, durante la erección peniana, 1740*c*
del pene, 75, 75*f*, 77*f*
en reparación de curvatura peniana, 2503*f*, 2504
del testículo, 78, 79*f*
ultraestructura, 1740
en disfunción eréctil, 1757
vaginal
para cobertura neouretral en reparación de hipospadias, 2506, 2507*f*
del escroto, 77, 78*f*
en reparación de curvatura peniana, 2504
del testículo, 78, 79*f*
tuberculosis, 815
vascular del testículo, 78
Turbidez, de la orina, 104
Tutor(es) (colocación de tutores)
en la arteria renal
complicaciones, 283, 284*c*
indicaciones, 282
resultados, 282, 282*c*, 282*f*, 283*c*
técnica, 281
ASI, 1518
de Barnes, 1515
en doble J, en estrechez ureteroentérica, 547
endopielotomía, 519, 2188
intraprostático, 1512
biodegradable, 1515
espiralado, 1513
de primera generación, 1513
de segunda generación, 1514
permanente, 1516
de poliuretano, 1514
transitorio, 1513
de Trestle, 1515
Uraflex, 1518
ureteral
colocación, 3636
para contusión ureteral, 4074
después de endopielotomía, 2188
en ureteroscopia, 3627
diseño y tamaño, 3627
específicos, indicaciones, 3628
materiales, 3627
revestimiento, 3628
uretral, 1106
contraindicaciones, 1189
en disinergia detrusor-esfínter, 1043
para incontinencia de esfuerzo, 1177, 1178*f*
uroespiralado, 1514

U

Ubicuitinización, 2862
UDI. Véase *Urogenital Distress Inventory (UDI)*
Úlcera(s)
aftosa, de genitales masculinos, 785
genital, 739, 740*c*, 741*c*
aftosa, 785
curso clínico, 740
diagnóstico, 741
presentación, 739
tratamiento, 741, 741*c*
de Hunner, 702*f*, 704, 704*f*
resección transuretral, 714
peniana
en histoplasmosis, 883, 883*f*
sifilítica, 742
péptica, en niños, 1988*c*
de piel, 778
Ultrafiltración, en insuficiencia renal aguda y crónica, 328*c*
Umbilicoplastia, 4280, 4280*f*
Unidad(es)
de actividad
de rigidez radial, 1783
de tumescencia (TAU), 1783
de fluoroscopia, para acceso ureteral, 3632
Hounsfield, 151, 151*c*
Unión(es)
comunicantes (hendiduras), en función peniana, 1752, 1758
intermedias, en el contacto célula-célula, 412
pieloureteral, 39, 40*f*
capa muscular, 2180
estrecheces, en tuberculosis, 825, 825*f*
fisiología, 425, 426*f*
obstrucción. Véase *Obstrucción de la unión pieloureteral*
posición, determinación, mediante pielografía anterógrada, 2186
en traumatismo ureteral, 4070
ureterovesical, 40, 40*f*, 63, 63*f*
defectos, en el paciente con epispadias, 2378, 2381
dilatación, 3629
fisiología, 428
obstrucción, diagnóstico prenatal, 1953
reflujo, 433. Véase también *Reflujo vesicoureteral*
transporte de orina, 428
Uñas, examen, en niños, 1993
Uraco, 60
anatomía, 2386, 2387*f*
anomalías, 2386
carcinoma, 2390
divertículo, 2388*f*, 2389
escisión, 2321, 2321*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311
embriología, 2386
histología, 2386
infección, en el neonato, 1973
obliteración, 2387
permeable
congénito, 2387, 2388*f*
diagnóstico, 2387
diferencial, 2387
prenatal, 2387
formas, 2387, 2388*f*
manejo, 1973, 2388
persistente, con vejiga parcialmente distendida, 2387, 2388*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311, 2315
tratamiento, 2389
quistes, 2388, 2388*f*
infección, 2388, 2389, 2390
tratamiento, 2389, 2389*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2311, 2315
Urato, excreción renal, 212, 213*f*
fármacos que afectan, 213*c*
pH, 213
volumen de líquido extracelular, 212
Urea
excreción fraccional, 192*c*
niveles plasmáticos, en niños, 2051
por edad, 2051*c*
Ureaplasma urealyticum
en cistitis intersticial, 693
en prostatitis, 659
en uretritis no gonocócica, 733, 735
Urecholine. Véase *Betanecol*
Uremia
y disfunción sexual femenina, 1882, 1884
en hiperplasia prostática benigna, 1449
en hipertensión renovascular, 260
prerrenal, 297. Véase también *Insuficiencia renal, aguda*
fisiopatología, 297
Uréter(es), 37. Véase también *Unión pieloureteral; Unión ureterovesical*
abdominal, 41
acodaduras, 2221, 2222*f*
en agenesia renal
bilateral, 2062
unilateral, 2065, 2066
análisis de cortes congelados, para cáncer de vejiga, 3071
anatomía, 37, 40*f*
anomalía(s)
clasificación, 2061
de desembocadura, 2195
con duplicación del uréter, 2227
embriología, 2192
de número, 2195, 2223
en paciente
con epispadias, 2381
con extrofia, 2338
de posición, 2195, 2229
con riñón en herradura, 2082
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2311*f*, 2312*f*
manejo quirúrgico, 2319, 2320*f*, 2321*f*, 2322*f*
terminología, 2191
vascular, 2229
bífido, 2192*f*, 2195*f*, 2227
definición, 2191
embriología, 2194, 2195*f*
cálculos. Véase *Litiasis urinaria, ureteral*
calibre, variaciones normales, 39, 40*f*
cáncer, con derivación urinaria intestinal, 4143
células musculares, 411
actividad
contráctil, 416, 416*f*, 417*f*. Véase también *Uréter(es), peristaltismo*

acoplamiento excitación-contracción, 417
proteínas, 416, 417*f*
segundos mensajeros, 418, 418*f*
eléctrica, 412
potencial
de acción, 413, 414*f*
y actividad de marcapasos, 415, 415*f*
de reposo, 412, 413*f*
propagación, 415
propiedad/es mecánica/s, 420
relaciones
fuerza-longitud, 420, 421*f*
velocidad, 421, 422*f*
presión-longitud-diámetro, 422, 422*f*
colgajos o pliegues con forma de valva, 2220, 2221*f*
contractilidad. Véase *Uréter(es), peristaltismo*
deformidad con forma de anzuelo, con vena cava preureteral, 2229, 2230*f*
desarrollo, 412, 1915
sistema renina-angiotensina, 1916
deslizamiento, 429, 429*f*
diámetro, en niños, 2285
dilatación, 3630, 3636
en embarazo, 458
en pielonefritis aguda, 600
disección, en nefrectomía laparoscópica, 4002, 4003*f*
distal, 41
anatomía endoscópica, 3634
obstrucción vascular, 2232
divertículo, 2222, 2223*f*
adquirido, 2222, 2223
congénito, 2222
y duplicación ureteral con extremo ciego, diferenciación, 2228
y ureterocele, diferenciación, 2210, 2211*f*
doble, 2192*f*
definición, 2191
embriología, 2194, 2196*f*
dolor, antecedentes del paciente, 89
drenaje linfático, 37
duplicación
abortiva, 2228
y cirugía antirreflujo, 2279
diferencias por sexo, 2225
con ectopia ureteral, displasia renal y blastema renal nodular, 2227
embriología, 2226, 2226*f*
estudios de autopsias, 2225, 2225*c*
de extremo ciego, 2227, 2228*f*
distribución
anatómica, 2227
por sexo, 2227
y divertículo ureteral, diferenciación, 2228
genética, 2226
hallazgos asociados, 2227
incidencia, 2223
en Y invertida, 2228
y megauréter, manejo, 2298
posición de los orificios, 2226
reflujo, 2227
y reflujo vesicoureteral, 2262, 2263*f*
tipos, 2223, 2224*f*
ecografía, 144
en niños, 2000
ectopia
caudal
definición, 2193
embriología, 2193, 2195*f*
externa, 2195
definición, 2191
embriología, 2193, 2195
renal, 2072
ectópico, 2197
anomalías asociadas, 2197
bilateral, diagnóstico, 2201
características radiológicas, 2200, 2201*f*, 2202*f*
cubierto, 2657
definición, 2191
diagnóstico, 2200
en mujeres, 2200, 2200*f*
prenatal, 1955, 2200
distribución
anatómica, 2197, 2197*c*, 2199*f*
por sexo, 2197
con extrofia cloacal, 2374
hallazgos ecográficos, 2200, 2200*f*
incidencia, 2197
y mal desarrollo renal, 2198
en niños, cistouretrograma miccional, 2000
del polo superior
desarrollo, 1915, 1915*f*
tratamiento, 2203
presentación clínica, 2198
en hombres, 2198
en mujeres, 2198, 2199*f*
reflujo, aspecto radiológico, 2201, 2202*f*
resonancia magnética, 2201
de sistema único
bilateral
anomalías asociadas, 2205, 2206*f*, 2207*f*
tratamiento, 2203
terminología, 2191
tomografía computarizada, 2201, 2202*f*
tratamiento, 2203
unilateral, con duplicación ureteral contralateral, 2197
efectos
de abridores de los canales del potasio, 439
de los agonistas adrenérgicos, 424
agonistas colinérgicos, 423
de la ampicilina, 439
de los antagonistas del calcio, 439
de los antibióticos, 439
de las anticolinesterasas, 423
de la atropina, 423
de las cininas, 438
de la endotelina, 439
de fenoxibenzamina, 424
de fentolamina, 424
de fisostigmina, 423
de los glucósidos, 438
de la histamina, 437
de la indometacina, 438
de la meperidina, 438
de la morfina, 438
de la neostigmina, 423
de la noradrenalina, 424
de la ouabaína, 438
parasimpáticos, 423
del péptido relacionado genéticamente con la calcitonina, 425
del propranolol, 424
de las prostaglandinas, 438
de la serotonina, 438
simpáticos, 424
de taquicininas, 425
embriología, 1902*f*, 1913, 2192
endometriosis, 460
epitelio, desarrollo, 1916
en esquistosomiasis, 844, 844*f*
estenosis
congénita, 2219
después del tratamiento de esquistosomiasis, 846
estrechez. Véase *Estrechez ureteral*
evaluación radiológica, 982
fibras para el dolor, 41*f*, 42
herniación, 2232, 2233*f*
adquirida, 2233
congénita, 2233
inervación, 41, 422
infección por *Candida*, 868
ingeniería tisular, 2841
con inserción alta, congénita, 2223, 2224*f*
intramural, dilatación, 3629
irrigación, 37, 40*f*
lesiones
factores de riesgo, 463
intraoperatorias, 463, 463*f*
reparación exitosa, 464
en reparación de fístula vesicovaginal, 1311
sitios y número, 463, 463*f*
ligadura, obstrucción ureteral, 463, 463*f*
longitud, y diámetro, en niños normales, 2244, 2244*c*
mecanismo valvular de retención por colgajo, 2196, 2197*f*
medio, 41
en neonatos, 2289
obstrucción. Véase *Obstrucción ureteral*
orificio
dilatación, 3629
ectopia
caudal, 2115
lateral, 2115
medial, 2115
embriología, 1915, 2193, 2195*f*
posición, 1914, 1915*f*
clasificación, 2255, 2256*f*
y reflujo vesicoureteral primario, 2255, 2256*f*
pelviano, 60
drenaje linfático, 38
inervación, 60
irrigación, 60
pericavo (retrocavo), 38, 467, 468*f*, 530, 531*f*, 2229, 2230*f*
bilateral, 2230
corrección quirúrgica, 2231
curva "con forma de hoz", 468, 468*f*
deformidad en "anzuelo", 468, 468*f*
diagnóstico, 2231
diferencial, 2231
distribución por sexo, 2231
incidencia, 2230
intervención quirúrgica, 530, 531*f*
peristalsis, 416*f*, 417
acoplamiento excitación-contracción, 417
actividad
de ATPasa, 416, 417*f*
de fosfodiesterasa, 419
de marcapasos latente, 415
cálculos que afectan, 434. Véase también *Litiasus urinaria, ureteral*
diacilglicerol, 420, 420*f*
disfunción vesical neurogénica, 427
edad, 435, 436*f*
efectos
farmacológicos, 437
sobre la diuresis, 427
embarazo, 436
fosfolipasa C, 420, 420*c*
ineficiente, 427
infección, 434
iones calcio, 416*f*, 417
marcapasos, 415
monofosfato cíclico
de adenosina (cAMP), 418, 418*f*, 419
de guanosina (cGMP), 418, 419
óxido nítrico sintasa, 419, 419*f*
propulsión del bolo, 426, 427*f*
proteína(s)
contráctiles, 416, 416*f*
reguladora del nucleótido guanina, 418
reflujo vesicoureteral, 433, 434*f*
repleción vesical y, 427
pliegues congénitos, 2180, 2221, 2222*f*
procesos patológicos que afectan, 428, 429*f*, 430*f*, 431*f*, 433*f*, 434*f*
propiedades
histeréticas, 421, 421*f*, 429, 429*f*
mecánicas, 420, 421*f*
reconstrucción, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319, 2320*f*, 2321*f*, 2322*f*

Uréter(es) *(Cont.)*
reimplantación
en manejo del megauréter, 2294, 2295*f*, 2296*f*
en paciente con epispadias, 2379
único, en niños, 2737
relaciones
anatómicas, 38
célula, 411
fuerza-
longitud, 420, 421*f*
velocidad, 421, 422*f*
presión-longitud-diámetro, 422, 422*f*
resonancia magnética, 160, 161*f*
en niños, 2001
retrocava. Véase *Uréter(es), circuncava (retrocava)*
retroilíaco, 2232, 2233*f*
con riñón supernumerario, 2070, 2070*f*
sección transversal
parcial, manejo, 4075
quirúrgica, manejo, 4075
segmentación, 41, 41*f*
segmento adinámico, megauréter, 2287, 2287*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2311*f*, 2312*f*, 2319, 2320*f*, 2321*f*, 2322*f*
supravesical, dilatación, 3629
sustitución ileal, en reparación de estrechez ureteral, 543, 544*f*, 545*f*
tomografía computarizada, 151, 153*f*
torsiones espiraladas y pliegues, 2221, 2222*f*
transporte de orina, 425, 426*f*. Véase también *Uréter(es), peristaltismo*
traumatismo. Véase *Traumatismo, ureteral*
trífido, 2229
triplicación, 2229
con anomalías de la fusión renal, 2229
completa, 2229
incompleta, 2229
tuberculoso, patología, 812, 814*f*
tumores uroteliales. Véase *Tumores uroteliales, de la pelvis renal y el uréter*
vaso sanguíneo renal accesorio, 2229
Ureterectomía
distal
con escisión de la bóveda vesical, 3122
indicaciones, 3125
técnica, 3118, 3120*f*, 3125, 3127*f*
parcial, para ureterocele, 2212
del polo superior, para uréter ectópico, 2196*f*, 2203
segmentaria a cielo abierto, 3124
ureteroureterostomía, 3124
indicaciones, 3124
técnica, 3124, 3125
subtotal, 3126, 3130
indicaciones, 3126
resultados, 3126, 3129*c*
técnica, 3126, 3128*f*
Ureteritis
cística calcinosa, en esquistosomiasis, 844
tuberculosa, patología, 812, 814*f*
Ureterocalicostomía, para obstrucción de la unión pieloureteral, 527, 528*f*
Ureterocele, 2115, 2206
del adulto, 2192, 2208
diagnóstico, 2207
prenatal, 1954, 1955*f*, 2207
distribución racial, 2207
y divertículo, diferenciación, 2210, 2211*f*
ecografía, 2207, 2208*f*
ectópico, 1317, 2115, 2115*f*, 2192, 2192*f*, 2193*f*
definición, 2192
diagnóstico, 2208
no obstructivo, 2209, 2209*f*
prolapso, en neonato de sexo femenino, 1973
de sistema
duplicado, 2192, 2193*f*
único, 2192, 2194*f*
tratamiento endoscópico, 2214
efectos urológicos, 2206
embriología, 2206
escisión
abordaje
intravesical, 2214, 2215*f*
de las vías urinarias superiores, 2212
y anastomosis de las vías urinarias superiores, 2214, 2215*f*
con reimplantación de la vaina común de los uretéres, 2214, 2215*f*
esfintéricos, 2192*f*
definición, 2192
esfinteroestenótico, definición, 2192
estenótico, 2192*f*
definición, 2192
imágenes, 2208, 2208*f*, 2209*f*
intravesical, 2192, 2193*f*, 2194*f*, 2218
definición, 2192
ecografía, 2208, 2209*f*
tratamiento endoscópico, 2216
medios de contraste, inyección endoscópica, 2210, 2212*f*
ortotópico, 2192
del polo superior, en sistemas duplicados, 2207
manejo, 2211
presentación clínica, 2208
prolapsado, 2659, 2659*f*, 2660*f*
reconstrucción de las vías inferiores, 2216
reflujo, 2209, 2211*f*
que se prolapsa, 2208*f*, 2219
simple, 2218
definición, 2192, 2207
deformidad en cabeza de cobra, 2218, 2219*f*
tratamiento endoscópico, 2219
de sistema único, 2207, 2218
terminología, 2192
tratamiento endoscópico, 2214, 2217*f*, 2218*f*
incisión de ureterocele, 2216, 2217*f*, 2219
tratamiento, 2211
objetivos, 2211
Ureterocistoplastia, 2766
ingeniería tisular, 2829
Ureterografía
anterógrada, en traumatismo ureteral, 4072
retrógrada, en traumatismo ureteral, 4072
Ureterólisis, en fibrosis retroperitoneal, 549, 550*f*
laparoscópica, 551
Ureterolitiasis. Véase *Litiasis urinaria, ureteral*
Ureterolitotomía, laparoscópica, para cálculos ureterales, 3714
Ureteronefrectomía, proximal, laparoscópica, 3122, 3123*f*
Ureteroneocistostomía
en cirugía antirreflujo, 2270. Véase también *Cirugía antirreflujo*
para estrechez ureteral, 538
en trasplante renal, 393, 394, 394*f*
Ureteropielografía retrógrada, del uréter circuncava, 2230*f*, 2231
Ureteropieloscopia
para citología positiva aislada del tracto urinario superior, 3139
técnica e instrumentación, 3131
Ureteropielostomía
para uréter ectópico, 2203
para ureterocele, 2212
Ureterorrenoscopia, para cálculos diverticulares caliciales, 3699
Ureteroscopia, 3130, 3625, 3626*c*
acceso ureteral, 3632
anatomía endoscópica, 3634
anestesia, 3633
complicaciones, 3639
equipo de video, 3633
mesa
de cistoscopia, 3632
de instrumental y equipo, 3633
posiciones del paciente, 3634
técnicas para obtener, 3635, 3635*f*
unidad de fluoroscopia, 3633
biopsia y tratamiento definitivo, 3132, 3134*f*, 3135*f*
resultados, 3133
para biopsias de las vías urinarias superiores, 3637
para cálculos renales, 3771
técnica, 3773
para cálculos ureterales, 3768
complicaciones, 3771
en cáncer de vejiga, 3029
complicaciones, 3639
desarrollo, 3688
para extracción de cuerpo extraño, 3638
en hematuria, que se origina en las vías urinarias superiores, 3637
instrumental, 3625
alambres guía, 3625, 3626*c*
dilatadores con balón, 3628
tutores ureterales, 3627
uteroscopios
flexibles, 3632, 3632*f*
rígidos, 3631, 3631*f*
lesión ureteral, 4071, 4076
en niños, 2791
acceso, 2792
indicaciones, 2792
instrumentos, 2791, 2792*c*
manejo posprocedimiento, 2793
manipulación y extracción de cálculos, 2792
resultados, 2793, 2793*c*
técnica e instrumentación, 3131, 3132*f*
en tuberculosis genitourinaria, 819
Ureteroscopios
flexibles, 3632, 3632*f*
rígidos, 3631, 3631*f*
Ureterosigmoidoscopia, 2771
Ureterosigmoidostomía
para derivación urinaria continente, 4156, 4158*f*, 4159*f*
desarrollo tumoral, 2762
en paciente con extrofia, 2368
para reconstrucción de extrofia, 2396
riesgo de proceso maligno ulterior, 2369
Ureterostomía
alta
técnica
del anillo, 2418, 2419*f*
de Sober, 2418, 2419*f*
en asa alta, para válvulas uretrales posteriores, 2418, 2419*f*
intubada, para estrechez ureteral, 544
proximal, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
Ureterotomía
intubada
de Davis, 2186
para estrechez ureteral, 544
para obstrucción de la unión pieloureteral, 525, 526*f*
técnica intubada de Davis, 2186
Ureteroureterostomía
para contusión ureteral, 4073, 4073*f*
para estrechez ureteral, 536, 537*c*, 538*f*
para lesiones
de la porción media del uréter, 4075
del uréter
inferior, 4075
superior, 4074
en los niños, 2737, 2738*f*
en tuberculosis, 827
Uretra, 65
adrenorreceptores, 931, 932*f*
agenesia, con uréteres ectópicos de sistema único bilateral, 2205
anatomía, 902, 903*f*

atresia
diagnóstico, 1984
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
atrofia, después de reparación de extrofia primaria completa, 2404
bulbar, 4259
cáncer. Véase *Cáncer uretral*
cateterismo. Véase *Cateterismo uretral*
corta congénita, 4312
disfunción, e incontinencia, 902
distal, desarrollo
teoría
de crecimiento interno ectodérmico, 2492, 2493*f*
de la diferenciación endodérmica, 2492, 2493*f*
divertículo(s). Véase *Divertículo(s) uretral(es)*
duplicación, 2385, 2385*f*
en hombres, 2426, 2426*f*
dorsal, 2426
manejo, 2426
ventral, 2426, 2426*f*
manejo, 1972
elasticidad, declinación, en mujeres ancianas, 1333
embriología, 1921, 2491
erosión, y falla total, procedimientos de cabestrillo, 1257
esfínteres, 4259
en esquistosomiasis, 839
estenosis del meato, 4272, 4273*f*
en balanitis xerótica obliterante, 4268, 4269*f*
estenosis, en mujeres ancianas, 1333
estrechez. Véase *Estrechez uretral*
estroma, 914
evaluación radiológica, 982
examen ecográfico, 1216
farmacología, 928
fármacos que afectan, 928
fascia de Buck, 4260
femenina, 71
destruida, procedimientos de cabestrillo, 1272
divertículos, 71
ligamentos supsensorios, 71*f*, 72
soporte anatómico, 1122
fosa navicular, 4259
función
durante
llenado/almacenamiento
incompetente, 973
normal, 973
la micción, normal, 973
función de continencia, 966
evaluación, 1260
en mujeres, 915, 916*f*
hemangioma, 4267
hipermovilidad
en ancianos, 1332
manejo, 1341
cirugía de suspensión retropúbica, 1243
y deficiencia del esfínter intrínseco, 1130
tratamiento, 1280, 1288
disfunción miccional, 1129
evaluación, 1133, 1280
fisiopatología, 968
en mujeres, 1125
edad, 1332
presión del punto de pérdida de Valsalva, 990
terapia de inyecciones, 1258
tratamiento, 1138*c*, 1142
hipertónica, en pacientes infectados por HIV, 1027
inervación colinérgica, 923*f*, 928
diferencias por sexo, 933
inervación nitrérgica, 923*f*, 933
diferencias por sexo, 933
inestabilidad
fisiopatología, 968
en mujeres ancianas, 1332
infecciones
localizadoras, 580
recurrentes, y divertículos uretrales, 1316, 1317
en síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 766
ingeniería tisular, 2827, 2828*f*
instrumentación, y enfermedad de Peyronie, 1857
irrigación, 915
lesión(es)
en circuncisión, manejo, 1972
por separación, 4299
evaluación, 4300
manejo posoperatorio, 4306
reparación, 4301, 4305*f*, 4306*f*
longitud. Véase también *Alargamiento de la uretra*
cambios relacionados con la edad, 1328
masculina, 67, 68*f*, 1122
anomalías, 2405
anterior, 75
construcción, 4279
desarrollo, andrógenos, 2405
duplicación, 2426, 2426*f*
embriología, 2405
inervación, 68
longitud
e incontinencia posprostatectomía, 1159
posprostatectomía, y continencia, 1153
pared posterior, 65*f*
presión de cierre, componentes involucrados, 68
prostática, en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312, 2312*f*
prostatomembranosa, 1122
remanente después de cistectomía, 3279
soporte anatómico, 1122
uretrectomía total, 3279, 3280*f*, 3281*f*
membranosa, 4259
morfología, 914
movilidad
evaluación, 1212
medición, 1125
músculos, 903, 914
obstrucción. Véase *Obstrucción uretral*
pendular (peniana), 4259
peniana (pendular), 4259
embriología, 1922, 1924*f*
pérdida tisular, y falla total, procedimientos de cabestrillo, 1257
posterior
fístulas complejas, 4310
obstrucción
después de cirugía de extrofia, 2367
divertículo vesical, 2385
en paciente con extrofia, después de la reconstrucción, 2353
presión abdominal, 1279
prolapso
en la mujer, 2658, 2659*f*
en neonato de sexo femenino, 1973
en la niña, 1996
propiedades viscoelásticas, 904
prostática, 4259
receptores de estrógenos, 1140
reconstrucción
disfunción miccional ulterior, esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
en paciente con extrofia, 2348, 2350*f*, 2353, 2364, 2364*c*
en reparación de fístula uretrovaginal, 1312, 1313*f*, 1314*f*, 1315*f*, 1316*f*
recurrencia del cáncer de vejiga, luego de cistectomía, 4208
en el hombre, 4208
en la mujer, 4210
respuesta al llenado vesical, 966
sección, para prostatectomía radical, retropúbica, 3413, 3414*f*, 3415*f*
secreción
en uretritis
gonocócica, 731
no gonocócica, 734
seudodivertículos, 1317
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2310, 2312, 2312*f*, 2315
manejo quirúrgico, 2320, 2323*f*
sobredilatación, terapéutica, 1105
soporte anatómico, 1122, 1202, 1202*f*
musculofascial, 1122, 1129
soporte, anomalías, disfunción miccional, 1129, 1129*f*
en tirabuzón, 2000
tono, en mujeres, 932
tortuosidad, después de cirugía de extrofia, 2368
traumatismo obstétrico, y divertículos uretrales, 1316
tuberculosis, 815
tutores, 1106
Uretritis
no gonocócica en el hombre, 732*c*, 733
o vaginitis atróficas, e incontinencia, en ancianos, 1329, 1329*c*
Uretrocistoscopia, 125
de divertículo uretral, 1317
equipamiento, 126, 126*f*
en incontinencia posprostatectomía, 1161
indicaciones, 125, 1137
preparación del paciente, 125
técnica, 127
de uréter ectópico, 2202
videouretrocistoscopia, 127, 127*f*
Uretrocistoscopio
flexible, 126*f*, 127
ventajas, 126
rígido, 126, 126*f*
ventajas, 126
Uretrografía retrógrada, 140, 140*f*. Véase también *Cistouretrografía*
en incontinencia posprostatectomía, 1160
en traumatismo ureteral, 4072
Uretroplastia
de placa incidida y tubularizada, en reparación de hipospadias, 2514, 2515*f*, 2520, 2532, 2532*f*
de Thiersch-Duplay, 2513
Uretrotomía interna, 4288, 4290*f*
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2321
Urgencia
miccional
en atrofia multisistémica, 1024
definición, 978
en distrofia simpática refleja, 1028
en encefalomielitis diseminada aguda, 1027
en enfermedad
de Lyme, 1026
de Parkinson, 1023
en niños, con uréter ectópico, 2198-2199
en pacientes infectados por HIV, 1026
en parálisis cerebral, 1022
en paraplejía espástica hereditaria, 1026
con prolapso de los órganos pelvianos, 1208
sensitiva, 987
en síndrome de la médula fijada, 1037
sensitiva, 987
urinaria, causas, 718*c*
Urinoma
drenaje percutáneo, 3666
perirrenal, fetal, aspecto ecográfico, 1950*c*, 1952, 1952*f*
Urispas. Véase *Clorhidrato de flavoxato*
Urobilinógeno, 113
Urocultivo
diagnóstico
en infecciones
pediátricas, 2021, 2022*c*
de las vías urinarias, 2248
en niños, 2009

Urocultivo *(Cont.)*
para reconstrucción de las vías urinarias, 2737
técnicas, 576, 577*f*
Urodinamia
ambulatoria, 1136
monitoreo, 1002
concepto funcional, 965, 965*c*
definición, 982
ocular, 985, 1135
Urofarmacología, 928
aminoácidos inhibitorios, 940
mecanismos
adrenérgicos, 931, 940
colinérgicos, 928
glutamatérgicos, 939
purinérgicos, 930, 941
serotoninérgicos, 941
péptidos opioides, 941
Uroflujometría, 982, 992, 1132
corregida (nomogramas), 994, 994*f*, 995*f*
equipamiento, 992
factores que afectan, 992
en hiperplasia prostática benigna, 1541
preoperatoria, 1467
interpretación de datos, 993
método, 992
errores, 995
gravimétrico, 992
terminología, 996, 997*f*
tiempo hasta el flujo máximo, 993
tirita electrónica, 992
volumen evacuado, 993
y obstrucción alta del flujo, 995
en paciente incontinente, 1134
patrón de flujo intermitente, 993
tiempo de flujo, 993
velocidad
de flujo
máximo (Qmax), 993
factores que afectan, 993, 994*c*
en la predicción de la obstrucción del tracto de salida vesical, 994
promedio (Qave), 993
Urografía. Véase también *Pielografía*
excretora, 132, 982
de cáncer de vejiga, 3013, 3028
de divertículo de los cálices, 2091, 2091*f*
de hidronefrosis, 456*f*
de hipertensión renovascular, 263
indicaciones, 132
de infecciones de las vías urinarias, 582
intraoperatoria, 137
de malacoplaquia, 614, 615*f*
medios de contraste, 133
efectos adversos, 133
tratamiento, 135
en las mujeres embarazadas, 136
en niños, 137
de obstrucción
de la unión pieloureteral, 505, 505*f*
de las vías urinarias, 449
de pielonefritis
aguda, 600
crónica, 603
enfisematosa, 605
de quistes equinocócicos, 616
de reflujo vesicoureteral, 2252, 2253*f*
secuencia de la obtención de placas, 135, 136*f*
de traumatismo
renal, 4065
ureteral, 4072, 4072*f*
de uréter
circuncavo, 2231
ectópico, 2200, 2201*f*
de ureterocele, 2218, 2219*f*
intravenoso
de esquistosomiasis urinaria, 837, 837*f*
de fístula vesicovaginal, 1305, 1306*f*
de hiperplasia prostática benigna, 1471
de litiasis urinaria, 3583, 3586*f*
en niños, 2045
de obstrucción de la unión pieloureteral, 2183*f*
de poliquistosis renal autosómica recesiva, 2121, 2123*f*
de tuberculosis genitourinaria, 817, 818*f*, 819*f*
de pielonefritis xantogranulomatosa, 613
preparación del paciente, 135
por resonancia magnética, 156
retrógrada, en cáncer de vejiga, 3028
RM. 146
TC, 154
Urolitiasis. Véase *Litiasis urinaria*
Urológeno, como agente para terapia de inyecciones, 1291
Urología
perinatal, 1949. Véase también *Feto; Neonato(s)*
práctica, adelantos (direcciones futuras), 949
UroLume, 4289, 4290*f*
Uropatía
congénita
distribución por sexo, 1961
fetal
evaluación posnatal y manejo, 1965
incidencia, 1962
intervenciones, 1962
manejo, 1962
obstructiva, 447. Véase también *Obstrucción ureteral; Obstrucción de la unión pieloureteral*
congénita
efectos sobre la función renal posnatal, 1960
factores de crecimiento, 1959, 1959*c*
fisiopatología, 1958, 2411
presentación clínica, 2407, 2410*f*
versus obstrucción posnatal, 1959
criptorquidia, 2310
descompresión intrauterina, indicaciones, 1963, 1963*c*
diabetes insípida nefrogénica, 2017
por esquistosomas, 844, 844*f*
complicaciones, 846
infección
por *Candida,* 869
en niños, 870
por *Torulopsis glabrata*, 874
intervención fetal, 1962
resultados, 1964
parámetros bioquímicos, 2185
prenatal, distribución por sexo, 1961
Uroplaquinas, 569
del urotelio, 912*f*, 913
Uropontin, como inhibidor de los cristales de oxalato de calcio, 3548
Uroselectividad, de los fármacos, 1054
Urotelio
capa de glucosaminoglucano, 911, 912*f*
células en sombrilla, 912, 912*f*
estructura, 911, 912*f*
funciones, 911, 936
hiperplasia, en esquistomiasis, 840, 842, 842*f*, 843*f*
metaplasia, en esquistosomiasis, 840, 841*f*, 842
permeabilidad, 912
proteínas de uroplaquina, 912*f*, 913
y sensibilidad vesical, 936
transporte iónico, 914
Urotomografía computarizada, 154
Urovive (bolitas implantables), 1292
Urticaria, 778
Urticaria dioica, extracto, para hiperplasia prostática benigna, 1503
Uryx, como agente para terapia de inyecciones, 1291
Uso de tabaco. Véase también *Tabaquismo*
carcinoma de células renales asociado, 2927
como factor de riesgo para el cáncer
de próstata, 3296
de vejiga, 2988, 3019, 3022
Útero, 69, 69*f*
anomalías
en agenesia renal unilateral, 2067
evaluación, 1989
duplicación, 2655, 2655*f*
con extrofia cloacal, 2374
embriología, 1920*f*, 1921, 1922*f*
en esquistosomiasis, 840
examen físico, 103
fibroides, 462, 463*f*
en paciente con extrofia, 2337
prolapso, 462, 1207
en obstrucción de las vías urinarias, 462
en paciente con extrofia, 2337, 2370
soporte de tejido conectivo, 1199, 1201*f*
Utrículo prostático, 66, 1353, 1919, 1920*f*

V

Vacuna(s)
antitumorales, para cáncer de próstata, 3532
contra el cáncer, 369
para infección por HIV-1, 757
síndrome de Guillain-Barré, 1042
para tuberculosis, 828
Vagina, 69*f*, 70, 71*f*, 1873
agenesia. Véase *Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser*
anatomía, 1205
anomalías, evaluación, 1989
atresia, 2648
atrofia
y disfunción sexual, 1888
efecto protector de la actividad sexual, 1888
relacionada con menopausia, 1883
terapia oncológica y, 1884
defensas, en infecciones de las vías urinarias, 574
desarrollo, 2646, 2647*f*
drenaje
de líquidos, poshisterectomía, etiología, 1304
de orina
con fístula vesicovaginal, 1304
persistente, uréter ectópico, 2198
duplicación, con extrofia cloacal, 2374
embriología, 1920*f*, 1921, 1922*f*
en esquistosomiasis, 840
estenosis, después de reparación de fístula vesicovaginal, 1311
examen, en el paciente incontinente, 1133
imperforada, unilateralmente, 2655
lubricación
cambios relacionados
con la edad, 1888
con la menopausia, 1883
masas, con ureterocele, 2208, 2208*f*
en paciente con extrofia, 2337, 2337*f*
prolapso
cirugía, 1222, 1222*c*
después de cirugía de suspensión retropúbica, 1251
rabdomiosarcoma, 2660, 2660*f*
reconstrucción, en extrofia cloacal, 2376
secreción, en infección por *Candida*, 866
sequedad, en esclerosis sistémica, 1884
tabiques transversos, 2647, 2648*f*
tumores
en neonatos, 1987, 1989*c*
en niños, 1997
vestíbulo, 81, 81*f*
Vaginectomía, con cistectomía radical, 3105
Vaginismo
causas, 1887
definición, 1882, 1887
tratamiento, 1894
Vaginitis
atrófica
e incontinencia, 1333
en ancianos, 1329, 1329*c*
relacionada con la menopausia, 1883

Candida, 866
esquistosomiásica, 840
Vaginoplastia
laparoscópica, en niños, 2817
en paciente con extrofia, 2370
para trastornos intersexuales, 2667, 2668*f*, 2669, 2670*f*, 2671, 2672*f*
resultados, 2677
Vaginosis, versus cistitis, 623
Vaina
del recto, 46
corte transversal, 47*f*
de Waldeyer, 63, 63*f*
Valaciclovir, para herpes genital, 741*c*
Valium. Véase *Diazepam*
Valor de atenuación, de la radiación absorbida, 151
Valpin. Véase *Metilbromuro de anisotropina*
Valproato, exposición fetal, hipospadias, 2498*c*
Valrubicina (N-trifluoroacetilo de adriamicina-14-valerato), para cáncer de vejiga, superficial, 3054
Válvula(s)
antirreflujo ileales, en intususcepción, 4128, 4128*f*
por colgajos y principio de Mitronaoff para derivación urinaria continente, 2772
alternativas, 2775, 2776*f*
resultados, 2774
técnica, 2773, 2774*f*
colorrectal, para derivación urinaria continente, 2772
en forma de tetillas, para derivación urinaria de conducto, 2772, 2773*f*
de Guérin, 1922
hidráulicas, para derivación urinaria continente, 2776
ileal hidráulica de Benchekroun, para derivación urinaria continente, 4188
ileocecales
para derivación del conducto urinario, 2775
en intususcepción, 4128, 4128*f*
en ileocecocistoplastia, 2752
intestinales antirreflujo, 4128
en forma de tetilla, 4129, 4129*f*
ileal, con intususcepción, 4128, 4128*f*
ileocecal, con intususcepción, 4128, 4128*f*
en manga de viento (membrana), 2406, 2409*f*, 2410*f*
ureteral(es), 2220, 2220*f*
uretrales
anteriores, 2422, 2423*f*, 2424*f*
posteriores
ablación
endoscópica, 2416, 2417*f*
seguimiento, 2417
técnica, 2416, 2417*f*
de láser, 2416
destrucción transuretral, 2417
diagnóstico prenatal, 1954, 1954*f*, 2411, 2411*f*, 2416, 2418
errores, 1958
diagnóstico, 1984
disfunción vesical, 2415
y fertilidad, 2422
fetal
aspecto ecográfico, 1950*c*, 1951, 1952*f*, 1954, 1954*f*, 2419
evaluación y manejo posnatal, 1965
manejo, 2418
pronóstico, 2422, 2422*c*
y filtración glomerular, 2411
fisiopatología, 2411
y función tubular renal, 2413
hidronefrosis, 2413, 2413*f*, 2414*f*
incidencia, 2407
intervención prenatal, 2421
manejo, 1984, 2411, 2416
prenatal, 2418
reconstrucción temprana de las vías urinarias mayores, 2418
megauréter, 2288
presentación clínica, 2407, 2410*f*, 2411*f*
pronóstico, 2422, 2422*c*
reflujo vesicoureteral, 2244, 2415
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2407
tipo
I, 2406, 2406*f*, 2407*f*, 2408*f*
aspecto radiológico, 2406, 2408*f*
embriología, 2406, 2408*f*
prevalencia, 2406
pronóstico, 2407
II, 2406, 2406*f*
III, 2406, 2406*f*, 2409*f*
prevalencia, 2406
pronóstico, 2407
IV, 2407
ureterostomía, en asa alta, 2418, 2419*f*
vesicostomía, 2418, 2420*f*, 2421*f*
Vamicamida, urofarmacología, 930
Vancomicina
para infecciones de las vías urinarias, 585*c*, 586*c*
reacciones adversas, precauciones y contraindicaciones, 588*c*
Vanilloide(s). Véase también *Capsaicina; Resiniferatoxina (RTX)*
acciones farmacológicas, a nivel del receptor, 937
analgesia, mecanismos, 938
efectos
de la desensibilización, 938
de la excitación, 938
Vapor Tome, 1550
Vaporización
transuretral de la próstata, 1549
diseño de los electrodos, 1550
estudios comparativos, 1551
experiencia clínica, 1550
mecanismo de acción, 1549
resección transuretral de la próstata, 1551
Vardenafil, 1812
Variación antigénica, en genoma viral, 372
Varicocele, 101, 2596
anatomía relacionada, 2596
bilateral, 1650
clínico, 1650
definición, 1650
diagnóstico, 1620, 1637*f*, 1718
efectos
sobre
el crecimiento testicular, 1651
la función testicular, 1651
etiología, 2596
evaluación, 1990, 2598
en filariasis, 851
fisiopatología, 1679, 2596
grados, 1718
incidencia, 1718
infertilidad, 1650
e infertilidad, 1718
en niños
características clínicas, 1995
manejo, 1995
orquialgia, 1732
patología, 2597
presentación clínica, 2598
recurrencia, después de varicocelectomía, 1726
reparación, 1651. Véase *Varicocelectomía*
resección laparoscópica, 1718, 4049
anestesia, 1721
complicaciones, 1725
diagnóstico e indicaciones, 4050
hidrocele ulterior, 1725
inguinal
abordaje microquirúrgico, 1721, 1721*c*, 1722*f*
anestesia, 1721
disección del cordón, 1723, 1723*f*, 1724*f*, 1725*f*
exteriorización del testículo, 1722, 1723*f*
indicaciones, 1721*c*
laparoscópico, 1719*c*, 1720, 4049
diagnóstico e indicaciones, 4050
resultados, 4051
técnica quirúrgica, 4050
lesión de la arteria testicular, 1725
microquirúrgica, indicaciones, 1678
operaciones del escroto, 1719
recurrencia ulterior del varicocele, 1726
resultados, 1726, 1726*f*, 4051
retroperitoneal, 1719, 1719*c*, 1719*f*
subinguinal
abordaje microquirúrgico, 1721, 1721*c*, 1722*f*
anestesia, 1721
disección del cordón, 1723, 1723*f*, 1724*f*, 1725*f*
exteriorización del testículo, 1722, 1723*f*
indicaciones, 1721*c*
técnica(s), 1719, 1719*c*
de oclusión radiográficas, 1719*c*, 1724
quirúrgica, 4050
vasovasostomía, 1697
subclínico, 1650, 1719
diagnóstico, 1620
tamaño, y respuesta a la reparación, 1726, 1726*f*
tratamiento, 2598
ablación, 2598
comparación de las técnicas, 2600, 2600*c*
ligadura
inguinal y ligadura subinguinal, 2600
retroperitoneal y laparoscópica, 2599
oclusión transversa, 2600
venografía, 1620, 1636, 1637*f*
Varón XX, 1647
Vasa recta, concentración y dilución urinaria, 218
Vasculitis
insuficiencia renal crónica, 317*c*, 318
sistémica
afectación renal, 2013
necrosante, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos, 2013
Vasculogénesis, en el desarrollo de la vasculatura renal, 1912
Vasectomía, 1686
análisis ulterior del semen, 1691
anestesia local, 1687, 1687*f*
sin bisturí, 1688, 1688*f*, 1689*f*, 1690*f*
a cabo abierto, 1691
y cáncer de próstata, 1693
y como factor de riesgo para el cáncer de próstata, 3296
complicaciones, 1692
dolor
crónico ulterior, 1731
escrotal ulterior, 1692
efectos
a largo plazo, 1692
sistémicos (postulados), 1692
fracaso, método de oclusión del deferente, 1690
e hiperplasia prostática benigna, 1434
números, 1687
percutánea, 1690
reversión, 1693. Véase también *Vasovasostomía*
técnicas de incisión, convencionales, 1688, 1688*f*
Vasitis nudosa, vasectomía, 1692
Vasoconstrictores
en función sexual masculina, 1748
en hemodinámica renal, 184, 185*f*
Vasografía, 1682, 4240, 4240*f*
con aguja fina, 1686
complicaciones, 1686

Vasografía *(Cont.)*
hallazgos, interpretación, 1683, 1683*f*, 1684*f*, 1685*f*
indicaciones, 1686
en investigación de la infertilidad, 1634, 1635*f*
técnica, 1683, 1683*f*
vesiculografía seminal transrectal combinada, 1686
Vasomax. Véase *Fentolamina*
Vasopresina
y desarrollo renal, 1941
en hemodinámica renal, 187
osmolalidad plasmática, 215, 215*f*, 216*f*
precauciones, en ancianos, 1341
secreción, 1576
y producción nocturna de orina, 2478
Vasos linfáticos
de pelvis, 54, 57*f*
de periné, 78
de retroperitoneo, 10, 15*f*
de riñones, 33, 33*f*
testicular, 1581
de testículos, 12, 15*f*
de uréteres, 38
de vejiga, 64
Vasovasostomía, 1693
abordajes quirúrgicos, 1694
anestesia, 1694
brecha vasal, 1693, 1695, 1695*f*
candidato
brecha vasal, 1693
cicatrices quirúrgicas, 1693
epidídimo, 1693
granuloma espermático, 1693
pruebas de laboratorio, 1693
testículo, 1693
cierre de la herida, 1702
complicaciones, posoperatorias, 1702
cruzada, 1700, 1702*f*
transposición testicular, 1701, 1702*f*
evaluación
preoperatoria, 1693
del seguimiento a largo plazo, 1702
examen físico del candidato, 1693
incisión
escrotal, 1694, 1694*f*
inguinal, 1694
indicaciones, 1696, 1696*c*
líquido vasal, aspecto macroscópico, y hallazgos microscópicos, 1696, 1696*c*
manejo posoperatorio, 1702
método microquirúrgico multiplano con micromarcas, 1698, 1698*f*, 1699*f*, 1700*f*, 1701*f*
obstrucciones vasales múltiples, 1696
postura, 1698, 1698*f*
preparación de los conductos deferentes, 1694, 1695*f*, 1696*f*
técnicas anastomóticas, 1697
en conducto convoluto, 1699, 1702*f*
varicocelectomía, 1697
Vector(es)
definición, 2858*c*
de expresión, definición, 2858*c*
Vejiga, 60
abordajes quirúrgicos, 3086
acomodación, 904
y continencia, 1122
definición, 1122
durante el llenado, 967
adrenorreceptores, 931, 932*f*
aferencia sensitiva, inhibición terapéutica, 1066, 1068*c*
agenesia, 2384
con uréteres ectópicos bilaterales de sistema único, 2205
anatomía, 60, 902, 903*f*
anormalidades
clasificación funcional, 974
incontinencia, 1124, 1124*c*, 1127
artificial
adelantos, 1089
para disfunción miccional neuromuscular, 1089
aspiración suprapúbica, 574, 575*f*
atonía del músculo liso, durante el embarazo, 630, 631*f*
aumentada, hiperactividad, tratamiento farmacológico, 1069
autónoma, 1063
biomecánica, 903
biopsia
en cistitis intersticial, 702
en tuberculosis genitourinaria, 819
calcificada, en esquistosomiasis, 833, 833*f*, 834, 836, 837*f*, 838*f*
cálculos, 3714. Véase *Cálculos vesicales*
después de trasplante renal, 403
luego de cistoplastia de ampliación, 2761
en los niños, endémicos, 3608
cambios, durante el embarazo, 631
cáncer. Véase *Cáncer vesical*
capacidad, 60, 973
anestésica máxima, 986
aumento terapéutico, 1052
cistométrica máxima, 986
después de reparación de uréteres ectópicos, 2205
funcional, 986
máxima, evaluación, diario miccional, 1188
normal, 988
en paciente
con epispadias, después de reparación, 2379, 2384
con extrofia
después de reconstrucción, 2349, 2357, 2363, 2367
y éxito de la reconstrucción del cuello vesical, 2365, 2366
y tratamiento no quirúrgico de la incontinencia, 1185, 1188
compresión manual, en el manejo de la disfunción miccional, 1089
contracción
involuntaria, 967, 978, 987
en la diabetes mellitus, 1041
documentación, 987, 988*f*
en esquizofrenia, 1047
con lesión encefálica, 1021
en paciente con accidente cerebrovascular, 1019, 1020
normal, en la micción, 966
refleja
iniciación, 1090
promoción, 1090
contractilidad
cambios relacionados con la edad, 1329
deterioro, después de la cirugía pelviana, 1039
en la diabetes mellitus, 1041
envejecimiento, 947
fracaso absoluto o relativo, 968
índice, 1001, 1001*f*
inhibición terapéutica, 1052, 1068*c*
tratamiento para aumentar, 1089
contraída, esquistosómica, 840
cuello. Véase *Cuello vesical*
defensas, en infección de las vías urinarias, 574
desarrollo, después de reparación de extrofia vesical, 2338
descompensación
en la hiperplasia prostática benigna, 1449
miógena, tratamiento quirúrgico, 1094
descompresión
intrauterina, indicaciones, 1963, 1963*c*
posoperatoria, 1046
desfuncionalizada, 1050
desnervación, 1073
menos central, 1074
muy central, 1073
parcial transvaginal, 1075
periférica, 1075
perivesical, 1075
dinámica, evaluación, para reconstrucción de las vías urinarias, 2735
disfunción, 2733
función renal, 2734
en incontinencia posprostatectomía, 1152, 1154, 1154*c*, 1155*c*
tratamiento, 1161
neurogénica, videourodinamia, 1005
en niños
y reflujo vesicoureteral, 2243-2244
tratamiento, 2245
posirradiación, 1049
preoperatoria, e incontinencia posprostatectomía, 1155
y reflujo vesicoureteral, 2244, 2245
relacionada con la edad, en varones, 1153
del tracto superior, 2733
con válvulas uretrales posteriores, 2415
displasia, 2385
distensibilidad, 904, 965, 973, 986
cálculo, 986, 1158
definición, 986, 1135
durante
la gestación, 1916
el llenado, 965, 967
elevada, 987
escasa, 986, 1124
causas, 1128, 1129*c*
incontinencia causada, 1128
tratamiento, 1138*c*
luego de la cistoplastia de ampliación, 2757, 2758*f*
normal, 1124, 1159
en el paciente con extrofia, 2337
reducida, en la hiperplasia prostática benigna, 1427
en síndrome de la médula fijada, 1037
divertículo/s
adquiridos, 2385
congénito, 2385
con hiperplasia prostática benigna, 1562
iatrogénicos, 2385
y reflujo vesicoureteral, 2263, 2263*f*
en síndrome de Ehlers-Danlos, 1049
tratamiento laparoscópico, 4057
dolor
durante el llenado, 967, 986
terapia génica, 950, 950*f*
drenaje linfático, 64
duplicación, 2385, 2385*f*
anomalías asociadas, 2384
incompleta, 2385
ecografía, 144, 146, 146*f*
embriología, 1902*f*, 1913, 2386
endometriosis, 461, 1050
tratamiento, 1050
en enfermedad de Lyme, 1026
epitelio
y desarrollo prenatal, 1916, 1917*f*
transicional, 61
esfínter. Véase *Esfínter uretral*
evaluación urodinámica, 1005
espasmo
después de reparación de hipospadias, manejo, 2510
en niños, dolor, 1992
en esquistosomiasis, 833, 833*f*, 837*f*, 838*f*, 839, 840, 841*f*
estroma, propiedades viscoelásticas, 965
estructura, 61, 61*f*
evaluación
en candidatos al trasplante renal, 383
radiológica, 982
urodinámica, 983
examen
ecográfico, 1216
en niños, 2000
físico, 98, 98*f*
extrofia. Véase *Extrofia, vesical (clásica)*
farmacología, 928
fármacos que afectan, 928, 929*c*
femenina, 61, 70*f*

fetal
aspecto ecográfico, 1950*c*, 1951
distensibilidad, 1916
forma, geometría, 905, 905*f*, 906*f*
función(es), 905, 2732
de almacenamiento, 963, 2732
anomalías
después de cirugía pelviana, 1039
fisiopatología, 967
evaluación, 984
insuficiencia, clasificación funcional, 974
mecanismos subyacentes, 965
tratamiento, 968
para facilitar, 1016, 1016*c*, 1052
vías reflejas, 920, 920*c*, 921*f*, 927, 928*f*, 966, 967
biomecánica tisular, 905, 905*f*
evaluación, 1259
micción, 2733
neuromuscular, en el paciente con extrofia, 2337
en paciente con extrofia, 2338
hiperactiva
clasificación de Fall y col., 974
definición, 975
durante el llenado, 967
farmacoterapia, 1054
e incontinencia posprostatectomía, 1152
no inhibida, clasificación de Fall y col., 974
refractaria, tratamiento, 1188
terapia conductual, 1052
tratamiento, 1168
farmacológico, 1173, 1188
contraindicaciones, 1188
multimodalidad, 1187, 1187*f*
neuromodulación, 1180
no quirúrgico, 1187, 1187*f*, 1188
quirúrgico, 1180, 1188
rehabilitación del piso pelviano, 1185
hiperactividad. Véase *Vejiga hiperactiva*
después de cirugía de suspensión retropúbica, 1251
en neovejiga aumentada o intestinal, tratamiento farmacológico, 1069
hipersensibilidad, durante el llenado, 967
hipoplasia, 2384, 2385
inervación, 64
interrupción, 1073
en paciente con extrofia, 2338
parasimpática, 917, 917*f*
periférica, 917, 917*f*, 918*f*
vías
aferentes, 918, 918*c*, 918*f*, 929*c*, 933
eferentes, 918, 918*f*
simpática, 917, 917*f*
somática, 918, 918*f*
inestabilidad. Véase también *Incontinencia, de urgencia*
asintomática, en paciente no neurogénico, 988
después de cirugía de suspensión retropúbica, 1251
mecanismo, 943
modelos, 943
neurogénica, 949
neuroplasticidad, 944, 944*f*, 949
en niños
y reflujo vesicoureteral, 2243-2244
tratamiento, 2245
con prolapso de los órganos pelvianos, 1208
y reflujo vesicoureteral, 2244, 2245
signos y síntomas, 987
inestable
definición, 1158
en niños, 2470
características clínicas, 2471, 2471*f*
etiología, 2470
fisiopatología, 2471
hallazgos urodinámicos, 2471
tratamiento, 2472
infección
por *Candida,* 867
divertículos vesicales, 2386
inflamación
fisiopatología, 946
tratamiento, adelantos (directivas futuras), 947
ingeniería tisular. Véase *Ingeniería tisular, de vejiga*
irrigación, 64, 911
lesión. Véase *Traumatismo, vesical*
llenado, 963
anormalidades
después de cirugía pelviana, 1039
fisiopatología, 967
tratamiento, 968
contracción involuntaria, 967
y función ureteral, 427
función vesical normal, 973
mecánica, 904
músculo liso, 909
en niños, evaluación, 2432, 2433
presión uretral, 966
respuesta, 965
del tracto de salida, 966
tratamiento, 1016, 1016*c*, 1052
vías reflejas, 966
manejo, en la lesión medular, 1086
mecanismos de continencia, desarrollo, 1916, 1917*f*
mioplastia, para facilitar la evacuación vesical, 1094
mucosa
injerto libre
para formación neouretral
en el paciente con extrofia, 2354
en la reparación de hipospadias posterior (proximal), 2526, 2528*f*
para la reparación de hipospadias con reoperación, 2531
en paciente con extrofia, 2337
músculos, 902
liso, 61, 61*f*. Véase también *Músculo liso*
desarrollo, 1916, 1917*f*
propiedades contráctiles, 903
neurógena
atónica, 971
autonómica, 972
tratamiento, 1098, 1099
esfínter artificial, 1296. Véase también *Esfínter artificial*
fláccida, tratamiento, 1099
imágenes, estudio basal, 982
infección por *Candida*, 866
motora, 1037
en niños
disrafismos neuroespinales, 2434
y riesgo de infecciones de las vías urinarias, 2038
no inhibida, 971
refleja, 972
y reflujo vesicoureteral, en niños, 2244, 2245, 2246
sensitiva, 971, 1037
terapia génica, 950, 950*f*
neuropática oculta, 1043, 2465
no neurógena, 1044, 2465
características clínicas, 2466, 2467*f*
diagnóstico urodinámico, 2467
etiología, 2468
y reflujo vesicoureteral, en niños, 2244, 2245, 2245*f*, 2246
tratamiento, 2469, 2470*f*
en niños, 2246
obstrucción
en hiperplasia prostática benigna
fisiopatología, 1427, 1428*c*
medición, 1433
tratamiento con bloqueantes alfaadrenérgicos, 1486
y reflujo vesicoureteral, 2243-2244
paralítica motora, 971
perezosa, 1045
piriforme, 456, 456*f*
causas, 458*c*
placas arenosas, en esquistosomiasis, 833, 840, 843*f*
poliposis, esquistosomiásica, 837*f*, 840, 841*f*
presión. Véase *Presión vesical (Pves)*
de llenado, 903
prolapso
después de cirugía para extrofia, 2367, 2367*f*
y medición de presión de punto de pérdida de Valsalva, 991
propiedades
elásticas, 965
y distensibilidad vesical escasa, 1128
que promueven la continencia, 1122, 1122*c*
viscoelásticas, 904, 908, 965
y distensibilidad vesical escasa, 1128
prueba de enfriamiento con agua fría, 928
rabdomiosarcoma, 2697, 2698*f*
rectosigmoide plegada, en derivación urinaria continente, 4157
cuidados posoperatorios, 4157
procedimiento, 4157, 4160*f*, 4161*f*
reemplazo, ingeniería tisular, 2835, 2835*f*, 2836*f*
regeneración, 2770
resección transuretral. Véase *Resección transuretral*
resonancia magnética, 158, 160, 162*f*
en niños, 2001
respuesta al enfriamiento, 928
en S, 4218
en shock medular, 1029
en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2309, 2311, 2311*f*
manejo quirúrgico, 2320
sobredistensión, terapéutica, 1069
complicaciones, 1069
indicaciones, 1069
soporte de tejido conectivo, 1199, 1201*f*
tamaño
en paciente con extrofia, 2337
relación con tensión de la pared y presión intravesical, 903, 904, 904*f*
tejido fibroelástico, 61
tensión de la pared, 903, 904, 904*f*
tomografía computarizada, 150, 152, 154*f*
tracto de salida. Véase *Tracto de salida*
transección, 1075
traumatismo. Véase *Traumatismo vesical*
trígono, 62*f*, 63, 63*f*
anomalías, en el reflujo vesicoureteral, 2196, 2197
embriología, 2192-2193
en tuberculosis, patología, 813, 814*f*
ulceraciones esquistosomiásicas, 840, 841*f*, 842
vaciamiento, 963. Véase también *Micción*
anormalidades
después de cirugía pelviana, 1039
fisiopatología, 967
evaluación, para reconstrucción de las vías urinarias, 2736
fisiología, 906
fracaso
absoluto o relativo, 968
circunvención, 1107
clasificación funcional, 974
tratamiento, 969
tratamiento para facilitar, 1016, 1016*c*, 1089
vías reflejas, 919, 920*c*, 921, 921*f*, 927, 928*f*
volumen de orina
nomogramas, 994, 994*f*
y velocidad de flujo
máximo (Qmáx) en la uroflujometría, 993, 994
promedio (Qave) en la uroflujometría, 993

Velocidad
  sistólica máxima, en estenosis de la arteria renal, 265
  de transmisión de presión, 992
Vena(s)
  bulbar, 1742*f*, 1743
  bulbouretral, 1742*f*, 1743
  cardinal, 2230, 2231*f*
  cava
    derecha
      bilateral, 2230
      doble, 2230, 2232*f*
      del lado izquierdo, 2230
    embriología, 2230, 2231*f*
    inferior, 8, 14*f*
      afectación por carcinoma de células renales
        infrahepática, nefrectomía radical, 3943, 3945*f*, 3946*f*, 3947*f*
        suprahepática, nefrectomía radical, 3944, 3948*f*, 3949*f*, 3950*f*
      tratamiento, 2957, 2957*f*, 2958*f*
      duplicación, con extrofia cloacal, 2374
    preureteral, 2229
      anatomía, 2229, 2231*f*
      diagnóstico, 2231
      distribución por sexo, 2231
      embriología, 2230, 2231*f*
      incidencia, 2230
      tipo
        I, 2230
        II, 2230
  cavernosa, 77, 77*f*, 1742*f*, 1743
  circunfleja, 77, 77*f*, 1742, 1742*f*
  cremastérica, 80*f*, 81
  crural, 1742*f*, 1743
  dorsal del pene, 53, 55*f*, 76, 76*f*, 77*f*, 1742, 1742*f*, 1743
  emisarias, 77, 1742, 1742*f*
  esplénica, 9
  gonadal, 9, 14*f*
  hepática, 10, 14*f*
  ilíaca, 8, 14*f*
    externa, 1742*f*
    interna, 54, 1742*f*, 1743
  lumbar, 8, 14*f*
  mesentérica, 9
  en obstrucción de las vías urinarias, 467
  obturatrices, 54
  ovárica, tromboflebitis, 467
  peniana, 53, 55*f*, 77, 77*f*
  porta, 9
  pudenda
    externa, 80*f*, 81
    interna, 74, 1742*f*, 1743
  rectal, 74, 74*f*
  renal(es), 9, 14*f*, 27
    anatomía, quirúrgica, 3919, 3919*f*
    y arterias renales, relación, 2088, 2088*f*
    ligadura, en nefrectomía laparoscópica, 4002, 4004*f*
    niveles de renina, hipertensión renovascular, 263
    trombosis, en niños, 1976, 1994
    variantes anatómicas, 28
  sacra, 8, 14*f*
  safena, 1742*f*, 1743
  subcardinal, 2230, 2231*f*
  supracardinal, 2230, 2231*f*
  suprarrenal, 9, 14*f*, 19*f*, 20
  testicular/es, 79, 80*f*
    tromboflebitis, 467
  uterina, 70
  vasal, 81
  vesical, 54, 57*f*
Vendaje(s), en reparación de hipospadias, 2509
Venocavografía inferior, en carcinoma de células renales, 2959
Venografía
  intraoperatoria, para oclusión de varicocele, 1718, 1724
  de varicocele, 1620, 1636, 1637*f*
Verapamilo
  efecto, sobre la función ureteral, 439
  para enfermedad de Peyronie, terapia intralesional, 1861
  urofarmacología, 929*c*, 938
Verruga(s) genital(es), 744, 804*f*
  tratamiento específico según el sitio de ubicación, 745*c*
Vesicocistouretrografía, en esquistosomiasis urinaria, 837
Vesicostomía
  continente, 2777, 2778*f*
    resulados, 2777
    técnica, 2777, 2779*f*
  ileal, en derivación urinaria de conducto, 4136
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2319
  técnica de Blocksom, 2418, 2420*f*, 2421*f*
  para válvulas uretrales posteriores, 2418, 2420*f*, 2421*f*
Vesículas seminales, 69, 1352, 4235
  absceso, en prostatitis, 676
  agenesia, 4241, 4241*f*
  anatomía, 4236
  ausencia, 1624
  cálculos, 3604
  cirugía, 4244
    abordaje transvesical, 4246, 4246*f*
    endoscópica, 4250
      laparoscópica, 4250
      resección transuretral, 4250
    indicaciones, 4244
    técnicas a cielo abierto, 4245
      abordaje
        paravesical, 4247
        retrovesical, 4247, 4248*f*
        transcoccígeo, 4248, 4249*f*
        transperineal, 4245, 4245*f*
  diagnóstico, 4237
    ecografía, 4237, 4238*f*
    examen físico y pruebas de laboratorio, 4237
    resonancia magnética, 4239, 4240*f*
    tomografía computarizada, 4238, 4239*f*
    vasografía, 4240, 4240*f*
  diferencias de especies, 1352
  disección laparoscópica, 4051
    alternativas, 4051
    contraindicaciones, 4051
    indicaciones, 4051
    resultados, 4053
    técnica quirúrgica, 4051, 4052*f*
  ecografía, 144, 147*f*
  embriología, 1352, 1919, 1921*f*, 2193, 2198, 4235
    defectos, 4236
    desarrollo normal, 4235, 4236*f*
  escisión, para prostatectomía radical, retropúbica, 3420, 3421*f*
  en esquistosomiasis, 839
  examen, 1620
  fisiología, 4236
  obstrucción, 4241, 4242*f*
  en paciente con extrofia, 2336
  patología, 4241
    de infección, 4242
    de lesiones congénitas, 4241, 4241*f*, 4242*f*
    de tumores, 4242
  preparación preoperatoria, 4244
  proteínas secretoras, 1401
  quistes, cirugía laparoscópica, 2817
  resonancia magnética, 158
  en síndrome del abdomen en ciruela pasa, 2312
  tomografía computarizada, 150
  tratamiento médico y radiológico, 4250
  tumores, 4242
Vesiculectomía, 4244
Vesiculitis, 4242
  seminal, en prostatitis, 676
Vesiculografía seminal
  combinada con vasografía transrectal, 1686
  en investigación de infertilidad, 1635, 1635*f*
Vestíbulo, 1874
  bulbo, 1874
Veterans Affairs Cooperative Study N° 359, 1496, 1496*f*, 1497*c*, 1498*c*
Vía(es)
  alternativa, de activación del complemento, 339, 339*f*
  clásica, de activación del complemento, 338, 339*f*
  Jak/STAT, en la regulación de la expresión del gen de citocina, 351
  mitocondrial, en apoptosis, 357
  Ras, 350
  del receptor de muerte, en apoptosis, 357, 358*f*
  urinarias
    anomalías congénitas, 595
    en antecedentes del paciente
      síntomas
        de irritación, 90
        obstructivos, 91, 92*c*
    cálculos. Véase *Litiasis urinaria*
    displasia, embriología, 2193
    embriología, 2192
    enfermedad, infección por *Candida*, 866
    evaluación
      preoperatoria, antes de cirugía renal, 3920
      en candidatos al trasplante renal, 383, 383*c*
    imágenes, 131
    infección. Véase *Infecciones de las vías urinarias*
    obstrucción, 298, 447
      cambios anatómicos asociados, 477, 479*f*, 481*c*
      causas extrínsecas, 454
      congénita, respuesta del riñón en desarrollo, 1942
      después de trasplante renal, 403
      diagnóstico, 449
      hallazgos bioquímicos, 449
      manejo, 469
      presentación del paciente, 448
      reparación, para malformaciones de la cloaca, 2678
      signos clínicos, 449
    reconstrucción. Véase *Derivación urinaria; Reconstrucción de las vías urinarias*
    superiores. Véase también *Tracto urinario*
      anomalía(s)
        del ascenso, 2061, 2071
        clasificación, 2061
        duplicación, diagnóstico prenatal, 1958
        con extrofia cloacal, 2374
        de forma y fusión, 2061, 2076
        de número, 2061, 2062
        de rotación, 2061, 2084
        de volumen y estructura, 2061
      cambios anatómicos, con obstrucción ureteral, 477, 479*f*, 481*c*
      descompensación, en hiperplasia prostática benigna, 1449
      deterioro, factores de riesgo, 1134
      evaluación
        radiológica, 982
        en reflujo vesicoureteral, 2252, 2252*f*, 2253*f*
      infección candidiásica, 868
        en niños, 870
      infección, virulencia bacteriana, 2023
        y formación de cicatrices renales, 2257
      patrones de percepción del dolor, 41*f*, 42

Viagra. Véase *Sildenafil, citrato*
Videocistouretroscopia, 127, 127*f*
Videourodinamia, 1003, 1132
aplicaciones clínicas, 1003
en candidato al esfínter artificial, 1297
en deficiencia de esfínter intrínseco, 1280
equipamiento, 1003, 1003*f*, 1004*f*
en espina bífida, 1986
en incontinencia
de esfuerzo, 1215, 1216*f*
tipo III, 1256
posprostatectomía, 1158, 1160, 1160*f*
indicaciones, 1003, 1215
multicanal
indicaciones, 1135
técnica, 1136
en niños, 2434
técnica, 1003, 1004*f*
Vimentina, 1357
Vinblastina
para cáncer de próstata, 3523*c*, 3525, 3526*c*
para tumores de células germinales no seminomatosos, 3178
Vincristina
como inhibidor de la angiogénesis, 2890
para tumor de Wilms, 2709
Vinorelbina, para cáncer de próstata, 3524*c*, 3526*c*
Virus
cáncer relacionado, 2899
de células linfoproliferativas de células T del tipo
1 (HTLV-1), 753
2 (HTLV-2), 753
de Epstein-Barr
cáncer relacionado, 2888
nefritis tubulointersticial aguda, 2016
pruebas antes de trasplante renal, 381
de la hepatitis B, relacionado con cáncer, 2888
herpes simple (HSV)
infección. Véase *Infección por virus herpes*
pruebas antes del trasplante renal, 381
tipos I y II, en úlceras genitales, 740*c*
herpes zoster, disfunción miccional, 1040
infección del pene, 3227
de la inmunodeficiencia humana (HIV)
biología, 751
características, 753, 754*f*
ciclo vital, 752, 752*f*
extracción del semen, 1661
genes, 753, 754*f*
identificación, 753
infección. Véase también *Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)*
clasificación, 761, 761*c*
como contraindicación en el trasplante renal, 381
diagnóstico, 759, 760*f*
epidemiología, 762
espectro clínico y progresión, 760
evitación, educación, 757
evolución hipotética, 756, 757*f*
historia natural, 759, 760
inhibidores
no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 758, 758*c*
nucleósidos de la transcriptasa inversa, 758, 758*c*
de la proteasa, 758, 758*c*
inmunidad celular deficiente, 760
patogenia, 754
compromiso de los órganos linfoideos, 756
papel del linaje monocito-macrófago, 754
producción del virus en las células infectadas, 754
recuento de células T CD4+, 756
replicación, índices de error y determinantes moleculares, 755
respuesta inmune celular, 756
pruebas, 771
conceptos básicos, 771
indicaciones más amplias
argumentos
en contra, 772
a favor, 772
tratamiento antirretroviral, 758, 758*c*
combinado, 759
vacunas contra, 757
orígenes, 753
profilaxis posexposición, 771
tipo
1 (HIV-1), 753
aislados, 755
estrategias antirretrovirales, 756
genoma, 752
replicación, 755
2 (HIV-2), 753
transmisión, 762
en hemofílicos, 764
heterosexual, 763
homosexual, 762
intravenosa, 764
modos no comprobados, 765
ocupacional, 764, 770
en poblaciones carcelarias, 765
por sangre, 762
secreciones del cuello uterino, 770
semen, 769
sexual, 762
factores de riesgo, 763
en trabajadores comerciales del sexo, 765
a través
de transfusión, 764
del trasplante de órganos, 764
de la inmunodeficiencia de los simios, 753
de la leucemia de células T humana, cáncer, 2888
RNA, cáncer relacionado, 2888
como vectores de terapia génica, 2898
Vísceras pelvianas, femeninas, inervación, 1874
Viscoelasticidad
definición, 965
de vejiga, 965
Visita al consultorio, para paciente pediátrico, 1990
Vitamina(s)
A
efectos, sobre la próstata, 1382
y fertilidad masculina, 1656
para prevención del cáncer de vejiga, 3017, 3018, 3049
B6, para prevención del cáncer de vejiga, 3018, 3049
C
y fertilidad masculina, 1656
para prevención del cáncer de vejiga, 3018, 3049
D
efectos, sobre la próstata, 209
metabolismo del calcio y, 3550, 3550*f*, 3555
en reabsorción del calcio renal, 209
dosis altas, para prevención del cáncer de vejiga, 3017
E
como factor de riesgo para cáncer de próstata, 3295
y fertilidad masculina, 1656
para prevención del cáncer
de próstata, 3304
de vejiga, 3018, 3049
tratamiento, para enfermedad de Peyronie, 1861
Vitiligo, de los genitales masculinos, 791, 801*f*
Volumen
evacuado, y velocidad de flujo máximo (Qmax) en la uroflujometría, 994
líquido extracelular
en excreción renal de uratos, 212
en reabsorción renal de calcio, 210
prostático total, en hiperplasia prostática benigna, 1432, 1432*f*
urinario, excesivo, incontinencia causada por, en ancianos, 1331
de zona transicional, en hiperplasia prostática benigna, 1432, 1432*f*
Vómitos, en obstrucción de la unión pieloureteral, 2183
Vulva, 1874
mucormicosis, 879
Vulvodinia, 1887
y cistitis intersticial, 690*f*, 691
prevalencia, 1887
Vulvoplastia, en el paciente con extrofia, 2370
Vulvovaginitis, por *Candida*, 866

W

Warfarina
interacciones con azoles, 889*c*
priapismo, 1762*c*
WAY 100635, urofarmacología, 941
WNT-11, en desarrollo renal, 1910*f*, 1911, 1911*c*, 1912, 2106
WNT-4, en desarrollo renal, 1910*f*, 1911, 1912, 2104, 2106, 2107, 2107*f*, 2108*c*
Wuchereria bancrofti. Véase *Filariasis*
biología, 848, 849*f*
ciclo vital, 848, 849*f*
distribución, 848

X

Xanax. Véase *Alprazolam*
Xantogranulomas, juveniles, 2558

Y

Yeso pelvipédico, para inmovilización posoperatoria, con reparación de extrofia primaria completa, 2398, 2398*f*
Yohimbina
para disfunción eréctil, 1809
transdérmica, para disfunción eréctil, 1814
urofarmacología, 940

Z

Zanoterona, para hiperplasia prostática benigna, 1494
dosificación y administración, 1489*c*
mecanismo de acción, 1489*c*, 1494
Zatosetrona, urofarmacología, 941
ZD6169, 1062
urofarmacología, 939
Zigomicosis, 878
Zona
fasciculada, 19
reticular, 19